



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월29일

(11) 등록번호 10-2700777

(24) 등록일자 2024년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01) A61K 33/24 (2019.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61K 31/555 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7008545

(22) 출원일자(국제) 2016년09월16일

심사청구일자 2021년09월13일

(85) 번역문제출일자 2018년03월26일

(65) 공개번호 10-2018-0053319

(43) 공개일자 2018년05월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/052231

(87) 국제공개번호 WO 2017/049149

국제공개일자 2017년03월23일

(30) 우선권주장

62/220,028 2015년09월17일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20120009181 A1

US20090232810 A1

WO2015054400 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이뮤노젠 아이엔씨

미국 02451-1477 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830

(72) 발명자

폰테 호세

미국 02188 매사추세츠주 웨이마우스 코티지 레인 83

핀카스 얀

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 플레전트 스트리트 397

루이스-소토 호드리고 알

미국 02118 매사추세츠주 보스턴 세인트 조지 스트리트 1 아파트먼트 4에이

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 77 항

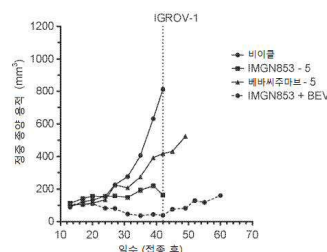
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 항-FOLR1 면역접합체를 포함하는 치료제 조합

(57) 요약

FOLR1에 결합하는 면역접합체 (가령, IMG853)와 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 치료요법적 조합이 제공된다. 림프관 침윤 및/또는 감소된 독성을 갖는 암, 예를 들어, 난소 암을 치료하기 위한 병용 투여하는 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도4



치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
IMG853	5 mg/kg 1X	20	0/4	활성
베바씨주마브	5 mg/kg 1X	51	0/4	비활성
조합	5 mg/kg + 5 mg/kg	5	3/6	매우 활성

(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)
A61K 33/24 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(30) 우선권주장

62/242,669 2015년10월16일 미국(US)
 62/250,756 2015년11월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

(a) 면역접합체는 (i) 서열 번호:9 또는 19 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, 서열 번호:10 또는 11 의 VH CDR2 서열, 및 서열 번호:12 의 VH CDR3 서열, 그리고 서열 번호:6 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, 서열 번호:7 의 VL CDR2 서열, 및 서열 번호:8 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 그리고 (ii) 메이탄시노이드를 포함하며, 메이탄시노이드는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 술포-SPDB에 의해 연결되고,

(b) 조성물은 (i) GYTFTNYGMN 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, WINTYTGEPTYAADFKR 의 VH CDR2 서열, 및 YPHYYGSSHWYFDV 의 VH CDR3 서열, 그리고 SASQDISNYLN 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, FTSSLHS 의 VL CDR2 서열, 및 QQYSTVPWT 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (ii) 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥사리플라틴으로부터 선택되는 백금-계열 물질, (iii) 독소루비신, 또는 이들의 조합과 함께 투여되는,

조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 조성물은 상기 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 병용 투여되는, 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 베바씨주마브는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 조성물은 상기 백금-계열 물질과 함께 투여되는, 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 백금-계열 물질은 카르보플라틴인, 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 면역접합체는 상기 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 상기 백금-계열 물질과 함께 투여되는, 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 베바씨주마브는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 16

제 14 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 17

제 14 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 18

제 13 항에 있어서, 백금-계열 물질은 카르보플라틴인, 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 21

제 19 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 조성물은 독소루비신과 병용 투여되는, 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 독소루비신은 폐길화된 독소루비신, 리포솜성 독소루비신 또는 폐길화된 리포솜성 독소루비신 (PLD)인, 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 조성물은 상기 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 독소루비신과 병용 투여되는, 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브이고, 독소루비신은 폐길화된 독소루비신, 리포좀성 독소루비신 또는 폐길화된 리포좀성 독소루비신 (PLD)인, 조성물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 메이탄시노이드는 DM4인, 조성물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, FOLR1에 결합하는 면역접합체는 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 와 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 메이탄시노이드는 DM4 인, 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 면역접합체의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 항체인, 조성물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역접합체는 (i) American Type Culture Collection (ATCC) 에 PTA-10772 로 기탁된 플라스미드에 의해 인코딩되는 중쇄의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) ATCC에 PTA-10774 로 기탁된 플라스미드에 의해 인코딩되는 경쇄의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 메이탄시노이드는 DM4인, 조성물.

청구항 30

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역접합체는 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 32

제 27 항에 있어서, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 33

제 29 항에 있어서, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 35

제 27 항에 있어서, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 36

제 29 항에 있어서, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 37

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB 에 의해 연결되고, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 GYTFTNYGMN 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, WINTYTGEPTYAADFKR 의 VH CDR2 서열, 및 YPHYYGSSHWYFDV 의 VH CDR3 서열, 그리고 SASQDISNYLN 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, FTSSLHS 의 VL CDR2 서열, 및 QQYSTVPWT 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항-VEGF 항체와 병용으로 투여되고, 항-VEGF 항체는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 39

제 37 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 40

제 37 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 41

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB 에 의해 연결되고, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 GYTFTNYGMN 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, WINTYTGEPTYAADFKR 의 VH CDR2 서열, 및 YPHYYGSSHWYFDV 의 VH CDR3 서열, 그리고 SASQDISNYLN 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, FTSSLHS 의 VL CDR2 서열, 및 QQYSTVPWT 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항-VEGF 항체와 병용으로 투여되고, 항-VEGF 항체는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 42

제 41 항에 있어서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 43

제 41 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 44

제 41 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 45

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB 에 의해 연결되고, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 카르보플라틴과 병용으로 투여되고, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 47

제 45 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 48

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB 에 의해 연결되고, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 카르보플라틴과 병용으로 투여되고, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 49

제 48 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 50

제 48 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 51

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB에 의해 연결되고, 면역접합체는 6 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 GYTFTNYGMN 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, WINTYTGEPTYAADFQR 의 VH CDR2 서열, 및 YPHYYGSSHWYFDV 의 VH CDR3 서열, 그리고 SASQDISNYLN 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, FTSSLHS 의 VL CDR2 서열, 및 QQYSTVPWT 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항-VEGF 항체 및 카르보플라틴과 병용으로 투여되고, 항-VEGF 항체는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되고, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 53

제 51 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 54

제 51 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 55

제 52 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 56

제 52 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

물.

청구항 57

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 엽산염 수용체 1 (FOLR1)에 결합하는 면역접합체를 포함하는 조성물로서,

면역접합체는 (i) 서열 번호:3 의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호:5 의 서열을 포함하는 VL 을 포함하는 IgG1 항체 및 (ii) DM4 를 포함하며, DM4 는 항체에 술포-SPDB 에 의해 연결되고, 면역접합체는 5 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량으로 3 주마다 1 회 정맥 내로 투여되고, 면역접합체는 GYFTNYGMN 의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, WINTYTGEPTYAADFKR 의 VH CDR2 서열, 및 YPHYYGSSHWYFDV 의 VH CDR3 서열, 그리고 SASQDISNYLN 의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, FTSSLHS 의 VL CDR2 서열, 및 QQYSTVPWT 의 VL CDR3 서열을 포함하는 항-VEGF 항체 및 카르보플라틴과 병용으로 투여되고, 항-VEGF 항체는 15 mg/kg 의 투여량으로 3 주마다 1 회 투여되고, 카르보플라틴은 3 주마다 1 회 투여되는, 조성물.

청구항 58

제 57 항에 있어서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브인, 조성물.

청구항 59

제 57 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받았던 것인, 조성물.

청구항 60

제 57 항에 있어서, 암은 베바씨주마브로 이전에 치료받지 않았던 것인, 조성물.

청구항 61

제 59 항에 있어서, 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 62

제 59 항에 있어서, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 곡선하 면적 (AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여되는, 조성물.

청구항 63

제 37 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역접합체는 (i) American Type Culture Collection (ATCC)에 PTA-10772 로 기탁된 플라스미드에 의해 인코딩되는 중쇄의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) ATCC에 PTA-10774 로 기탁된 플라스미드에 의해 인코딩되는 경쇄의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-FOLR1 항체를 포함하는, 조성물.

청구항 64

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 난소, 복강, 나팔관, 자궁내막, 또는 폐 암인, 조성물.

청구항 65

제 37 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 난소 암, 복막 암 또는 나팔관 암인, 조성물.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 암은 백금 저항성 상피 난소, 복막 또는 나팔관 암인, 조성물.

청구항 67

제 66 항에 있어서, 암은 FOLR1 을 발현시키고, FOLR1 발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정되는, 조성물.

청구항 68

제 67 항에 있어서, 암으로부터 획득된 시료 안의 세포의 최소한 25% 는 최소한 2 의 면역조직화학 (IHC) 스코어를 갖는, 조성물.

청구항 69

제 67 항에 있어서, 암으로부터 획득된 시료 안의 세포의 최소한 50% 는 최소한 2 의 면역조직화학 (IHC) 스코어를 갖는, 조성물.

청구항 70

제 67 항에 있어서, 암으로부터 획득된 시료 안의 세포의 최소한 75% 는 최소한 2 의 면역조직화학 (IHC) 스코어를 갖는, 조성물.

청구항 71

제 67 항에 있어서, 암은 재발성인, 조성물.

청구항 72

제 67 항에 있어서, 조성물은 스테로이드와 함께 투여되는, 조성물.

청구항 73

제 72 항에 있어서, 스테로이드는 텍사메타손인, 조성물.

청구항 74

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 일차 백금 불응성인, 조성물.

청구항 75

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 백금 저항성인, 조성물.

청구항 76

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 백금 민감성인, 조성물.

청구항 77

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 일선, 차선, 차차선, 4 차선 또는 5 차선 요법인, 조성물.

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2015년 9월 17일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/220,028; 2015년 10월 16일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/242,669; 그리고 2015년 11월 4일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/250,756에 대해 우선권을 주장하며, 이들 출원은 이들 전문이 여기에 참고자료로 편입된다.

[0003] EFS-Web을 통하여 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 언급

[0004] 전자적으로 제출된 서열 목록 내용 (이름: 2921_077PC03_SL.txt, 크기: 19,451 바이트, 그리고 만들어진 날짜: 2016년 9월 13일)은 이들 전문이 여기에 참고자료로 편입된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명의 분야는 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과 항-FOLR1 면역접합체의 조합, 뿐만 아니라 암, 가령, 난소암 치료에 상기 조합의 용도에 일반적으로 관계한다.

배경 기술

[0007] 배경

[0008] 암은 선진국의 주요 사망 원인 중 하나다. 미국에서만 백만 명이 넘는 사람들이 암으로 진단받고, 매년 500,000 명이 사망한다. 전반적으로, 3 명 중 1 명 이상에게서 일생 동안 암이 발생하는 것으로 추산된다.

[0009] 엽산염 수용체-알파 (FR α), 또는 엽산염 결합 단백질로도 알려져 있는 엽산염 수용체 1 (FOLR1)은 엽산 및 환원된 엽산 유도체들에 대하여 강력한 결합 친화성을 갖는 글리코실포스파티딜이노시톨 (GPI)-고정된 당단백질이다 (Leung et al., *Clin. Biochem.* 46:1462-1468 (2013) 참고). FOLR1은 생리학적 엽산염, 5-메틸테트라하드로 폴레이트를 세포 내부로의 전달을 중개한다. 정상 조직에서 FOLR1의 발현은 신장 근위요세관, 폐의 폐포 세포, 방광, 고환, 맥락열기(choroid plexus), 그리고 갑상선에서 상피 세포의 정단막으로 한정된다(Weitman S D, et al., *Cancer Res.* 52:3396-3401 (1992); Antony A C, *Ann. Rev. Nutr.* 16:501-521 (1996); Kalli K R, et al., *Gynecol. Oncol.* 108:619-626 (2008)). FOLR1은 난소, 자궁, 유방, 자궁내막, 췌장, 신장, 폐, 결장직장, 및 뇌 종양을 비롯한 상피-유도된 종양들에서 과다발현된다. FOLR1의 이러한 발현 패턴은 FOLR1을 FOLR1-지향된 암 요법의 바람직한 표적으로 만든다.

[0010] 혈관 투과 인자 (VPF)로도 알려져 있는 혈관 내피 성장 인자-A (VEGF)는 원형(prototype) 구성요소이며, VEGF 패밀리의 단백질의 혈관신생의 주요 조절물질이다 (Hoeben et al., *Pharmacol. Rev.* 56:549-580 (2004); Ferrara

et al., *Nat. Med.* 9:669-676 (2003)). 혈관신생은 기존 혈관계에서 새로운 혈관이 형성되는 과정으로써, 적어도 상처 치유, 장기 재생 및 여성 생식 기관에 중요하다 (Hoeben et al., *supra*; Ferrara et al., *supra*). 혈관신생은 또한 종양 발생, 성장 및 전이를 포함하는 여러 병리학적 과정에서 중요하다(Hoeben et al., *supra*; Ferrara et al., *supra*). VEGF는 정상적인 폐, 신장, 심장, 부신, 간, 비장 및 위 점막 조직에서 고도로 발현되고, 그리고 많은 인간 종양에서 고도로 발현되는 전혈관신생(proangiogenic) 인자이다(Hoeben et al., *supra*). 종양 및 전혈관신생 기능에서 이의 상승 또는 오발현(misexpression)은 VEGF를 암 치료법의 바람직한 표적이 되게 한다.

[0011] 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin)은 백금 유사체 및 알킬화 화학치료요법적 물질로써, 수십 년간 다양한 고형 종양 치료를 위하여 단독으로 또는 다른 물질들과 조합하여 이용되어 왔었다(Lokich et al., *Annals. Of Oncology* 9:13-21 (1998)). 카르보플라틴은 시스플라틴에 비교하여 위장관 영향은 감소한 것으로 보고되었다(Lokich et al.). 그러나, 카르보플라틴은 골수 억제의 부작용을 일으킨다(Lokich et al.). 따라서, 시스플라틴과 카르보플라틴을 사용한 치료 효능 및 내약성이 개선될 필요가 있다.

[0012] 안트라사이클린 항생제 화학요법 물질인 독소루비신은 다양한 암 치료를 위하여 단독으로 또는 다른 화학치료요법적 물질, 이를 테면, 파클리탁셀 (TAXOL®로 지칭되는 유사분열 억제하는 화학치료요법적 물질 (Bristol Myers Squibb), Gehl et al., *Annals of Oncology*, 7:687-639 (1996) 또한 참고)과 병용하여 또한 이용되었다. 암 치료제로서의 독소루비신의 유용성은 독성, 특히 독소루비신의 심장 독성으로 인하여 제한적이다(Tacar et al., *J. of Pharmacy & Pharmacology*, 65: 157-170 (2013) 참고). 따라서, 독소루비신을 사용한 치료 효능 및 내약성 또한 개선될 필요가 있다. 독소루비신의 염산염 (HCL) 염의 리포솜-캡슐화된 형태도 개발되었다. 독소루비신 HCL의 리포솜 전달은 종양 내로의 약물 침투를 개선하고, 약물 제거를 감소시키고, 이로 인하여 치료 약물 효과의 지속 기간을 증가시킨다. 독소루비신의 리포솜 제제는 독성, 특히 안트라사이클린 항암 약물들에서 흔히 볼 수 있는 심장 영향을 또한 조절한다.

[0013] 미국 식약청 (FDA)은 카르보플라틴 및 파클리탁셀과 함께, 베바씨주마브 (항-VEGF 항체, AVASTIN® (GENENTECH, INC.)로 지칭됨)의 조합을 진행성, 재발성 비-소세포 폐암(NSCLC)의 일선 치료제(first-line treatment)로 승인하였다 (Cohen et al., *Oncologist* 12:713-718 (2007) 참고). 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합 (CP 요법)은 NSCLC의 기존 일선 치료제였다 (Sandler et al., *N. Engl. J. of Medicine* 355:2542-2550 (2006)). 그러나, 베바씨주마브를 CP 요법에 추가하면 환자의 생존은 증가시켰지만, 이러한 삼중 조합 치료 (BV/CP) 요법은 치료-관련 사망을 증가시키고, 비혈액성 및 혈액성 부작용 발생률을 증가시켰다(Cohen et al., *supra*, 표 4-5). 더욱 최근에, 베바씨주마브는 자궁 경부암, 백금-저항성 재발성 상피성 난소 암, 나팔관 암 및 원발성 복막 암 치료를 위한 화학요법적 치료제와 함께 승인되었다.

[0014] 암 치료를 위하여, FOLR1을 발현하는 종양 세포를 표적으로 하는 병용 요법(combination therapies)과 같은, 보다 효과적인 치료법에 대한 의학적 요구는 여전히 남아있다.

[0015] 발명의 간단한 요약

[0016] 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 조합이 본 명세서에서 제시된다. 이러한 조합을 이용하여 암 환자를 치료하는 방법들이 또한 본 명세서에서 제시된다. 하기에서 더욱 상세하게 기술하겠지만, 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과 조합하여 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 사용으로 종양에 대하여 상승 효과를 야기할 수 있다. 예를 들면, 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신은 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 효과를 강화시킬 수 있거나, 및/또는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 효과를 강화시킬 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과의 조합을 이용함으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및/또는 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 더 적은 분량의, 및/또는 덜 빈번하게 투여하면서도 이들 효과의 합을 취득할 수 있다. 더욱이, 상기 조합은 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 단독, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 단독, 및/또는 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 또는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)보다 더 많은 독성을 만들지 않는다.

[0017] 한 예로써, 암 환자를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 FOLR1에 결합하는 면역접합체를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 면역접합체는 서열 번호:9의 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR)1 서열, 서열 번호:10의 VH CDR2 서열, 및 서열 번호:12의 VH CDR3 서열, 그리고 서열 번호:6의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, 서열 번호:7의 VL CDR2 서열, 및 서열 번호:8의 VL CDR3 서열이 포함된 항체 또는 이의 항원-결합 단편,

그리고 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합을 포함한다.

- [0018] 한 예로써, 암 환자를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 FOLR1에 결합하는 면역접합체를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 면역접합체는 서열 번호:19의 VH CDR1 서열, 서열 번호:11의 VH CDR2 서열, 및 서열 번호:12의 VH CDR3 서열, 그리고 서열 번호:6의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1 서열, 서열 번호:7의 VL CDR2 서열, 및 서열 번호:8의 VL CDR3 서열이 포함된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 그리고 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0019] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)과 조합하여 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 백금-계열 물질과 조합하여 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체는 독소루비신과 조합하여 투여된다.
- [0020] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 항-VEGF 물질 및 백금-계열 물질과 조합하여 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 항-VEGF 물질 및 독소루비신과 조합하여 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 백금-계열 물질 및 독소루비신과 조합하여 투여된다.
- [0021] 한 예로써, 상기 FOLR1에 결합하는 면역접합체는 서열 번호:3의 서열이 포함된 VH와 서열 번호:5의 서열이 포함된 VL을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 한 예로써, 항체 또는 항원-결합 단편은 huMov19이다.
- [0022] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 세포독소(cytotoxin)를 포함하며, 이때 상기 세포독소는 메이탄시노이드(maytansinoid)이다. 한 예로써, 상기 메이탄시노이드는 DM4이다.
- [0023] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 링커(linker)를 포함하며, 이때 상기 링커는 술폰-SPDB이다.
- [0024] 한 예로써, 상기 면역접합체는 IMGN853이다.
- [0025] 한 예로써, 상기 투여는 일선 요법이다. 한 예로써, 상기 투여는 차선(second-line) 요법이다. 한 예로써, 상기 투여는 차차선(third-line) 요법이다.
- [0026] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 정맥내로, 또는 복강내로 투여된다.
- [0027] 한 예로써, 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합들과 함께 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)의 투여는 상승 효과를 일으킨다.
- [0028] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질의 투여로 상기 면역접합체 단독, 또는 항-VEGF 물질 단독 투여할 때보다 더 많은 독성이 야기되지 않는다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 백금-계열 물질의 투여로 상기 면역접합체 단독, 또는 백금-계열 물질 투여할 때보다 더 많은 독성이 야기되지 않는다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 독소루비신의 투여로 상기 면역접합체 단독, 또는 독소루비신 단독 투여 때보다 더 많은 독성이 야기되지 않는다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질, 및 백금-계열 물질의 투여로 탁술, 항-VEGF 물질, 또는 백금-계열 물질의 투여할 때보다 더 많은 독성이 야기되지 않고, 이때 백금-계열 물질은 카르보플라틴 또는 시스플라틴이다.
- [0029] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 3 주마다 1 회, 또는 4 주마다 1 회 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 약 4 mg/kg 조정된 이상적인 체중 (AIBW)의 투여량, 약 5 mg/kg AIBW의 투여량, 또는 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0030] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 매주 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 약 1.1 mg/kg AIBW, 약 1.8 mg/kg AIBW, 약 2.0 mg/kg AIBW, 또는 약 2.5 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0031] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 2주에 한번 투여된다. 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 약 2.0 mg/kg AIBW, 약 2.5 mg/kg AIBW, 약 3.0 mg/kg AIBW, 약 3.5 mg/kg AIBW, 또는 약 4.0 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0032] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 VEGF 또는 VEGF 수용체에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 한 예로써, VEGF에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브이다. 한 예로써, VEGF에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브와 매우 유사하고, 그리고 베바씨주마브 (가령, ABP 215 (Amgen), BCD-021 (Biocad))와 비교하였을 때 안전성 및 효과에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없다.

- [0033] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 한 예로써, 상기 티로신 키나제 억제제는 세디라니브(cediranib), 파조파니브(pazopanib), 아씨티니브(axitinib), 바타라니브(vatalanib), 세마사니브(semaxanib), 수니티니브(sunitinib), 소라페니브(sorafenib), 라무씨루마브(ramucirumab), 그리고 아플리베레셉트(aflibercept)로 구성된 군에서 선택된다.
- [0034] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 가용성 VEGF 수용체를 포함한다. 한 예로써, 상기 가용성 VEGF 수용체는 VEGF-TRAP이다.
- [0035] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 3 주마다 1 회, 또는 2 주마다 1 회 투여된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0036] 한 예로써, 상기 베바씨주마브는 15 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 상기 베바씨주마브는 10 mg/kg의 투여량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0037] 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이다. 한 예로써, 상기 카르보플라틴은 3주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 상기 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분, 5 mg/ml 분, 6 mg/ml 분, 또는 7 mg/ml 분의 곡선하 면적(AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여된다.
- [0038] 한 예로써, 백금-계열 물질은 시스플라틴이다. 한 예로써, 시스플라틴은 3 주마다 1 회, 또는 4 주마다 1 회 투여된다. 한 예로써, 상기 시스플라틴은 약 50 -70 mg/m², 약 75-100 mg/m², 또는 약 100 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [0039] 한 예로써, 독소루비신은 폐길화된(pegylated) 독소루비신, 리포솜성 독소루비신, 또는 폐길화된 리포솜성 독소루비신이다. 한 예로써, 독소루비신은 4주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 독소루비신은 30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m², 또는 50 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [0040] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 15 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 15 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 15 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.
- [0041] 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 10 mg/kg의 투여량으로 2주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 10 mg/kg의 투여량으로 2주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 베바씨주마브이고, 상기 베바씨주마브는 10 mg/kg의 투여량으로 2주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0042] 한 예로써, 카르보플라틴은 베바씨주마브와 상기 면역접합체 (가령, IMG853)와 함께 투여된다. 한 예로써, 카르보플라틴은 3주마다 1회 투여된다. 한 예로써, 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분, 5 mg/ml 분, 6 mg/ml 분, 또는 7 mg/ml 분 곡선하 면적(AUC)을 얻기 위한 투여량으로 투여된다.
- [0043] 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이고, 상기 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 AUC를 획득하기 위하여 3 주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.
- [0044] 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이고, 상기 카르보플라틴은 4 mg/ml · 분의 AUC를 획득하기 위하여 3 주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.
- [0045] 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이고, 상기 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 AUC를 획득하기 위하여 3 주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.
- [0046] 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이고, 상기 카르보플라틴은 5 mg/ml · 분의 AUC를 획득하기 위하여 3 주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMG853)는 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.
- [0047] 한 예로써, 독소루비신은 폐길화된 리포솜성 독소루비신 (PLD)이며, 상기 PLD는 약 30 mg/m²의 투여량으로 4주

마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다.

- [0048] 한 예로써, 독소루비신은 PLD이며, 상기 PLD는 약 30 mg/m²의 투여량으로 4주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0049] 한 예로써, 독소루비신은 PLD이며, 상기 PLD는 약 40 mg/m²의 투여량으로 4주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0050] 한 예로써, 독소루비신은 PLD이며, 상기 PLD는 약 40 mg/m²의 투여량으로 4주마다 1회 투여되고, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)는 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0051] 한 예로써, 상기 암은 난소, 복강, 나팔관, 자궁내막, 또는 폐 암이다.
- [0052] 한 예로써, 상기 암은 난소 암이다. 한 예로써, 상기 난소 암은 상피 난소 암이다. 한 예로써, 상기 난소 암은 백금 저항성(resistant), 재발된(relapsed), 또는 불응성(refractory)이다.
- [0053] 한 예로써, 상기 암은 백금 불응성이다. 한 예로써, 상기 암은 일차(primary) 백금 불응성이다. 한 예로써, 상기 암은 백금 민감성(sensitive)이다.
- [0054] 한 예로써, 상기 암은 백금-저항성 재발성 상피 난소, 나팔관 튜브, 또는 원발성 복막 암이다.
- [0055] 한 예로써, 상기 암은 난소 암이며, 상기 투여는 CA125의 감소를 초래한다. 한 예로써, 상기 복막암은 원발성 복막암이다. 한 예로써, 상기 자궁내막 암은 장액성(serous) 자궁내막 암이다. 한 예로써, 상기 폐 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 선암종, 및 기관지폐포 암종으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0056] 한 예로써, 상기 암은 베바쿠지마브(bevacuzimab)로 이미 치료를 받았다. 한 예로써, 상기 암은 베바쿠지마브로 기존에 치료를 받지 않았다(가령, 상기 환자는 "베바쿠지마브 무경험(naive)"이다).
- [0057] 한 예로써, 상기 암은 전이성 또는 진행형이다.
- [0058] 한 예로써, 상기 암은 FOLR1을 발현한다. 한 예로써, 상기 FOLR1 발현은 면역조직화학 (IHC)으로 측정된다. 한 예로써, 상기 IHC는 최소한 1 헤테로(hetero), 최소한 1 호모(homo), 최소한 2 헤테로, 최소한 2 호모, 또는 최소한 3 헤테로의 착색 스코어(staining score)를 갖는다. 한 예로써, 상기 환자로부터 획득된 시료 안에 세포의 최소한 25%, 최소한 33%, 최소한 50%, 최소한 66%, 또는 최소한 75%는 최소한 2 (중도)의 IHC 착색 스코어를 갖는다. 한 예로써, 최소한 25%, 최소한 33%, 최소한 50%, 최소한 66%, 또는 최소한 75%의 상기 환자로부터 획득된 시료 안에 세포의 IHC 착색 스코어는 최소한 3이다.
- [0059] 한 예로써, 상기 방법은 스테로이드를 상기 환자에게 투여하는 것을 더 포함한다. 한 예로써, 상기 스테로이드는 텍사메타손이다. 한 예로써, 스테로이드는 점안약으로 투여된다. 한 예로써, 상기 점안약은 무-보존제, 유효성 점안약이다.
- [0060] 한 예로써, 상기 면역접합체 (가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합은 별도의 약학 조성물로 투여된다.
- [0061] 본 명세서는 또한 키트를 제공한다. 한 예로써, 키트는 FOLR1에 결합하는 면역접합체 및 그리고 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 또는 독소루비신, 그리고 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 또는 독소루비신과 함께 상기 면역접합체를 투여하는 지침을 포함하며, 이때 상기 면역접합체는 서열 번호:9의 VH CDR1 서열, 서열 번호:10의 VH CDR2 서열, 및 서열 번호:12의 VH CDR3 서열, 그리고 서열 번호:6의 VL CDR1 서열, 서열 번호:7의 VL CDR2 서열, 및 서열 번호:8의 VL CDR3 서열이 포함된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 항-VEGF 항체다. 한 예로써, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 티로신 키나제 억제제다. 한 예로써, 상기 티로신 키나제 억제제는 세디라니브(cediranib), 파조파니브(pazopanib), 아씨티니브(axitinib), 바타라니브(vatalanib), 세마사니브(semaxanib), 수니티니브(sunitinib), 소라페니브(sorafenib), 라무씨루마브(ramucirumab), 그리고 아플리베레셉트(aflibercept)로 구성된 군에서 선택된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 가용성 VEGF 수용체다. 한 예로써, 상기 가용성 VEGF 수용체는 VEGF-TRAP이다. 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴 또는 시스플라틴이다. 한 예로써, 독소루비신은 폐결화된 리포솜성 독소루비신이다. 한 예로써, 상기 면역접합체는 IMGN853이다.
- [0062] 암에 걸린 인간 개체에게 지시하는 방법이 본원에서 제공된다. 한 예로써, 상기 방법은 FOLR1에 결합하는 면역

접합체 (가령, IMGN853) 그리고 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합을 이용한 암 치료를 제공받기 위한 지침을 제공하는 것을 포함한다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 항-VEGF 항체다. 한 예로써, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 티로신 키나제 억제제다. 한 예로써, 상기 티로신 키나제 억제제는 세디라니브(cediranib), 파조파니브(pazopanib), 아씨티니브(axitinib), 바타라니브(vatalanib), 세마사니브(semaxanib), 수니티니브(sunitinib), 소라페니브(sorafenib), 라무씨루마브(ramucirumab), 그리고 아플리베레셉트(aflibercept)로 구성된 군에서 선택된다. 한 예로써, 항-VEGF 물질은 가용성 VEGF 수용체다. 한 예로써, 상기 가용성 VEGF 수용체는 VEGF-TRAP이다. 한 예로써, 백금-계열 물질은 카르보플라틴 또는 시스플라틴이다. 한 예로써, 독소루비신은 폐경화된 리포솜성 독소루비신이다. 한 예로써, 상기 면역접합체는 IMGN853이다.

도면의 간단한 설명

[0063]

도 1은 상피 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (5 mg/kg), 폐경화된 리포솜성 독소루비신 (PLD) (4 mg/kg), 및 IMGN853+PLD 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 2a는 장액성 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 및 IMGN853+베바씨주마브 조합 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 2b는 장액성 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (2.5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 및 IMGN853+베바씨주마브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 3은 장액성 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (1.25 mg/kg), 파클리탁셀 (10 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), IMGN853 + 베바씨주마브 병용 요법, 및 파클리탁셀 + 베바씨주마브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 4는 상피 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 및 IMGN853 + 베바씨주마브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 5는 상피 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (5 mg/kg), 파클리탁셀 (10 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 파클리탁셀 + 베바씨주마브 병용 요법, 및 IMGN853 + 베바씨주마브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 6은 비-소세포 폐암 종양 모델에서 IMGN853 (3 mg/kg), IMGN853 (1.5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), IMGN853 (3 mg/kg) + 베바씨주마브 병용 요법, 및 IMGN853 (1.5 mg/kg) + 베바씨주마브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 7은 비-소세포 폐암 종양 모델에서 IMGN853 (5 mg/kg) + 카르보플라틴 (100 mg/kg) 병용 요법, IMGN853 (5 mg/kg) + 카르보플라틴 (100 mg/kg) + 베바씨주마브 (5 mg/kg) 삼중-병용 요법, 파클리탁셀 (10 mg/kg) + 카르보플라틴 (100 mg/kg) 병용 요법, 및 파클리탁셀 (100 mg/kg) + 카르보플라틴 (100 mg/kg) + 베바씨주마브 (5 mg/kg) 삼중-병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 8은 장액성 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (2.5 mg/kg), 세디라니브 (1.5 mg/kg), 및 IMGN853 + 세디라니브 병용 요법의 항종양 활성을 나타낸다.

도 9a는 IMGN853, 카르보플라틴, 또는 이들 두 가지 모두의 등급화된 농도로 처리된 IGROV-1 세포와 증식에서의 효과를 나타낸다. 조합 지수 (CI)는 중앙 효과 분석(Median Effect analysis)을 사용하여 산출되었다. 약물 농도의 범위 및 0.4 내지 0.7의 분획 효과 (Fa)에 대해 결정된 2 가지 독립 실험으로부터의 데이터가 도시되어 있다. 점선 아래의 데이터 포인트는 약물 쌍 간의 상승을 나타낸다.

도 9b는 카르보플라틴 (20 μ M) 또는 IMGN853 (8 nM), 이들을 단독으로, 그리고 조합하여, 6 시간 동안 처리된 IGROV-1 세포를 나타낸다. 세포를 세척하고, 약물-없는 배지에서 24 시간 배양 한 후 세포주기 분포를 측정하였다.

도 9c는 카르보플라틴 (40 μ M) 또는 IMGN853 (16 nM), 단독으로, 또는 조합된 경우 6 시간 동안 노출되고, 이어서 추가 18 시간 동안 약물-없는 배지에서 배양한 후의 IGROV-1 세포를 나타낸다. 지시된 바와 같이, 세포 추출물을 γ H2AX 또는 액틴 (로딩 대조군)에 대해 면역블랏팅하였다.

도 9d는 SCID 마우스에서 확립된 백금-민감성 난소 암 환자 유도된 이종이식편 (PDXs)에서 IMGN853 (2.5 mg/kg) 또는 카르보플라틴 (80 mg/kg), 단독으로, 그리고 조합된 경우 (n = 7마리 마우스/그룹) 항종양 활성을 나타낸

다. 데이터는 각 시점에 있어서 평균 및 표준 오차 (SEM)로 표현된다.

도 9e는 백금-민감성 PDX 종양 ($n = 7$ 마리 마우스/그룹)을 가진 마우스에서 2주 연속, 주당 비이클, 카르보플라틴 (80 mg/kg, i.p.) + 파클리탁셀 (10 mg/kg), 카르보플라틴 + PLD (4 mg/kg), 또는 카르보플라틴 + IMGN853 (5 mg/kg) 투여량의 항종양 활성을 나타낸다.

도 10a는 IMGN853, 독소루비신, 또는 이들 모두의 농도를 증가시키면서 처리된 IGROV-1 세포 및 증식에서의 효과를 나타낸다. 조합 지수 (CI)는 중앙 효과 분석(Median Effect analysis)을 사용하여 산출되었다. 3 가지 독립 실험으로부터의 데이터가 도시되어 있으며, 점선 아래의 점은 약물 쌍간의 상승을 나타낸다.

도 10b는 독소루비신 (200 nM) 또는 IMGN853 (8 nM), 이 둘을 단독으로, 그리고 조합하여, 6 시간 동안 처리된 IGROV-1 세포를 나타낸다. 세포를 세척하고, 약물-없는 배지에서 24 시간 배양 한 후 세포주기 분포를 측정하였다.

도 10c는 SCID 마우스에서 확립된 백금-저항성 난소 암 PDXs에서 2주 연속, IMGN853 (5 mg/kg) 및 PLD (4 mg/kg) 단독, 또는 조합으로 ($n = 8$ 마리 마우스/그룹) 주당 투여량의 항종양 활성을 나타낸다. 데이터는 각 시점에 있어서 평균 및 SEM로 표현된다.

도 10d는 주 2 회 측정된 마우스의 체중을 나타낸다. 평균값은 비이클 대조군에 대해 플롯된다.

도 11a는 IMGN853 (3 mg/kg) 단독으로, 또는 베바씨주마브와 조합하여, 단일 5 mg/kg 투여량, 또는 2주 연속, 2.5 mg/kg (QWx2) 주당 투여량을 투여받은 확립된 OV-90 이종이식편을 갖는 마우스에서 ($n = 7$ 마리 마우스/그룹) 항종양 활성을 나타낸다.

도 11b는 베바씨주마브 (5 mg/kg), 단독으로, 또는 파클리탁셀 (10 mg/kg) 또는 IMGN853 (5 mg/kg)와 조합하여 2주 연속 주당 투여량을 제공받은 백금-저항성 난소 암 PDXs를 갖는 마우스에서 처리 그룹에 따라 플롯된 개별 종양 크기와 연구 종료시 측정된 종양 용적을 나타낸다. 종양 성장은 102일까지 관찰되었다. * $P < 0.02$; ** $P < 0.0X$; ns, 유의적이지 않음.

도 12a는 단일 투여량의 비이클, IMGN853 (2.5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 또는 IMGN853 + 베바씨주마브로 처리된 OV-90 종양을 가진 마우스를 나타내고, 종양은 4일 후에 수거되었다. 조직 착색 (H&E)에 의해 조합으로-처리된 마우스의 종양에서 크고, 중심 괴사 영역이 존재하는 것으로 드러났다. 원래 크기, 4X; 기준자, 2 mm (조합 패널의 경우, 600 μ m).

도 12b는 지시된 바와 같이, γ H2AX 또는 액틴 (로딩 대조군)에 대해 면역블랏팅된 종양 추출물을 나타낸다.

도 12c는 4일차 종양 조직에서 CD31 발현 (위쪽 패널)의 면역조직화학적 평가 및 메이탄신 탐지 (항-MAY; 하부 패널)를 나타낸다. 각 그룹의 경우 1 내지 3개 종양의 대표 현미경사진을 나타낸다. 원래 크기, 20X; 기준자, 200 μ m.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 본 발명은 항-FOLR1 면역접합체와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 독소루비신, 또는 이의 조합의 조합 및 암 치료에 상기 조합의 용도를 제공한다.

[0065] I. 정의

[0066] 본 발명의 이해를 돕기 위해, 다수의 용어 및 어구들이 다음과 같이 정의된다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "FOLR1"는 다른 언급이 없는 한, 임의의 고유의 인간 FOLR1 폴리펩티드를 지칭한다. FOLR1은 또한 "인간 엽산염 수용체 1", "엽산염 수용체 알파 (FR- α)," 및 "FR α "로도 지칭된다. 용어 "FOLR1"은 "전장의(full-length)", 프로세스안된 FOLR1 폴리펩티드, 뿐만 아니라 세포 안에서 프로세싱된 임의의 형태의 FOLR1 폴리펩티드를 포괄한다. 상기 용어는 FOLR1의 자연 발생적 변이체들, 가령, 접합(splice) 변이체들과 대립형질의 변이체들에 의해 인코딩되는 것들을 또한 포괄한다. 본 명세서에서 기술된 FOLR1 폴리펩티드는 다양한 원천, 이를 테면, 인간 조직 유형들 또는 또다른 원천으로부터 분리될 수 있거나, 또는 재조합적 또는 합성 방법에 의해 준비될 수 있다. 구체적으로 나타내는 경우, "FOLR1"은 FOLR1 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 지칭하는데 이용될 수 있다. 인간 FOLR1 서열은 공지되어 있으며, 예를 들면, UniProtKB 기탁 번호 P15328 (아이소폼 포함)에서 공개적으로 이용가능한 서열을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 FOLR1"은 서열 번호:1의 서열을 포함하는 FOLR1을 지칭한다.

- [0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "VEGF"는 다른 언급이 없는 한, 임의의 고유의 인간 VEGF 폴리펩티드를 지칭한다. VEGF는 혈관 내피 성장 인자-A, VEGF-A, 혈관 투과 인자, 및 VPF로 또한 지칭된다. 용어 "VEGF"는 "전장의(full-length)", 프로세스안된 VEGF 폴리펩티드, 뿐만 아니라 세포 안에서 프로세싱된 임의의 형태의 VEGF 폴리펩티드를 포괄한다. 상기 용어는 VEGF의 자연 발생적 변이체들, 가령, 접합(splice) 변이체들과 대립형질의 변이체들에 의해 인코딩되는 것들을 또한 포괄한다. 본 명세서에서 기술된 VEGF 폴리펩티드는 다양한 원천, 이를 테면, 인간 조직 유형들 또는 또다른 원천으로부터 단리될 수 있거나, 또는 재조합적 또는 합성 방법에 의해 준비될 수 있다. 구체적으로 나타내는 경우, "VEGF"은 VEGF 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 지칭하는데 이용될 수 있다. 인간 VEGF 서열은 공지되어 있으며, 예를 들면, UniProtKB 기탁 번호 P15692 (아이소폼 포함)에서 공개적으로 이용가능한 서열을 포함한다.
- [0069] 용어 "항체"는 면역글로블린 분자의 가변 영역 안에 최소한 하나의 항원 인지 부위를 통하여 표적, 이를 테면, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 전술한 것들의 조합을 특이적으로 인지하고, 이에 결합하는 면역글로블린 분자다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 완전체(intact) 다중클론 항체, 완전체 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 항체를 포함하는 융합 단백질, 그리고 항체가 바람직한 생물학적 활성을 나타내기만 한다면, 임의의 다른 변형된 면역글로블린 분자를 포괄한다. 항체는 임의의 5가지 주요 부류의 면역글로블린: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 차례로 각각 알파, 델타, 입실론, 감마, 및 뮤로 지칭되는 이들의 중쇄 불변 도메인의 정체성에 근거한, 이의 하위클래스(이소타입), (가령 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 상이한 종류의 면역글로블린은 상이한 그리고 잘 알려진 하위단위 구조 및 3 차원 배위(configurations)를 갖는다. 항체는 네이키드(naked)이거나 또는 다른 분자, 이를 테면, 독소, 방사능동위원소, 등에 접합될 수 있다.
- [0070] 용어 "항체 단편(fragment)"은 완전체 항체의 일부분을 지칭한다. "항원-결합 단편"이란 항원에 결합하는 완전체 항체의 일부분을 지칭한다. 항원-결합 단편은 완전체 항체의 항원 결정 가변 영역을 함유할 수 있다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형(linear) 항체, 및 단일 쇄(chain) 항체를 포함하나, 이에 국한되지 않는다.
- [0071] "차단(blocking)" 항체 또는 "길항제(antagonist)" 항체는 이 항체가 결합하는 항원, 이를 테면, FOLR1 또는 VEGF의 생물학적 활성을 억제 또는 감소시키는 항체다. 일부 구체예들에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완벽하게 저해시킨다. 생물학적 활성은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100% 감소될 수 있다.
- [0072] 용어 "항-FOLR1 항체" 또는 "FOLR1에 결합하는 항체"란 충분한 친화성으로 FOLR1에 결합할 수 있는 항체를 말하며, 이 항체는 FOLR1을 표적으로 하는 진단 및/또는 치료요법적 물질로 유용하다 (가령, huMov19 (M9346A) 항체). 무관한, 비-FOLR1 단백질에 대하여 항-FOLR1 항체의 결합 크기는 예로써, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정되었을 때, FOLR1에 대하여 상기 항체의 결합의 약 10% 미만이 된다.
- [0073] 용어 "항-VEGF 물질"은 VEGF 경로를 억제할 수 있는 물질을 지칭한다. 항-VEGF 물질은 예를 들면, 항-VEGF 항체 (가령, 베바씨주마브, ABP 215 (Amgen), BCD-021 (Biocad), 등) 또는 항-VEGFR 항체 (가령, 라무씨루마브), 티로신 키나제 억제제 (TKIs) (가령, 세티라니브 또는 RECENTIN® (IPR Pharmaceuticals Inc.), Nikolinakos et al., J. Thoracic Oncology 3(6) Suppl. 2: S131-S134 (2008) 참고), 및 가용성 VEGF 수용체 (가령, VEGF-Trap; 가령, Holash et al., PNAS 99(17) 11393-11398 (2002) 참고)를 포함한다.
- [0074] 용어 "항-VEGF 항체" 또는 "VEGF에 결합하는 항체"란 충분한 친화력으로 VEGF에 결합할 수 있는 항체를 지칭하며, 이 항체는 VEGF 를 표적으로 하는 치료요법적 물질(가령, 베바씨주마브)로 유용하다. 한 구체예에서, 항-VEGF 항체가 무관한, 비-VEGF 단백질에 결합 정도는 가령, 방사면역분석(RIA)으로 측정하였을 때, 상기 항체가 VEGF에 결합하는 것의 약 10% 미만이다. 특정 구체예들에서, VEGF에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수(K_d)를 갖는다. 특정 구체예들에서, VEGF에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브다. 특정 구체예들에서, VEGF에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 베바씨주마브와 매우 유사하고, 그리고 베바씨주마브 (가령, ABP 215 (Amgen), BCD-021 (Biocad))와 비교하였을 때 안전성 및 효과에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없다.
- [0075] 용어 "베바씨주마브(Bevacizumab)"는 특이적 항-VEGF 항체를 지칭한다. 베바씨주마브는 무린 항-VEGF 단일클론 항체 A.4.6.1로부터 유도된 항원-결합 상보성-결정 영역을 포함하는 재조합적 인간화된 단일클론 IgG₁ 항체다 (Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997); 미국 특허 6,054,297; 미국 특허 7,365,166; 미국 특허

7,622,115; 미국 특허 8,778,340 참고). 베바씨주마브는 Avastin® 의 활성 성분이다(Genentech, Inc.) (Id.).

- [0076] 용어 "파클리탁셀(paclitaxel)" 또는 "PAC"는 CAS 등록 번호 33069-62-4와 연관된 화합물을 지칭한다. 파클리탁셀은 TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Company), Onxol, 및 ABRAXANE® (Abraxis Bioscience, LLC)의 활성 성분이다. 파클리탁셀은 튜블린에 결합하고, 세포 분열을 방지하고, 세포 사멸을 유도하기 위해 미세관(microtubules)의 분해를 억제하는 유사 분열 억제 화학 요법제로 간주된다.
- [0077] 용어 "백금-계열 물질"이란 백금-계열 화학치료요법적 물질을 말한다. 백금-계열 물질은 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴을 포함한다.
- [0078] 용어 "시스플라틴(cisplatin)"은 15663-27-1의 CAS 등록 번호와 연합된 화합물을 지칭한다. 시스플라틴은 플라티놀 ® (Bristol-Myers Company)의 활성 성분이며, 그리고 시스플라틴은 "시스플라티늄(cisplatinum)"으로도 불린다. 시스플라틴은 백금-함유하는, 알킬화 화학요법 물질로써, DNA에서 친핵기에 결합하여 가닥내(intrastrand) 그리고 가닥 간(interstrand) DNA 가교 뿐만 아니라 DNA-단백질 가교를 유발하여 세포 사멸 및 세포 성장 억제를 일으킨다.
- [0079] 용어 "카르보플라틴(carboplatin)" 또는 "Carbo"는 CAS 등록 번호 41575-94-4와 연관된 화합물을 지칭한다. 카르보플라틴은 파라플라틴® (Bristol-Myers Squibb Co., Corp.)의 활성 성분이다. 카르보플라틴은 두 개의 암모니아기와 시클로부탄-디카르복실 잔기가 복합된 백금 원자를 포함한다. 이 물질은 세포 안에서 활성화되어 DNA의 GC-풍부한 부위와 같은 친핵기에 결합하는 반응성 백금 복합체를 형성함으로써, 가닥내 그리고 가닥간의 DNA-가교 및 DNA-단백질 가교를 유도한다. 이러한 카르보플라틴-유도된 DNA와 단백질 효과는 세포사멸 및 세포 성장 억제를 초래한다. 이 물질은 이의 모계 화합물, 시스플라틴과 유사한 종양과괴성 활성을 보유하지만, 더 안정적이며, 독성은 더 적다.
- [0080] 용어 "독소루비신(doxorubicin)"은 CAS 등록 번호 23214-92-8와 관련된 화합물이다. 독소루비신은 "히드록시다우노루비친(hydroxydaunorubicin)" 또는 "독소루비신 염화수소산염(doxorubicin hydrochloride)"으로도 불린다. 독소루비신은 "아드리아마이신(Adriamycin)" 및 "루벡스(Rubex)"의 활성 성분이다. 리포솜성 독소루비신(가령, 지질 구 또는 리포솜 안에 포집된 독소루비신)은 MYOCET® (Cephalon UK, Ltd.)의 활성 성분이다. 폐길화된 리포솜성 독소루비신(PLD)(폴리에틸렌 글리콜 중합체가 부착된 리포솜성 독소루비신)은 DOXIL® (Liposom Technology, Inc.) 및 "Caelyx®(Janssen)"의 활성 성분이다. 독소루비신은 DNA 복제를 방지하기 위해, DNA 헬릭스내 염기 쌍 사이에 삽입하는 안트라사이클린 항생제 화학요법제로 알려져 있다. 추가적으로, 독소루비신은 DNA 복제 동안 증가되고, 안정화된 절단 가능한 효소-DNA 연계된 복합체를 만드는 토포아이스메라제 II를 억제하고, 이어서 이중-가닥 파손 후 뉴클레오티드 가닥의 결찰을 방해한다. 독소루비신은 또한 산소 자유라디칼을 형성하여, 세포막 지질의 지질 과산화에 이차적인 세포 독성을 일으킨다.
- [0081] "치료 계통(line of treatment)" 또는 "요법 계통(line of therapy)"이란 용어는 수술, 방사선 요법, 화학 요법, 분화(differentiating) 요법, 생물요법, 면역 요법, 또는 하나 또는 그 이상의 항-암제(예를 들어, 세포 독성제, 항-증식성 화합물 및/또는 혈관신생 억제제)의 투여를 포함하나, 이에 국한되지 않는 치료 요법을 의미한다.
- [0082] 용어 "일선 치료(first-line treatment)", "일선(first-line) 요법", 및 "전방(front-line) 요법"이란 특정 상태, 예를 들어, 주어진 유형 및 단계의 암에 대한 바람직한 초기 표준 치료법을 의미한다. 이러한 치료법은 일선 요법이 적절하게 작동하지 않을 때, 시도되는 "차선(second-line)" 요법과 상이하다. 일선 요법과 차선 요법이 적절하지 못할 때, "차차선(third-line) 요법"이 시도된다.
- [0083] 예를 들면, 본 명세서에서 제시되는 항-FOLR1 면역접합체(가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법(가령, 백금 민감성 또는 백금 저항성 상피 난소, 나팔관 튜브, 또는 원발성 복막암을 가진 환자), 또는 차차선 요법(가령, 백금 민감성 또는 백금 저항성 상피 난소, 나팔관 튜브, 또는 원발성 복막암을 가진 환자)로 제시될 수 있다. 본 명세서에서 제시되는 FOLR1 면역접합체(가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 본 명세서에서 제시된 FOLR1 면역접합체(가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합으로 치료하기 전, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 이상의 요법 계통으로 치료를 받은 환자의 요법 계통으로 제시될 수 있다. 본 명세서에서 제시되는 FOLR1 면역접합체(가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 본 명세서에서 제시되는 FOLR1 면역접합체(가령, IMGN853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합으로 치료를 받기 전, 최소한 1, 최소한 2, 또는 최소한 3가지 계통의 요법을 제공받았던 환

자의 계통 요법으로 제공될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제시되는 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 단지 1가지, 단지 2가지, 단지 3가지, 단지 4가지, 단지 5가지, 또는 단지 6가지 계통 요법을 제공받은 환자의 요법 계통으로 제공될 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제시되는 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)와 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완(adjuvant) 요법 또는 신보완(neoadjuvant) 요법으로 제공될 수 있다.

[0084] 용어 "보완 요법(adjuvant therapy)"은 수술 후 제공되는 전신 요법을 의미한다. 광범위한 의미에서 보완 요법은 방사선 검사 또는 실험실 검사로 퍼짐(spread)이 탐지되지 않는 경우에도, 확산되었을 수 있는 모든 암세포를 죽이기 위한 1 차 요법 외에 추가로 제공되는 치료다.

[0085] 용어 "신보완 요법(neoadjuvant therapy)"은 수술 전 제공되는 전신 요법을 의미한다.

[0086] 용어 "IMG853"는 huMov19 (M9346A) 항체, 술포SPDB 링커, 및 DM4 메이탄시노이드가 함유된 본 명세서에서 기술하는 면역접합체를 지칭한다. 상기 huMov19 (M9346A) 항체는 중쇄 가변 서열, 서열 번호:3과 경쇄 가변 서열, 서열 번호:5를 포함하는 항-FOLR1 항체다. DM4는 N2'-데아세틸-N2'-(4-메틸-1-옥소펜틸) 메이탄신을 말한다. "술포SPDB"는 N-숙시니미딜 4-(2-피리디디티오)-2-술포부타노에이트) 링커를 말한다.

[0087] "단일클론(monoclonal)" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 항원 결정부, 또는 에피토프를 매우 특이적으로 인지하고 결합하는데 관련된 상동성 항체 또는 항원-결합 단편 집단을 지칭한다. 이는 상이한 항원 결정부를 지향하는 상이한 항체들을 전형적으로 포함하는 다중클론 항체와 대비된다. 용어 "단일클론" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전체 및 전장의 단일클론 항체 뿐만 아니라, 항체 단편 (이를 테면, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 쇠 (scFv) 돌연변이체, 항체 일부분이 포함된 융합 단백질, 및 항원 인지 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로블린 분자를 포괄한다. 더욱이, "단일클론" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하이브리도마, 파아지 선택, 재조합 발현 및 형질전환(transgenic) 동물을 포함하나, 이에 한정되지 않는 임의의 다수의 방식으로 제조된 이러한 항체 및 항원 결합 단편을 지칭한다.

[0088] 용어 "인간화된(humanized)" 항체 또는 이의 항원-결합 단편이란 비-인간 (가령, 쥐) 항체 또는 항원-결합 단편의 형태를 지칭하며, 이때 상기 단편은 특이적 면역글로블린 쇠, 키메라 면역글로블린, 또는 최소 비-인간 (가령, 쥐) 서열을 포함하는 이의 단편이다. 전형적으로, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 면역글로블린의 상보성 결정 영역 (CDR)의 잔기가 바람직한 특이성, 친화성, 및 능력 ("CDR 접목된")을 갖는 비-인간 중 (가령, 마우스, 랫, 토끼, 햄스터)의 CDR의 잔기로 대체된 인간 면역글로블린이다 (Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239:1534-1536 (1988)). 일부 경우들에서, 인간 면역글로블린의 Fv 틀구조 영역 (FR) 잔기는 바람직한 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비-인간 중의 항체 또는 단편에서 대응 잔기로 대체된다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 특이성, 친화성, 및/또는 능력을 개선 및 최적화시키기 위하여, Fv 틀구조 영역 안에 추가 잔기의 치환 및/또는 대체된 비-인간 잔기 안에 추가 잔기의 치환에 의해 더 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비-인간 면역글로블린에 대응하는 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부를 함유하는 최소한 하나, 그리고 전형적으로 둘 또는 세개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함하는 반면, FR 영역 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로블린 컨센스 서열의 것이다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역글로블린 불변 영역 또는 도메인 (Fc)의 최소한 일부분, 전형적으로는 인간 면역글로블린의 것을 또한 포함할 수 있다. 인간화된 항체를 만드는데 이용되는 예시적인 방법은 미국 특허 5,225,539; Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91(3):969-973 (1994), 및 Roguska et al., *Protein Eng.* 9(10):895-904 (1996)에서 기술된다. 일부 구체예들에서, "인간화된 항체"는 재표면처리된(resurfaced) 항체다.

[0089] 항체의 "가변 영역(variable region)"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로, 또는 조합적으로 지칭한다. 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 영역은 4개의 틀구조 영역 (FR)에 초가변 영역으로 또한 공지된 3개의 상보성 결정 영역(CDRs)이 연결된 것으로 구성된다. 각 쇠에서 CDRs은 FRs에 근접하게, 그리고 다른 쇠의 CDRs과 함께 유지되며, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다. CDRs을 결정하는 최소한 2가지 기술이 있다: (1) 중간 서열 변동성에 근거한 접근방법 (가령, Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.), "Kabat"); 그리고 (2) 항원-항체 복합체의 결정학 연구에 근거한 접근방법(Al-lazikani et al, *J. Molec. Biol.* 273:927-948 (1997)). 또한, CDR을 결정하기 위해, 이들 2 가지 접근방법의 조합이 본 기술 분야에서 때때로 사용된다.

[0090] Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(경쇄의 대략 잔기 1-107과 중쇄의 잔기 1-113)를 나타

널 때 사용된다 (가령, Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*. (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) ("Kabat").

[0091] Kabat에서와 같은 아미노산 위치 번호매김은 Kabat et al의 항체 편집에서 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 번호 체계를 의미한다. (*Sequences of Immunological Interest*. (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), "Kabat"). 이 번호매김 체계를 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하도록 몇개 더 적은 수의 아미노산을, 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입 (Kabat에 따르면 잔기 52a)과 중쇄 FR 잔기 82 다음에 삽입된 잔기(가령, Kabat에 따르면 잔기 82a, 82b, 및 82c, 등등)를 포함할 수 있다. Kabat의 잔기 번호매김은 "표준" Kabat 번호매김 서열과 항체의 서열의 상동성 영역을 배열하여 주어진 항체에 대하여 결정될 수 있다. 대신 Chothia는 구조 루프의 위치를 나타낸다(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Kabat 번호매김 조약을 이용하여 번호매김할 때, Chothia CDR-H1 루프의 단부는 이 루프의 길이에 따라 H32 내지 H34 사이에서 변화된다 (이는 Kabat 번호매김 체계는 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문이다; 만약 35A 또는 35B가 존재하지 않는 경우, 이 루프는 32에서 끝나며; 단지 35A만 존재하는 경우, 이 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하는 경우, 이 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 Kabat CDRs과 Chothia 구조 로프 사이에 절충(compromise)을 나타내며, Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 이용된다.

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 번호매김)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia 번호매김)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0092]

[0093] 용어 "인간" 항체 또는 이의 항원-결합 단편이란 인간이 만든 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 당분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 인간이 만든 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대응하는 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 의미한다. 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 이와 같은 정의는 완전체 또는 전장의 항체 및 이의 단편을 포함한다.

[0094] 용어 "키메라(chimeric)" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 아미노산 서열이 둘 또는 그 이상의 종으로부터 유도된, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 전형적으로, 경쇄와 중쇄 모두의 가변 영역은 바람직한 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 한 종의 포유류 (가령, 마우스, 랫, 토끼, 등)로부터 유도된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 가변 영역에 상응하며, 불변 영역은 이 종에 있어서 면역 반응을 유도하는 것을 회피하기 위하여 또다른 종(보통 인간)으로부터 유도된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 서열에 상동성이다.

[0095] 용어 "에피토프(epitope)" 또는 "항원 결정부(antigenic determinant)"는 본 명세서에서 호환이용되며, 특정 항체에 의해 인식되고 특이적으로 결합될 수 있는 항원의 부분을 지칭한다. 항원이 폴리펩이드인 경우, 에피토프는 단백질의 삼차원 폴딩에 의해 근접하게 되는 연접(contiguous) 아미노산과 비연접(noncontiguous) 아미노산으로부터 모두 형성될 수 있다. 연접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 단백질 변성시 전형적으로 유지되고, 반면 삼차원 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 단백질 변성시 전형적으로 상실된다. 에피토프는 독특한 공간적 배위에서 전형적으로 최소한 3개, 그리고 좀더 일반적으로, 최소한 5개 또는 8-10개 아미노산을 포함한다.

[0096] "결합 친화성(binding affinity)"이란 분자의 단일 결합 부위 (예컨데, 항체)와 이의 결합 짝 (예컨데, 항원) 사이에 비공유 상호작용의 총 강도를 말한다. 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결합 친화성"이란 결합 쌍의 구성요소들간 (예컨데, 항체와 항원)에 1:1 상호작용을 반영한 고유한 결합 친화력을 지칭

한다. 분자 X가 이의 짝 Y에 대한 친화성은 일반적으로 해리 상수 (K_d)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본 명세서에서 설명된 것이 포함된 당분야에 공통적인 방법들에 의해 측정될 수 있다. 낮은-친화성 항체는 일반적으로 항원에 느리게 결합하고, 즉각 해리되는 경향이 있고, 반면 높은-친화성 항체는 일반적으로 항원에 더 신속하게 결합하고, 더 오래도록 결합을 유지하는 경향이 있다. 결합 친화성을 측정하는 다양한 방법들이 당분야에 공지되어 있고, 이들중 임의의 것을 본 발명의 목적에 이용할 수 있다. 예시적인 구체예를 하기에 기재한다.

[0097] 결합 친화성을 언급하면서 본 명세서에서 사용된 "또는 더 나은(or better)"이란 분자와 이의 결합 짝 사이에 더 강한 결합을 말한다. 본 명세서에서 사용된 "또는 더 나은(or better)"은 수치적으로 더 작은 K_d 값으로 표현되는, 더 강한 결합을 지칭한다. 예를 들면, 항원에 대한 친화성이 "0.6 nM 또는 이보다 더 나은" 항체, 항원에 대한 항체의 친화성은 <0.6 nM, 가령, 0.59 nM, 0.58 nM, 0.57 nM 등 또는 0.6 nM 미만의 임의의 값이다.

[0098] "특이적으로 결합한다(specifically binds)"란 항체가 이의 항원 결합 도메인을 통하여 에피토프에 결합하고, 이 결합은 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에 일부 상보성을 수반한다는 것을 일반적으로 의미한다. 이 정의에 따르면, 항체가 무작위의, 무관한 에피토프에 결합하는 것보다 더 용이하게 항원 결합 도메인을 통하여 이 에피토프에 결합하는 경우, 이 항체는 이 에피토프에 "특이적으로 결합한다"라고 말한다. 용어 "특이성(specificity)"은 특정 항체가 특정 에피토프에 결합하는 상대적 친화성의 특징을 부여하는데 이용된다. 예를 들면, 항체 "A"는 항체 "B" 보다 주어진 에피토프에 더 높은 특이성을 가지는 것으로 간주할 수 있거나, 또는 항체 "A"는 관련된 에피토프 "D"에 대한 것보다 더 높은 특이성으로 에피토프 "C"에 결합한다고 말할 수 있다.

[0099] "선호적으로 결합한다(preferentially binds)"란, 항체가 관련된, 비슷한, 상동성의, 또는 유사한 에피토프에 결합하는 것보다 더 용이하게 한 에피토프에 특이적으로 결합한다는 의미다. 따라서, 주어진 에피토프에 "선호적으로 결합하는" 항체는 이러한 항체가 관련된 에피토프와 교차-반응을 할 수 있을지는 몰라도, 관련된 에피토프보다 이 에피토프에 더 잘 결합할 것이다.

[0100] 항체가 주어진 에피토프에 선호적으로 결합하거나, 또는 중첩 에피토프에 결합함으로써 기준 항체가 주어진 에피토프에 선호적 결합을 어느 정도 차단하는 경우, 이 항체는 주어진 에피토프에 있어서 기준 항체의 결합을 "경쟁적으로 억제한다(competitively inhibit)"라고 말한다. 경쟁적 억제는 예를 들면, 경쟁 ELISA 분석과 같은 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 이 항체는 기준 항체가 주어진 에피토프에 결합하는 것을 최소한 90%, 최소한 80%, 최소한 70%, 최소한 60%, 또는 최소한 50% 경쟁적으로 억제하는 것으로 말할 수 있다.

[0101] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 "실질적으로 비슷한", 또는 "실질적으로 동일한"이란 두 수치적 값 (일반적으로 본 발명의 항체와 관련된 하나의 값과 기준/비교체(comparator)와 관련된 다른 하나의 값) 사이에 상당히 높은 수준의 유사성을 나타내는데, 당업자는 전술한 값(가령, K_d 값)에 의해 측정되는 생물학적 특징의 내용에서 두 값의 차이는 생물학적 및/또는 통계학적 유의성은 없거나 또는 거의 없는 것으로 간주할 수 있다. 전술한 두 값 사이의 차이는 기준/비교체 항체의 값에 대한 함수로써 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만일 수 있다.

[0102] "단리된(isolated)" 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 또는 조성물은 자연 상태에서 볼 수 없는 형태의 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연상태에서 볼 수 있는 형태로는 더 이상 존재하지 않는 정도로 정제된 것들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[0103] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한(substantially pure)"이란 최소한 50% 순수한 (가령, 오염물질이 없는), 최소한 90% 순수한, 최소한 95% 순수한, 최소한 98% 순수한, 또는 최소한 99% 순수한 물질을 지칭한다.

[0104] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역접합체(immunoconjugate)" 또는 "접합체(conjugate)"란 세포 결합 물질에 연계된 화합물 또는 이의 유도체(가령, 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편)를 말하며, 다음의 식으로 정의된다: C-L-A, 이때 C = 세포독소, L = 링커, 및 A = 항체 또는 이의 항원-결합 단편 가령, 항-FOLR1 항체 또는 항체 단편. 면역접합체는 상기 식의 역순으로 또한 정의될 수 있다: A-L-C.

[0105] "링커(linker)"는 화합물, 보통 약물 (이를 테면, 메이탄시노이드)을 세포-결합 물질에 안정적인 공유결합 방식으로 연계할 수 있는 임의의 화학적 모이어티 (이를 테면, 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편)다. 링커는 화합물 또는 항체가 활성 상태로 남아있는 조건에서 예를 들어, 이항화물 결합 절단에 감수성이거나 또는 실질적으로 저항성일 수 있다. 적합한 링커는 당분야에 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, 이항화결합기 및 티오에테르기를 포

함한다.

- [0106] 용어 "암"과 "암의(cancerous)"란 세포 집단의 조절불가능한 세포 성장을 전형적 특징으로 하는 포유류의 생리학적 상태를 지칭하거나 또는 설명한다. 암의 예로는 암종, 모세포종 및 육종을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 이러한 암의 좀더 특정한 예로는 편평 세포 암, 소-세포 폐 암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평암종, 원발성 복막암 (PPC)을 비롯한 복막암, 간세포 암, 위장 암, 췌장 암, 교아종, 자궁 경부암, 난소 암 (상피 난소 암 (EOC) 및 진행형 EOC을 포함), 간 암, 방광 암, 간종양, 유방 암, 결장 암, 결장직장 암, 자궁내막 암 (또는 자궁 암종), 타액선 암종, 비-투명 세포 신장 (신장) 암, 전립선 암, 음문 암, 갑상선 암, 간의 암종, 다양한 유형의 두경부암, 골암, 뇌하수체^o암, 고환암, 및 뇌 암을 포함한다 (가령, 미국 특허 8,709,432); 미국 특허 8,834,877; Zwicke et al., *Nano Reviews* 3:18496-18506 (2012) 참고). 상기 암은 FOLR1을 발현시키는 암일 수 있다 ("FOLR1-발현 암" 또는 "FR α 양성" 암).
- [0107] 용어 "암세포", "종양 세포" 및 문법적 등가물은 종양, 또는 비-종양형성 세포 및 종양형성 줄기 세포(암 줄기 세포)를 비롯한 전-암성 병변으로부터 유래된 세포의 총 집단을 지칭하며, 비-종양 형성 세포는 종양 세포 집단의 대부분을 구성한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "종양 세포"라는 용어는 암 세포로부터 종양 세포를 구별하기 위하여, 재생 및 분화할 수 있는 능력이 부족한 종양 세포만을 언급할 때, "비-종양 형성(non-tumorigeni)"이라는 용어로 수식된다.
- [0108] "진행성(advanced)"암은 국소 침범 또는 전이에 의해 기원 장기 부위 밖으로 전이된 암이다. "진행성" 암이란 국소 진행성 및 전이성 질환을 모두 포함한다.
- [0109] "전이성(metastatic)" 암이란 몸의 한 부분에서 다른 부분으로 퍼진 암을 말한다.
- [0110] "불응성(refractory)" 암은 화학 요법과 같은 항-종양 치료법이 암 환자에게 투여되더라도 진행되는 암이다. 불응성 암의 예로써 백금 불응성 암이다.
- [0111] 환자가 백금-계열 치료법에 반응하지 않고, 치료 도중 또는 마지막 투여 후 4 주 이내에 진행을 나타내는 경우, 환자는 "백금 불응성"입니다. "백금-저항성(platinum-resistant)" 환자는 백금-계열 요법의 6개월 이내에 진행한다. "부분적 백금-민감성(partially platinum-sensitive)" 환자는 백금-계열 요법의 6개월 내지 12개월 사이에 진행한다. "백금-민감성(platinum-sensitive)" 환자는 12 개월 이상의 간격 이내에서 진행한다.
- [0112] "재발성(recurrent)" 암은 초기 치료에 대한 반응 후에 초기 부위 또는 먼 부위에서 재성장된 암이다.
- [0113] "대상(subject)"이란 용어는 특정 치료의 수혜자가 되는 인간, 비-인간 영장류, 설치류 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는 임의의 동물 (예를 들어, 포유 동물)을 의미한다. 전형적으로, 용어 "대상" 및 "환자"는 본 명세서에서 인간 대상을 지칭할 때 호환사용된다.
- [0114] "재발된(relapsed)" 환자는 치료 후 암의 징후 또는 증상이 있는 환자다. 임의선택적으로, 상기 환자는 보완 또는 신보완 요법 후 재발되었다.
- [0115] 하나 또는 그 이상의 치료제와 "병용하여(in combination with)" 투여한다라는 것은 임의의 순서로 동시 (동반) 또는 연속 투여를 포함한다.
- [0116] 병용 요법은 "상승작용(synergy)"을 제공할 수 있고, "상승제(synergistic)", 즉 화합물을 개별적으로 사용함에 따른 효과의 합보다, 활성 성분들을 함께 사용할 때 얻어지는 효과가 더 클 때, 얻어지는 효과로 설명된다. 상승효과는 유효 성분이 다음과 같을 때 달성될 수 있다: (1) 조합된 단위 투약 제형으로 동시에 제형화되고, 투여 또는 전달; (2) 연속적으로, 교대로, 또는 별도의 제형으로 병행하여 전달; 또는 (3) 다른 요법에 의해, 교대 요법(alternation therapy)으로 전달되는 경우, 화합물이 순차적으로 투여되거나 또는 예를 들어, 별도의 주사기에서 상이한 주사에 의해 투여될 때 시너지 효과가 달성될 수 있다.
- [0117] 용어 "약제 제형(pharmaceutical formulation)"이란 이 조성물 안에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과가 있도록 하기 위한 형태의 조제물을 지칭하며, 제형이 투여되는 대상에게 수용불가능한 독성을 주는 추가 성분들은 포함하지 않는다. 상기 제형은 무균일 수 있다.
- [0118] 본원에 개시된 바와 같이, 항체, 면역접합체 또는 다른 약물의 "유효량(effective amount)"은 구체적으로 언급된 목적을 수행하기에 충분한 양이다. "유효량"은 명시된 목적과 관련하여 경험적으로 그리고 일상적인 방식으로 결정될 수 있다.
- [0119] 용어 "치료학적(therapeutically) 유효량"은 개체 또는 포유 동물의 질병 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인

항체, 면역접합체 또는 다른 약물의 양을 지칭한다. 암의 경우, 치료요법적으로 유효량의 약물은 암 세포들의 수를 감소; 종양 크기 또는 부하의 감소; 암 세포가 주변 장기로의 침윤 저해(즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 전이의 저해(즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 성장을 어느 정도 저해; 및/또는 상기 암과 연관된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 완화시키고; 및/또는 선호되는 반응, 이를 테면, 진행-없는 생존(PFS)의 증가(PFS), 질환-없는 생존(DFS)의 증가, 또는 전반적인 생존(OS) 증가, 완전한 반응(CR)의 증가, 부분적인 반응(PR)의 증가, 또는, 일부 경우에, 안정적인 질환(SD), 진행성 질환(PD)의 감소, 진행되기까지의 시간(TTP) 감소, 난소 암 또는 이의 임의의 조합 경우에서 CA125의 감소시킬 수 있다. 본 명세서의 "치료(treating)"의 정의 참고. 약물이 기존의 암 세포를 증식 및/또는 죽이는 것을 막을 수 있는 정도일 경우, 이들은 세포 증식 억제 및/또는 세포 독성이라고할 수 있다. 물질의 "예방차원의 유효량(prophylactically effective amount)"이란 원하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 그러나, 반드시 그런 것은 아니지만, 예방적 투여량(dose)은 질환 전 또는 초기 단계에 이용되기 때문에, 예방적으로 효과적인 양은 치료요법적으로 효과적인 양보다 적을 것이다.

[0120] "호의적으로 반응하는(respond favorably)"이란 일반적으로 피험자에게 유익한 상태를 유발하는 것을 말한다. 암 치료와 관련하여, 이 용어는 피험자에게 치료 효과를 제공하는 것을 의미한다. 암에 대한 긍정적인 치료 효과는 여러 가지 방법으로 측정할 수 있다(W.A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009) 참고). 예를 들면, 종양 성장 억제, 분자 표지 발현, 혈청 표지 발현 및 분자 이미징 기술은 모두 항-암 치료제의 치료 효능을 평가하는데 사용될 수 있다. \log_{10} 세포 사멸(LCK)은 종양 세포 사멸을 정량화하는 데 사용할 수 있다. \log_{10} 세포 사멸(LCK)은 식 $LCK = (T-C) / T_0 \times 3.32$ 로 산출되며, 여기에서 (T-C) (또는 종양 성장 지연(TGD))는 치료 그룹 및 대조군 종양이 예정된 크기(종양이 없는 생존자는 제외됨)에 도달하는 정중 시간(일)이다 T_0 는 종양 배가(doubling) 시간(대조군 종양 성장의 일일 중앙값의 비선형 지수 곡선 적합성으로부터 추정됨)이고, 3.32는 세포 성장의 로그당 세포 배가의 수이다. 종양 부피를 감소시키는 능력은 예를 들어, 치료를 받은 대상의 중앙 종양 부피를 대조군의 중앙 종양 부피로 나눈 T/C% 값을 측정함으로써, 평가될 수 있다. 종양 성장 억제에 있어서, NCI 표준에 따르면, $T/C \leq 42\%$ 은 항-종양 활성의 최저 수준이다. $T/C < 10\%$ 인 경우 높은 항-종양 활성 수준으로 간주되며, $T/C (\%) = \text{처리된 종양 부피의 중앙값} / \text{대조군의 종양 부피의 중앙값} \times 100$. 선호되는 반응은 이를 테면, 진행-없는 생존(PFS)의 증가(PFS), 질환-없는 생존(DFS)의 증가, 또는 전반적인 생존(OS) 증가, 완전한 반응(CR)의 증가, 부분적인 반응(PR)의 증가, 또는, 일부 경우에, 안정적인 질환(SD), 진행성 질환(PD)의 감소, 진행되기까지의 시간(TTP) 감소, 난소 암 또는 이의 임의의 조합 경우에서 CA125의 감소시킬 수 있다.

[0121] PFS, DFS 및 OS는 신약 승인을 위해 National Cancer Institute 및 미국 식품의약국(FDA)에서 정한 기준에 따라 측정할 수 있다. Johnson et al, *J. Clin. Oncol.* 21(7):1404-1411 (2003) 참고.

[0122] "진행-없는 생존"(PFS)이란 등록에서 질병 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. PFS는 일반적으로 Kaplan-Meier 방법과 고형 종양(RECIST) 1.1 표준의 반응 평가 기준을 사용하여 측정된다. 일반적으로, 진행-없는 생존은 암이 악화되지 않고, 환자가 살아있는 상태를 말한다.

[0123] "종양 진행까지의 시간"(TTP)은 등록으로부터 질병 진행까지의 시간으로 정의된다. TTP는 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정된다.

[0124] "완전한 반응(complete response)" 또는 "완전한 차도(complete remission)" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 종양 또는 암의 모든 징후가 사라짐을 말한다. 이것은 암이 치유되었다는 것을 항상 의미하지는 않는다.

[0125] "부분 반응(partial response)" 또는 "PR"은 치료에 반응하여 하나 또는 그 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 부피의 감소, 또는 신체 암의 정도의 감소를 의미한다.

[0126] "안정적 질환(stable disease)"이란 진행이나 재발이 없는 질환을 말한다. 안정적 질병에서는 부분 반응이라고 하기에 부합되는 충분한 종양 수축이 없고, 진행성 질환이라고 할만한 충분한 종양 증가도 없다.

[0127] "진행성 질환(progressive disease)"은 하나 이상의 새로운 병변 또는 종양의 출현 및/또는 기존의 비-표적 병변의 확실한 진행을 지칭한다. 진행성 질환은 종양의 양이 증가하거나 또는 종양의 퍼짐으로 인하여 치료가 시작된 이래로 20 % 이상의 종양 성장을 지칭할 수도 있다.

[0128] "질환없이 생존(Disease free survival, DFS)"이란 치료 중 및 치료 후 환자가 질병이 없는 상태의 시간을 의미한다.

- [0129] "전반적인 생존(Overall Survival, OS)"이란 환자 등록에서 사망까지 또는 마지막으로 살아있는 시간을 나타낸다. OS는 치료 경험이 없거나, 치료받지 않은 개인이나 환자와 비교하여 예상 수명 연장을 포함한다. 전체 생존은 환자가 예를 들어, 진단 또는 치료의 시간으로부터 1 년, 5 년 등과 같은 정의된 기간 동안 생존한 상태를 지칭한다.
- [0130] "생존기간 연장(extending survival)" 또는 "생존 가능성 증가(increasing the likelihood of survival)"는 치료받지 않은 대상 또는 대조군 치료 프로토콜과 관련하여, 치료를 받은 대상에서 PFS 및/또는 OS를 증가시키는 것을 의미한다.
- [0131] "CA125 수준의 감소"는 부인암 그룹(Gynecologic Cancer Intergroup (GCI)) 지침에 따라 평가할 수 있다. 예를 들면, 치료 전 CA125 수준을 측정하여 CA125 수준의 기준을 설정할 수 있다. CA125 수준은 치료 중 또는 치료 후에 한 번 이상 측정할 수 있으며, 기준 수준과 비교하여 시간 경과에 따른 CA125 수준의 감소는 CA125 수준의 감소로 간주된다.
- [0132] 특정 종양, 조직, 또는 세포 시료 안에 FOLR1의 "증가된 발현" 또는 "과발현(overexpression)"이란 건강한 또는 동일한 유형 또는 기원의 비-질환(고유의, 야생형) 조직 또는 세포에 존재하는 수준보다 더 높은 수준으로 존재하는 FOLR1 (FOLR1 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산)을 말한다. 이러한 증가된 발현 또는 과발현은 예를 들어, 돌연변이, 유전자 증폭, 전사의 증가, 해독의 증가 또는 단백질 안정성의 증가에 의해 야기될 수 있다.
- [0133] "치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하다" 또는 "완화시키는" 또는 "완화시키다"와 같은 용어는 진단된 병리학적 상태 또는 장애의 치료, 감속, 증상 감소 및/또는 진행을 정지시키는 치료적 수단을 의미한다. 따라서, 치료가 필요한 사람들은 이미 장애로 진단받거나 의심되는 사람들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 환자가 다음중 하나 또는 그 이상을 나타내는 경우, 본 발명에 따른 방법으로 대상은 성공적으로 "치료된다": 암 세포 수의 감소 또는 완전히 사라짐; 종양 부하 감소; 암 세포가 주변 장기로의 침윤 저해, 예를 들면, 암이 연조직 및 골로 확산 저해; 종양 전이 부재 또는 억제; 종양 성장 부재 또는 억제; 특이적 암과 연관된 하나 또는 그 이상의 증상의 완화; 이환율 및 사망율 감소; 삶의 질 개선; 종양의 종양생성성, 종양생성 빈도, 또는 종양생성 능력의 감소; 종양에서 암 줄기 세포 수 또는 빈도 감소; 종양생성 세포에서 비-종양생성 상태로 분화; 진행-없는 생존(PFS)의 증가(PFS), 질환-없는 생존(DFS)의 증가, 또는 전반적인 생존 (OS) 증가, 완전한 반응(CR)의 증가, 부분적인 반응 (PR)의 증가, 또는, 일부 경우에, 안정적인 질환 (SD), 진행성 질환(PD)의 감소, 진행되기 까지의 시간 (TTP) 감소, 난소 암 또는 이의 임의의 조합 경우에서 CA125의 감소.
- [0134] 예방 또는 예방 조치는 표적 병리학적 상태 또는 장애의 발병을 예방 및/또는 느리게 하는 조치를 지칭한다. 따라서, 예방 또는 예방 조치가 필요한 사람들은 장애가 있는 사람들과 장애를 예방한 사람들을 포함한다.
- [0135] "지시하는(instructing)"이란 용어는 적용 가능한 치료법, 약물 치료법, 치료법 등을 포장 삽입물이나 기타 서면 판촉물과 같은 서면과 같은 수단을 통해 제공하는 것을 의미한다.
- [0136] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산 잔기들의 중합체를 포함하는 것으로 본 명세서에서 호환된다. 상기 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 개질된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 불연속성을 가질 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로, 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함하는데; 예를 들어, 이황화물 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 라벨링 성분과의 접합(conjugation)과 같은 임의의 다른 조작 또는 변형을 포함할 수 있다. 또한 상기 정의에는 하나 또는 그 이상의 아미노산 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함함), 뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 변형물도 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드는 항체에 기초하기 때문에, 특정 구체예에서, 폴리펩티드는 단일쇄 또는 연합쇄로서 존재할 수 있다.
- [0137] 두 가지 또는 그 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열들 내용에서 용어 "동일한(identical)" 또는 "동일성(identity)" 백분율은 보존된 아미노산 치환을 고려하지 않고, 최대 대응을 위해 비교되거나 정렬될 때(필요에 따라 갭 도입), 동일한 둘 이상의 서열 또는 하위 서열, 또는 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 비율을 갖는 명시된 백분율을 갖는 둘 이상의 서열 또는 하위서열을 의미한다. 동일성 백분율은 서열 비교 소프트웨어 또는 알고리즘 또는 육안 검사를 사용하여 측정할 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 정렬을 수득하기 위해 사용될 수 있는 다양한 알고리즘 및 소프트웨어가 당업계에 공지되어 있다. 서열 정렬 알고리즘의 한 가지 비-제한적 예로는 Karlin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268 (1990)에서 기술된 알고리즘으로써, 이는 Karlin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877 (1993)에서 변형되고, NBLAST 및 XBLAST 프

로그래에 통합된 것이다 (Altschul et al., *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1991)). 특정 구체예들에서, Gapped BLAST는 Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 (1997)에 기술되어 있다. BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul et al., *Methods in Enzymology*, 266:460-480 (1996)), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, California) 또는 Megalign (DNASTAR)는 서열을 정렬하는데 이용될 수 있는 추가적인 공개 이용가능한 소프트웨어 프로그램이다. 특정 구체예들에서, GCG 소프트웨어에서 GAP 프로그램을 사용하여 2 개의 뉴클레오타이드 서열 간의 동일성 백분율을 결정한다(가령, NWSgapdna.CMP 매트릭스 사용, 갭 웨이트 40, 50, 60, 70, 또는 90 그리고 길이 웨이트 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 사용). 특정 대체 구체예에서, GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램은 Needleman 및 Wunsch의 알고리즘을 통합한 것으로써(*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970)), 두 아미노산 서열 간의 동일성 백분율을 결정하는데 이용될 수 있다 (가령, Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스 사용, 및 갭 웨이트 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4 그리고 길이 웨이트 1, 2, 3, 4, 5 사용). 대안으로, 특정 구체예들에서, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 동일성 백분율은 Myers 및 Miller의 알고리즘을 이용하여 결정된다 (*CABIOS*, 4:11-17 (1989)). 예를 들면, 동일성 백분율은 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)을 사용하고, 잔기 표가 있는 PAM120, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 결정될 수 있다. 특정 정렬 소프트웨어에 의한 최대 정렬을 위한 적절한 매개변수는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구체예들에서, 정렬 소프트웨어의 디폴트 매개 변수가 사용된다. 특정 구체예들에서, 제 1 아미노산 서열이 제 2 서열 아미노산에 대한 동일성 백분율은 $100 \times (Y/Z)$ 로 산출되는데, 여기에서 Y는 (육안 검사 또는 특정 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬된 바와 같은) 제 1 및 제 2 서열의 정렬에서 동일하게 정합되는 스코어의 아미노산 잔기의 수이고, Z는 제 2 서열에서의 잔기의 총수이다. 제 1 서열의 길이가 제 2 서열보다 긴 경우, 제 2 서열에 대한 제 1 서열의 동일성 백분율은 제 1 서열에 대한 제 2 서열의 동일성 백분율보다 길다.

[0138] 비-제한적 예로써, 특정 구체예에서 임의의 특정 폴리뉴클레오타이드가 기준 서열에 대하여 특정 서열 동일성 백분율 (가령, 최소한 80% 동일한, 최소한 85% 동일한, 최소한 90% 동일한, 및 일부 구체예들에서, 최소한 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한)을 가지는 지는 Bestfit 프로그램(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711)을 이용하여 결정될 수 있다. Bestfit는 두 서열 간의 상동성의 최고 세그먼트를 찾기 위하여 Smith 및 Waterman (*Advances in Applied Mathematics* 2: 482 489 (1981))의 로컬 상동성 알고리즘을 이용한다. 특정 서열이 본원 발명에 따른 기준 서열에 예를 들면 95% 동일한 지를 판단하기 위하여 Bestfit 또는 다른 서열 정렬 프로그램을 이용할 때, 동일성 백분율은 기준 뉴클레오타이드 서열의 전장에 걸쳐 계산되고, 기준 서열의 총 뉴클레오타이드 수의 5 % 이하의 상동성 갭이 허용되도록 매개변수를 설정한다.

[0139] 일부 구체예들에서, 본 발명의 두 핵산 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다는 것은 서열 비교 알고리즘을 사용하거나 또는 육안 검사를 통해 측정했을 때, 최대 대응을 위해 비교되고 정렬되었을 때, 이들은 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 및 일부 구체예들에서 최소한 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기 동일성을 갖는다. 동일성은 길이의 약 10개, 약 20개, 약 40-60개 잔기 또는 그 사이의 임의의 정수 값인 서열의 영역에 걸쳐 존재할 수 있고, 60-80개 이상의 잔기보다 더 긴 영역이 될 수 있는데, 예를 들면, 최소한 약 90-100개 잔기, 그리고 일부 구체예들에서, 서열은 예를 들어 뉴클레오타이드 서열의 코딩 영역과 같은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 실질적으로 동일하다.

[0140] "보존적 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)"이란 한 아미노산 잔기가 또다른 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 비슷한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당분야에 정의되어 있는데, 염기성 측쇄 (가령, 리산, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (가령, 아스파르트산, 글루타민산), 전하를 띄지 않는 극성 측쇄(가령, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (가령, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-가지 측쇄 (가령, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (가령, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다. 예를 들면, 페닐알라닌을 티로신으로 치환하는 것은 보존적 치환이다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 폴리펩티드 및 항체의 서열에서 보존적 치환은 아미노산 서열을 함유하는 폴리펩티드 또는 항체들이 이들 폴리펩티드 또는 항체가 결합하는 항원 (들), 가령, 상기 FOLR1 또는 VEGF에 결합을 하지 못하도록 하지 않는다. 항원 결합을 제거하지 않는 뉴클레오타이드 및 아미노산 보존적 치환을 확인하는 방법은 당업계에 공지되어있다(가령, Brummell et al., *Biochem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 412-417 (1997)).

[0141] 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an") 및 관사("the")는 문맥상 다르게 지시하지 않는 한, 복수 형태를 포함한다.

[0142] 본 명세서에서 "포함한다"라는 문구로 기술되는 곳이라면, 달리 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 이루어진"과 관련하여 설명되는 유사한 실시예도 제공된다.

[0143] 구절에서 사용된 용어 "및/또는", 이를 테면 "A 및/또는 B"는 "A와 B", "A 또는 B", "A", 및 "B"를 포함한다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 구체예를 포함하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0144] II. 항-FOLR1 면역접합체

[0145] FOLR1에 특이적으로 결합하는 면역접합체 (가령, IMG853)를 투여하는 방법들을 본 명세서에서 기술한다. 이들 물질은 본 명세서에서 "FOLR1-면역접합체 또는 항-FOLR1 면역접합체"로 지칭된다. 인간 FOLR1의 아미노산 서열 및 뉴클레오타이드 서열은 차례로 서열 번호:1 및 서열 번호:2로 제시된다.

[0146] 서열 번호:1 - 인간 엽산염 수용체 1

[0147] MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCNNAKHHKEKPGPEDKLHEQCRPWKNACCSTNTSQAHKDVSYLRFNWNHCGEMAPACKRHF IQ
DTCLYECSPNLGPWIIQQVDQSWRKERVNLNPLCKEDCEQWVEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKAAGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTSHYSKVSNSYR
GSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLSLALMLLWLLS

[0148] 서열 번호:2 - 인간 엽산염 수용체 1 핵산 서열

[0149] atggctcagcggatgacaacacagctgctgctccttctagtgtgggtggctgtagtggggaggctcagacaaggattgcatgggcccaggactgagcttctc
aatgtctgcatgaacccaagcaccacaaggaaaagccaggccccaggagacaagtgcagcagctgtcgacctggaggaagaatgcctgctgttctacc
aacaccagccaggaagcccataaggatgtttcctacctatagattcaactggaaccactgtggagagatggcacctgcctgcaaaggcatttcatccag
gacacctgcctctacagtgctcccccaacttggggccctggatccagcagtggtgagagctggcgcaaagagcgggtactgaactgcccctgtgcaa
gaggactgtgagcaatggtgggaagattgtcgacctctacacctgcaagacaaactggcacaagggtggaactggacttcagggtttaacaagtgcgca
gtgggagctgcctgccaacctttccatttctacttccccacacctactgttctgtgcaatgaaatctggactcactcctacaagtcagcaactacagccga
gggagtggccgctgcatccagatgtggttcgaccagcccagggaacccaatgaggaggtggcgaggttctatgctgcagccatgagtggggctgggccc
tgggcagcctggcctttctgcttagcctggccctaatgctgctgtggtgctcagc

[0150] 항-FOLR1 면역접합체는 세포독소에 연계된 세포 결합 물질을 함유한다. 상기 세포 결합 물질은 항-FOLR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다. 치료요법적으로 효과적인 항-FOLR1 항체의 예들은 US 출원 공개 번호 US 2012/0009181에서 찾아볼 수 있으며, 이들은 참고자료에 편입된다. 치료요법적으로 효과적인 항-FOLR1 항체의 예로써 huMov19 (M9346A) (서열 번호:3 및 서열 번호:5의 서열 포함)이다. 서열 번호: 3-5의 폴리펩티드는 huMov19 (M9346A)의 중쇄 가변 도메인, huMov19의 가변 도메인 경쇄 형태 1.00, 및 가변 도메인 경쇄 형태 1.60을 차례로 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 huMov19 항-FOLR1 항체는 서열 번호:3으로 나타낸 중쇄 가변 도메인과 서열 번호:5으로 나타낸 경쇄 가변 도메인(huMov19의 형태 1.60)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 huMov19 (M9346A) 항체는 Budapest 조약에 근거하여 2010년 4월 7일자로 American Type Culture Collection (ATCC)(10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110)에 기탁되어, ATCC 기탁 번호 PTA-10772 및 PTA-10773 또는 10774을 갖는 플라스미드에 의해 인코딩된다.

[0151] huMov19의 아미노산 서열은 하기 표 1-4에서 제시한다:

표 1: 가변 중쇄 CDR 아미노산 서열

항체	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
huMov19 (M9346A)	Kabat 정의: GYFMN (서열 번호:9)	Kabat 정의: RIHPYDGDTFYNQKFQG (서열 번호:10)	Kabat 정의: YDGSRAMDY (서열 번호:12)
	AbM 정의: GYTFTGYFMN (서열 번호:19)	AbM 정의: RIHPYDGDTF (서열 번호:11)	AbM 정의: YDGSRAMDY (서열 번호:12)
muMOV19		Kabat 정의 RIHPYDGDTFYNQNFKD (서열 번호:16)	

[0152]

표 2: 가변 경쇄 CDR 아미노산 서열

항체	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
huMov19 (M9346A)	KASQSVSFAGTSLMH (서열 번호:6)	RASNLEA (서열 번호:7)	QQSREYPYT (서열 번호:8)

[0153]

표 3: 항-FOLR1 가변 체 아미노산 서열

FOLR1 항체	아미노산 서열
huMov19 - VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRI HPYDGDITFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDAVYYCTRYDG SRAMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:3)
huMov19 - VL 형태 1.00	DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGPRLLIY RASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFLTNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGG TKLEIKR (서열 번호:4)
huMOV19-VL 형태 1.60	DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGPRLLIY RASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFLTNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGG TKLEIKR (서열 번호:5)

[0154]

표 4: 전장의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열

항체	전장의 아미노산 서열
huMov19 - 중쇄	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRI HPYDGDITFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDAVYYCTRYDG SRAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:13)
huMov19 - 경쇄 형태 1.00	DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGPRLLIY RASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFLTNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC (서열 번호:14)
huMOV19 - 경쇄 형태 1.60	DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGPRLLIY RASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFLTNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC (서열 번호:15)

[0155]

[0156]

일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 인간화된 항체 또는 단편은 재표면처리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 완전한 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0157]

특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 다음중 하나 또는 그 이상의 효과를 갖는다: 종양 세포 증식 억제, 종양에서 암 줄기 세포의 빈도를 감소시킴으로써 종양의 종양생성성을 감소, 종양 성장 억제, 환자 생존 증가, 종양 세포의 세포 사멸 촉발, 종양생성성 세포를 비-종양생성성 상태로 분화, 또는 종양 세포의 전이 감소 또는 억제.

[0158]

특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 항체-의존적 세포의 세포독성 (ADCC) 활성을 갖는 항체를 포함한다.

[0159]

일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 종양 용적을 감소시킬 수 있다. 종양 부피를 감소시키는 항-FOLR1 면역접합체의 능력은 예를 들어, 치료를 받은 대상의 종양 종양 부피를 대조군의 종양 종양 부피로 나눈 T/C% 값을 측정함으로써, 평가될 수 있다. 특정 구체예들에서, 인간 FOLR1에 특이적으로 결합하는 면역접합체 또는 다른 제제는 세포 독성제를 통해 세포 사멸을 유발한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, 인간 FOLR1 항체에 대한 항체는 단백질 내화(internalization)에 의해 FOLR1을 발현시키는 종양세포에서 활성화된 메탄탄노이드에 접합된다. 특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 종양 성장을 억제할 수 있다. 특정 구체예들에서, 생체 내에서 (가령, 암을 갖는 이형이식편 마우스 모델 및/또는 인간) 항-FOLR1 면역접합체는 종양 성장을 억제할 수 있다. 특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체는 난소 암 환자에서 CA125를 감소시킬 수 있다.

[0160]

상기 FOLR1 결합 분자는 FOLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편으로써, CDR 당 최대 4개 (가령, 0, 1, 2, 3, 또는 4) 보존적 아미노산 치환을 갖는 huMov19 (M9346A)의 CDRs을 포함하고, 가령, 이때 항체 또는 단편은 무린 Mov19 의 6개 CDRs을 포함하지 않는다(가령, 서열 번호:6-9, 16, 및 12). 폴리펩티드는 본원에 기술된 개별 가변성 경쇄 또는 가변 중쇄 중 하나를 포함할 수 있다. 항체 및 폴리펩티드는 또한 가변

경쇄와 가변 중쇄를 모두 포함할 수 있다.

- [0161] 일부 구체예들에서, 상기 FOLR1 결합 분자는 서열 번호:6-10의 서열과 서열 번호:12의 서열이 포함된 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 FOLR1 결합 분자는 서열 번호:6-9의 서열과 서열 번호:11 및 12의 서열이 포함된 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 FOLR1 결합 분자는 서열 번호: 6-8, 19, 11, 및 12의 서열이 포함된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0162] 서열 번호:3, 서열 번호:4 또는 서열 번호:5에 대하여 최소한 약 90% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 또한 제공된다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호:3, 서열 번호:4 또는 서열 번호:5에 대하여 최소한 약 95%, 최소한 약 96%, 최소한 약 97%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 따라서, 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 (a) 서열 번호:3에 대하여 최소한 약 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 및/또는 (b) 서열 번호:4 또는 서열 번호:5에 대하여 최소한 약 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 (a) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드; 및/또는 (b) 서열 번호:4 또는 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 항체이며, 및/또는 상기 폴리펩티드는 FOLR1에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 FOLR1에 특이적으로 결합하는 무린, 키메라, 또는 인간화된 항체다. 특정 구체예들에서, 서열 번호:3, 서열 번호:4 또는 서열 번호:5에 대한 특정 백분율의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드는 오직 보존성 아미노산 치환에 의해 서열 번호:3, 서열 번호:4 또는 서열 번호:5와 상이하다.
- [0163] 폴리펩티드는 본원에 기술된 개별의 경쇄 또는 중쇄 중 하나를 포함할 수 있다. 항체 및 폴리펩티드는 또한 경쇄와 중쇄를 모두 포함할 수 있다.
- [0164] 단일클론 항체는 Kohler and Milstein (1975) Nature 256 : 495에 기술된 것과 같은 하이브리도마 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 하이브리도마 방법을 이용하여, 마우스, 햄스터, 또는 다른 적절한 숙주 동물은 면역원 항원에 특이적으로 결합하게 될 항체의 림프구에 의한 생산을 유도하기 위하여 상기에서 기술된 바와 같이 면역화된다. 림프구는 또한 시험관내에서 면역화될 수 있다. 면역화 후, 상기 림프구는 단리되고, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 적합한 골수종 세포 계통에 융합되어, 하이브리도마 세포를 만들고, 그 다음 이들은 융합안된 림프구와 골수종 세포로부터 선별될 수 있다. 면역침전, 면역블랏팅, 또는 시험관내 결합 분석 (가령 방사능면역분석 (RIA); 효소-연계된 면역흡착 분석 (ELISA))에 의해 측정된 선택된 항원을 특이적으로 지향하는 단일클론 항체를 생산하는 하이브리도마는 표준 방법을 이용하여 시험관 배양에서 (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986) 또는 동물의 복수(ascites) 종양에서 생체내로 증식될 수 있다. 상기 단일클론 항체는 그 다음 상기 다중클론 항체에서 설명된 바와 같이 배양 배지 또는 복수액(ascites fluid)으로부터 정제될 수 있다.
- [0165] 대안으로, 단일클론 항체는 미국 특허 4,816,567에서 설명된 바와 같이, 재조합 DNA 방법을 이용하여 또한 만들어질 수 있다. 단일클론 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자를 특이적으로 증폭시키는 올리고뉴클레오티드 프라이머를 이용하여 이를 테면, RT-PCR에 의해 성숙 B-세포 또는 하이브리도마 세포로부터 단리되고, 그리고 이들의 서열은 통상적인 절차에 의해 결정된다. 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드는 적합한 발현 벡터 안으로 클론되고, 면역글로블린 단백질을 생산하지 않는 숙주 세포 이를 테면, 대장균(*E. coli*) 세포, 원숭이 COS 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포 안으로 형질감염될 때, 상기 숙주 세포에 의해 단일클론 항체가 생성된다. 또한, 바람직한 종의 재조합적 단일클론 항체 또는 이의 단편은 (McCafferty et al., 1990, Nature, 348:552-554; Clackson et al., 1991, Nature, 352:624-628; 그리고 Marks et al., 1991, J. Mol. Biol., 222:581-597)에서 기술된 바와 같이, 바람직한 종의 CDRs를 발현시키는 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 단리될 수 있다.
- [0166] 단일클론 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드(들)은 대체 항체를 만들기 위하여 재조합적 DNA 기술을 이용한 다수의 상이한 방식으로 추가 변형될 수 있다. 일부 구체예들에서, 예를 들면, 마우스 단일클론 항체의 경쇄 및 중쇄의 불변 도메인은 1) 키메라 항체를 만들기 위하여 예를 들면, 인간 항체의 이들 영역으로 대체되거나, 또는 2) 융합 항체를 만들기 위하여 비-면역글로블린 폴리펩티드로 대체될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 불변 영역은 단일클론 항체의 바람직한 항체 단편을 만들기 위하여 절두되거나 또는 제거된다. 상기 가변 영역의 부위-지향적 또는 고-밀도 돌연변이생성을 이용하여 단일클론 항체의 특이성, 친화성, 등을 최적화시킬 수 있다.
- [0167] 일부 구체예들에서, 인간 FOLR1에 대한 단일클론 항체는 인간화된 항체다. ㄱ 구체예들에서, 상기 인간화된

항체는 재표면처리된 항체다. 특정 구체예들에서, 이러한 항체는 인간 대상에게 투여할 때, 항원성 및 HAMA(인간 항-마우스 항체)를 감소시키기 위하여 치료요법적으로 이용된다. 인간화된 항체는 당분야에 공지된 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다. 특정 대체 구체예에서, FOLR1에 대한 항체는 인간 항체다.

- [0168] 인간 항체는 당분야에 공지된 다양한 기술에 의해 직접적으로 만들어질 수 있다. 표적 항원을 지향하는 항체를 생산하는 면역화된 개체로부터 단리되거나 또는 시험관내에서 면역화된 불사화된 인간 B 림프구가 생성될 수 있다 (가령, Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer et al., 1991, *J. Immunol.*, 147 (1):86-95; 그리고 미국 특허 5,750,373). 또한, 상기 인간 항체는 예를 들면, Vaughan et al., 1996, *Nat. Biotech.*, 14:309-314, Sheets et al., 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 95:6157-6162, Hoogenboom and Winter, 1991, *J. Mol. Biol.*, 227:381, 및 Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.*, 222:581에서 설명된 바와 같이, 인간 항체를 발현시키는 파아지 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 항체 파아지 라이브러리의 생성 및 사용에 대한 기술은 미국 특허 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; 그리고 7,264,963; 그리고 Rothe et al., 2007, *J. Mol. Bio.*, doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018 (이들 각각의 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다)에서 또한 설명된다. 친화성 성숙화 전략 및 셰 셔플링 전략(chain shuffling strategies) (Marks et al., 1992, *Bio/Technology* 10:779-783, 이들 각각의 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다)은 고친화성 인간 항체를 생산하는데 이용될 수 있는, 당분야에 공지된 기술이다.
- [0169] 면역화될 때, 내생성 면역글로블린 생산 없이, 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생산하는 능력을 갖는 인간 면역글로블린 좌(loci)를 함유하는 형질전환 마우스에서 인간화된 항체가 또한 만들어질 수 있다. 이러한 접근방식은 미국 특허 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 그리고 5,661,016에서 기술된다.
- [0170] 본 발명의 폴리펩티드는 인간 FOLR1에 대한 항체 또는 이의 단편이 포함된 재조합적 폴리펩티드, 천연 폴리펩티드, 또는 합성 폴리펩티드일 수 있다.
- [0171] 상기 폴리펩티드 및 유사체들은 추가 변형되어, 이 단백질의 정상적인 부분에 해당되지 않는 화학 모이어티를 추가로 함유할 수 있다. 이들 유도화된 모이어티는 이 단백질의 용해도, 생물학적 반감기를 개선시킬 수 있다. 이 모이어티는 또한 이 단백질의 임의의 바람직하지 않은 부작용 및 이와 유사한 것을 감소 또는 제거시킬 수 있다. 이러한 모이어티에 대한 검토는 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000)를 참고한다.
- [0172] 항체 및 다른 단백질을 정제하는데 이용되는 당분야에 공지된 방법은 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 2008/0312425, 2008/0177048, 및 2009/0187005에서 기술된 것들을 포함하며, 이들 각각의 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.
- [0173] 적합한 약물 또는 프로드럭은 당업계에 공지되어 있다. 상기 약물 또는 프로드럭은 세포독성 물질일 수 있다. 본 발명의 세포독성 접합체에 이용되는 세포독성 물질은 임의의 화합물이며, 이들은 세포의 사멸을 초래하거나, 또는 세포 사멸을 유도하거나, 또는 일부 방식으로 세포 생존력을 감소시키며, 그리고 예를 들면, 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체를 포함한다.
- [0174] 이러한 접합체들은 항체 또는 기능적 등가물에 약물 또는 프로드럭을 연계시키기 위하여 연계(linking) 그룹을 이용하여 만들 수 있다. 적합한 연계 그룹은 당분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 이황화물 그룹, 티오에테르 그룹, 산 불안정 그룹, 광불안정 그룹, 펩티드분해효소 불안정 그룹 및 에스테라제 불안정 그룹을 포함한다.
- [0175] 상기 약물 또는 프로드럭은 예를 들면, 이황화물 결합을 통하여 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편에 연계될 수 있다. 상기 링커 분자 또는 가교 물질은 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편과 반응할 수 있는 반응성 화학그룹을 포함한다. 세포-결합 물질과 반응을 위한 반응성 화학 그룹은 *N*-숙시니미딜 에스테르 및 *N*-술포숙시니미딜 에스테르일 수 있다. 추가적으로 상기 링커 분자는 반응성 화학 그룹을 포함하며, 이 그룹은 이황화물 결합을 형성하기 위하여 약물과 반응할 수 있는 디티오피리딜 그룹이 될 수 있다. 링커 분자는 예를 들면, *N*-숙시니미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP) (가령, Carlsson et al., *Biochem. J.*, 173: 723-737 (1978) 참고), *N*-숙시니미딜 4-(2-피리딜디티오)부타노에이트 (SPDB) (가령, 미국 특허 4,563,304 참고), *N*-숙시니미딜 4-(2-피리딜디티오)2-술포부타노에이트 (술포-SPDB) (미국 공개 번호 20090274713), *N*-숙시니미딜 4-(2-피리딜디티오) 펜타노에이트(SPP) (가령, CAS 등록 번호 341498-08-6 참고), 2-이미노티오란, 또는 아세틸술시닉 무수화물을 포함한다. 예를 들면, 항체 또는 세포 결합 물질은 가교 시약으로 변형될 수 있고, 자유 또는 보호된 티올기를 함유하는 항체 또는 세포 결합 물질은 유도된 이황화물- 또는 티올-함유하는 메이탄시노이드와 반응하

여 접합체가 생성된다. 상기 접합체는 HPLC, 크기-압출, 흡착, 이온 효과 및 친화성 포집, 투석 또는 접선 유동 (tangential flow) 여과를 비롯하나, 이에 국한되지 않는 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다.

[0176] 본 발명의 또다른 측면에서, 항-FOLR1 항체는 이황화물 결합 및 면역접합체의 능력, 용해도 또는 효과를 증진시키는 폴리에틸렌 글리콜을 통하여 세포독성 약물에 연계된다. 이러한 절단가능한 친수성 링커는 WO2009/0134976에 기술되어 있다. 이러한 링커 기획의 추가 장점은 바람직한 높은 단량체 비율 및 항체-약물 접합체의 최소 응집이다. 이 측면에서 특별히 고려되는 것은 폴리에틸렌 글리콜 스페이스 ((CH₂CH₂O)_{n=1-14})를 품고 있는 이황화물 그룹 (-S-S-)을 통하여 연계된 세포-결합 물질과 약물의 접합체로써, 2-8개의 좁은 범위의 약물 로드가 기술되며, 이들은 암 세포를 지향하는 상대적으로 높은 생물학적 활성을 나타내며, 높은 접합 수용의 바람직한 생화학적 성질을 보유하고, 최소의 단백질 응집으로 높은 단량체 비율을 가진다.

[0177] 절단불가능한 링커를 갖는 항체-메이탄시노이드 접합체가 또한 만들어질 수 있다. 이러한 가교는 당분야에 기술되어 있으며 (미국 공개 번호 20050169933), 그리고 N-숙시니미드 4-(말레이미도메틸) 시클로헥산카르복실레이트 (SMCC)를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에서, 항체는 가교 시약, 문헌들에서 기술된, 이를 테면, 숙시니미드 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC), 술포-SMCC, 말레이미도벤조일-N-히드록시숙시니미드 에스테르 (MBS), 술포-MBS 또는 숙시니미드-요오드아세테이트로 변형되어, 1-10개의 반응 그룹이 도입된다 (Yoshitake et al, Eur. J. Biochem., 101:395-399 (1979); Hashida et al, J. Applied Biochem., 56-63 (1984); 그리고 Liu et al, Biochem., 18:690-697 (1979)). 그 다음 상기 변형된 항체는 티올-함유 메이탄시노이드 유도체와 반응하여, 접합체가 생성된다. 상기 접합체는 Sephadex G25 컬럼을 통한 겔 여과, 또는 투석 또는 접선 유동 여과에 의해 정제될 수 있다. 상기 변형된 항체는 티올-함유 메이탄시노이드 (1 내지 2 몰 당량/말레이미도 그룹)로 처리되고, 항체-메이탄시노이드 접합체는 Sephadex G-25 컬럼을 통한 겔 여과, 세라믹 히드록시아파타이트 컬럼 상에서 크로마토그래피, 투석 또는 접선 유동 여과 또는 이들 방법의 조합을 통하여 정제된다. 전형적으로, 항체당 평균 1-10개의 메이탄시노이드가 연계된다. 한 가지 방법은 항체를 숙시니미드 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC)로 변형시켜 말레이미도 그룹을 도입시키고, 이어서 상기 변형된 항체를 티올-함유 메이탄시노이드와 반응시켜, 티오에테르-연계된 접합체를 제공하는 것이다. 항체 분자당 1 내지 10개의 약물 분자를 갖는 접합체가 생성된다. 항체, 항체 단편, 및 다른 단백질의 메이탄시노이드 접합체도 동일한 방식으로 만든다.

[0178] 본 발명의 또다른 측면에서, 상기 FOLR1 항체는 PEG 스페이스의 중개를 통하여 절단불가능한 결합에 의해 약물에 연계된다. 약물과 항-FOLR1 항체 또는 단편 사이에 링커를 형성하는 친수성 PEG 쇄가 포함된 적합한 가교 시약은 당분야에 공지되어 있거나, 또는 시판된다 (예를 들면, Quanta Biodesign, Powell, Ohio). 적합한 PEG-함유하는 가교는 당분야의 당업자에게 공지된 표준 합성 화학 기술을 이용하여 시판되는 PEGs 자체로부터 또한 합성할 수 있다. 미국 특허 공개 20090274713 및 WO2009/0134976에서 상세하게 기술된 방법들에 의해, 상기 약물은 이중기능성 PEG-함유 가교와 반응하여 화학식 (Z -X₁-(-CH₂-CH₂-O)_n-Y_p-D)을 갖는 화합물이 제공되고, 이는 세포 결합 물질과 반응하여, 접합체가 제공된다. 대안으로, 상기 세포 결합은 이중기능성 PEG 가교로 변형되어, 티올-반응 그룹 (이를 테면, 말레이미드 또는 할로아세타미드)을 도입시키고, 이는 티올-함유 메이탄시노이드로 처리되어, 접합체가 제공된다. 또다른 방법에서, 상기 세포 결합은 이중기능성 PEG 가교로 변형되어, 티올 모이어티가 도입되고, 이는 티올-반응성 메이탄시노이드 (이를 테면, 말레이미드 또는 할로아세타미드를 품고 있는 메이탄시노이드)로 처리되어, 접합체가 제공될 수 있다.

[0179] 적합한 PEG-함유 링커의 예로는 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편과의 반응을 위하여 N-숙시니미드 에스테르 또는 N-술포숙시니미드 에스테르 모이어티를 보유하는 링커, 뿐만 아니라 상기 화합물과의 반응을 위하여 말레이미도 - 또는 할로아세틸-계열 모이어티를 보유하는 링커를 포함한다. PEG 스페이스는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 당분야에 공지된 임의의 가교 안에 통합될 수 있다.

[0180] 일부 구체예들에서, 상기 링커는 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 2012/0282282(이의 내용은 본 명세서의 참고 자료에 전문이 편입된다)에서 기술된 최소한 하나의 하전된 기를 함유하는 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 하전된 또는 사전-하전된 가교는 술포네이트, 포스페이트, 카르복실 또는 4차 아민 치환체들이 함유되어, 변형된 세포-결합 물질과 세포-결합 물질-약물 접합체, 특히 연계된 항체당 2 내지 20개의 약물을 갖는 변형된 단일 클론 항체-약물 접합체의 용해도를 상당히 증가시키는 것들이다. 사전-하전된 모이어티가 함유된 링커로부터 만들어진 접합체는 상기 접합체가 세포에서 대사된 후 하나 또는 그 이상의 하전된 모이어티를 만들 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: N-숙시니미드 4-(2-피리딜디티오)-2-술포펜타노에이트 (술포-SPP) 및 N-숙시니미드 4-(2-피리딜디티오)-2-술포부타노에이트 (술포-SPDB).

- [0181] 본 명세서에서 기술된 많은 링커들은 미국 특허 공개 번호 2005/0169933, 2009/0274713, 및 2012/0282282, 및 WO2009/0134976에서 기술되어 있고; 이의 내용은 본 명세서의 참고자료에 전문이 편입된다.
- [0182] 본 발명은 약 2 내지 약 8개의 약물 분자 ("약물 로드"), 예를 들면, 메이탄시노이드가 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편에 연계된 측면들을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약물 로드(drug load)"는 세포 결합 물질 (가령, 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편)에 부착될 수 있는 약물 분자(가령, 메이탄시노이드)의 수를 지칭한다. 한 측면에서, 세포 결합 물질에 부착될 수 있는 약물 분자의 수는 평균 약 2 내지 약 8개 (가령, 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)가 될 수 있다. N2'-데아세틸-N2'-(3-메캅토-1-옥소프로필)-메이탄신 (DM1) 및 N2'-데아세틸-N2'-(4-메캅토-4-메틸-1-옥소펜틸) 메이탄신 (DM4)이 이용될 수 있다.
- [0183] 따라서, 한 측면에서, 면역접합체는 항체당 1개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 2개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 3개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 4개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 6개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 7개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체는 항체당 8개의 메이탄시노이드를 포함한다.
- [0184] 한 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 1 내지 약 8개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 2 내지 약 7개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 2 내지 약 6개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 2 내지 약 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 3 내지 약 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또다른 측면에서, 면역접합체 (가령, 상기 링커 SPDB 및 상기 메이탄시노이드 DM4를 포함하는 면역접합체)는 항체당 약 3 내지 약 4개의 메이탄시노이드를 포함한다.
- [0185] 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체에 부착된 평균적으로 약 2 내지 약 8개의 (가령, 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) 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 1 내지 약 8개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 2 내지 약 7개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 2 내지 약 6개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 2 내지 약 5개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 3 내지 약 5개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 3 내지 약 4개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다.
- [0186] 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 2 ± 0.5 개, 약 3 ± 0.5 개, 약 4 ± 0.5 개, 약 5 ± 0.5 개, 약 6 ± 0.5 개, 약 7 ± 0.5 개, 또는 약 8 ± 0.5 개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다. 한 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체당 평균 약 3.5 ± 0.5 개의 약물 분자 (가령, 메이탄시노이드)를 갖는다.
- [0187] 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편은 이중기능성 가교 시약을 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편과 반응시킴으로써, 항-FOLR1 항체 또는 이의 단편에 링커 분자의 공유 부착이 실행되어, 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "이중기능성 가교 시약(bifunctional crosslinking reagent)"은 약물, 이를 테면, 본 명세서에서 기술된 약물에 세포-결합 물질을 공유적으로 연계시키는 임의의 화학 모이어티다. 또다른 방법에서, 상기 연계 모이어티의 일부분은 약물에 의해 제공된다. 이 측면에 있어서, 상기 약물은 세포-결합 물질을 이 약물에 결합시키는데 이용된 더 큰 링커 분자의 일부인 연계 모이어티를 포함한다. 예를 들면, 상기 메이탄시노이드 DM1을 만

들기 위하여, 메이탄신의 C-3 히드록실 그룹의 측쇄가 변형되어 설프히드릴 그룹 (SH)를 갖는다. 이 티올화된 형태의 메이탄신은 변형된 세포-결합 물질과 반응하여 접합체를 형성할 수 있다. 따라서, 최종 링커는 가교 시약에 제공되는 하나의 성분과 DM1의 측쇄에 의해 제공되는 또다른 하나의 성분의 2개 성분으로부터 어셈블리된다.

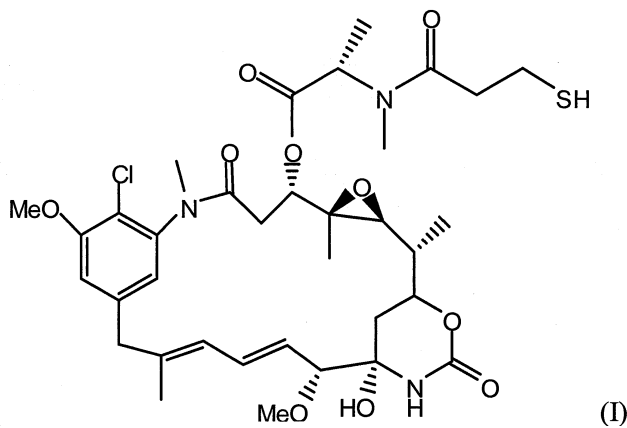
[0188] 상기 약물 분자는 중개 운반체 분자, 이를 테면, 혈청 알부민을 통하여 항체 분자에 연계될 수 있다.

[0189] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "세포-결합 물질에 연계된(linked to a cell-binding agent)" 또는 "항-FOLR1 항체 또는 단편에 연계된(linked to an anti-FOLR1 antibody or fragment)"이란 표현은 적합한 연계 그룹, 또는 이의 전구물질을 통하여 세포-결합 물질, 항-FOLR1 항체, 또는 단편에 결합된 최소한 하나의 약물 유도체가 포함된 접합체 분자를 지칭한다. 예시적인 연계 그룹은 SPDB 또는 술폰-SPDB이다.

[0190] 특정 구체예들에서, 본 발명에 유용한 세포독성 물질은 메이탄시노이드와 메이탄시노이드 유사체다. 적합한 메이탄시노이드의 예는 메이탄시놀의 에스테르 및 메이탄시놀 유사체를 포함한다. 가령 메이탄시놀과 메이탄시놀 유사체와 같이, 포유동물 세포에 매우 독성이 크고, 미세관 형성을 억제하는 임의의 약물을 포함한다.

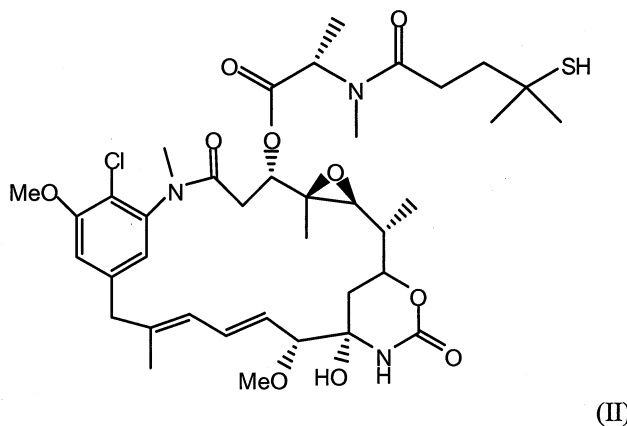
[0191] 적합한 메이탄시놀 에스테르의 예로는 변형된 방향족 고리를 갖는 것들과 다른 위치에 변형을 갖는 것들을 포함한다. 이러한 적합한 메이탄시노이드는 미국 특허 4,424,219; 4,256,746; 4,294,757; 4,307,016; 4,313,946; 4,315,929; 4,331,598; 4,361,650; 4,362,663; 4,364,866; 4,450,254; 4,322,348; 4,371,533; 5,208,020; 5,416,064; 5,475,092; 5,585,499; 5,846,545; 6,333,410; 7,276,497 및 7,473,796을 포함한다.

[0192] 특정 구체예에서, 본 발명의 면역접합체는 티올-함유 메이탄시노이드 (DM1), 정식 명칭으로 $N^{2'}$ -데아세틸- $N^{2'}$ -(3-메틸-1-옥소프로필)-메이탄신을 세포독성 물질로 이용한다. DM1은 다음의 구조식 (I)으로 나타낸다:



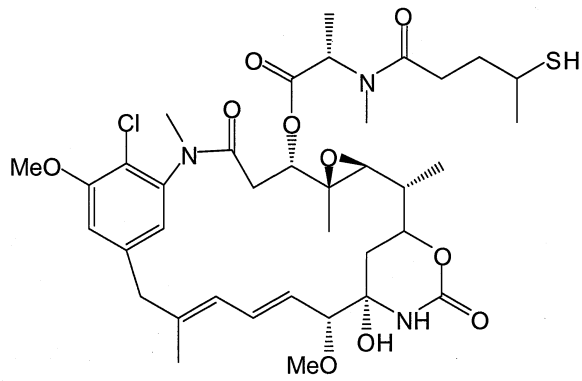
[0193] (I)

[0194] 또다른 구체예에서, 본 발명의 접합체는 티올-함유 메이탄시노이드 $N^{2'}$ -데아세틸- $N^{2'}$ -(4-메틸-1-4-메틸-1-옥소펜틸)-메이탄신 (가령, DM4)을 세포독성 물질로 이용한다. DM4는 다음의 구조식 (II)으로 나타낸다:



[0195] (II)

[0196] 입체적으로 방해받는 티올 결합을 함유하는 측쇄가 포함된 또다른 메이탄시노이드는 $N^{2'}$ -데아세틸- $N^{2'}$ -(4-메틸-1-옥소펜틸)-메이탄신 (DM3으로 지칭됨)는 다음의 구조식 (III)으로 나타낸다:



[0197]

[0198]

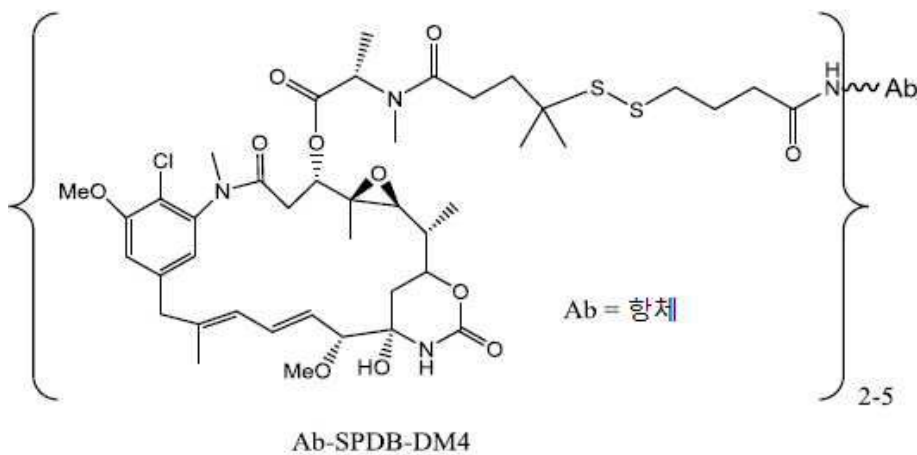
미국 특허 5,208,020 및 7,276,497에서 교시된 각 메이탄시노이드는 본 발명의 접합체에 또한 이용될 수 있다. 이점에 있어서, 상기 5,208,020 및 7,276,697의 전체 교시는 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0199]

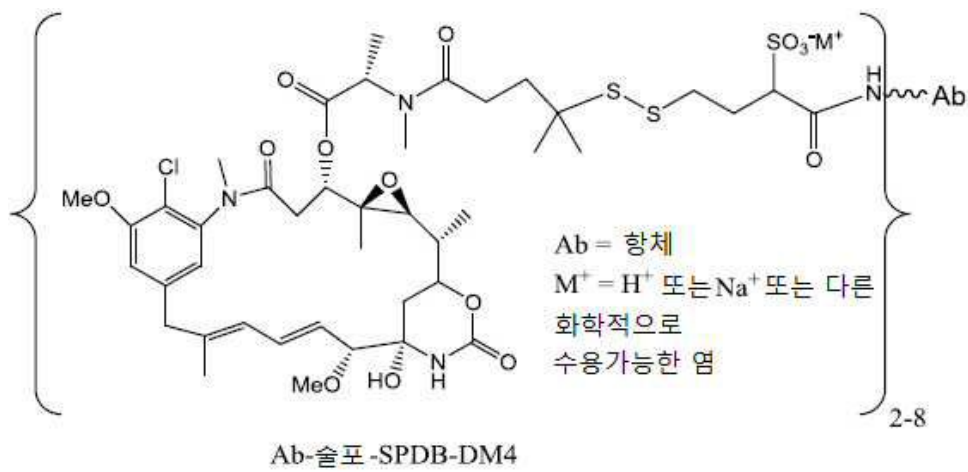
메이탄시노이드 상의 많은 위치는 연계 모이어티에 화학적으로 연계되는 위치로 기능할 수 있다. 예를 들면, 히드록실 그룹을 갖는 C-3 위치, 히드록시메틸로 변형된 C-14 위치, 히드록시로 변형된 C-15 위치 그리고 히드록시 그룹을 갖는 C-20 위치는 모두 유용할 것으로 예상된다. 일부 구체예들에서, C-3 위치는 연계 모이어티에 화학적으로 연계되는 위치로 기능을 하고, 그리고 일부 구체예들에서, 메이탄시놀의 C-3 위치는 화학적으로 연계되는 위치로 기능을 한다.

[0200]

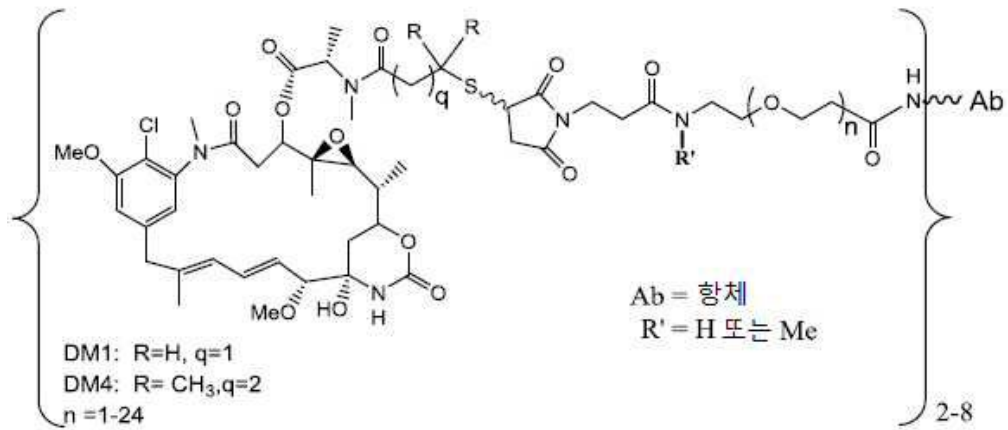
일부 접합체의 구조적 대표는 하기와 같이 나타낸다:



[0201]

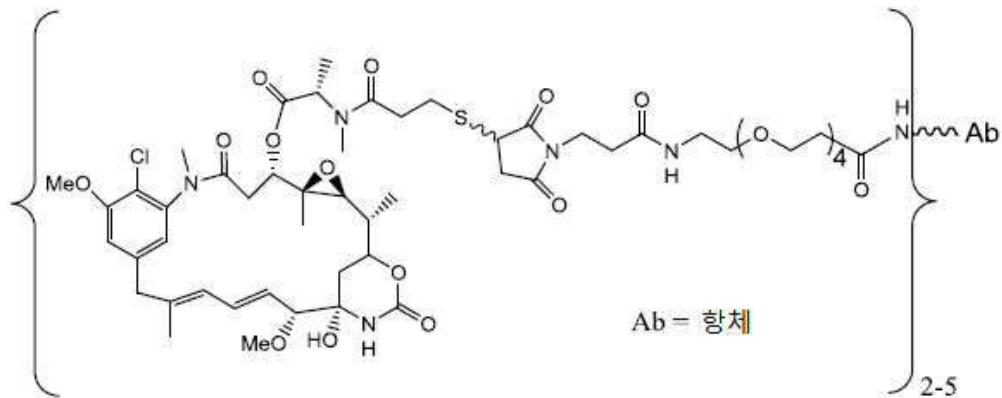


[0202]



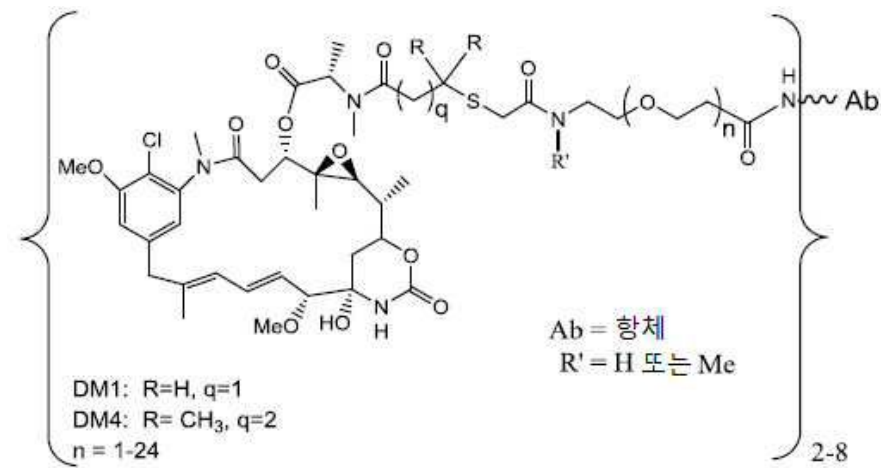
Ab-PEG-Mal-DM1/DM4

(VI)



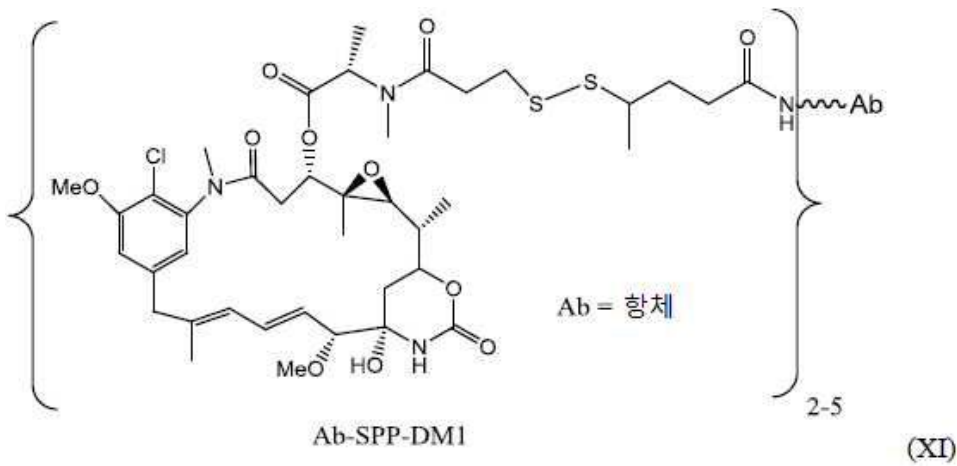
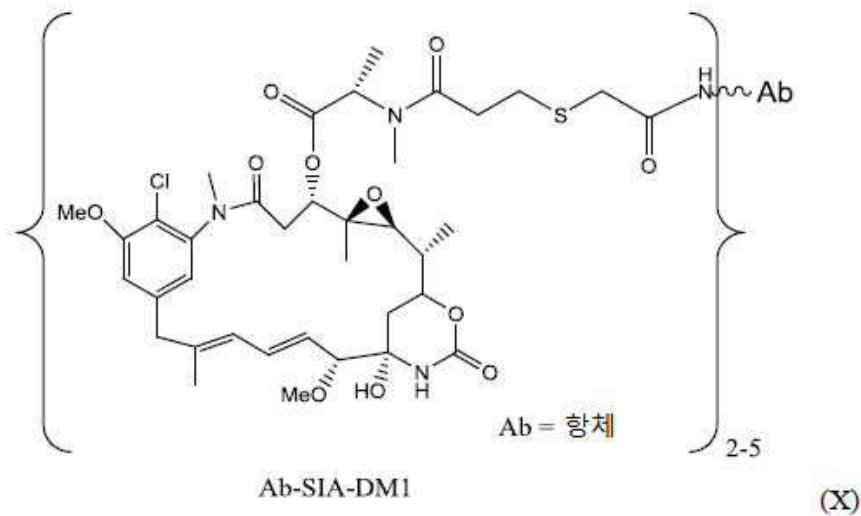
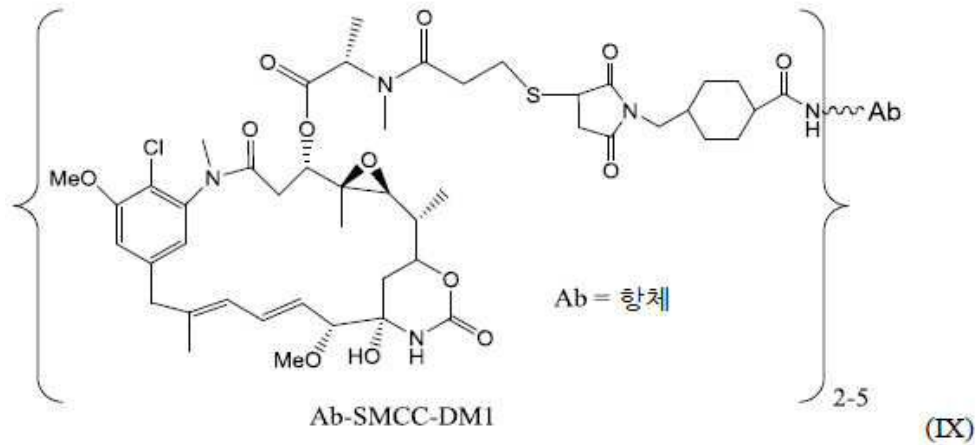
Ab-PEG4-Mal-DM1

(VII)



Ab-PEG-SIA-DM1/DM4

(VIII)



또한, 상기 임의의 구조에 의해 도시된 임의의 화합물 또는 접합체에 대한 임의의 입체 이성질체 및 그의 혼합물이 본 발명에 포함된다.

이러한 항체-메이탄시노이드 접합체들을 만드는 몇 가지 기술이 미국 특허 6,333,410, 6,441,163, 6,716,821, 및 7,368,565에서 교시된 것들을 포함할 수 있으며, 이들은 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

일반적으로, 수성 완충액 안 항체 용액을 반응기를 지니는 이황화물 모이어티를 갖는 과량의 몰량의 메이탄시노이드와 함께 항온 처리할 수 있다. 반응 혼합물은 과량의 아민(이를 테면, 에탄올아민, 타우린, 등)의 추가에 의해 냉각될 수 있다(quenched). 그 다음 상기 메이탄시노이드-항체 접합체는 겔 여과에 의해 정제될 수 있다.

항체 분자당 결합된 메이탄시노이드 분자의 수는 252 nm 및 280 nm의 흡수도에서 분광광학적으로 측정하여 결정될 수 있다. 항체당 평균 메이탄시노이드 분자의 수는 예를 들면, 1-10개 또는 2-5개 일 수 있다. 항체당 평

균 메이탄시노이드 분자의 수는 예를 들면, 약 3 내지 약 4개 일 수 있다. 항체당 평균 메이탄시노이드 분자의 수는 약 3.5개 일 수 있다.

[0213] 메이탄시노이드 또는 다른 약물과의 합체 접합체는 시험관에서 원치 않는 다양한 세포 계통의 증식을 억제하는 능력으로 평가될 수 있다. 예를 들면, 세포 계통 이를 테면, 인간 림프종 세포 계통 Daudi 및 인간 림프종 세포 계통 Ramos은 이들 화합물의 세포독성 평가에 용이하게 이용될 수 있다. 평가되는 세포는 4 내지 5일간 이들 화합물에 노출될 수 있고, 공지의 방법에 의해 직접적인 분석에서 세포의 생존 분획이 측정된다. 그 다음 IC₅₀ 값은 이 분석 결과로부터 산출될 수 있다.

[0214] 본 명세서에서 기술된 일부 구체예들에 따르면, 상기 면역접합체는 세포 안으로 내화될 수 있다. 따라서, 면역접합체는 FOLR1-발현 세포에 의해 취입될 때, 또는 내화될 때 치료요법적 효과를 발휘할 수 있다. 일부 특정 구체예들에서, 상기 면역접합체는 절단가능한 링커에 의해 세포 독성 물질에 연계된 항체, 항체 단편, 또는 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포독성 물질은 FOLR1-발현 세포에 의해 내화될 때, 항체, 항체 단편, 또는 폴리펩티드로부터 절단된다.

[0215] 일부 구체예들에서, 상기 면역접합체는 종양 용적을 줄일 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 면역접합체로 치료하면, T/C % 값이 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% 미만이 된다. 일부 특정 구체예들에서, 상기 면역접합체는 KB, OVCAR-3, IGROV-1, 및/또는 OV-90 이종이식편 모델에서 종양 크기를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 면역접합체는 전이를 억제할 수 있다.

[0216] III. 항-VEGF 물질

[0217] VEGF (가령, 베바씨주마브) 또는 VEGF 수용체에 특이적으로 결합하는 물질과 조합하여, 항-FOLR1 면역접합체 이를 테면, IMG853을 투여하는 방법을 본 명세서에서 기술한다. 항-VEGF 물질은 예를 들면, 항-VEGF 또는 항-VEGFR 항체 (가령, 베바씨주마브), 티로신 키나제 억제제 (TKIs) (가령, 세디라니브), 및 가용성 VEGF 수용체 (가령, VEGF-Trap)를 포함한다. 항-VEGF 물질은 당분야에 공지되어 있으며, 특정 예들은 Meadows and Hurwitz, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2:a006577 (2012)에서 제시되며, 이들 문헌은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0218] 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 종양 성장을 억제할 수 있다. 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 생체내 (가령, 이형이식편 마우스 모델 및/또는 암에 걸린 인간)에서 종양 성장을 억제할 수 있다. 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 혈관신생을 억제할 수 있다.

[0219] 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 항-VEGF 또는 항-VEGFR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0220] 인간 VEGF-A의 전장 아미노산 서열은 UniProtKB 기탁번호 P15692로 제시되며, 본원 명세서에서 서열 번호:17로 제시된다:

[0221] MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPCSCVPLMRGCGCCNDEGLECVPTESNITMQIMRIKPHQGHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR (서열 번호:17), 이의 신호 서열은 MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQA (서열 번호:18)이다.

[0222] 따라서, 일부 구체예들에서, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:17에 있는 에피토프, 또는 성숙 형태의 서열 번호:17에 있는 에피토프 (가령, 신호 서열이 결여된 서열 번호:17)에 결합한다.

[0223] 항-VEGF 항체와 이의 항원-결합 단편은 본 명세서의 가변 경쇄 또는 가변 중쇄가 포함된 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 항-VEGF 항체 및 폴리펩티드는 가변 경쇄와 가변 중쇄를 또한 포함할 수 있다. 항-VEGF 항체, 그리고 이의 가변 경쇄 및 가변 중쇄는 미국 특허 6,884,879; 미국 특허 6,054,297; 미국 특허 7,169,901; 미국 특허 7,365,166; 미국 특허 7,060,269; 미국 특허 7,622,115; 미국 특허 8,778,340; 그리고 미국 특허 7,297,334에서 최소 일부 설명되며, 이들 모두는 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0224] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브, ABP 215 (Amgen), BCD-021 (Biocad), 또는 라니비주마브다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브, ABP 215 (Amgen) 또는 BCD-021 (Biocad)다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 항체는 베바씨주마브다.

[0225] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 수용체 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VEGFR1, VEGFR2, 또는 VEGFR3에

결합한다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 수용체 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VEGFR2에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 수용체 항체는 라무씨루마브다.

[0226] 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 티로신 키나제 억제제다. 상기 티로신 키나제 억제제는 가렐, VEGFR1, VEGFR2, 및/또는 VEGFR3을 억제할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 세티라니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 파조파니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 아씨티니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 바타라니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 세마사니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 수니티니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 소라페니브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 라무씨루마브다. 일부 구체예들에서, 상기 티로신 키나제 억제제는 아플리베레셉트다.

[0227] 특정 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 가용성 VEGF 수용체 단백질이다. 가용성 VEGF 수용체 단백질은 VEGFR1의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다. 가용성 VEGF 수용체 단백질은 VEGFR2의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다. 가용성 VEGF 수용체 단백질은 VEGFR1 및 VEGFR2의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 가용성 VEGF 수용체는 인간 VEGFR1 및 VEGFR2의 주요 세포외 리간드-결합 도메인과 함께, 인간 IgG₁의 Fc 부분이 복합된 융합 단백질인, VEGF-Trap (아플리베레셉트)이다.

[0228] IV. 백금-계열 물질

[0229] 백금 계열 물질, 가렐, 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴과 조합하여, 항-FOLR1 면역접합체, 이를 테면, IMGN853을 투여하는 방법을 본 명세서에서 기술한다.

[0230] 시스플라틴은 DNA 부가물을 생산하고, 따라서, 정확한 복구가 결여된 세포에 있어서 세포독성이 되는 백금-계열, 알킬화 화학요법 물질이다 (Huang et al., *PNAS* 91:10394-10398 (1994) 참고). 시스플라틴은 카르보플라틴의 모계 화합물이다. 시스플라틴과 유사하게, 카르보플라틴은 정확한 복구가 결여된 세포에 있어서 세포독성이 되는 DNA 부가물을 만든다. 예시적인 시스플라틴은 플라티놀 및 플라티놀-AQ를 포함한다.

[0231] 카르보플라틴은 시스플라틴에 등가의 치료요법적(시스플라틴과 비교하였을 때 동일한 조직 및 추가 조직에서 효과를 나타냄)이나, 상당히 상이한(더 나은) 독성 프로파일을 갖는 것으로 본다 (Lokich et al., *Annals. Of Oncology* 9:13-21 (1998)). 예시적인 카르보플라틴은 파라플라틴을 포함한다.

[0232] 옥살리플라틴은 3-세대 백금 약물이다. 예시적인 옥살리플라틴은 Eloxatin[®]을 포함한다.

[0233] 항-FOLR1 면역접합체 (가렐, IMGN853)와 조합하여 백금-계열 물질을 투여하면, 동일한 효능을 얻는데 요구되는 백금-계열 물질의 양 및/또는 빈도를 줄일 수 있고, 이로 인하여 이 요법의 독성도 줄일 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가렐, IMGN853)와 조합하여 백금-계열 물질을 투여하면 이 요법의 효능 또한 증가시킬 수 있다.

[0234] 일부 구체예들에서, 백금-계열 물질은 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴이다. 일부 구체예들에서, 백금-계열 물질은 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다. 일부 구체예들에서, 백금-계열 물질은 시스플라틴이다. 일부 구체예들에서, 백금-계열 물질은 카르보플라틴이다.

[0235] V. 독소루비신

[0236] 독소루비신과 조합하여, 항-FOLR1 면역접합체, 이를 테면, IMGN853을 투여하는 방법을 본 명세서에서 기술한다.

[0237] 독소루비신은 DNA-연합된 효소, 이를 테면, 토포아이소메라제에 결합하여, DNA 염기쌍에 삽입될 수 있고, 이로 인하여 상당한 세포독성 효과를 만들고, 궁극적으로 세포를 사멸시킬 수 있는 안트라사이클린 항생제 화학요법 물질이다 (Tacar et al., *J. of Pharmacy & Pharmacology*, 65: 157-170 (2013)).

[0238] 일부 구체예들에서, 독소루비신은 폐길화된 것이다. 일부 구체예들에서, 독소루비신은 폐길화되지 않는다.

[0239] 일부 구체예들에서, 독소루비신은 리포솜성이다. 일부 구체예들에서, 독소루비신은 리포솜성이 아니다.

[0240] 일부 구체예들에서, 독소루비신은 폐길화된, 리포솜성 독소루비신이다.

[0241] 예시적인 독소루비신은 MYOCET[®] (Cephalon UK, Ltd.), DOX-NP (Avanti Polar Lipids, Inc.), CAELYX[®] (Janssen), 및 DOXIL[®] (Liposom Technology, Inc.)을 포함한다.

[0242] 항-FOLR1 면역접합체 (가렐, IMGN853)와 조합하여 독소루비신을 투여하면, 동일한 효능을 얻는데 요구되는 독소루비신의 양 및/또는 빈도를 줄일 수 있고, 이로 인하여 이 요법의 독성도 줄일 수 있다. 항-FOLR1 면역접합

체 (가령, IMGN853)와 조합하여 독소루비신을 투여하면 이 요법의 효능 또한 증가시킬 수 있다.

[0243] **VI. 약학 조성물 및 키트**

[0244] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과 조합하여, 암 치료에 이용될 수 있다.

[0245] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 동일한 약학 조성물 안에 포함된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 단일 키트 안에 2개의 별도의 약학 조성물 안에 포함된다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 포함하고, 그리고 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브) 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)을 투여하는 지침을 포함한다.

[0246] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 백금-계열 물질은 동일한 약학 조성물 안에 포함된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 백금-계열 물질은 단일 키트 안에 2개의 별도의 약학 조성물 안에 포함된다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 백금-계열 물질을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 백금-계열 물질 그리고 백금-계열 물질 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0247] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 독소루비신은 동일한 약학 조성물 안에 포함된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 독소루비신은 단일 키트 안에 2개의 별도의 약학 조성물 안에 포함된다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 독소루비신 및 백금-계열 물질 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0248] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 백금-계열 물질은 동일한 약학 조성물 안에 포함된다. 瞿 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 포함하고, 그리고 백금-계열 물질은 단일 키트 안에 2개 또는 3개의 별도의 약학 조성물 안에 포함된다.

[0249] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 백금-계열 물질을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 포함하고, 그리고 백금-계열 물질을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 백금-계열 물질 및 백금-계열 물질, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0250] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 포함하며, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 백금-계열 물질을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 백금-계열 물질을 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 백금-계열 물질, 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브) 및 백금-계열 물질을 포함하고, 그리고 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0251] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 포함하고, 그리고 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 독소루비신을 포함하고, 그리고 독소루비신, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0252] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMGN853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 및 독소루비신을

투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신을 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 독소루비신, 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브) 및 독소루비신을 포함하고, 그리고 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 독소루비신, 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0253] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)를 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 백금-계열 물질, 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 백금-계열 물질을 포함하고, 그리고 백금-계열 물질, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 독소루비신을 포함하고, 그리고 독소루비신, 백금-계열 물질, 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0254] 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 백금-계열 물질을 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 백금-계열 물질, 및 독소루비신을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신을 포함하고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 독소루비신, 및 백금-계열 물질을 투여하는 지침을 포함한다. 다른 구체예들에서, 키트는 백금-계열 물질 및 독소루비신을 포함하고, 그리고 백금-계열 물질, 독소루비신, 및 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)를 투여하는 지침을 포함한다.

[0255] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물은 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853), 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 그리고 약학적으로 수용가능한 비이클을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 약학 조성물은 보존제를 더 포함한다. 이들 약학 조성물은 인간 환자의 종양 성장을 억제하고, 암 치료에 용도를 갖는다.

[0256] 본 명세서에서 제공된 바와 같은 용도를 위한 상기 약학 조성물은 국소 또는 전신 치료를 위하여 임의의 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 예를 들면, 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말과 같은 국소 투여; 폐 (예를 들어, 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 흡입에 의한 것, 기관내, 비강 내, 표피 및 경피); 경구; 또는 정맥 내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입을 포함하는 비경구 투여; 또는 두개내 (예를 들어, 뇌척수내 또는 심실내) 투여 일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 약학 조성물은 정맥내 (i.v.) 투여용으로 제형화된다. 일부 구체예들에서, 상기 약학 조성물은 복강내 (i.p.) 투여용으로 제형화된다.

[0257] VII. 사용 방법

[0258] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신과 조합하여, 암을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0259] VII. A. 암 선별

[0260] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 신생물, 종양, 전이, 또는 통제되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 질병이나 장애를 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다. 상기 암은 원발성 암 또는 전이성 암일 수 있다. 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 특정 암은 난소 암, 복막암, 나팔관 암, 폐 암, 결장직장 암, 췌장 암, 간암, 유방 암, 뇌 암, 자궁 암, 비-투명 세포 신장 (신장) 암, 전립선 암, 위장 암, 흑색종, 자궁 경부암, 방광암, 교아종, 자궁내막 암, 및 두경부 암을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0261] 이러한 암의 더욱 구체적인 예로는 난소 암, 상피 난소 암, 난소 원발성 복막암, 또는 난소 나팔관 암을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 치료되지 않은 난소 암을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 새로 진단을 받은, 기존에 치료받지 않았던 난소 암 (가령, 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브 ("베바씨주마브 무경험")로 기존에 치료를 받지 않은)을 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 기존에 치료를 받았던 난소 암 (가령, 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브로 기존에 치료를 받았던)을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 새로 진단을 받은, 기존에 치료받지 않았던 (가령, 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브 ("베바씨주마브 무경험")로 기존에 치료를 받지 않은), 단계 III (준-최적으로, 거시적으로 최적으로 축소된 (debulked)) 및 IV 상피 난소 원발성 복강 또는 나팔관 암을 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 기존에 치료를 받았던 (가령, 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브로 기존에 치료를 받았던) 단계 III (준-최적으로, 거시적으로 최적으로 축소된) 및 IV 상피 난소 원발성 복강 또는 나팔관 암을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 백금 민감성 재발성 상피 난소, 원발성 복강, 또는 나팔관 암을 가지고 있다.

다른 구체예들에서, 상기 대상은 백금 저항성 재발성 상피 난소, 원발성 복강, 또는 나팔관 암을 가지고 있다.

- [0262] 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브, ("베바씨주마브 무경험")으로 기존에 치료를 받았던 적이 없었던, 난소 암, 상피 난소 암, 난소 원발성 복막암, 또는 난소 나팔관 암을 가지고 있는, 또는 진단을 받은 환자에게 제공된다. 다른 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 항-VEGF 항체, 가령, 베바씨주마브로 치료를 받았던 난소 암, 상피 난소 암, 난소 원발성 복막암, 또는 난소 나팔관 암을 가지고 있는, 또는 진단을 받은 환자에게 제공된다. 상기 구체예의 특정 측면에서, 상기 암은 백금-저항성, 백금-민감성, 백금 민감성 재발성, 백금 저항성 재발성, 백금 불응성, 일차 백금 불응성, 또는 재발 암이다.
- [0263] FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 베바씨주마브로 기존에 치료를 받았던 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 베바씨주마브는 기존 치료에서 단일 물질로 투여되었다. 일부 구체예들에서, 상기 베바씨주마브는 기존 치료에서 병용 요법의 일부로 투여되었다.
- [0264] FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 베바씨주마브 (가령, 상기 환자는 "베바씨주마브 무경험")로 치료를 받았던 적이 없었던 환자에게 투여될 수 있다.
- [0265] 특정 구체예들에서, 상기 암은 난소, 복강, 나팔관 튜브, 자궁내막, 또는 폐 암이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로 난소, 복강, 나팔관 튜브, 자궁내막, 또는 폐 암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로 난소, 복강, 나팔관 튜브, 자궁내막, 또는 폐 암에 투여될 수 있다.
- [0266] 특정 구체예들에서, 상기 암은 난소 암이다. 특정 구체예들에서, 상기 난소 암은 상피 난소 암 (EOC)이다. 특정 구체예들에서, 상기 난소 암 (가령, EOC)는 백금 저항성, 재발된, 또는 불응성이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 EOC에게, 가령, 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로써, 백금 저항성, 재발된, 또는 불응성인 EOC에게 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 EOC에게, 가령, 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 백금 저항성, 재발된, 또는 불응성인 EOC에게 투여될 수 있다.
- [0267] 특정 구체예들에서, 상기 암은 복막암이다. 특정 구체예들에서, 상기 복막암은 원발성 복막암이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로 원발성 복막암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 원발성 복막암에 투여될 수 있다.
- [0268] 특정 구체예들에서, 상기 암은 자궁내막 암이다. 특정 구체예들에서, 상기 자궁내막 암은 장액성 자궁내막 암이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로써, 장액성 자궁내막 암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 장액성 자궁내막 암에 보완 요법 또는 신보완 요법으로 투여될 수 있다.
- [0269] 특정 구체예들에서, 암은 폐 암이다. 특정 구체예들에서, 상기 폐 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 특정 구체예들에서, 상기 폐 암은 폐 암은 선암종 또는 기관지폐포 암종이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로써, 폐 암, 가령, NSCLC, 선암종, 또는 기관지폐포 암종에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 폐 암, 가령, NSCLC, 선암종, 또는 기관지폐포 암종에 투여될 수 있다.

- [0270] 특정 구체예들에서, 상기 암은 백금 불응성이다. 특정 구체예들에서, 상기 암은 일차 백금 불응성이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 이후 차선 요법으로써, 백금 불응성 암 또는 백금 불응성 원발성 암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 백금 불응성 암 또는 백금 불응성 원발성 암에 투여될 수 있다.
- [0271] 특정 구체예들에서, 상기 암은 백금 민감성이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 그 이후 차선 요법으로써, 백금 민감성 암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 백금 민감성 암에 투여될 수 있다.
- [0272] 특정 구체예들에서, 상기 암은 전이성 또는 진행형 암이다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 일선 요법, 차선 요법, 차차선 요법, 또는 4차 또는 이후 차선 요법으로써, 전이성 또는 진행형 암에 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 보완 요법 또는 신보완 요법으로써, 전이성 또는 진행형 암에 투여될 수 있다.
- [0273] "차선" 요법으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합 투여는 일선 요법이 예를 들면, 단일 물질의 투여, 물질의 조합 투여, 외과술, 방사선, 또는 이의 조합인 경우에, 투여를 포함한다.
- [0274] "차차선" 요법으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합 투여는 일선 요법이 예를 들면, 단일 물질의 투여, 물질 조합의 투여, 외과술, 방사선, 또는 이의 조합일 때, 그리고 차선 요법이 예를 들면, 단일 물질의 투여, 물질 조합의 투여, 외과술, 방사선, 또는 이의 조합일 때, 투여를 포함한다. 따라서, "차차선" 요법으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합 투여는 예를 들면, 단일 물질을 투여하는 일선 요법, 그리고 물질 조합을 투여하는 차선 요법 후에 투여를 포함한다. "차차선" 요법으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합 투여는 또한 예를 들면, 물질 조합을 투여하는 일선 요법, 그리고 단일 물질을 투여하는 차선 요법 후에 투여를 포함한다. "차차선" 요법으로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브), 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합 투여는 또한 예를 들면, 물질 조합을 투여하고, 외과술이 시행되는 일선 요법, 그리고 물질의 조합을 투여하는 차선 요법 후에 투여를 포함한다.
- [0275] 일부 구체예들에서, 상기 암은 FOLR1 (폴리펩티드 또는 핵산)을 발현하는 암이다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 예를 들면, 미국 출원 공개 번호 2012/0282175 또는 국제 출원 공개 번호 WO 2012/135675(이들 두 문헌은 모두 전문이 참고 자료에 편입됨)에서 기술된 바와 같이, FOLR1 발현 수준이 증가된 환자에게 투여된다. FOLR1의 탐지용 예시적인 항체, 분석, 및 키트는 WO 2014/036495 및 WO 2015/031815에서 제시되며, 이들은 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 FOLR1 단백질 발현은 면역조직화학 (IHC) 및 주어진 착색 스코어 및/또는 대조(가령, 계측된 대조)와 비교하여 특정된 스코어를 나타내는 착색 일관성 스코어에 의해 측정되는데 (가령, 테스트 시료에서 3의 강도 스코어가 제시되는 경우, 이 강도는 수준 3의 계측된 대조에 필적하며, 또는 강도 2(중도)가 테스트 시료에 제시되는 경우, 이 강도는 수준 2의 계측된 대조에 필적한다. 중심(focal)" (가령, 0% 이상 그리고 25% 미만의 세포가 착색됨)이 아닌, "이종성(heterogeneous)" (가령, 최소한 25% 그리고 75% 미만의 세포가 착색됨) 또는 "상동성(homogeneous)" (가령, 최소한 75% 세포가 착색됨)의 착색 균질성은 FOLR1 발현의 증가를 또한 나타낸다. 착색 강도 및 착색 균질성은 단독으로 사용될 수 있고, 또는 조합으로 사용될 수 있다 (가령, 2 호모, 2 헤테로, 3 호모, 3 헤테로, 등). 또다른 예시에서, FOLR1 발현의 증가는 대조 값(가령, 암이 없는 대상 또는 FOLR1 값이 상승되지 않은 암에 걸린 대상의 조직 또는 세포에서의 발현 수준)과 비교하여 최소한 2-배, 최소한 3-배, 또는 최소한 5-배) 증가의 탐지에 의해 결정될 수 있다.

일부 구체예들에서, 착색 균질성 스코어는 착색된 세포의 백분율에 기초한다.

- [0276] 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 1 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 2 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 3 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 2 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 3 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 2 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 난소 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 3 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 난소 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 2 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 자궁내막 암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 IHC에 의해 탐지될 때 1 헤테로 또는 그 이상의 수준에서 FOLR1을 발현시키는 자궁내막모양(endometrioid) 암이다.
- [0277] 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료에서 최소한 하나의 세포는 최소한 1의 FOLR1 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료에서 최소한 하나의 세포는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료에서 최소한 하나의 세포는 최소한 3의 FOLR1 스코어를 갖는다.
- [0278] 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 25%는 최소한 1의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 33%는 최소한 1의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 50%는 최소한 1의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 66%는 최소한 1의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 75%는 최소한 1의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다.
- [0279] 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 25%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 33%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 25-75%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 50%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 66%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 75%는 최소한 2 (중도)의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다.
- [0280] 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 25%는 최소한 3의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 33%는 최소한 3의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 50%는 최소한 3의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 66%는 최소한 3의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다. 일부 구체예들에서, 환자로부터 획득된 시료내 세포의 최소 75%는 최소한 3의 FOLR1 IHC 스코어를 갖는다.
- [0281] 한 구체예에서, FOLR1의 면역학적 탐지(면역조직화학에 의해)는 H-스코어를 이용하여 기록된다. H-스코어는 착색 강도 스코어 (가령, 0 내지 3의 스코어, 이때 0 은 착색이 없음을 나타내고, 그리고 3은 강력한 착색을 나타낸다) 와 막 착색에 대하여 양성인 세포 백분율(가령, 균일성)이 복합된다. H-스코어는 다음과 같이 산출될 수 있다:
- [0282] $H \text{ 스코어} = [0 * (\text{강도 0에서 세포 착색 백분율})] + [1 * (\text{강도 1에서 세포 착색 백분율})] + [2 * (\text{강도 2에서 세포 착색 백분율})] + [3 * (\text{강도 3에서 세포 착색 백분율})]$. 따라서, H-스코어는 0 (세포 막 착색이 없음) 내지 300 (강도 3에서 모든 세포 막 착색) 범위가 될 수 있다.
- [0283] **VII. B. 투여(Dosing)**
- [0284] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 투여는 예를 들면, 정맥내 또는 복강내 투여가 될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 투여 섭생은 예를 들면, WO 2014/186403, WO 2015/054400, 및 WO 2015/149018에서 제공되며, 이들 각각은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.
- [0285] 예를 들면, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 약 0.15 mg/kg 내지 약 7 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있는데, 이때 체중 킬로그램은 이상적인 체중 (IBW), 체지방 체중(LBW), 체면적 (BSA), 또는 조정된 이상적인

체중 (AIBW)으로 조정된다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW를 기준으로 약 1 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 투여량으로 또한 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW를 기준으로 약 3 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 투여량으로 또한 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 분획화된(fractionated) 투여를 이용하여 또한 투여될 수 있다.

[0286] 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 총 체중(TBW)을 기준으로 약 0.15 mg/kg 내지 약 7 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 TBW를 기준으로 약 1 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 TBW를 기준으로 약 3 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0287] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0288] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0289] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 2.0 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 2.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 3.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 2주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0290] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 매주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 매주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 1.1 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 매주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 1.8 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 매주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 2.0 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 매주마다 AIBW를 기준으로 하여 약 2.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0291] 일부 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주 일정으로 3주 동안 주당 1회 투여된다(가령, 28일 주기로 1, 8, 및 15일차에).

[0292] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 항-VEGF 물질은 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 분획화된(fractionated) 투여를 이용하여 또한 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 예를 들면, 정맥내로 투여될 수 있다.

[0293] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 4주마다 2회 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에) 투여된다.

[0294] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0295] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 4주에 2회씩, 각 회에 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

- [0296] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질은 가용성 VEGF 수용체 이를 테면, VEGF-TRAP이다. 일부 구체예들에서 항-VEGF 물질 이를 테면, VEGF-TRAP는 2주마다 투여된다. 일부 구체예들에서 항-VEGF 물질 이를 테면, VEGF-TRAP는 약 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서 항-VEGF 물질 이를 테면, VEGF-TRAP는 2주마다 약 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0297] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0298] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0299] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 백금-계열 물질은 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 백금-계열 물질은 예를 들면, 정맥내로 투여될 수 있다. 백금-계열 물질은 가령, 카르보플라틴 또는 시스플라틴일 수 있다.
- [0300] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 카르보플라틴은 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 카르보플라틴은 예를 들면, 정맥내로 투여될 수 있다.
- [0301] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 3주마다 투여된다.
- [0302] 환자의 사구체 여과율 (GFR mL/분) 및 시간 곡선에 있어서 카르보플라틴 농도 아래 주사 표면적 (AUC mg/mL · 분)을 바탕으로 하여 투여량에 대한 식을 이용할 수 있다: 총 투여량 (mg) = (표적 AUC) × (GFR + 25).
- [0303] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 투여된다.
- [0304] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여된다.
- [0305] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4주마다 투여된다.
- [0306] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 360 mg/m²의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 약 300 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [0307] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4주마다 360 mg/m²의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플

라틴은 4주마다 약 300 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.

- [0308] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 시스플라틴은 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 시스플라틴은 예를 들면, 정맥내로 투여될 수 있다.
- [0309] 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 3주마다 투여된다.
- [0310] 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 약 100 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 약 $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 약 $50\text{--}70 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 약 20 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0311] 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 4주마다 약 100 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 4주마다 약 $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량으로 투여된다.
- [0312] 일부 구체예들에서, 시스플라틴은 3주마다 약 $50\text{--}70 \text{ mg/m}^2$ 의 투여량으로 투여된다.
- [0313] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 5 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 6 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다.
- [0314] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 5 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 6 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다.
- [0315] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 5 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 6 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다.
- [0316] 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 5 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 얻는 투여량으로 3주마다 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 6 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다.
- [0317] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg 의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg 의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 4 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 3주마다 약 4 mg/kg AIBW 의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 3주마다 약 15 mg/kg 의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 4 mg/mL ·

- [0322] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 각 회당 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 5 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0323] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 각 회당 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 6 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0324] 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바씨주마브)은 2주마다 약 10 mg/kg 또는 약 7.5 mg/kg의 투여량으로 투여되거나, 또는 4주에 2회씩 (가령, 28일 주기로 1일차와 15일차에), 매회 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 카르보플라틴은 7 mg/mL · 분의 AUC를 획득하는 투여량으로 3주마다 투여되고, 그리고 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.
- [0325] 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 독소루비신은 특정 투여량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 독소루비신 (가령, 폐길화된 리포솜성 독소루비신 (PLD))은 예를 들면, 정맥내로 투여될 수 있다.
- [0326] 일부 구체예들에서, 독소루비신 (가령, PLD)는 4주마다 투여된다.

- [illegible]

50 mg/m²의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 4 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 독소루비신 (가령, PLD)는 4주마다 약 50 mg/m²의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 5 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 독소루비신 (가령, PLD)는 4주마다 약 50 mg/m²의 투여량으로 투여되고, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)는 4주마다 약 6 mg/kg AIBW의 투여량으로 투여된다.

[0334] 한 예로써, 상기 FOLR1에 결합하는 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질은 동시에 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질은 별도의 약학 조성물로 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질은 동일한 약학 조성물로 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질은 연속적으로 투여된다. 이러한 경우들에서 백금-계열 물질 또는 독소루비신은 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)과 함께 임의선택적으로 동시에(동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 백금-계열 물질 또는 독소루비신은 항-VEGF 물질과 임의선택적으로 동시에 (동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 백금-계열 물질 또는 독소루비신은 또한 임의선택적으로 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및/또는 항-VEGF 물질과 임의의 순서로 연속적으로 투여될 수도 있다.

[0335] 한 예로써, 상기 FOLR1에 결합하는 면역접합체 (가령, IMG853) 및 백금-계열 물질은 동시에 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 백금-계열 물질은 별도의 약학 조성물로 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 백금-계열 물질은 동일한 약학 조성물 안에서 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 백금-계열 물질은 연속적으로 투여된다. 이러한 경우들에서 항-VEGF 물질 또는 독소루비신은 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)과 함께 임의선택적으로 동시에(동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 또는 독소루비신은 또한 백금-계열 물질과 임의선택적으로 동시에 (동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 또는 독소루비신은 또한 임의선택적으로 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및/또는 백금-계열 물질과 연속적으로 투여될 수도 있다.

[0336] 한 예로써, 상기 FOLR1에 결합하는 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신은 동시에 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신은 별도의 약학 조성물로 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신은 동일한 약학 조성물 안에서 투여된다. 한 예로써, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 독소루비신은 연속적으로 투여된다. 이러한 경우들에서 항-VEGF 물질 또는 백금-계열 물질은 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)와 함께 임의선택적으로 동시에(동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 또는 백금-계열 물질은 또한 독소루비신과 임의선택적으로 동시에 (동일한 약학 조성물 안에 또는 별도의 약학 조성물로) 투여될 수 있다. 항-VEGF 물질 또는 백금-계열 물질은 또한 임의선택적으로 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및/또는 독소루비신과 연속적으로 투여될 수도 있다.

[0337] VII. C. 평가 및 모니터링

[0338] 특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 종양 성장을 억제하는데 유용하다. 특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 종양 세포의 분화를 유도하는데 유용하다. 특정 구체예들에서, 항-FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 종양 용적을 감소시키는데 유용하다.

[0339] 예를 들면, 일부 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합으로 치료하면, T/C % 값은 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% 미만이 된다.

[0340] 일부 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 난소 암 (가령, 상피 난소 암) 및/또는 폐 암 이형이식편 모델에서 종양 크기를 감소시킬 수 있다. 일부 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신

의 조합은 H2110 이형이식편 모델에서 종양 크기를 감소시킬 수 있다.

- [0341] 일부 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 전이를 억제할 수 있다. 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 종양의 종양생성성을 감소시킬 수 있다. 사용 방법은 생체내 방법일 수 있다.
- [0342] 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합은 상승 효과를 만든다. 예를 들면, 항-VEGF 물질 (가령, 베바쿠지마브) 및 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)의 조합은 항-VEGF 물질 (가령, 베바쿠지마브)이 IMG853 종양 국소화 또는 활성을 증가 또는 강화시킨다는 사실로써 상승적일 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 항-VEGF 물질 (가령, 베바쿠지마브)는 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853)를 투여하기 전에, 투여된다.
- [0343] 특정 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합의 투여로 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 투여보다 더 큰 독성을 만들지 않는다. 일부 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 조합 투여로 항-FOLR1 면역접합체의 투여보다 더 큰 독성을 만들지 않는다. 일부 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 조합 투여는 항-FOLR1 면역접합체 또는 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 투여보다 더 큰 독성을 만들지 않는다.
- [0344] 상기 각 측면은 상기 암의 재발에 대하여 대상을 모니터링하는 것을 더 포함할 수 있다. 모니터링은 예를 들면, 진행없는 생존(PFS), 전반적인 생존(OS), 객관적 반응을(ORR) 완전 반응(CR), 부분적 반응(PR)을 평가함으로써 실행될 수 있다. 한 구체예에서, PFS는 치료 개시 후 평가된다. 일부 구체예들에서, PFS는 대조와 비교하였을 때, 약 1 개월, 1.2 개월, 2 개월, 2.9 개월, 3 개월, 3.8 개월, 4 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 1 년, 약 2 년, 약 3 년, 등으로 연장된다. 한 구체예에서, 상기 PFS는 대조와 비교하였을 때, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신을 복합하는 치료 섭생에 의해 약 2.9 개월 내지 3.8 개월로 연장된다. 한 구체예에서, 상기 PFS는 대조와 비교하였을 때, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신을 복합하는 치료 섭생에 의해 최소한 3.8 개월로 연장된다. 또다른 구체예에서, 상기 PFS는 대조와 비교하였을 때, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신을 복합하는 치료 섭생에 의해 약 2.3 개월로 연장된다. 한 구체예에서, 상기 PFS는 대조와 비교하였을 때, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신을 복합하는 치료 섭생에 의해 약 6 개월로 연장된다.
- [0345] **VII. D. 추가 요법**
- [0346] 스테로이드는 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합에 추가하여 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합에 추가하여 스테로이드를 투여하면, FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신 조합만을 투여한 경우와 비교하였을 때, 두통이 감소된다.
- [0347] 스테로이드는 상기 면역접합체 투여와 동시, 상기 면역접합체 투여 전, 및/또는 상기 면역접합체 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 스테로이드는 상기 면역접합체 투여 전, 약 1 주일 이내, 약 5일 이내, 약 3일 이내, 약 2일 이내, 또는 약 1 일 또는 24 시간 이내에 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 스테로이드는 상기 면역접합체의 투여 1일 이내에 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 스테로이드는 여러차례 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 스테로이드는 상기 면역접합체의 투여 대략 하루 전에 투여되고, 상기 면역접합체와 동일한 날에 투여된다. 상기 스테로이드는 예를 들면, 국소, 폐, 구강, 비경구 또는 두개(intracranial) 내 투여를 포함하는 임의의 수의 방법을 통해 투여 될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 투여는 경구 투여다. 일부 구체예들에서, 상기 투여는 정맥내 투여다. 일부 구체예들에서, 상기 투여는 경구와 정맥내 둘 모두의 투여다.
- [0348] 일부 구체예들에서, 스테로이드는 점안약으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 점안약은 무-보존제, 유효성 점안약이다.
- [0349] 두통을 예방 또는 치료하기 위한 또다른 진통제 또는 다른 약물이 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합에 추가하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 아세타미노

핀 및/또는 데페닐히드라민은 FOLR1 면역접합체 (가령, IMG853) 및 항-VEGF 물질, 백금-계열 물질, 및/또는 독소루비신의 조합에 추가하여 투여될 수 있다. 진통제는 상기 면역접합체 투여전, 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있고, 임의의 적절한 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 진통제는 경구로 투여된다.

[0350] 본원의 구체예는 본 개시물의 특정 항체의 제조 및 본 발명의 항체를 사용하는 방법을 상세히 기술하는 다음의 비-제한적인 실시예를 참고로 하여 추가로 정의될 수 있다. 재료 및 방법에 대한 많은 변형이 본 개시의 범위를 벗어나지 않고 실시될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0351] **실시예**

[0352] 본 명세서에 기술된 실시예 및 구체예들은 단지 설명을 목적으로 한 것이며, 이에 대한 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 암시될 수 있으며, 이런 것들은 본원의 사상 및 범위 내에 포함될 것이다.

[0353] **실시예 1**

[0354] IMG853 + PLD 병용 요법은 ST088 상피 난소 암 종양 모델에서 IMG853 단일요법과 PLD 단일요법 보다 더 활성이 크다.

[0355] ST088 인간 상피 난소 암 환자 유도된 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 폐결화된 리포솜성 독소루비신 (PLD)과의 병용요법으로 평가되었다. CB17 SCID 마우스들은 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=8 마리)으로 나뉘었고, 후속적으로 투여를 받았다. 상기 그룹은 IMG853 제형 완충액 (비이클)이 투여된 대조 그룹 (도 1에서 "대조"), 2주 동안(QWx2) 7일마다(주당) 1 회씩 5mg/kg의 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹 (도 1에서 "IMG853"), 4 mg/kg QWx2으로 투여된 PLD 단일 물질 그룹 (도 1에서 "PLD"), 그리고 4 mg/kg QWx2 투여량의 PLD와 조합하여 5mg/kg QWx2 투여량의 IMG853이 투여된 IMG853 + PLD 병용 그룹 (도 1에서 "IMG853+PLD")을 포함한다.

[0356] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 2 회 측정되었다. 체중을 테스트 물질 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., *Cancer Res.* 51:4845-4852 (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 1은 결과를 나타낸다.

[0357] 5 mg/kg QWx2 투여량의 IMG853은 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 31%, 0/8 부분 반응 (PR), 및 0/8 완전 반응 (CR)). 더욱이, IMG853 단일요법은 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎌냈다. 4 mg/kg QWx2 투여량의 PLD 또한 단일요법으로 활성이 있었다(T/C 21%, 0/8 PR, 및 0/8 CRs). PLD 단일요법은 최저점(투여 후 15일차)에서 정중 19% 체중감량 (BWL)이 있었다. IMG853 + PLD 조합은 매우 활성이 컸고, IMG853 및 PLD 단일요법보다 더 활성이 컸다 (T/C 10%, 0/8 PR, 및 0/8 CR). IMG853 및 PLD의 병용 요법은 PLD 단일요법과 필적되는 체중 감소를 초래하였다(최저점에서 16%). 도 1 참고. 따라서, IMG853 및 PLD의 병용 요법은 독성의 증가 없이 효능이 증가되었다.

[0358] **실시예 2**

[0359] OV90 난소 암 종양 모델에서 IMG853 (5 mg/kg) + 베바씨주마브 병용 요법은 IMG853 단일요법 및 항-베바씨주마브 단일요법보다 더 활성이 크다.

[0360] OV90 장액성 난소 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 항-VEGF 항체 베바씨주마브와의 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 상기 그룹은 단일 투여량 (1X)의 IMG853 제형 완충액을 제공받은 대조 그룹 (도 2a에서 "비이클"), 5mg/kg 1X 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹 (도 2a에서 "IMG853"), 5mg/kg 1X의 투여량의 베바씨주마브 단일 물질 그룹 (도 2a에서 "베바씨주마브"), 그리고 5mg/kg 1X 베바씨주마브와 조합하여 5mg/kg 1X 투여량의 IMG853를 제공받은 IMG853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 2a에서 "IMG853 + 베바씨주마브")을 포함한다.

[0361] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm^3 로 표현되었다(Tomayko and Reynolds, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24:148-54 (1989)). 체중은 독성의 지표로 일주일에 두 번씩 측정되었다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 2a는 그 결과를 나타낸다.

[0362] 5 mg/kg의 단일 투여량에서 IMG853은 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 36%, 1/5 CR, 및 0/5 종양 없는 생존

(TFS)). 5 mg/kg의 단일 투여량에서 베바씨주마브 또한 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 37%, 0/6 CRs, 및 0/6 TFS). IMGN853 + 베바씨주마브 조합 (각각 5 mg/kg)은 상당한 활성이 있었고, IMGN853 단일요법과 베바씨주마브 단일요법 (T/C 9%, 6/6 CRs 1/6 TFS) 둘 보다 더 활성이 있었다. 도 2a 참고. 모든 처리는 임의의 치료 그룹에서 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎠다. 따라서, IMGN853과 베바씨주마브의 병용 요법은 독성의 증가 없이 효능이 증가되었다.

[0363] 실시예 3

[0364] OV90 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (2.5 mg/kg) + 베바씨주마브 병용 요법은 IMGN853 단일요법 및 베바씨주마브 단일요법보다 더 활성이 크다.

[0365] OV90 장액성 난소 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMGN853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 항-VEGF 항체 베바씨주마브와의 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 상기 그룹은 단일 투여량 (1X)의 IMGN853 제형 완충액을 제공받은 대조 그룹 (도 2b에서 "비이클"), 2.5mg/kg 1X 투여량의 IMGN853 단일 물질 그룹 (도 2b에서 "IMGN853"), 5mg/kg 1X의 투여량의 베바씨주마브 단일 물질 그룹 (도 2b에서 "베바씨주마브"), 그리고 5mg/kg 1X 베바씨주마브와 조합하여 2.5mg/kg 1X 투여량의 IMGN853를 제공받은 IMGN853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 2b에서 "IMGN853 + 베바씨주마브")을 포함한다.

[0366] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm^3 로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 2b는 그 결과를 나타낸다.

[0367] 2.5mg/kg의 단일 투여량에서 IMGN853는 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 36%, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). 5.0 mg/kg의 단일 투여량에서 베바씨주마브는 활성이 있었다 (T/C 31%, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). 단일요법으로써, 베바씨주마브는 이들 투여량 수준에서 IMGN853과 필적하는 항-종양 활성을 나타내었지만; 그러나 어느 물질도 지속적인 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행을 유도하지는 못하였다. 대조적으로, IMGN853 + 베바씨주마브의 조합은 모든 동물에서 강력한 종양 퇴행을 초래하였다 (도 2b). IMGN853 + 베바씨주마브 조합 (2.5 mg/kg IMGN853 + 5 mg/kg 베바씨주마브)은 IMGN853 단일요법과 베바씨주마브 단일요법 (T/C 17%, 6/6 CR, 및 0/6 TFS)둘 보다 더 활성이 있었다. 도 2b 참고. 특히, IMGN853의 용량을 1.25 mg/kg로 추가로 낮추었을 때 비슷한 병용 효과가 나타났다 (도 3). 모든 처리는 임의의 치료 그룹에서 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎠다. 따라서, IMGN853과 베바씨주마브의 병용 요법은 독성의 증가 없이 효능이 증가되었다.

[0368] 그 다음, 분획화된 베바씨주마브 투여량의 효과가 검사되었는데, 동물에게 베바씨주마브를 단일요법으로써, 단일 5 mg/kg 투여량으로 또는 2.5 mg/kg 투여량을 2회 (QWx2)투여하고, 그리고 3 mg/kg IMGN853과 병용 투여하였다 (도 11a). 베바씨주마브 효능에서 분할-투여는 효과가 없었고, 단일 물질 IMGN853을 투여 후, 비슷한 (중도) 성장 억제 효과를 볼 수 있었다. 두 가지 병용 요법 모두에 노출되면 신속한 종양 안정화 및 극적인 퇴행 (치료 10 일 이내에 최대 38 %)이 있었고, 구체적으로 IMGN853 + 5 mg/kg 베바씨주마브 코호트 집단에서 있었으며, 여기에서 이중 요법은 7마리 동물 모두에서 치유력이 있었다 (도 11a). 다시, IMGN853과 베바씨주마브의 병용 치료는 잘 용인되었다.

[0369] 끝으로, 도 11b에서 나타난 동일한 백금-저항성 PDX 모델에서 베바씨주마브와 조합하여 IMGN853의 효능이 평가되었다. IMGN853 단일요법에서 볼 수 있었던 중도 활성과 달리, 단일 물질 베바씨주마브 노출 (5 mg/kg, QWx2로 투여됨)은 이들 공격적 종양의 정상을 장기적으로 조절하였고(데이터 제시되지 않음), 102일 연구 과정에 걸쳐 CRs는 관찰되지 않았다. OV-90 결과와 일치되게, IMGN853 및 베바씨주마브 (둘다 5 mg/kg, QWx2)의 조합은 모든 마우스에서 단일 물질 양식 및 유도된 종양 퇴행을 능가했다. CRs은 8마리 동물중 7마리에서 나타났다. 또한, 연구 종료 종양 용적 분석에서 베바씨주마브-단독 처리된 동물과 비교하였을 때, 조합으로 처리된 그룹의 종양 부하가 상당히 감소된 것으로 나타났다(도 11b). 더욱이, 베바씨주마브 및 파클리탁셀 (10 mg/kg)의 조합으로 치료를 받은 동물에서 이 효과가 반복되지 않았고, 이는 IMGN853을 항-혈관 형성제에 첨가함으로써 부여되는 치료 효과는 ADC 분자에 대해 기능적으로 특이적이라는 것을 암시한다.

[0370] 실시예 4

[0371] OV90 난소 암 종양 모델에서 IMGN853 (1.25 mg/kg) + 베바씨주마브 병용 요법은 IMGN853 단일요법, 베바씨주마브 단일요법, 및 조합 베바씨주마브 + 파클리탁셀 요법보다 더 활성이 크다.

- [0372] OV90 장액성 난소 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 베바씨주마브와 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=8 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 모든 치료는 단일 투여량 (1X)으로 구성되었다. 상기 그룹은 IMG853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹 (도 3에서 "비이클"), 1.25 mg/kg 1X의 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹 (도 3에서 "IMG853-1.25"), 10 mg/kg 1X 투여량의 파클리탁셀 단일 물질 그룹 (도 3에서 "파클리탁셀-10"), 5 mg/kg 1X 투여량의 베바씨주마브 단일 물질 그룹 (도 3에서 "베바씨주마브-5"), 차례로 1.25 mg/kg 1X 및 5mg/kg 1X 투여량의 IMG853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 3에서 "IMG853 + BEV"), 그리고 10 mg/kg 1X 및 5 mg/kg 1X 투여량의 파클리탁셀 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 3에서 "PAC + BEV")을 포함한다.
- [0373] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm³로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 3은 결과를 나타낸다.
- [0374] 1.25 mg/kg의 단일 투여량에서 IMG853은 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 37%, 0/7 CR, 및 0/7 TFS). 파클리탁셀 단일 물질은 비활성이었다 (T/C 94%, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). 단일 투여량의 베바씨주마브는 활성이 있었다 (T/C 22%, 0/8 CR, 및 0/8 TFS). 파클리탁셀 + 베바씨주마브 조합은 활성이 있었다 (T/C 12%, 0/8 CR, 및 0/8 TFS). IMG853 + 베바씨주마브 조합은 상당히 활성이 있었고, 모든 단일 물질 처리 뿐만 아니라 파클리탁셀 + 베바씨주마브 조합 처리보다 더 활성이 있었다 (T/C 5%, 5/8 CR, 및 0/8 TFS). 도 3 참고. 모든 치료는 잘 용인되었다. 따라서, 베바씨주마브와 IMG853의 조합은 베바씨주마브 와 또다른 요법의 조합보다 더 효과적이었다.
- [0375] 실시예 5
- [0376] IGROV-1 상피 난소 종양 모델에서 IMG853 + 베바씨주마브 병용 요법은 IMG853 단일요법 및 베바씨주마브 단일요법보다 더 활성이 크다.
- [0377] IGROV-1 난소 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 베바씨주마브와의 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 모든 치료는 단일 투여량 (1X)으로 구성되었다. 상기 그룹은 IMG853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹 (도 4에서 "비이클"), 5 mg/kg 1X의 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹 (도 4에서 "IMG853-5"), 5 mg/kg 1X의 투여량의 베바씨주마브 단일 물질 그룹 (도 4에서 "베바씨주마브-5"), 및 5 mg/kg의 IMG853과 5 mg/kg의 베바씨주마브 조합의 IMG853 + 베바씨주마브 병용 조합 (도 4에서 "IMG853 + BEV")을 포함한다.
- [0378] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm³로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 4는 결과를 나타낸다.
- [0379] IMG853은 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 20%, 0/4 CR, 및 0/4 TFS). 베바씨주마브는 단일요법으로써 비활성이었다 (T/C 51%, 0/4 CR, 및 0/4 TFS). IMG853 + 베바씨주마브 병용 요법은 상당히 활성이 있었고, IMG853 및 베바씨주마브 단일요법보다 더 활성이 있었다(T/C 5%, 3/6 CR, 및 0/6 TFS). 도 4 참고. 모든 처리는 임의의 치료 그룹에서 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎌냈다. 따라서, IMG853과 베바씨주마브의 병용 요법은 독성의 증가 없이 효능이 증가되었다.
- [0380] 실시예 6
- [0381] ST088 상피 난소 암 종양 모델에서 IMG853 + 베바씨주마브 병용 요법은 IMG853 단일요법, 베바씨주마브 단일요법, 및 조합 파클리탁셀 + 베바씨주마브 요법보다 더 활성이 크다.
- [0382] ST088 인간 상피 난소 암 (EOC) 환자-유도된 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 베바씨주마브와의 병용 요법으로 평가되었다. CB17 SCID 마우스들은 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=8 마리)으로 나뉘었고, 후속적으로 투여를 받았다. 상기 그룹은 IMG853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹 (비이클) (도 5에서 "대조"), 5 mg/kg QWx2의 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹 (도 5에서 "IMG853"), 5 mg/kg QWx2 투여량의 베바씨주마브 단일 물질 그룹 (도 5에서 "Bev"), 및 5 mg/kg QWx2의 IMG853과 5 mg/kg QWx2의 IMG853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 5에서 "IMG853 + Bev")을 포함한다.

- [0383] 비교를 위하여, 또다른 그룹의 마우스에게 10 mg/kg QWx2로 파클리탁셀과 함께 투여하였고, 추가 그룹의 마우스에게 베바씨주마브 5 mg/kg QWx2와 병용하여, 파클리탁셀 10 mg/kg QWx2이 함께 투여되었다.
- [0384] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 2 회 측정되었다. 체중을 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 5는 결과를 나타낸다.
- [0385] 5mg/kg QWx2 투여량의 IMG853은 퇴행없이(0/8 PR 및 0/8 CR) 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 31%). 5 mg/kg QWx2 투여량의 베바씨주마브는 단일요법으로 매우 활성이 컸지만 (T/C 6%); 그러나, 퇴행은 없었다 (0/8 PR 및 0/8 CR). 10 mg/kg QWx2 투여량의 파클리탁셀은 비활성이었다 (T/C 71%, 0/8 PR, 및 0/8 CR). 파클리탁셀 + 베바씨주마브의 병용 요법은 매우 활성이 있었다 (T/C 6%, 6/8 PR, 및 0/8 CR). IMG853 + 베바씨주마브의 병용 요법 또한 매우 활성이 있었다 (T/C 3%, 7/8 PR, 및 0/8 CRs). IMG853 + 베바씨주마브 조합으로 처리된 그룹의 정중 종양 용적은 연구 최종 일에 파클리탁셀 + 베바씨주마브의 조합으로 처리된 그룹의 정중 종양 용적보다 더 작았다(투여 후 109일차 차례로 37 vs. 463 mm³). 도 5 참고. 모든 처리는 임의의 치료 그룹에서 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎌냈다.
- [0386] 실시예 7
- [0387] H2110 비-소세포 폐암 중앙 모델에서 IMG853 + 베바씨주마브 병용 요법은 IMG853 단일요법 및 베바씨주마브 단일요법보다 더 활성이 크다.
- [0388] H2110 비-소세포 폐암 (NSCLC) 중앙 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 단일요법으로, 그리고 베바씨주마브와의 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6-10 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 7일차에 후속 투여되었다. 모든 치료는 단일 투여량 (1X)으로 구성되었다. 상기 그룹은 IMG853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹 (도 6에서 "비이클"), 3 mg/kg 투여량의 IMG853 단일 물질 그룹(도 6에서 "IMG853 3 mg/kg"), 1.5 mg/kg 투여량에서 IMG853 단일 물질 그룹 (도 6에서 "IMG853 1.5 mg/kg"), 5 mg/kg 투여량에서 베바씨주마브 단일 물질 그룹(도 6에서 "베바씨주마브 5mg/kg"), 5 mg/kg의 베바씨주마브와 3 mg/kg의 IMG853 투여량의 IMG853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 6에서 "IMG853 3mg/kg + Bev 5 mg/kg"), 및 5 mg/kg의 베바씨주마브와 1.5 mg/kg의 IMG853에서 IMG853 + 베바씨주마브 병용 그룹 (도 6에서 "IMG853 1.5 mg/kg + Bev 5 mg/kg")을 포함한다.
- [0389] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, V = 길이 x 폭 x 높이 x ½ 를 이용하여 mm³로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 테스트 물질 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 6은 결과를 나타낸다.
- [0390] IMG853은 3 mg/kg 1X에서 단일요법으로 활성이 있었지만 (T/C 25%, 2/6 PR, 0/6 CR, 및 0/6 TFS), 그러나, 1.5 mg/kg 1X에서는 비활성이었다 (T/C 64%, 1/6 PR, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). 5 mg/kg 1X에서 단일 투여량의 베바씨주마브는 또한 단일요법으로 활성이 있었다 (T/C 22%, 0/6 PR, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). 3 mg/kg 1X의 IMG853 + 5 mg/kg 1X의 베바씨주마브 조합은 매우 활성이 있었다 (T/C 0%, 10/10 PR, 6/10 CR, 및 4/10 TFS). 1.5 mg/kg 1X의 IMG853 + 5 mg/kg 1X의 베바씨주마브 조합 역시 매우 활성이 있었다 (T/C 9%, 3/10 PR, 1/10 CR, 및 0/10 TFS). 현저한 체중 감소는 관찰되지 않았다. 비이클 처리된 그룹은 접종 후 25일차까지 기준 체중으로부터 11% 감소를 겪었기 때문에, 체중 감소는 질환과 연관이 있는 것으로 본다. IMG853 3 mg/kg 단일요법 그룹은 접종 후 42일차에 9% 체중 감소를 겪었고, IMG853 1.5 mg/kg 단일요법 그룹은 접종 후 25일차에 8% 체중 감소를 경험하였다. 상기 베바씨주마브 단일요법 그룹은 접종 후 49일차에 9% 체중 감소를 겪었다. 도 6 참고. IMG853 + 베바씨주마브 병용 요법은 현저한 체중 감량없이, 잘 견뎌냈다. 따라서, IMG853과 베바씨주마브의 병용 요법은 독성을 감소시키면서, 효능을 증가시켰다.
- [0391] 실시예 8
- [0392] IMG853 + 카르보플라틴 병용 요법은 OV90 난소 암 중앙 모델에서 파클리탁셀 + 카르보플라틴 병용 요법보다 더 활성이 크다.
- [0393] OV90 난소 중앙 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMG853의 항-종양 활성은 카르보플라틴과의 병용 요법으로, 그리고 카르보플라틴 및 베바씨주마브를 모두 포함하는 삼중-병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 모든

치료는 단일 투여량 (1X)으로 구성되었다. 상기 그룹은 IMGN853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹 (도 7에서 "비이클"), 차례로 5mg/kg 1X 및 100mg/kg 1X 투여량의 IMGN853 + 카르보플라틴 병용 그룹 (도 7에서 "CARBO + IMGN853"), 차례로 5mg/kg 1X, 100mg/kg 1X, 및 5mg/kg 1X 투여량의 IMGN853 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브 삼중-병용 그룹 (도 7에서 "CARBO + IMGN853 + Bev"), 차례로 10 mg/kg 1X 및 100 mg/kg 1X 투여량의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 병용 그룹 (도 7에서 "CARBO + PAC"), 및 차례로 10 mg/kg 1X, 100 mg/kg 1X, 및 5 mg/kg 1X 투여량의 파클리탁셀 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브 삼중-병용 그룹(도 7에서 "CARBO + PAC + Bev")을 포함한다.

[0394] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm^3 로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 7은 결과를 나타낸다.

[0395] IMGN853 + 카르보플라틴의 조합은 매우 활성이 크다(T/C 10%, 3/6 CR, 및 0/6 TFS). 파클리탁셀 + 카르보플라틴의 조합은 비활성이었다 (45% T/C, 0/6 CR, 및 0/6 TFS). IMGN853 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브의 삼중-병용은 매우 활성이 크다(5% T/C, 6/6 CR, 및 0/6 TFS). 파클리탁셀 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브의 삼중 병용 요법은 활성이 있었다 (16% T/C, 1/6 CR, 및 0/6 TFS). IMGN853+ 카르보플라틴의 병용 요법과 IMGN853 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브의 삼중-병용은 등가의 병용 섭생을 포함하는 이들의 파클리탁셀보다 더 활성이 크다 (가령, 파클리탁셀 + 카르보플라틴보다 더 활성이 크고, 그리고 파클리탁셀 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브보다 더 활성이 크다). 도 7 참고.

[0396] 파클리탁셀 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브의 삼중-병용은 IMGN853 + 카르보플라틴 + 베바씨주마브의 삼중-병용 (2.9% BWL)과 비교하였을 때, 최저점에서 명시적으로 더 많은 체중 감소(BWL) (6.9%)를 가져왔다. IMGN853 + 카르보플라틴 조합의 최저점 BWL (12.9%)은 파클리탁셀 + 카르보플라틴 처리 (11.1%)의 최저점 BWL과 필적하였다. 따라서, IMGN853, 카르보플라틴 및 베바씨주마브의 삼중-병용 요법은 파클리탁셀, 카르보플라틴 및 베바씨주마브 삼중-병용 요법과 비교하였을 때, 독성을 감소시키면서, 효능을 증가시켰다.

[0397] 실시예 9

[0398] IMGN853 + 세디라니브 병용 요법은 OV90 난소 종양 모델에서 IMGN853 단일요법 및 세디라니브 단일요법보다 더 활성이 크다.

[0399] OV90 장액성 난소 종양 이종이식편을 보유하는 SCID 암컷 마우스에서 IMGN853의 항-종양 활성은 항-VEGF 물질 세디라니브와의 병용 요법으로 평가되었다. 마우스는 종양 용적에 의해 무작위로 그룹 (그룹 당 n=6 마리)으로 나뉘었고, 접종 후 14일차에 후속 투여되었다. 상기 그룹은 IMGN853 제형 완충액이 투여된 대조 그룹(도 8에서 "비이클"), 2.5 mg/kg 1x 투여량의 IMGN853 단일 물질 그룹 (도 8에서 "IMGN853 2.5mg/kg"), 5일 동안 하루에 한번(qdx5) 1.5 mg/kg 투여량의 세디라니브 단일 물질 그룹 (도 8에서 "세디라니브 1.5 mg/kg qdx5"), 및 2.5 mg/kg 1x IMGN853 및 1.5mg/kg qdx5 세디라니브의 IMGN853 + 세디라니브 병용 요법 그룹 (도 8에서 "IMGN853 + 세디라니브")을 포함한다.

[0400] 종양 용적은 캘리퍼를 사용하여 3 차원으로 매주 1회 내지 2 회 측정되었다. 상기 종양 용적은 식, $V = \text{길이} \times \text{폭} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 를 이용하여 mm^3 로 표현되었다(Tomayko 1989). 체중을 테스트 물질 독성의 지표로 일주일에 두 번 측정했다. 활성은 Bissery et al., (1991)에서 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 8은 결과를 나타낸다.

[0401] IMGN853 단일요법은 활성이 있었다 (T/C 31%, T-C 13 days, LCK 0.5, 및 0/6 PR). 세디라니브 단일요법은 비활성이었다(T/C 80%, T-C 4 days, LCK 0.1, 및 0/6 PR). IMGN853 + 세디라니브의 조합은 활성이 있었지만 (T/C 13%, 1/6 PRs), 그러나 T-C (47) 및 LCK (1.7)는 IMGN853 또는 세디라니브 단일요법보다 더 크다. 도 8 참고. 모든 치료법은 최소한의 체중 감량과 함께 잘 견뎌냈다.

[0402] 실시예 10

[0403] IMGN853과 베바씨주마브, 카르보플라틴, 및/또는 독소루비신의 조합을 평가하기 위한 임상 연구.

[0404] 상기에서 난소 암 이형이식편 모델에서 단일 물질로써의 IMGN853 활성과, 9 毛絨寧鳴, 카르보플라틴, 또는 PLD와 조합된 경우 IMGN853 활성을 평가하기 위한 전임상 연구 결과는 베바씨주마브, 카르보플라틴, 및/또는 PLD와 조합의 IMGN853이 개발된 경우와 선행 환경(upfront setting) 모두에서 상피 난소 암 (EOC)의 임상 시

험에서 평가하는 우수한 섭생임을 나타내었다.

- [0405] IMGN853과 베바씨주마브, 카르보플라틴, 및/또는 PLD의 이중 조합을 FR α -양성 난소 암을 갖는 환자에서 평가하는 단계 1b 임상 연구를 수행하였다. 연구는 2개 구성요소를 포함한다: 최대 용인되는 투여량 (MTD)을 결정하기 위한 투여량 발견 구성요소, 그리고 IMGN853 + 베바씨주마브, IMGN853 + 카르보플라틴, 및 IMGN853 + PLD의 조합 경우에 권장되는 투여량을 결정하기 위한 구성요소; 그리고 투여량 확장 구성요소. 투여량 확장 구성요소의 경우, 2개 확장 코호트가 평가된다. (1) 베바씨주마브로 치료를 받은 적이 없는 ("베바씨주마브 무경험") 환자에서 IMGN853 + 베바씨주마브의 조합, 그리고 (2) 베바씨주마브로 기존 치료를 받았던 환자에서 IMGN853 + 베바씨주마브의 조합. 추가 가능한 코호트는 다음을 포함한다: (1) 베바씨주마브로 치료를 받은 적이 없는 ("베바씨주마브 무경험") 환자에서 IMGN853 + 카르보플라틴의 조합, (2) 베바씨주마브로 치료를 받은 적이 없는 ("베바씨주마브 무경험") 환자에서 IMGN853 + PLD의 조합, (3) 베바씨주마브로 치료를 받은 적이 없는 ("베바씨주마브 무경험")에서 IMGN853 + 베바씨주마브 + PLD의 삼중 조합, 또는 (4) 베바씨주마브로 치료를 받은 적이 없는 ("베바씨주마브 무경험") 환자에서 IMGN853+ 베바씨주마브 + 카르보플라틴의 삼중 조합; (5) 베바씨주마브로 치료를 받았던 환자에서 IMGN853 + 카르보플라틴의 조합, (6) 베바씨주마브로 치료를 받았던 환자에서 IMGN853 + PLD의 조합, (7) 베바씨주마브로 치료를 받았던 환자에서 IMGN853 + 베바씨주마브 + PLD의 삼중 조합, 또는 (8) 베바씨주마브로 치료를 받았던 환자에서 IMGN853+ 베바씨주마브 + 카르보플라틴의 삼중 조합; (9) IMGN853 + 베바씨주마브 + 카르보플라틴의 삼중 조합; 및/또는 (10) IMGN853 + 베바씨주마브 + PLD의 삼중 조합. 병용 요법에 대한 반응은 RECIST 및 부인 암 그룹 (GCIG) 기준 (적절한 경우)을 사용하여 평가한다.

[0406] 실시예 11

[0407] IMGN853과 카르보플라틴의 조합은 시험관에서 상승적 성장 억제 효과 및 세포 주기 변동을 촉진시키고, IMGN853은 생체내에서 카르보플라틴의 항-종양 활성을 강화시킨다.

[0408] 카르보플라틴과 파클리탁셀의 조합은 일선 보완 환경에서 EOC 환자 돌봄을 위한 화학치료요법적 표준으로 제시되었다. IMGN853 공동-치료가 EOC에서 카르보플라틴의 활성을 개선시킬 수 있는지를 테스트하기 위하여, 백금-민감성 난소 암종 세포 계통 IGROV-1의 성장 억제에 IMGN853과 카르보플라틴 노출의 병용 효과가 평가되었다. IGROV-1 세포는 IMGN853, 카르보플라틴, 또는 이들 모두의 농도를 증가시키면서 시험관내에서 처리되었고, 중앙 효과 분석을 이용하여 조합 활성이 평가되었다 (도 9a). 상기 조합은 상승적이며, 이것은 IMGN853이 이들 난소 종양 세포에서 백금 화합물의 효과를 증대시킨다는 것을 나타낸다.

[0409] 세포 주기 분석에서 카르보플라틴 노출은 S 및 G2/M 단계 모두에서 IGROV-1 세포를 축적시키는데 (도 9b), 이것은 난소에서 이 약물에 의해 유도된 세포 사멸 선행으로 이전 보고된 효과다. IMGN853 단독 처리로 메이탄시노이드의 잘 알려진 항-유사분열 활성에 따라, G2/M에서 세포가 풍부해졌다. 이들 결과와 일관되게, 이 두 물질의 공동-치료가 G2/M에서 모든 살아있는 세포의 거의 절반이 축적되게 되었다. 알킬화 물질에 대한 반응으로 발생하는 DNA 손상의 민감성 지표 또는 유사분열 재앙 결과인, 인산화된 형태의 히스톤 H2AX (γ H2AX)에서 발현 변화가 또한 검사되었다. 단일 물질 IMGN853 처리는 IGROV-1 세포에서 γ H2AX 발현을 유도하였고, 카르보플라틴 단독 노출 후 볼 수 있는 것 이상의 수준으로 유도하였다. 조합 처리는 γ H2AX 상향조절 정도를 증가시켰는데, 이는 DNA 손상의 강화를 나타내고, 그리고 돌발 표현형과 일치한다 (도 9c).

[0410] 시험관내 세포의 효과가 생체내 개선된 효능으로 해석될 수 있는지를 검사하기 위하여, EOC를 갖는 개체로부터 획득된 환자-유도된 이종이식편 (PDX)을 보유하는 마우스는 IMGN853 및 카르보플라틴을 단일 물질로 그리고 조합으로 처리하였다(도 9d). IMGN853은 백금-민감성 PDX 모델에서 강력한 단일 물질 활성을 나타내는 것으로 이미 결정되었고 (테이터는 나타내지 않음); 따라서 효능에서 잠재적 조합적 개선 평가를 하기 위하여 준-최적 투여량의 IMGN853이 선택되었다. 동물들은 IMGN853 (2.5 mg/kg) 또는 카르보플라틴 (80 mg/kg)를 단일 투여로 제공받았고, 각 요법은 단일요법으로써 종양 성장을 억제하였다(차례로 39일차에 T/C 값 43% 및 20%). 상기 시험관내 발견과 일관되게, 이들 두 물질을 이용한 동반 치료로 동일한 시점에서 종양 성장이 97% (가령, T/C 값 3%)가 억제됨으로써, 항-종양 활성이 실질적으로 개선되었다. 중요한 것은, IMGN853과 백금-계열 요법의 병용은 연구 기간 동안 독성이나 체중 감소없이, 잘 견디어냈다.

[0411] IMGN853/카르보플라틴 치료에 의해 얻은 병용 효과는 동일한 PDX 모델에서 임상 관련 화학치료요법적 조합과 비교되었다. 종양을 가진 동물은 2회 연속 주당 (QWx2) i.v. 파클리탁셀 (10 mg/kg), PLD (4 mg/kg), 또는 IMGN853 (5 mg/kg)와 복합하여, 카르보플라틴 (80 mg/kg, i.p.) 투여량을 제공받았다. 예상과 같이, 상기 카르보플라틴-파클리탁셀 이중 치료는 백금 민감성 모델에서 효과적이었다 (도 9e). 백금-민감성 재발 환경에서 흔히 나타난 것과 같이, 카르보플라틴과 PLD의 병용 치료는 종양 성장의 억제에 또한 활성적이었다. 눈에 띄게

는, IMG853 + 카르보플라틴 병용 요법은 유도된 종양 성장 억제 최대 수준을 유도하였고, 그중에는 종양-보유하는 7마리 마우스 중 6마리에서 완전한 퇴행(CR)도 포함된다. 대조적으로, 카르보플라틴/PLD 조합에서 단지 2개의 CRs만 있었고, 카르보플라틴/파클리탁셀-처리된 그룹에서는 관찰되지 않았다. 상기 PLD/카르보플라틴과 IMG853/카르보플라틴 처리된 그룹의 동물에서 일부 지연된 독성이 관찰되기는 했지만 (데이터 제시되지 않음), 상기 카르보플라틴-파클리탁셀 이중요법은 이 모델에서 잘 수용되었다. CR의 발병률이 높을수록 병용 요법에 대한 반응 지속성이 크게 나타났고, 전반적으로 이 데이터는 EOC에서 백금 요법에 대한 반응을 향상시키기 위해 카르보플라틴과 IMG853의 병용을 지지한다.

[0412] 실시예 12

[0413] IMG853 및 PLD 병용 치료는 백금-저항성 PDX 종양에서 더 우수한 치료요법적 활성을 야기한다.

[0414] 임상에서, PLD는 재발성 및/또는 백금-저항성 EOC의 차선 치료로 널리 이용되는데, 이 치료는 독소루비신에 대한 우수한 내약성을 나타낸다. 카르보플라틴에서 관찰된 것과 유사하게, IMG853과 독소루비신의 병용은 IGROV-1 세포 계통에서 시험관내 항-증식성 활성화에 대하여 상승적이며 (도 10a), 그리고 더 확실한 S + G2/M 세포 주기 지연을 야기하였다 (도 10b).

[0415] 시험관내 관찰을 연장시키기 위하여, IMG853과 PLD의 병용은 백금-저항성 EOC PDX 모델에서 검사되었다 (도 10c). 비이클-처리된 동물은 신속하게 진행되어, 종양의 용적이 1500-2000 mm³에 이르면, 연구에서 제거하였다. QWx2 투여량의 IMG853 (5 mg/kg)는 49일차에 종양 성장을 81% 억제하였고, PLD (4 mg/kg)를 동일한 과정으로 투여하였을 때, 비슷한 수준의 억제 (83%)가 관찰되었다. 이와 같은 효과적인 투여량 수준에서도 병용 치료는 개선된 그리고 지속적인 항-종양 반응을 초래하였고, EOC의 이와 같은 공격적인 모델에서 종양 성장을 완전하게 파괴하였다. 중요한 것은, 모든 섭생이 잘 용인되었고, IMG853을 PLD에 추가하여도 PLD 단독 치료와 비교하였을 때, 추가 독성이나 또는 체중의 변화는 없었다 (도 10d). 따라서, 백금-저항성 질환 내용에서, IMG853과 PLD의 병용은 이들 화합물 단독의 단일-물질 활성화와 비교하였을 때, 우수한, 지속적인 효능을 야기하였다.

[0416] 이 연구는 시험관내에서 IMG853/PLD 병용으로 볼 수 있는 항-종양 활성화에서 상승적 개선은 각각의 단일-물질 치료와 비교하였을 때, 개선된, 지속적인 효능으로 해석되며, 그리고 중요한 것은 백금-저항성 PDX 모델에서 우수한 내약성을 나타낸다는 발견을 더욱 뒷받침한다. PLD과 또다른 FR α -표적 화합물인, 빈타폴리드의 전임상 EOC 모델에서 이미 병용 장점이 보고되었는데, 이는 후속적인 단계 II 및 III 인간 시험에서 이들 병용에 대한 후기 단계 임상 평가를 촉진시켰다. 이론에 결부되지 않고, IMG853은 더욱 강력한 페이로드(payload), 더 오랜 순환 시간, 그리고 "방관적(bystander) 세포독성", 가령, 인접한 FR α -음성적 또는 낮은-발현 종양 세포를 일소하는 능력을 비롯하여, 빈타폴리드와 비교하여 더 광범위한 범위의 생물활성을 소유하고, 따라서 이러한 발견은 재발성 질환을 갖는 EOC 환자에서 IMG853 및 PLD의 병용에 대한 강력한 근거를 제공한다.

[0417] 실시예 13

[0418] IMG853-베바씨주마브 병용은 OV-90 이종이식편에서 신속한 미세혈관 파괴 및 강력한 괴사 손상을 유도한다

[0419] 생체내에서 베바씨주마브 존재하에 IMG853에서 볼 수 있는 우수한 효능의 기전적 이해를 더 발전시키기 위하여, IMG853 (2.5 mg/kg), 베바씨주마브 (5 mg/kg), 또는 이의 조합으로 처리된 동물의 OV-90 종양은 투약후 4일에 수거하고, 검사하였다 (도 12a-12c). 병용 요법은 종양 용적의 변화로 측정하였을 때, 초기 시점에서 완전하게 종양 성장을 억제하였고, 이는 대응하는 단일 물질 투여에서만 볼 수 있는 지연과 대조적이었던 점이 주목할 만하다(가령, 도 2b 참고). 조직학적 (H&E) 착색에서 병용-처리된 마우스의 종양은 큰 괴사성 코어와 이 주변에서 더 작은 살아있는 세포의 테가 둘러 처진 구조적 구성을 한다 (도 12a). 다른 처리 그룹에서는 세포의 이와같은 파괴는 관찰되지 않았고, 투약 섭생에 의해 부여되는 신속한 종양 안정화와 일치한다. 그 다음, 약력학적 판단으로써, 종양 γ H2AX 수준은 면역블랏팅으로 측정되었다 (도 12b). 예상과 같이, γ H2AX 발현은 비이클-처리된 마우스의 종양에서는 미미하였지만, 그러나 단일-물질 IMG853 처리 후 강력하게 유도되었다. 항-종양 활성화에서 관찰된 개선과 일치하게, 베바씨주마브를 IMG853에 추가하면 IMG853 단일요법에서 볼 수 있는 것과 비교하였을 때, γ H2AX 수준이 더 상승되었다.

[0420] 흥미로운 것은, IMG853보다는 그 정도가 덜하지만, 베바씨주마브 단독 노출 후 종양에서 γ H2AX 상향조절이 또한 관찰되었다 (도 12b). 유전자독성 모욕은 γ H2AX의 일차 유도물질이지만, 이 단백질의 축적은 또한 저산소증에 반응하여 발생될 수 있다. 따라서, 이 결과는 베바씨주마브-유도된 혈관 파괴로부터 발생하는 저산소증 상태는 증폭된 DNA 손상 프로파일에 원인이라고 제안하였다. 미세혈관에서 치료-관련된 효과를 검사하기 위하여, 내피 세포 표지 CD31로 면역조직학적 착색이 실행되었다 (도 12c, 상부 패널). 대조군 및 IMG853-처리된

마우스의 종양은 다수의 큰 혈관을 보유하는데, 이는 베바씨주마브 처리 후, 크기가 감소되었고, 내강 일체성이 손상되었다. 특히, IMG853 및 베바씨주마브의 이중 투여는 종양 미세혈관계에 큰 변화를 유도하였다. 이들은 큰 분지형 혈관 구조의 수를 명백하게 감소시켰으며, 더 작은 CD31-착색된 영역은 명확한 내강이 없고, 주로 주변 말초 영역에 국한되었다. 대응하는 조직 시료를 항-메이탄신 항체로 추가 착색하였을 때, ADC-함유하는 섬유로 처리된 마우스에서 IMG853의 종양-지향된 전달이 확인되었다 (도 12c, 하위 패널).

[0421] 이론에 결부되지 않고, 베바씨주마브의 존재는 종양 침투를 더 촉진시키고, ADC에 노출되면, 종양 세포의 더욱 효과적인 일소를 야기할 가능성이 있다. 이 점에 있어서, 베바씨주마브 치료는 종양 혈관구조에 정상화를 유도할 수 있는데, 이는 간질 압력을 감소시키고, 개선된 약물 운반을 야기하는 효과로 제시된 바 있다. 그러나, 항-맥관형성 요법에 따라 화학치료요법적 약물과 항체의 감소된 종양 취입의 전임상 및 임상 관찰이 있었다.

[0422] * * *

[0423] 개요 및 요약 부분이 아닌, 상세한 설명 부분은 청구 범위를 해석하기 위해 사용되는 것으로 이해되어야 한다. 개요 및 요약 부분은 본 발명자 (들)에 의해 고려되는 바와 같이 본 발명의 하나 이상의, 그러나 모든 구체적인 예시는 아니지만, 예시적인 구체예를 설명하고, 따라서, 본 발명 및 첨부된 청구 범위를 어떤 식으로든 제한하려는 것은 아니다.

[0424] 본 발명은 특정 기능의 구현 및 그 관계를 설명하는 기능적 빌딩 블록을 통하여 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본 명세서에서 임의로 정의되었다. 특정 기능과 그 관계가 적절히 수행되는 한, 대체 경계를 정의할 수 있다.

[0425] 특정 구체예에 대한 전술한 설명은 본 발명의 일반적인 성질을 충분히 보여주고, 이는 당업자의 지식 범위 내에서 지식을 적용함으로써 다른 사람들이 과도한 실험없이, 본 발명의 일반적인 사상을 벗어나지 않는 범위에서 그러한 특정 구체예들과 같은 다양한 응용을 용이하게 변경 및/또는 적응시킬 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 적응 및 수정은 본 명세서에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 개시된 구체예들의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 어구 또는 용어는 본 명세서의 전문 용어 또는 표현이 본 발명의 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석될 수 있도록 설명의 목적을 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0426] 본 발명의 폭 및 범위는 상술한 예시적인 구체예들 중 어느 것에 의해서도 제한되어서는 안되며, 다음의 청구 범위 및 그 등가물에만 정의되어야 한다.

수탁번호

[0427]

기탁기관명 : American Type CultureCollection(ATCC)(10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110)

수탁번호 : PTA-10772

수탁일자 : 20100407

기탁기관명 : American Type CultureCollection(ATCC)(10801University Boulevard, Manassas, VA 20110)

수탁번호 : PTA-10773

수탁일자 : 20100407

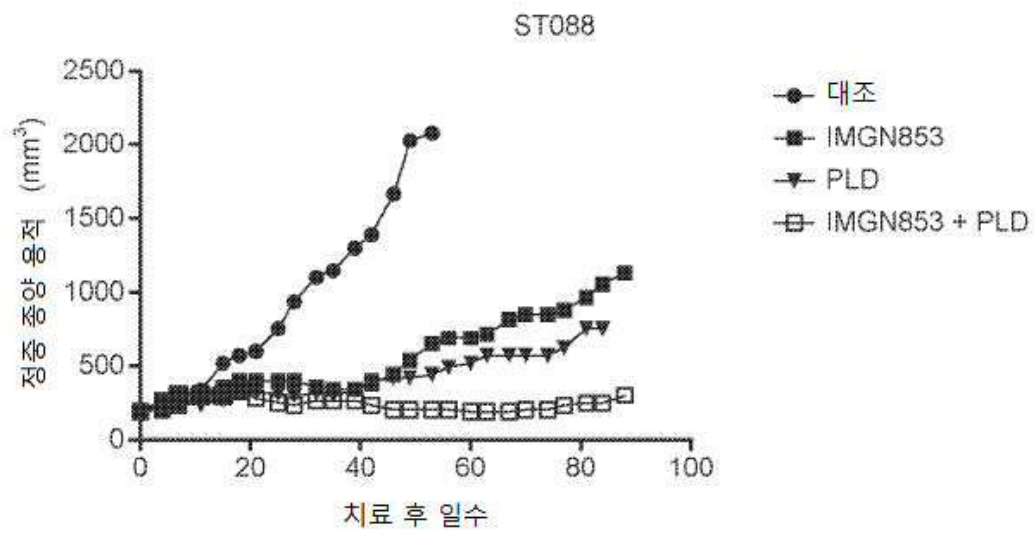
기탁기관명 : American Type CultureCollection(ATCC)(10801UniversityBoulevard, Manassas, VA 20110)

수탁번호 : PTA-10774

수탁일자 : 20100407

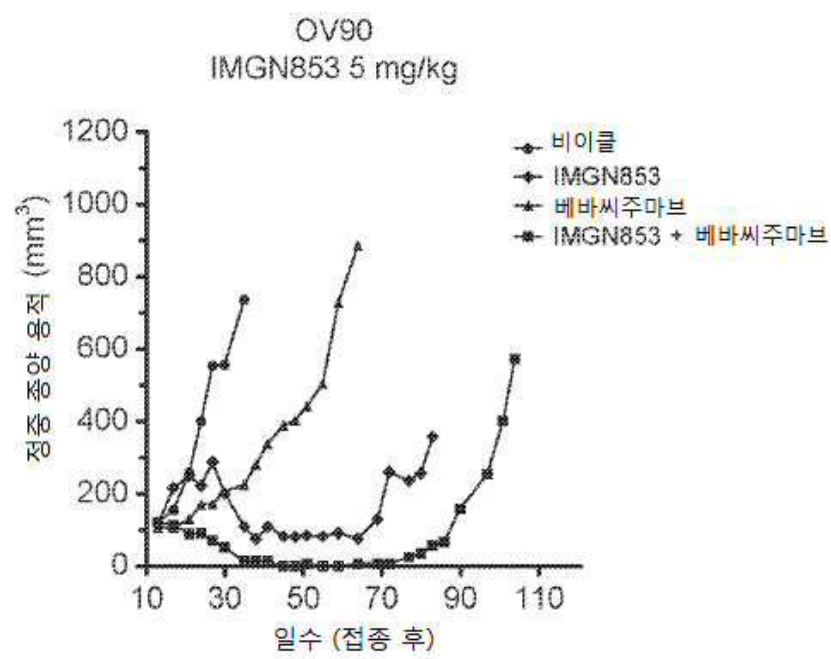
도면

도면1



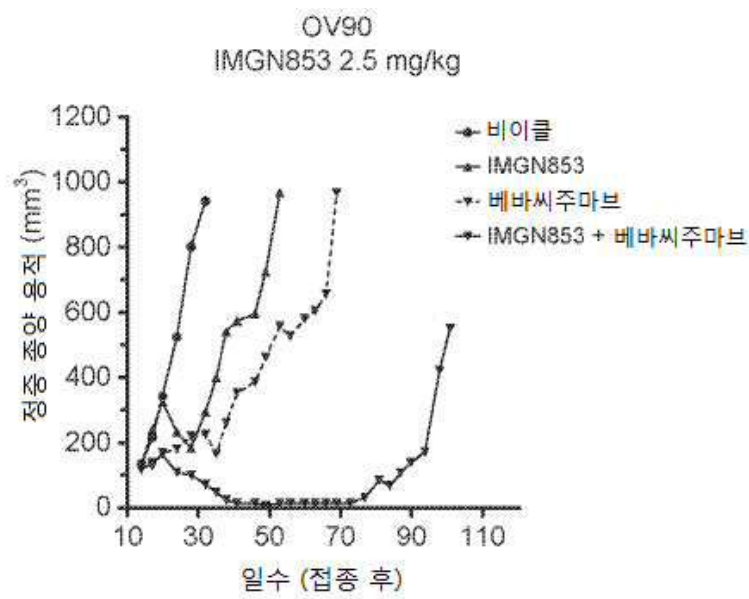
치료	투여량	T/C (%)	결과
IMGN853	5 mg/kg QWx2	31	활성
PLD	4 mg/kg QWx2	21	활성
IMGN853 + PLD	5 mg/kg QWx2 + 4 mg/kg QWx2	10	매우 활성

도면2a



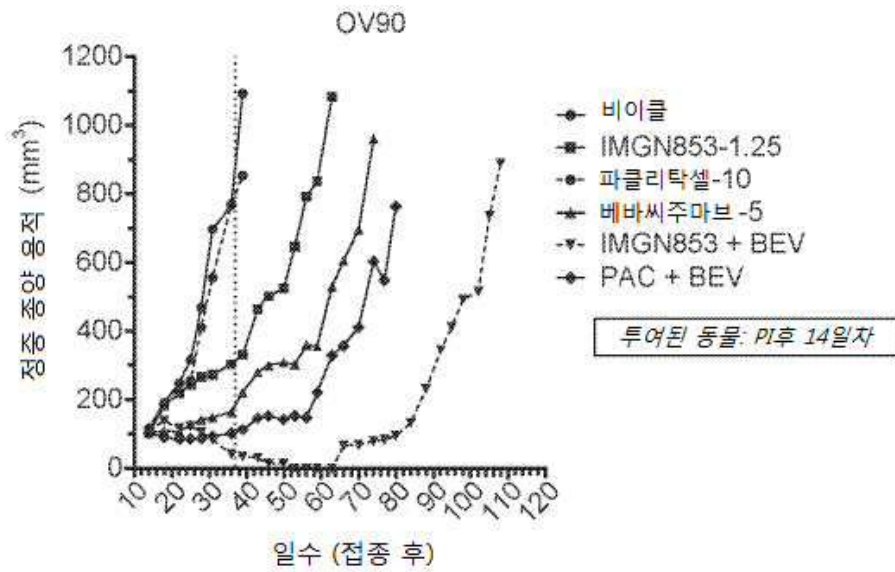
치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
IMGN853	5 mg/kg 1X	36	1/5	활성
베바씨주마브	5 mg/kg 1X	37	0/6	활성
조합	5 mg/kg + 5 mg/kg	9	6/6	매우 활성

도면2b



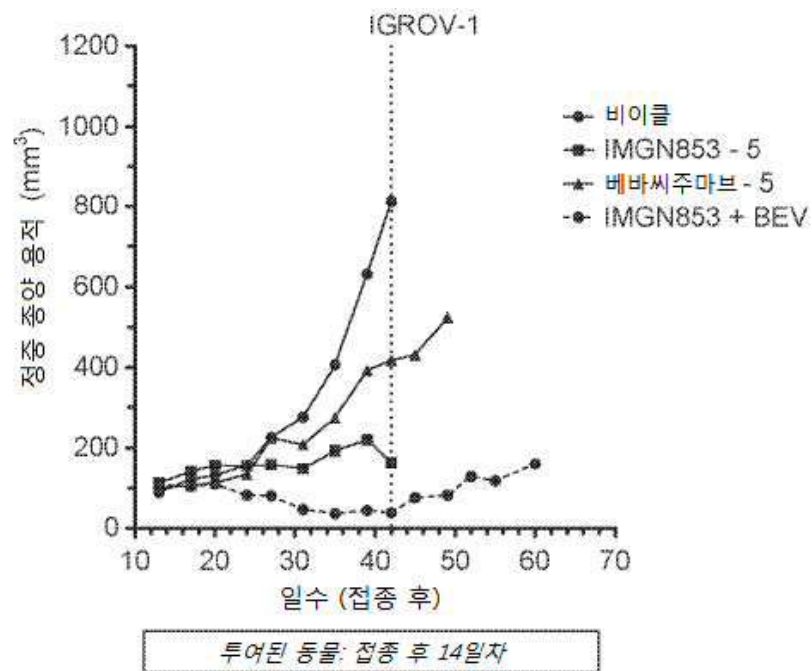
치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
IMGN853	2.5 mg/kg 1X	36	0/6	활성
베바씨주마브	5 mg/kg 1X	31	0/6	활성
조합	2.5 mg/kg + 5 mg/kg	17	6/6	매우 활성

도면3



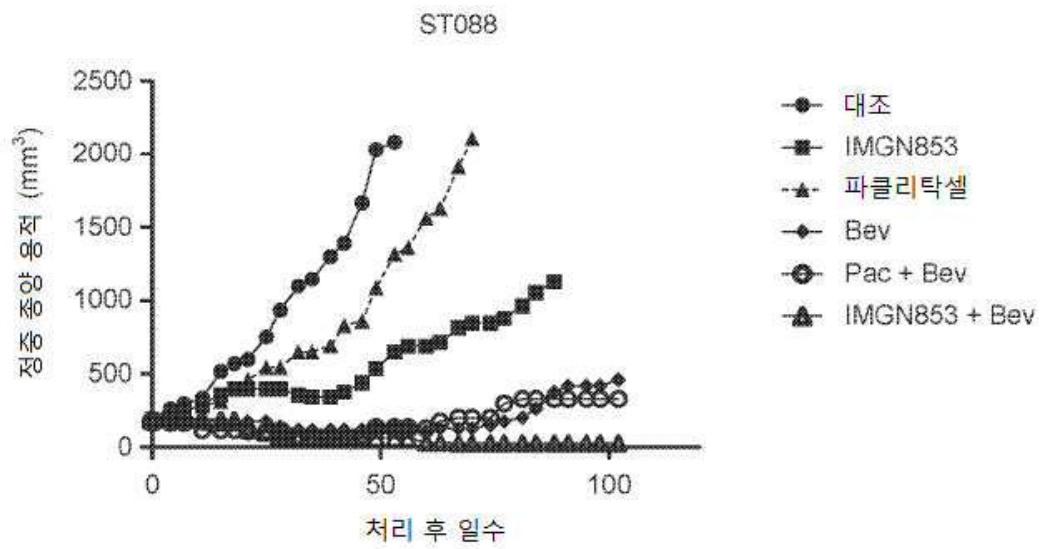
치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
IMGN853	1.25 mg/kg 1X	37	0/7	활성
베바씨주마브	5 mg/kg 1X	22	0/8	활성
파클리탁셀	10 mg/kg 1X	94	0/6	비활성
IMGN853 + 베바씨주마브	1.25 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	5	5/8	매우 활성
파클리탁셀 + 베바씨주마브	10 mg/kg 5 mg/kg	12	0/8	활성

도면4



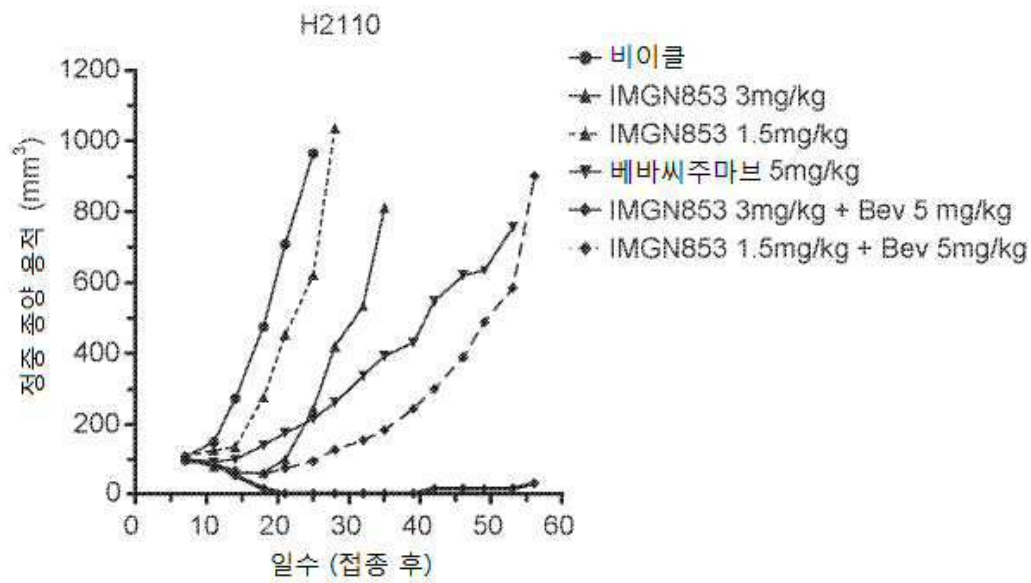
치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
IMGN853	5 mg/kg 1X	20	0/4	활성
베바씨주마브	5 mg/kg 1X	51	0/4	비활성
조합	5 mg/kg + 5 mg/kg	5	3/6	매우 활성

도면5



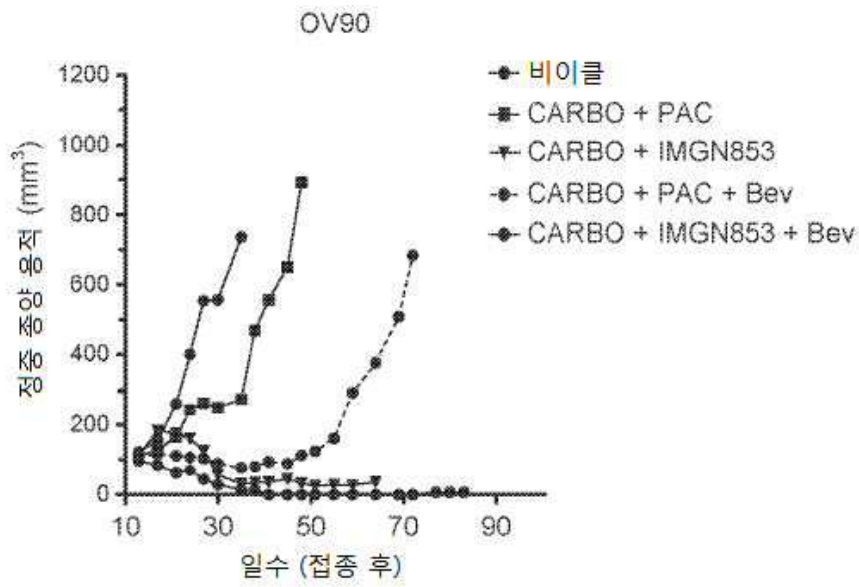
치료	투여량	T/C (%)	PR	결과
IMGN853	5 mg/kg QWx2	31	0/8	활성
파클리탁셀	10 mg/kg QWx2	71	0/8	비활성
베바씨주마브	5 mg/kg QWx2	6	0/8	매우 활성
파클리탁셀 + Bev	10 mg/kg QWx2 + 5 mg/kg QWx2	6	6/8	매우 활성
IMGN853 + Bev	5 mg/kg QWx2 + 5 mg/kg QWx2	3	7/8	매우 활성

도면6



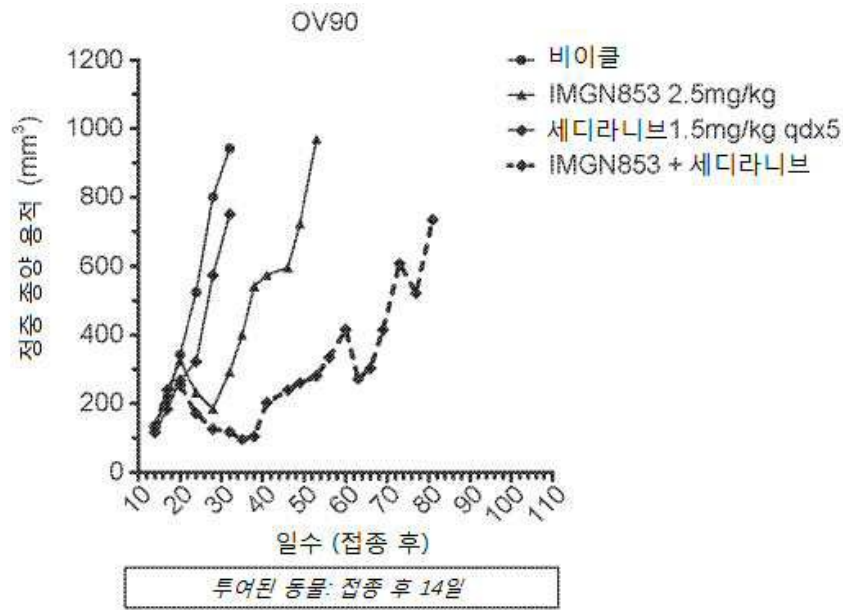
치료	투여량 (mg/kg)	(%) T/C	PR	CR	결과
비이클	-	-	-	-	-
IMGN853	3	25	2/6	0/6	활성
IMGN853	1.5	64	1/6	0/6	비활성
Bev	5	22	0/6	0/6	활성
IMGN853 + Bev	3 + 5	0	10/10	6/10	매우 활성
IMGN853 + Bev	1.5 + 5	9	3/10	1/10	매우 활성

도면7



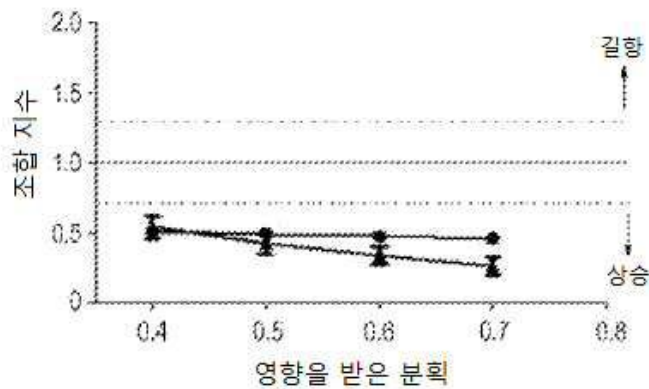
치료	투여량	T/C (%)	CR	결과
카르보플라틴 + 파클리탁셀	100 mg/kg 1X 10 mg/kg 1X	45	0/6	비활성
카르보플라틴 + IMGN853	100 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	10	3/6	매우 활성
카르보플라틴 + 파클리탁셀 + 베바씨주마브	100 mg/kg 1X 10 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	16	1/6	활성
카르보플라틴 + IMGN853 + 베바씨주마브	100 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	5	6/6	매우 활성

도면8

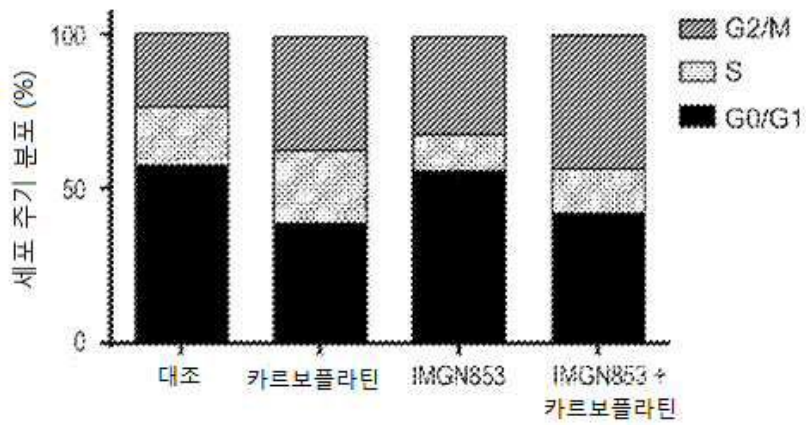


치료	투여량	T/C (%)	T-C	LCK	PR	결과
IMGN853	2.5 mg/kg 1X	31	13	0.5	0/6	활성
세디라니브	1.5 mg/kg qdx5	80	4	0.1	0/6	비활성
IMGN853 + 세디라니브	2.5 mg/kg + 1.5 mg/kg qdx5	13	47	1.7	1/6	활성

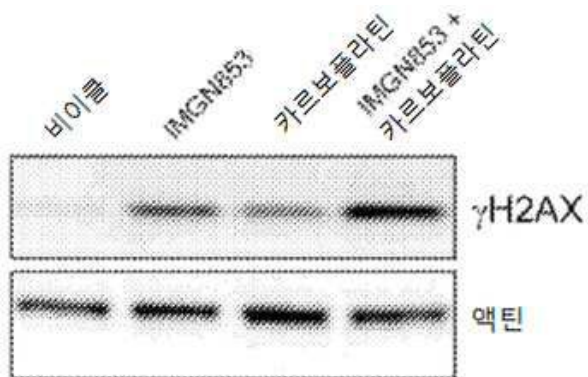
도면9a



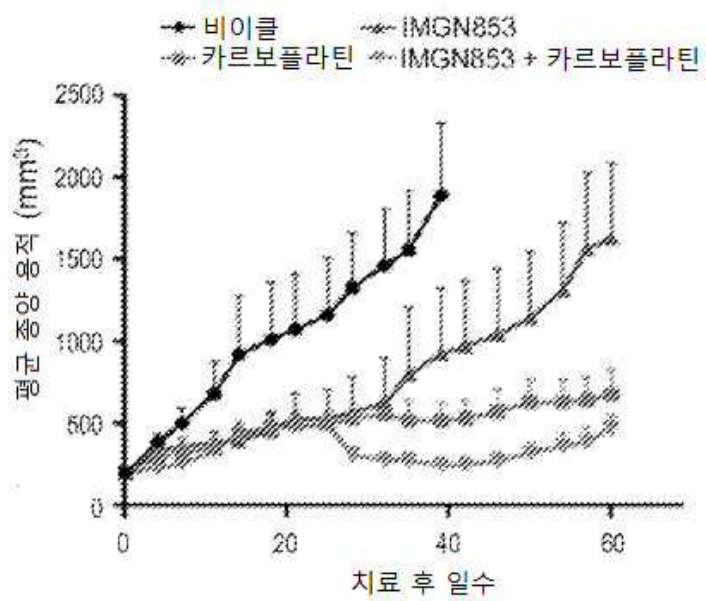
도면9b



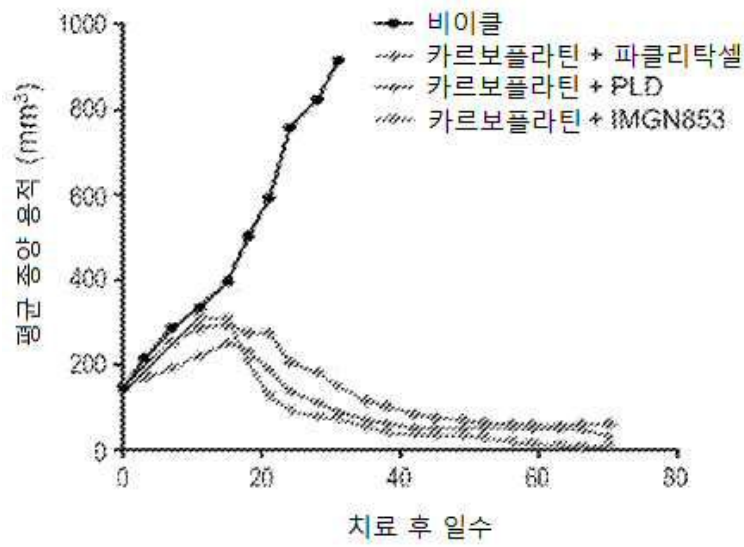
도면9c



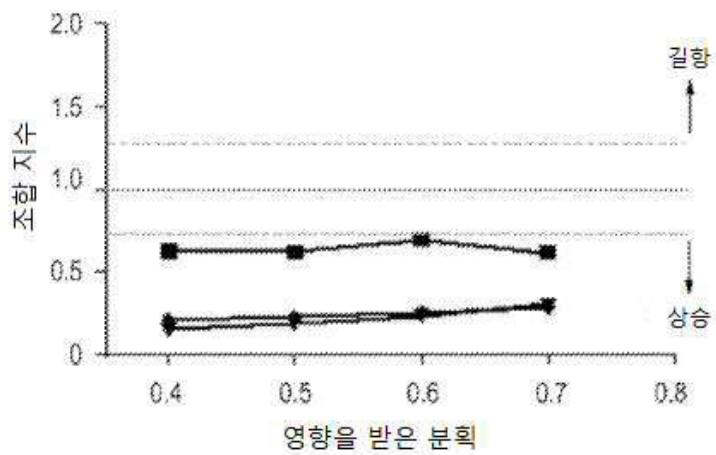
도면9d



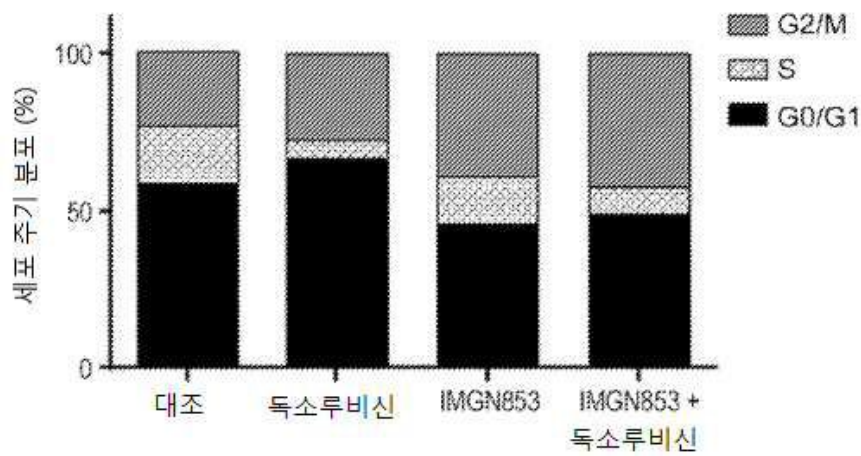
도면9e



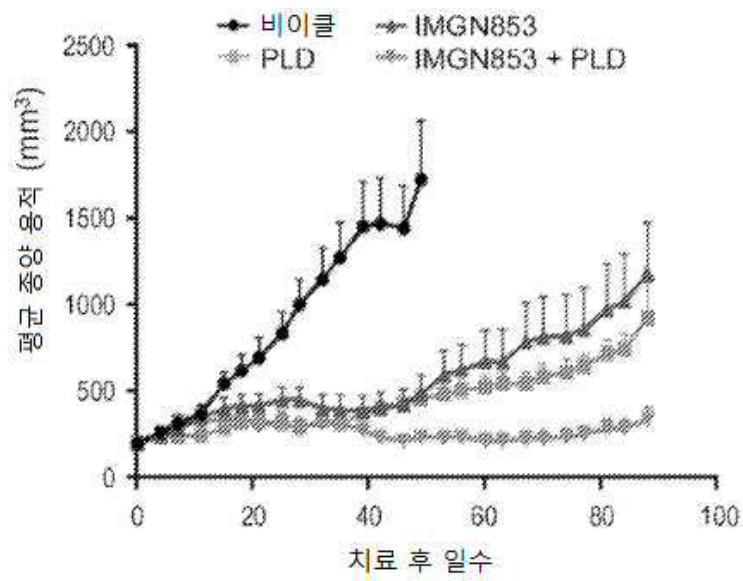
도면10a



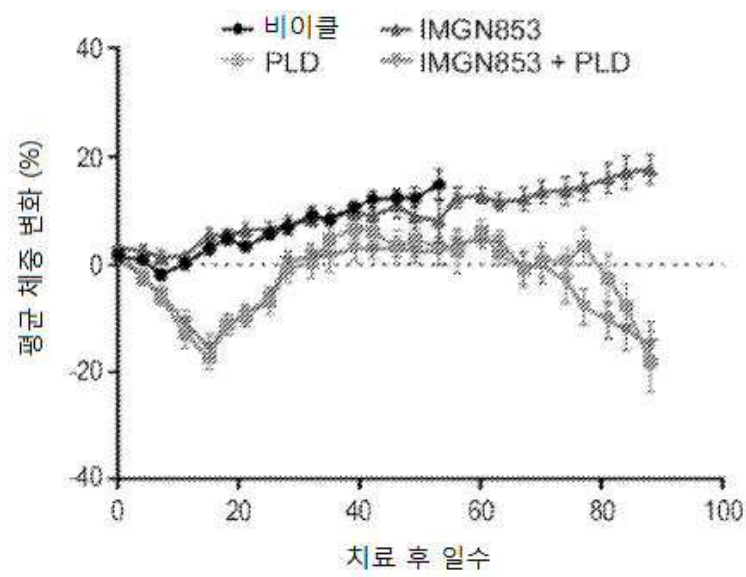
도면10b



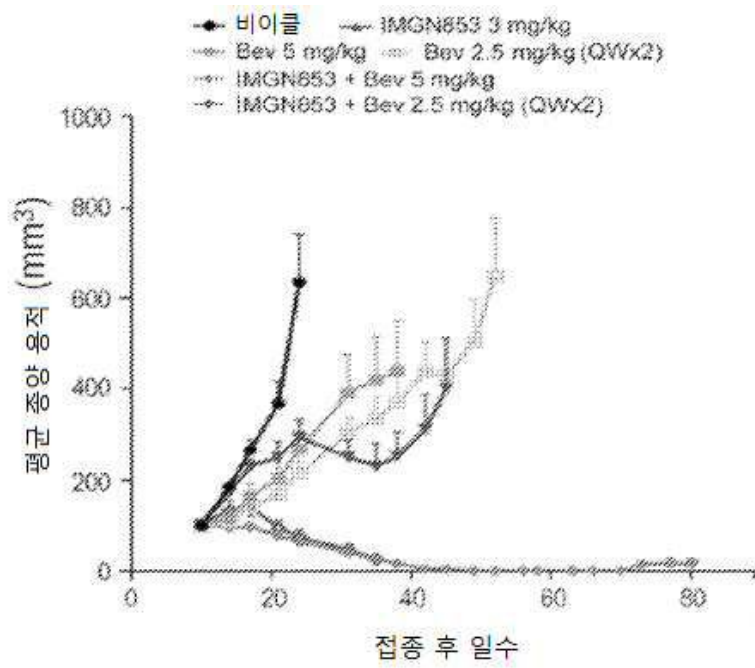
도면10c



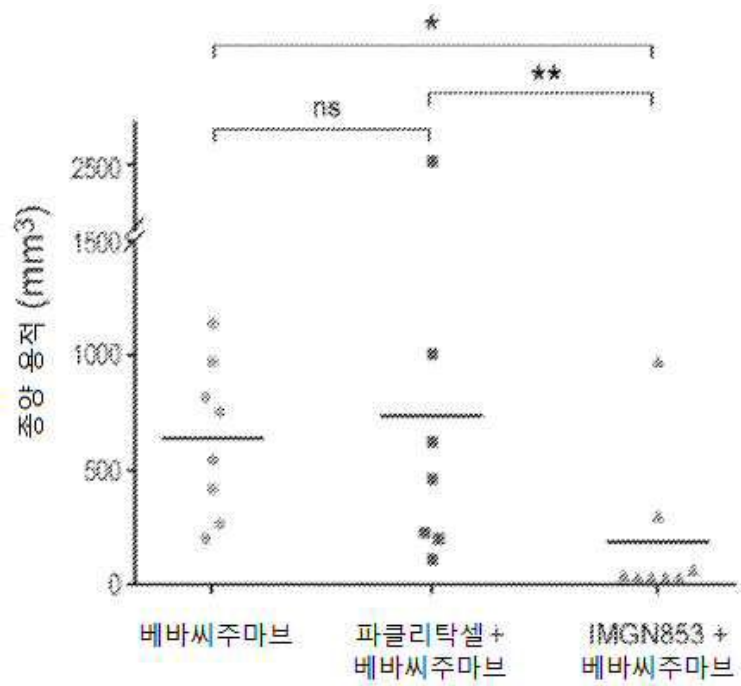
도면10d



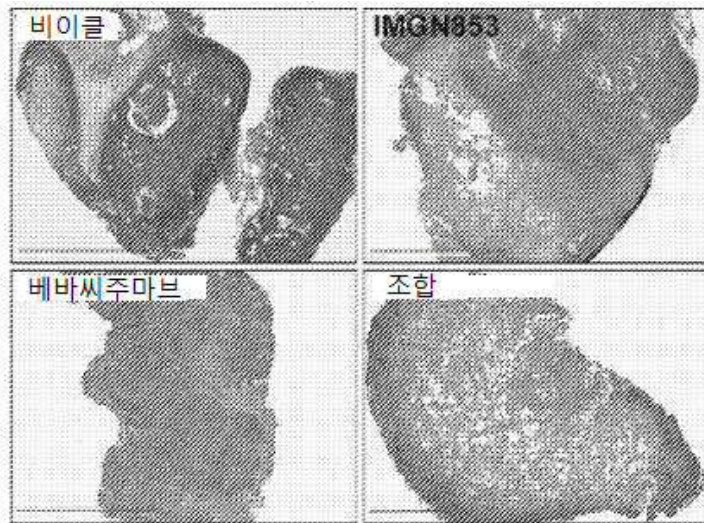
도면11a



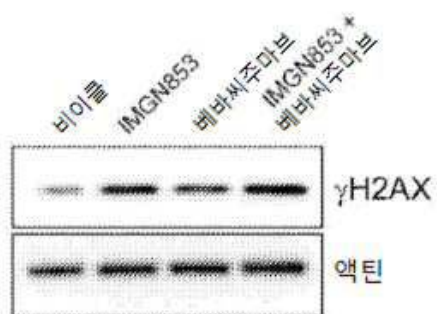
도면11b



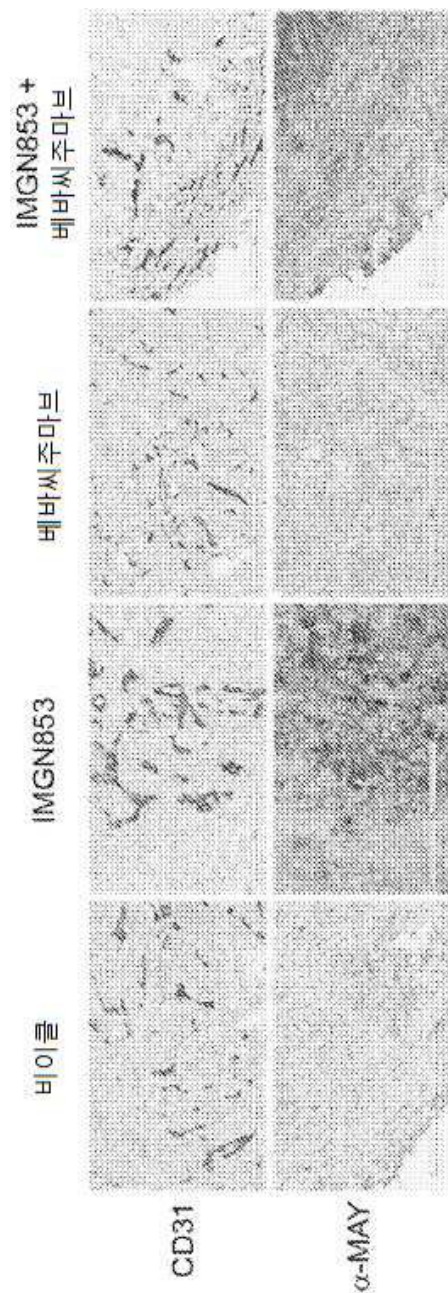
도면12a



도면12b



도면12c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> IMMUNOGEN, INC.

PONTE, JOSE

PINKAS, JAN

RUIZ-SOTO, RODRIGO R.

<120> THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING ANTI-FOLR1 IMMUNOCONJUGATES

<130> 2921.077PC03/EKS/CLD/MKK

<150> 62/220,028

<151> 2015-09-17

<150> 62/242,669

<151> 2015-10-16

<150> 62/250,756

<151> 2015-11-04

<160> 19

<170> PatentIn version 3.5

<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 ttagtaggg	60
gaggctcaga caaggattgc atgggccagg actgagcttc tcaatgtctg catgaacgcc	120
aagcaccaca aggaaaagcc agggcccag gacaagtgc atgagcagtg tcgaccctgg	180
aggaagaatg cctgctgttc taccaacacc agccaggaag ccataagga tgtttctac	240
ctatatagat tcaactggaa ccaactgtga gagatggcac ctgcctgcaa acggcatttc	300
atccaggaca cctgcctcta cgagtgtcc cccaactgg ggcctggat ccagcaggtg	360
gatcagagct ggcgcaaaga gcgggtactg aacgtgcccc tgtgcaaaga ggactgtgag	420
caatggtggg aagattgtcg cacctcctac acctgcaaga gcaactggca caagggtgg	480
aactggactt cagggtttaa caagtgcgca gtgggagctg cctgccaacc tttccatttc	540
tacttcccca caccactgt tctgtgcaat gaaatctgga ctactccta caagtcagc	600
aactacagcc gagggagtgg ccgtgcatc cagatgtggt tcgaccagc ccagggcaac	660
cccaatgagg aggtggcgag gttctatgct gcagccatga gtggggctgg gcctgggca	720

gcctggcctt tctgcttag cctggcccta atgctgctgt ggctgctcag c 771

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FOLR1 Antibody huMov19 - VH

<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> FOLR1 Antibody huMov19 - VL version 1.00

<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> FOLR1 Antibody huMov19 - VL version 1.60

<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 (M9346A) VL-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 (M9346A) VL-CDR2
 <400> 7
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala
 1 5
 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huMov19 (M9346A) VL-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 (M9346A) Kabat Defined VH-CDR1
 <400> 9
 Gly Tyr Phe Met Asn
 1 5
 <210> 10
 <211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 (M9346A) Kabat Defined VH-CDR2

<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 (M9346A) AbM Defined VH-CDR2

<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 (M9346A) Kabat and AbM Defined VH-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 - Heavy full-length amino acid sequence

<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 - Light version 1.00 full-length amino acid sequence

<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 - Light version 1.60 full-length amino acid sequence

<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 Kabat Defined VH-CDR2

<400> 16

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

1 5 10 15

Asp

<210> 17

<211> 232

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly

20 25 30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln

35 40 45

Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu

50 55 60

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu

65 70 75 80

Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro

85 90 95

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His

100 105 110

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys

115 120 125

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val

130 135 140

Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr

145 150 155 160

Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg Cys Cys Leu Met Pro Trp

165 170 175

Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys
180 185 190

His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn
195 200 205

Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr
210 215 220

Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
225 230

<210> 18

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human VEGF-A signal sequence

<400> 18

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala
20 25

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 (M9346A) AbM Defined VH-CDR1

<400> 19

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Phe Met Asn
1 5 10