



(21)申請案號：113100663 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01) A61K39/395 (2006.01)
A61K31/537 (2006.01) C07K16/28 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/16 美國 62/506,940
2017/09/19 美國 62/560,462
2018/03/23 美國 62/647,008

(71)申請人：美商伊繆諾金公司 (美國) IMMUNOGEN, INC. (US)
美國
美商默沙東有限責任公司 (美國) MERCK SHARP & DOHME LLC (US)
美國

(72)發明人：魯茲 索托 羅德里戈 R RUIZ SOTO, RODRIGO R. (MX)

(74)代理人：陳長文

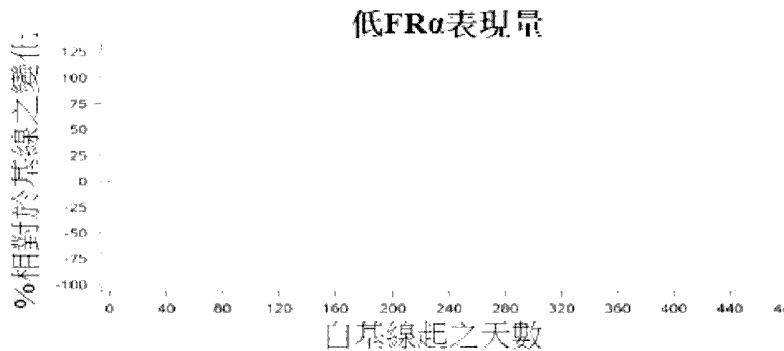
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：1 共 104 頁

(54)名稱
抗 FOLR1 免疫偶聯物與抗 PD-1 抗體之組合

(57)摘要
本發明提供結合至 FOLR1 (例如 IMGN853)之免疫偶聯物與抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之治療性組合。亦提供投予該等組合以較高臨床功效及/或較低毒性治療癌症，例如卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌的方法。

Therapeutic combinations of immunoconjugates that bind to FOLR1 (e.g., IMGN853) with anti-PD-1 antibodies or antigen-binding fragments thereof (e.g., pembrolizumab) are provided. Methods of administering the combinations to treat cancers, e.g., ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancers, with greater clinical efficacy and/or decreased toxicity are also provided.

指定代表圖：



【圖 1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗FOLR1免疫偶聯物與抗PD-1抗體之組合

【英文發明名稱】

ANTI-FOLR1 IMMUNOCONJUGATES AND ANTI-PD-1
ANTIBODY COMBINATIONS

【中文】

本發明提供結合至FOLR1 (例如IMGN853)之免疫偶聯物與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之治療性組合。亦提供投予該等組合以較高臨床功效及/或較低毒性治療癌症，例如卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌的方法。

【英文】

Therapeutic combinations of immunoconjugates that bind to FOLR1 (*e.g.*, IMGN853) with anti-PD-1 antibodies or antigen-binding fragments thereof (*e.g.*, pembrolizumab) are provided. Methods of administering the combinations to treat cancers, *e.g.*, ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancers, with greater clinical efficacy and/or decreased toxicity are also provided.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗FOLR1免疫偶聯物與抗PD-1抗體之組合

【英文發明名稱】

ANTI-FOLR1 IMMUNOCONJUGATES AND ANTI-PD-1
ANTIBODY COMBINATIONS

【技術領域】

【0001】本發明之領域大體上係關於抗FOLR1免疫偶聯物與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗(pembrolizumab))之組合以及該等組合在治療癌症，例如卵巢癌中之用途。

序列表之參考

【0002】遵照37 C.F.R. §§ 1.52(e)(5)及1.77(b)(5)，提及之序列表係以引用之方式併入本文中，該序列表係於2018年5月8日創建，名為218110-0001-00-TW-577503_SL.txt，以ASCII格式藉由電子方式提交且大小為29,561位元組。

【先前技術】

【0003】在發達國家，癌症係導致死亡之主導原因之一，且僅在美國，每年就有超過一百萬人經診斷患有癌症且有500,000例死亡病例。總體而言，估計每3個人中就有超過1人會在其一生中發展某種形式之癌症。

【0004】葉酸受體1 (FOLR1)，又稱為葉酸受體- α (FR α)或葉酸結合蛋白，係對葉酸及經還原之葉酸衍生物具有較強結合親和力的糖基磷脂酰肌醇(GPI)錨定糖蛋白(參見Leung等人, *Clin. Biochem.* 46:1462-1468 (2013))。FOLR1介導生理性葉酸，即5-甲基四氫葉酸向細胞內部之遞送。正常組織上FOLR1之表現侷限於腎臟近端小管、肺泡肺細胞、膀

胱、睪丸、脈絡叢及甲狀腺中上皮細胞之頂膜(Weitman S D等人, *Cancer Res.* 52:3396-3401 (1992) ; Antony A C, *Ann. Rev. Nutr.* 16:501-521 (1996) ; Kalli K R等人, *Gynecol. Oncol.* 108:619-626 (2008))。FOLR1在包括卵巢、子宮、乳房、子宮內膜、胰臟、腎、肺、結腸直腸及腦腫瘤在內之上皮源性腫瘤中過度表現。FOLR1的這種表現模式使其成為針對FOLR1之癌症療法的理想靶。

【0005】 程式性死亡受體1 (PD-1)係主要在活化T及B細胞上表現的免疫抑制性受體。經顯示，PD-1與其配體相互作用可減弱T細胞反應。經顯示，阻斷PD-1與其配體之一，即PD-L1之間的相互作用可增強腫瘤特異性CD8⁺ T細胞免疫性且因此可以幫助免疫系統清除腫瘤細胞。經顯示，PD-1在接合其配體(PD-L1及/或PD-L2)時可負調控抗原受體信號傳導。此外，研究亦顯示，PD-1與其配體相互作用會抑制淋巴細胞增殖。經顯示，破壞PD-1/PD-L1相互作用可增加T細胞增殖及細胞介素產生並阻斷細胞週期進程。由此推測，治療性阻斷PD-1路徑可以幫助克服免疫耐受性且此種選擇性阻斷可用於治療癌症。

【0006】 在人類研究中，R. M. Wong等人(*Int. Immunol.* 19: 1223-1234 (2007))顯示，在使用使用疫苗抗原及來自接種疫苗之個體之細胞進行的離體刺激檢定中，使用完全人類抗PD-1抗體阻斷PD-1使得腫瘤特異性CD8⁺ T細胞(CTL)之絕對數量增多。在類似研究中，用抗體阻斷PD-L1使得腫瘤相關抗原特異性細胞毒性T細胞之細胞溶解活性增大並增加腫瘤特異性T_H細胞之細胞介素產量(Blank C.等人, *Int. J. Cancer* 119: 317-327 (2006))。2014年，抗PD-1抗體派姆單抗(Keytruda[®])獲美國食品與藥物管理局(US FDA)批准用於治療患有不可切除或轉移性黑素瘤之患者。隨後，派姆單抗獲批用於治療患有轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)、再發性

或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌及難治性典型霍奇金氏淋巴瘤(refractory classical Hodgkin lymphoma)之某些患者。

【0007】儘管近來取得一些研究成果，但許多癌症患者，尤其是卵巢癌、輸卵管癌及腹膜癌患者之預後仍較差，有關可以例如實現高客觀反應率以及持久反應之更有效療法的醫療需求仍亟待滿足。

【發明內容】

【0008】本發明係關於發現6 mg/kg AIBW之IMGN853 (米維妥昔單抗索拉維辛(mirvetuximab soravtansine))與200 mg派姆單抗(Keytruda®)之組合可有效治療卵巢癌、輸卵管癌及腹膜癌。因此，本文中提供抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合。截至目前，尚無有關使用抗FOLR1免疫偶聯物與諸如抗PD-1或其抗原結合片段之類檢查點抑制劑之組合進行治療的可用臨床資料。

【0009】本文中提供用於治療患有卵巢癌、腹膜癌、子宮內膜癌或輸卵管癌之患者的方法。在一些實施例中，該方法包括向有需要之患者投予：結合至FOLR1之免疫偶聯物，其中該免疫偶聯物包含類美登素(maytansinoid)及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:9之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)1序列、SEQ ID NO:10之VH CDR2序列及SEQ ID NO:12之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:6之輕鏈可變區(VL) CDR1序列、SEQ ID NO:7之VL CDR2序列及SEQ ID NO:8之VL CDR3序列；以及抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。

【0010】在一些實施例中，該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:3之序列的VH及含SEQ ID NO:5之序列的VL。在一些實施例中，該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。在一些實施例中，類美登素係DM4。在一些實施例中，類美登素藉由磺基-SPDB連接子連接至該抗體或其抗原結合片段。

【0011】在一些實施例中，該用於治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者的方法包括向有需要之患者投予：結合至FOLR1之免疫偶聯物，其中該免疫偶聯物包含類美登素及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)以PTA-10772保藏的質體所編碼之重鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的重鏈，及(ii)含與ATCC以PTA-10774保藏的質體所編碼之輕鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的輕鏈；以及抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。在一些實施例中，該類美登素係DM4，且其中該DM4係藉由磺基-SPDB連接至該抗體。在一些實施例中，該免疫偶聯物包含1-10個類美登素分子、2-5個類美登素分子或3-4個類美登素分子。在一些實施例中，類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之離胺酸殘基連接至該抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該1-10個、2-5個或3-4個類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之離胺酸殘基連接至該抗體或其抗原結合片段。

【0012】在一些實施例中，該免疫偶聯物具有以下化學結構：

性或難治性卵巢癌。在一些實施例中，投予引起CA125降低。

【0016】在一些實施例中，該癌症係腹膜癌。在一些實施例中，該腹膜癌係原發性腹膜癌。

【0017】在一些實施例中，該癌症係子宮內膜癌。在一些實施例中，該子宮內膜癌係漿液性子宮內膜癌。在一些實施例中，該子宮內膜癌係子宮內膜樣子宮內膜癌。

【0018】在一些實施例中，FR α 具有低、中等或高表現量。低表現量係指自患者獲得的樣品中至少25%細胞至49%細胞範圍的IHC分數為2分或3分。中等表現量係指自患者獲得的樣品中至少50%細胞至74%細胞範圍的IHC分數為2分或3分。高表現量係指自患者獲得的樣品中有75%或更高百分比範圍之細胞的IHC分數為2分或3分。本文所描述之治療方法可以用於患者樣品之IHC分數為至少2分及患者樣品中至少25%至不超過49%之細胞之IHC分數為至少2分的情形。該治療方法可以用於患者樣品之IHC分數為至少2分及患者樣品中至少50%至不超過74%之細胞之IHC分數為至少2分的情形。該治療方法可以用於患者樣品之IHC分數為至少2分及患者樣品中至少75%至100%之細胞之IHC分數為至少2分的情形。

【0019】根據免疫組織化學目測評分系統，可以確定患者呈FR α 陽性。FR α 陽性可以指大於或等於50%之腫瘤細胞具有在小於或等於10倍顯微鏡物鏡下可見之FOLR1膜染色。本文所描述之治療方法可用於描述為具有中等或高FR α 表現量的患者。

【0020】患者可以確定為呈FOLR1陽性且稱為具有FOLR1陽性狀態。

【0021】在一些實施例中，該癌症表現PD-L1。

【0022】在一些實施例中，該患者具有至少一個滿足根據RECIST

1.1的可量測疾病之定義的病變。

【0023】在一些實施例中，該免疫偶聯物及抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以獨立醫藥組成物依序投予。在一些實施例中，該免疫偶聯物係在該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前投予。

【0024】在一些實施例中，該免疫偶聯物係經靜脈內或腹膜內投予。在一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係經靜脈內投予。在一些實施例中，投予係第一線療法。在一些實施例中，投予係第二線療法。在一些實施例中，該投予係第三線或第三線之後之療法。在一些實施例，該患者預先用鉑類化合物、紫杉烷、貝伐單抗(bevacizumab)、PARP抑制劑或其組合治療。在一些實施例中，該癌症係原發性鉑類藥物難治性癌症。在一些實施例中，該癌症係耐鉑類藥物性癌症。在一些實施例中，該癌症係鉑類藥物敏感性癌症。在一些實施例中，該癌症是轉移性或晚期癌症。

【0025】在一些實施例中，投予該免疫偶聯物與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處大於僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處。在一些實施例中，投予該免疫偶聯物與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性不超過僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性。

【0026】在一些實施例中，該方法進一步包括向患者投予類固醇。在一些實施例中，該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前投予。在一些實施例中，該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約30分鐘投予。在一些實施例中，該類固醇係皮質類固醇。在一些實施例中，該類固醇係地塞米松(dexamethasone)。在一些實施例中，該類固醇係經口、靜脈內或其組合投予。在一些實施例中，該類固醇係以滴眼液形式投予。在一些實施例

中，該滴眼液係潤滑用滴眼液。在一些實施例中，該方法進一步包括向患者投予對乙醯胺基酚、苯海拉明(diphenhydramine)或其組合。

【0027】在一些實施例中，該等方法包括治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者，其包括向有需要之患者投予6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物及200 mg派姆單抗，其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及(ii)含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【0028】在一些實施例中，該等方法包括治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者，其包括向有需要之患者投予5 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物及200 mg派姆單抗，其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及(ii)含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【0029】在一些實施例中，該方法包括治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者，其包括向有需要之患者投予6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物及200 mg派姆單抗，其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)以PTA-10772保藏的質體所編碼之重鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的重鏈，及(ii)含與ATCC以PTA-10774保藏的質體所編碼之輕鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的輕鏈。

【0030】在一些實施例中，該方法包括治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者，其包括向有需要之患者投予5 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物及200 mg派姆單抗，其中該結合至FOLR1之免疫偶

繪高FR α 表現量。

【實施方式】

【0034】本發明提供抗FOLR1免疫偶聯物與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合以及該等組合在治療癌症中之用途。

I. 定義

【0035】為便於理解本發明，以下定義多個術語及短語。

【0036】除非另外指示，否則如本文所使用，術語「FOLR1」係指任何天然人類FOLR1多肽。FOLR1又稱為「人類葉酸受體1」、「葉酸受體 α (FR- α)」及「FR α 」。術語「FOLR1」涵蓋「全長」未加工之FOLR1多肽以及由在細胞內加工得到的任何FOLR1多肽形式。該術語亦涵蓋FOLR1之天然存在之變異體，例如由剪接變異體或對偶基因變異體編碼者。本文所描述之FOLR1多肽可以自多種來源，諸如自人類組織類型或自另一來源分離，或藉由重組或合成方法製備。當明確指示時，「FOLR1」可以用於指編碼FOLR1多肽之核酸。人類FOLR1序列係已知的且包括例如在UniProtKB登錄號P15328公開可得之序列(包括同功型)。如本文所使用，術語「人類FOLR1」係指包含SEQ ID NO:1之序列的FOLR1。

【0037】除非另外指示，否則如本文所使用，術語「PD-1」係指任何天然人類PD-1多肽。PD-1又稱為程式性死亡蛋白1或程式性細胞死亡蛋白1。術語「PD-1」涵蓋「全長」未加工之PD-1多肽以及由在細胞內加工得到的任何PD-1多肽形式。該術語亦涵蓋PD-1之天然存在之變異體，例如由剪接變異體或對偶基因變異體編碼者。本文所描述之PD-1多肽可以自多種來源，諸如自人類組織類型或自另一來源分離，或藉由重組或合成方法製備。當明確指示時，「PD-1」可以用於指編碼PD-1多肽之核酸。

人類PD-1序列係已知的且包括例如在UniProtKB登錄號P15692公開可得之序列。如本文所使用，術語「人類PD-1」係指包含SEQ ID NO:17之序列的PD-1或其變異體。

【0038】術語「抗體」意思指一種免疫球蛋白分子，其經由該免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原識別位點識別並特異性結合至靶，諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述各物之組合。如本文所使用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之融合蛋白，及任何其他經修飾之免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所需生物活性即可。抗體可以屬於五個主要類別之免疫球蛋白中之任一個：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其亞類(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，基於其重鏈恆定結構域之屬性，分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白具有不同且熟知之次單元結構及三維構造。抗體可以為裸抗體或偶聯至其他分子，諸如毒素、放射性同位素等。

【0039】術語「抗體片段」係指完整抗體之一部分。「抗原結合片段」係指完整抗體中結合至抗原之一部分。抗原結合片段可以含有完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段、線性抗體及單鏈抗體。

【0040】「阻斷」抗體或「拮抗劑」抗體係抑制或降低所結合抗原，諸如FOLR1或PD-1之生物活性的抗體。在一些實施例中，阻斷抗體或拮抗劑抗體基本上或完全抑制抗原之生物活性。可以使生物活性降低10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。

【0041】術語「抗FOLR1抗體」或「結合至FOLR1之抗體」係指能夠以足夠親和力結合FOLR1之抗體，由此該抗體可用作靶向FOLR1之診

斷劑及/或治療劑(例如huMov19 (M9346A)抗體)。如例如由放射免疫檢定(RIA)所量測，抗FOLR1抗體與不相關之非FOLR1蛋白質之結合程度可以為抗體與FOLR1之結合的不到約10%。

【0042】術語「抗PD-1抗體」或「結合至PD-1之抗體」係指能夠以足夠親和力特異性結合PD-1之抗體，由此該抗體可用作靶向PD-1之治療劑(例如派姆單抗)。如例如由放射免疫檢定(RIA)所量測，抗PD-1抗體與不相關之非PD-1蛋白質之結合程度可以比抗體與PD-1之結合低約10%。在某些實施例中，結合至PD-1之抗體的解離常數(Kd) $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 。在某些實施例中，結合至PD-1之抗體或其抗原結合片段係派姆單抗。在某些實施例中，結合至PD-1之抗體或其抗原結合片段高度類似於派姆單抗且在臨床上在安全性及有效性方面與派姆單抗無明顯差異。

【0043】術語「派姆單抗」係指特定抗PD-1抗體。派姆單抗係阻斷PD-1與其配體PD-L1及PD-L2之間之相互作用的重組人類化單株IgG₄- κ 同型抗體(參見Sul J.等人, *The Oncologist* 21: 1-8 (2016)；美國專利第8,354,509號及美國專利第8,900,587號)。派姆單抗係Keytruda® (Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA)中之活性成分。派姆單抗係含有分別為SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24及SEQ ID NO:25之三個輕鏈CDR-1、CDR-2及CDR-3序列，以及分別為SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21及SEQ ID NO:22之三個重鏈CDR-1、CDR-2及CDR-3序列的抗PD1抗體。派姆單抗亦含有SEQ ID NO:27之可變輕鏈序列及SEQ ID NO:26之可變重鏈序列。

【0044】術語「某線治療」或「某線療法」係指一種治療方案，其可以包括但不限於手術、放射療法、化學療法、分化療法、生物療法、免

疫療法或投予一或多種抗癌劑(例如細胞毒性劑、抗增殖化合物及/或血管生成抑制劑)。

【0045】術語「第一線治療」、「第一線療法」及「前線療法」係指針對特定病症，例如給定類型及分期之癌症的較佳之標準初始治療。該等治療不同於當第一線療法無法適當起作用時嘗試的「第二線」療法。當第一線療法及第二線療法無法適當起作用時，嘗試「第三線」療法。

【0046】舉例而言，本文所提供的抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可以作為第一線療法、第二線療法(例如患有鉑類藥物敏感性或耐鉑類藥物性上皮性卵巢癌、輸卵管癌或腹膜癌的患者)或第三線療法(例如患有鉑類藥物敏感性或耐鉑類藥物性上皮性卵巢癌、輸卵管癌或腹膜癌的患者)提供。本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可以作為一線療法提供給在用本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療之前接受過0、1、2、3、4、5、6或更多線療法的患者。本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可以作為一線療法提供給在用本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療之前接受過至少1線、至少2線或至少3線療法的患者。在一些實施例中，本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可以作為一線療法提供給接受過不超過1線、不超過2線、不超過3線、不超過4線、不超過5線或不超過6線療法之患者。在某些實施例中，本文所提供的FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如

派姆單抗)之組合可以作為輔助療法、新輔助療法或維持療法提供。

【0047】術語「輔助療法」係指在手術後給與的全身性療法。在廣義上看，輔助療法係除主要療法外另外提供的用於殺死可能擴散之任何癌細胞的治療方法，即使利用放射或實驗室檢驗未能偵測到擴散。

【0048】術語「新輔助療法」係指在手術前給與的全身性療法。

【0049】術語「維持療法」係指有助於防止癌症在經歷初始療法而消失後復發的療法。

【0050】術語「IMGN853」(又稱為米維妥昔單抗索拉維辛)係指含有huMov19 (M9346A)抗體、磺基SPDB連接子及DM4類美登素的本文所描述之免疫偶聯物。huMov19 (M9346A)抗體係包含可變重鏈序列SEQ ID NO:3及可變輕鏈序列SEQ ID NO:5之抗FOLR1抗體。DM4係指N2'-脫乙醯基-N2'-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)美登素。「磺基SPDB」係指N-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基丁酸酯)連接子。

【0051】「單株」抗體或其抗原結合片段係指參與單一抗原決定子或抗原決定基之高度特異性識別及結合的同質性抗體或其抗原結合片段群。它與多株抗體形成對比，多株抗體典型地包括針對不同抗原決定子之不同抗體。術語「單株」抗體或其抗原結合片段涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)突變體、包含抗體部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之任何其他經修飾之免疫球蛋白分子。此外，「單株」抗體或其抗原結合片段係指以多種方式，包括但不限於融合瘤、噬菌體選擇、重組表現及轉殖基因動物製備的該等抗體及其抗原結合片段。

【0052】術語「人類化」抗體或其抗原結合片段係指非人類(例如鼠類)抗體之形式或其抗原結合片段，其為特定免疫球蛋白鏈、嵌合免疫球

蛋白或其含有最少非人類(例如鼠類)序列之片段。典型地，人類化抗體或其抗原結合片段係來自互補決定區(CDR)之殘基經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR的殘基置換(「CDR移植」)的人類免疫球蛋白(Jones等人, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann等人, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen等人, *Science* 239:1534-1536 (1988))。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基係經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種之抗體或片段中的相應殘基置換。人類化抗體或其抗原結合片段可進一步藉由取代Fv構架區中及/或經置換非人類殘基內之其他殘基進行修飾以精製並優化抗體或其抗原結合片段之特異性、親和力及/或能力。一般而言，人類化抗體或其抗原結合片段將包含至少一個，且典型地兩個或三個可變結構域之基本上全部，該等結構域含有所有或基本上所有的與非人類免疫球蛋白對應之CDR區，而所有或基本上所有的FR區係人類免疫球蛋白共同序列之FR區。人類化抗體或其抗原結合片段亦可包含免疫球蛋白恆定區或結構域(Fc)之至少一部分，典型地為人類免疫球蛋白恆定區或結構域之至少一部分。用於產生人類化抗體之方法的實例描述於美國專利 5,225,539；Roguska等人, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91(3): 969-973 (1994)；及Roguska等人, *Protein Eng.* 9(10): 895-904 (1996)中。在一些實施例中，「人類化抗體」係表面重塑之抗體。

【0053】抗體之「可變區」係指單獨或組合的抗體輕鏈可變區或抗體重鏈可變區。重鏈及輕鏈之可變區各自由四個構架區(FR)經三個互補決定區(CDR，又稱為高變區)連接而組成。各鏈中之CDR藉由FR緊密保持在一起且與來自另一鏈之CDR保持在一起，促成抗體之抗原結合位點之形成。有至少兩種測定CDR之技術：(1)基於跨物種序列可變性之方法(亦

即，Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法(Al-lazikani等人，*J. Molec. Biol.* 273: 927-948 (1997))。此外，有時在此項技術中使用該兩種方法之組合測定CDR。

【0054】當提及可變結構域中之殘基時，一般使用Kabat編號系統(大致輕鏈之殘基1-107及重鏈之殘基1-113)(例如Kabat等人，*Sequences of Immunological Interest*. (第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)) (「Kabat」)。

【0055】根據Kabat之胺基酸位置編號係指Kabat等人(*Sequences of Immunological Interest*. (第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.))中用於編輯抗體之重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域的編號系統(「Kabat」)。使用該編號系統，實際的線性胺基酸序列可以含有對應於FR或可變結構域CDR之縮短或插入之較少或另外的胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可以在H2之殘基52之後包括單一胺基酸插入(根據Kabat之殘基52a)及在重鏈FR殘基82之後包括插入殘基(例如根據Kabat之殘基82a、82b及82c等)。可以藉由將抗體序列同源區與標準「Kabat編號序列」比對來確定給定抗體中各殘基之Kabat編號。而Chothia係指結構環之位置(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987))。當使用Kabat編號規則編號時，Chothia CDR-H1環之末端取決於環長度而在H32與H34之間變化(此係因為Kabat編號方案在H35A及H35B處有插入；若不存在35A及35B，則該環在32處結束；若僅存在35A，則該環在33處結束；若同時存在35A及35B，則該環在34處結束)。AbM高變區表示Kabat CDR與Chothia結構環之間的折中，且由Oxford Molecular之AbM抗體建

胺基酸。

【0059】「結合親和力」一般係指一個分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指示，否則如本文所使用，「結合親和力」係指反映結合對成員(例如抗體與抗原)之間之1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力一般可以由解離常數(Kd)表示。可以利用此項技術中已知之常用方法，包括本文所述之方法量測親和力。低親和力抗體一般緩慢地結合抗原且往往易於解離，而高親和力抗體一般較快地結合抗原且往往保持長時間結合。此項技術中已知多種量測結合親和力之方法，其中任一種可以用於本發明之目的。具體示例性實施例描述於下。

【0060】「或更佳」當在本文中用於指結合親和力時係指一個分子與其結合搭配物之間之較強結合。「或更佳」當在本文中用於指較強結合時係由較小的Kd數字值表示。舉例而言，若抗體對於抗原具有「0.6 nM或更佳」之親和力，則該抗體對於抗原之親和力 $<0.6\text{ nM}$ ，亦即0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等，或小於0.6 nM之任何值。

【0061】「特異性結合」一般意謂，抗體經由其抗原結合結構域結合至抗原決定基，且該結合需要該抗原結合結構域與該抗原決定基之間存在一定互補性。根據此定義，當抗體經由其抗原結合結構域結合至抗原決定基比其結合至隨機的不相關抗原決定基容易，則認為該抗體「特異性結合」該抗原決定基。術語「特異性」在本文中用於限定某一抗體與某一抗原決定基之結合的相對親和力。舉例而言，可以認為抗體「A」對於給定抗原決定基之特異性高於抗體「B」，或可以稱抗體「A」結合至抗原決定基「C」之特異性高於其對相關抗原決定基「D」之特異性。

【0062】「優先結合」意謂，抗體特異性結合至一種抗原決定基比

其結合至相關、相似、同源或類似抗原決定基容易。因此，「優先結合」至給定抗原決定基之抗體結合至該抗原決定基之可能性將大於結合至相關抗原決定基之可能性，即使此類抗體可以與該相關抗原決定基交叉反應。

【0063】若一種抗體優先結合至給定抗原決定基或重疊抗原決定基，使得其在某種程度上阻斷參考抗體與該抗原決定基之結合，則認為該抗體「競爭性抑制」該參考抗體與該抗原決定基之結合。競爭性抑制可以藉由此項技術中已知之任何方法，例如競爭ELISA檢定測定。據信，抗體可以將參考抗體與給定抗原決定基之結合競爭性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

【0064】如本文所使用，短語「基本上類似」或「基本上相同」表示兩個數字值(一般而言，一個與本發明抗體相關且另一個與參考/比較抗體相關)之間的相似度足夠高，使得熟習此項技術者認為該兩個值之間的差異在由該等值(例如Kd值)度量之生物特徵的情形內具有極小或無生物和/或統計顯著性。取決於參考/比較抗體之值，該兩個值之間的差異可以例如小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%或小於約10%。

【0065】「經分離」之多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物係呈自然界中未發現之形式的多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物。經分離之多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物包括純化達到使其不再呈其在自然界所見之形式之程度的多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物。在一些實施例中，經分離之抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物係基本上純的。

【0066】如本文所使用，「基本上純」係指物質為至少50%純(亦即，不含污染物)、至少90%純、至少95%純、至少98%純或至少99%純。

【0067】如本文所使用，術語「免疫偶聯物」或「偶聯物」係指連

接至細胞結合劑(亦即，抗FOLR1抗體或其片段)之化合物或其衍生物，且由以下通式定義：C-L-A，其中C=細胞毒素，L=連接子且A=抗體或其抗原結合片段，例如抗FOLR1抗體或抗體片段。免疫偶聯物亦可以顛倒次序之通式表示：A-L-C。

【0068】「連接子」係能夠將一種化合物，通常為藥物(諸如類美登素)以一種穩定之共價方式連接至細胞結合劑(諸如抗FOLR1抗體或其片段)的任何化學部分。連接子在使化合物或抗體保持活性之條件下往往對例如二硫鍵裂解基本上具有抗性。適合連接子係此項技術中熟知的且包括例如二硫基團及硫醚基。

【0069】術語「癌症」及「癌」係指或描述哺乳動物體內之細胞群以不受調控之細胞生長為特徵的生理狀況。癌症之實例包括卵巢癌、輸卵管癌及腹膜癌。癌症之另一實例係子宮內膜癌。癌症可以為表現FOLR1之癌症(「FOLR1表現性癌症」或「FR α 陽性」癌症)。

【0070】術語「癌細胞」、「腫瘤細胞」及語法等效形式係指來源於腫瘤或癌前病變之總細胞群。包括含大量腫瘤細胞群之非腫瘤發生細胞，及腫瘤發生幹細胞(癌症幹細胞)。如本文所使用，術語「腫瘤細胞」當僅表示缺乏更新及分化能力之腫瘤細胞時將以術語「非腫瘤發生」修飾以將腫瘤細胞與癌症幹細胞相區分。

【0071】「晚期」癌症係藉由局部侵襲或轉移而擴散至原發部位或器官以外的癌症。術語「晚期」癌症包括局部晚期疾病及轉移性疾病兩種。

【0072】「轉移性」癌症係指自身體一部分擴散至身體另一部分的癌症。

【0073】「難治性」癌症係即使向癌症患者投予抗腫瘤治療，諸如

化學療法仍進展的癌症。難治性癌症之實例係鉑類藥物難治性癌症。

【0074】若患者對鉑類藥物療法不起反應且在療法過程中或在最後一次劑量之後4週內顯示進展，則該患者係「鉑類藥物難治」的。

【0075】「耐鉑類藥物」患者在鉑類藥物療法之6個月內疾病進展。「部分鉑類藥物敏感」之患者在鉑類藥物療法之6個月與12個月間疾病進展。「鉑類藥物敏感性」患者在12個月或更長時間間隔內疾病進展。

【0076】「再發性」癌症係在對初始療法起反應後，在初始部位或遠端部位處再生長的癌症。

【0077】術語「受試者」係指接受特定治療之任何動物(例如哺乳動物)，包括但不限於，非人類靈長類動物、嚙齒動物及類似動物。典型地，在提及人類受試者時，術語「受試者」與「患者」在本文中可互換使用。

【0078】「復發性」患者係在緩解後又出現癌症病徵或症狀之患者。視情況，該患者在輔助或新輔助療法之後復發。

【0079】「與一或多種其他治療劑組合」投予包括同時(並行)或以任何次序連續投予。

【0080】組合療法可以提供「協同作用」且證實「協同性」，亦即當活性成分一起使用時達成之作用超過單獨使用各化合物引起之作用的總和。當存在以下情況時可以獲得協同作用：(1)共調配各活性成分且以組合之單位劑量調配物形式同時投予或遞送；(2)以獨立調配物形式連續、交替或平行遞送各活性成分；或(3)藉由某種其他方案投予各活性成分。當以交替療法遞送時，若藉由例如用獨立注射器進行不同注射依序投予或遞送各化合物，則可以獲得協同作用。協同組合產生的作用超過該組合之個別組分的加和作用。

【0081】術語「醫藥調配物」係指呈使活性成分之生物活性有效之形式且不含對將投予調配物之受試者產生不可接受之毒性之其他組分的製劑。該調配物可以為無菌的。

【0082】本文所揭示之抗體、免疫偶聯物或其他藥物之「有效量」係足以實現具體陳述之目的的量。「有效量」可以針對所述目的，憑經驗且以常規方式確定。

【0083】術語「治療有效量」係指有效「治療」受試者或哺乳動物之疾病或病症的抗體、免疫偶聯物或其他藥物之量。就癌症而言，藥物之治療有效量可以減少癌細胞數量；減小腫瘤尺寸或負荷；抑制(亦即，在一定程度上減慢且在某一實施例中停止)周圍器官中之癌細胞浸潤；抑制(亦即，在一定程度上減慢且在某一實施例中停止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；在一定程度上緩解一或多種癌症相關症狀；及/或引起有利反應，諸如無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)或總體存活期(OS)增加、完全反應(CR)、部分反應(PR)，或在一些情況下穩定疾病(SD)、進行性疾病(PD)減輕、進展時間(TTP)縮短、在卵巢癌情況下CA125降低或其任何組合。參見本文中「治療」之定義。就藥物可以預防癌細胞生長及/或殺死現有癌細胞而言，該藥物可以為細胞抑制性及/或細胞毒性藥物。「預防有效量」係指在必需劑量下持續必需時間段有效實現所希望之預防結果的量。典型地但非必需地，由於預防劑量係在疾病之前或疾病早期用於受試者，故預防有效量將低於治療有效量。

【0084】術語「有利地反應」一般係指在受試者中引起有益狀態。就癌症治療而言，該術語係指對受試者提供治療作用。針對癌症之積極治療效果可以藉由多種方式量測(參見W.A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009))。舉例而言，腫瘤生長抑制、分子標記物表現、血清標記物表現

及分子成像技術均可用於評估抗癌治療劑之治療功效。 Log_{10} 細胞殺滅數(LCK)可用於定量殺滅之腫瘤細胞。 Log_{10} 細胞殺滅數(LCK)係根據式 $\text{LCK} = (T-C) / T_d \times 3.32$ 計算，其中($T-C$) (或腫瘤生長延遲(TGD))係治療組及對照組達到預定尺寸(不包括無腫瘤存活者)之中值時間(以天計)。 T_d 係腫瘤倍增時間(由每日對照腫瘤之中值生長量的非線性指數曲線擬合估計)，且3.32係單位log細胞生長量之細胞倍增數。減小腫瘤體積之能力可以例如藉由量測%T/C值評估，%T/C值係經治療受試者之中值腫瘤體積除以對照受試者之中值腫瘤體積。就腫瘤生長抑制而言，根據NCI標準， $T/C \leq 42\%$ 係抗腫瘤活性之最低水準。 $T/C < 10\%$ 視為高抗腫瘤活性水準，其中 $T/C (\%) = \text{治療組之中值腫瘤體積} / \text{對照組之中值腫瘤體積} \times 100$ 。有利反應可以例如藉由無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)或總體存活期(OS)增加、完全反應(CR)、部分反應(PR)，或在一些情況下穩定疾病(SD)、進行性疾病(PD)減輕、進展時間(TTP)縮短、在卵巢癌情況下CA125降低或其任何組合來評估。

【0085】PFS、DFS及OS可以根據美國國家癌症協會(National Cancer Institute)及美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)有關新藥批准所設定之標準量測。參見Johnson等人, *J. Clin. Oncol.* 21(7): 1404-1411 (2003)。

【0086】「無進展存活期」(PFS)係指自登記至疾病進展或死亡之時間。PFS一般使用Kaplan-Meier法及實體腫瘤反應評價標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1標準量測。一般而言，無進展存活期係指患者保持存活且癌症未惡化之狀態。

【0087】「腫瘤進展時間」(TTP)係定義為自登記至疾病進展之時間。TTP一般使用RECIST 1.1標準量測。

【0088】「完全反應」或「完全緩解」或「CR」指示腫瘤或癌症之所有病徵響應於治療而消失。此並非總是意謂癌症已治癒。

【0089】「部分反應」或「PR」係指一或多個腫瘤或病變之尺寸或體積，或癌症在體內之範圍響應於治療而減小。

【0090】「穩定疾病」係指無進展或再發之疾病。就穩定疾病而言，不存在足以限定部分反應之腫瘤縮小，也不存在足以限定為進行性疾病之腫瘤增大。

【0091】「進行性疾病」係指一或多個新病變或腫瘤之出現及/或現有非靶病變之明顯進展。進行性疾病亦可指自治療開始起由於質量增加或腫瘤擴散引起的超過20%之腫瘤生長。

【0092】「無疾病存活期」(DFS)係指治療期間及治療之後患者保持無疾病之時間長度。

【0093】「總體存活期」(OS)係指自患者登記至死亡或檢查最後已知存活日期時的時間。OS包括期望壽命相較於未處理或未治療個體或患者之延長。總體存活期係指起患者保持存活指定時間段，諸如自例如診斷或治療時起一年、五年等的狀態。在患者群中，總體存活期係以平均總體存活期(mOS)度量。

【0094】「存活期延長」或「存活可能性增加」意謂經治療受試者之PFS及/或OS相對於未治療受試者或相對於對照治療方案，諸如針對一類癌症之標準護理中使用之治療方案增加。

【0095】「CA125含量降低」可以根據婦科癌症協作組(Gynecologic Cancer Intergroup, GCIG)指導原則進行評估。舉例而言，可以量測治療前之CA125含量以確定基線CA125含量。可以在治療期間或治療後量測CA125含量一或多次，且相較於基線含量，CA125含量隨時間

之降低視為CA125含量降低。

【0096】術語特定腫瘤、組織或細胞樣品中FOLR1之「表現增加」或「過度表現」係指FOLR1(FOLR1多肽或編碼此類多肽之核酸)之存在量高於相同類型或來源之健康或未患病(未處理、野生型)組織或細胞中之存在量。該表現增加或過度表現可以例如由突變、基因擴增、轉錄增加、轉譯增加或蛋白質穩定性增加引起。

【0097】術語諸如「治療(treating/treatment/to treat)」或「減輕(alleviating/to alleviate)」係指治癒經診斷之病理病況或病症、減慢其進展、減輕其症狀及/或停止其進展的治療措施。因此，需要治療者包括已診斷患有或懷疑患有該病症者。在某些實施例中，若患者顯示以下一或多種情形，則根據本發明之方法成功地「治療」受試者之癌症：癌細胞數量減少或完全不存在；腫瘤負荷減小；周圍器官中癌細胞之浸潤，例如軟組織及骨骼中癌症之擴散受到抑制或不存在；腫瘤轉移受到抑制或不存在；腫瘤生長受到抑制或不存在；與特定癌症相關之一或多種症狀緩解；發病率及死亡率降低；生活品質改善；腫瘤之腫瘤發生、腫瘤發生頻率或腫瘤發生能力減小；腫瘤中癌症幹細胞之數量或頻率減小；腫瘤發生細胞向非腫瘤發生狀態分化；無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)或總體存活期(OS)增加、完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定疾病(SD)、進行性疾病(PD)減輕、進展時間(TTP)縮短、在卵巢癌情況下CA125降低或其任何組合。

【0098】預防或防治性措施係指預防及/或減慢靶病理性病況或病症之發展的措施。因此，需要預防或防治性措施者包括傾於患有該病症者及待預防該病症者。

【0099】術語「指導」意謂藉由任何方式，例如以書面形式，諸如

以藥品說明書或其他書面宣傳材料形式提供有關可應用之療法、藥物、治療、治療方案及類似內容之導引。

【0100】術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用以指任何長度之胺基酸聚合物。該聚合物可為線性或分支的，其可包含經修飾胺基酸，且其可間雜非胺基酸。該等術語亦涵蓋天然修飾或藉由干預修飾之胺基酸聚合物；例如二硫鍵形成、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操作或修飾，諸如與標記組分偶聯。在該定義中亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。應瞭解，由於本發明之多肽係基於抗體，故在某些實施例中，該等多肽可以單鏈或結合鏈形式存在。

【0101】「保守胺基酸取代」係一個胺基酸殘基經具有類似側鏈之另一胺基酸置換的取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基家族在此項技術中已有定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。舉例而言，用苯丙胺酸取代酪胺酸係保守取代。在一些實施例中，本發明之多肽及抗體序列中之保守取代不會消除含有該胺基酸序列之多肽或抗體與抗原，亦即該多肽或抗體所結合之FOLR1或VEGF之結合。鑑別不會消除抗原結合之核苷酸及胺基酸保守取代的方法係此項技術中熟知的(參見例如，Brummell等人, *Biochem.* 32: 1180-1 187 (1993)；Kobayashi等人, *Protein Eng.* 12(10): 879-884 (1999)；及Burks等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997))。

【0102】除非上下文另作清楚地規定，否則如本發明及申請專利範圍中所使用，單數形式「一個(種)」及「該」包括複數形式。

【0103】應理解，當在本文中用語言「包含」描述各實施例時，亦提供以「由...組成」及/或「基本上由...組成」之術語描述之相似實施例。

【0104】本文中在諸如「A及/或B」之短語中所使用之術語「及/或」意圖包括「A及B」、「A或B」、「A」及「B」。同樣，在諸如「A、B及/或C」之短語中所使用之術語「及/或」意圖涵蓋以下實施例中之每一個：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

II. 抗FOLR1免疫偶聯物

【0105】本文描述投予特異性結合FOLR1之免疫偶聯物(例如IMGN853)之方法。該等藥劑在本文中稱為「FOLR1免疫偶聯物或抗FOLR1免疫偶聯物」。人類FOLR1之胺基酸及核苷酸序列係此項技術中已知的且在本文中亦分別以SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2提供。

SEQ ID NO:1 – 人類葉酸受體1

MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGP
EDKLHEQCRPWKRKNACCSTNTSQAHKDVSYLRFNWNHCGEMAPACKRH
FIQDTCLYECSPNLGPWIIQQVDQSWRKERVNLNPLCKEDCEQWWEDCRTSY
TCKSNWHKGNWWTSGFNKCAVGAAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVS
NYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLAL
MLLWLLS

SEQ ID NO:2 – 人類葉酸受體1核酸序列

atggctcagcggatgacaacacagctgctgctccttctagtgtgggtggctgtagtaggggaggctcagacaaggattgc
atgggccaggactgagcttctcaatgtctgcatgaacgccaagcaccacaaggaaaagccaggccccgaggacaagtt

gcatgagcagtgtcgaccctggaggaagaatgcctgctgttctaccaacaccagccaggaagcccataaggatgtttcct
acctatatagattcaactggaaccactgtggagagatggcacctgcctgcaaacggcatttcacccaggacacctgcctcta
cgagtgtcccccaacttggggccctggatccagcaggtggatcagagctggcgcaaagagcgggtactgaacgtgcc
cctgtgcaaagaggactgtgagcaatggtgggaagattgtcgcacctcctacacctgcaagagcaactggcacaagggc
tggaactggacttcagggtttaacaagtgcgcagtgggagctgcctgccaacctttccatttctacttccccacacccactgt
tctgtgcaatgaaatctggactcactcctacaaggtcagcaactacagccgagggagtggccgctgcatccagatgtggtt
cgaccagcccagggaacccaatgaggaggtggcgaggttctatgctgcagccatgagtggggctgggcccctggg
cagcctggccttctgcttagcctggccctaattgctgctgtggctgctcagc

【0106】抗FOLR1免疫偶聯物含有細胞結合劑連接至細胞毒素。細胞結合劑可以為抗FOLR1抗體或其抗原結合片段。治療有效之抗FOLR1抗體的實例可以見於美國申請公開案第US 2012/0009181號，該案以引用之方式併入本文中。治療有效之抗FOLR1抗體的實例係huMov19 (M9346A) (包含SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:5之序列)。SEQ ID NO: 3-5之多肽分別包含huMov19 (M9346A)之重鏈可變結構域、huMov19之可變結構域輕鏈版本1.00及可變結構域輕鏈版本1.60。在某些實施例中，huMov19抗FOLR1抗體包含由SEQ ID NO:3表示之可變結構域重鏈及由SEQ ID NO:5表示之可變結構域輕鏈(1.60版huMov19)。在某些實施例中，huMov19 (M9346A)抗體係由位於弗吉尼亞州馬納薩斯(Manassas, VA)20110之10801大學林蔭道(University Boulevard)的美國菌種保存中心(ATCC)根據布達佩斯條約(Budapest Treaty)在2010年4月7日保藏且ATCC保藏號為PTA-10772及PTA-10773或PTA-10772及PTA-10774的質體編碼。

【0107】huMov19之胺基酸序列提供於下表1-4中：

表1：可變重鏈CDR胺基酸序列

抗體	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
huMov19 (M9346A)	Kabat定義： GYFMN (SEQ ID NO:9)	Kabat定義： RIHPYDGDTFYNQKFQG (SEQ ID NO:10)	Kabat定義： YDGSRAMDY (SEQ ID NO:12)
	AbM定義： GYTFTGYFMN (SEQ ID NO:19)	AbM定義： RIHPYDGDTF (SEQ ID NO:11)	AbM定義： YDGSRAMDY (SEQ ID NO:12)
muMOV19		Kabat定義： RIHPYDGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO:16)	

表2：可變輕鏈 CDR胺基酸序列

抗體	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
huMov19 (M9346A)	KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO:6)	RASNLEA (SEQ ID NO:7)	QQSREYPYT (SEQ ID NO:8)

表3：抗FOLR1可變鏈胺基酸序列

FOLR1抗體	胺基酸序列
huMov19 - VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQ SPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQ GKATLTVDKSSNTA HMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:3)
huMov19 – VL 1.00版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAISCKASQSVSFAGTSLMHWHYH QKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPV EAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:4)
huMOV19- VL 1.60版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAISCKASQSVSFAGTSLMHWHYH QKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVE AEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:5)

表4：全長重鏈及輕鏈胺基酸序列

抗體	全長胺基酸序列
huMov19 - 重鏈	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQ SPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQ GKATLTVDKSSNTA HMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK

	SLSLSPG (SEQ ID NO:13)
huMov19 – 輕鏈 1.00版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYH QKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVE AEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:14)
huMOV19- 輕鏈 1.60版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYH QKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVE AEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:15)

【0108】 在一些實施例中，huMov19之重鏈序列在以上SEQ ID NO:13之最後一個甘胺酸(G)後包含C末端離胺酸(K)。在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物包含人類化抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人類化抗體或片段係表面重塑抗體或其抗原結合片段。在其他實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物包含全長人類抗體或其抗原結合片段。

【0109】 在某些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物具有以下作用中之一或多種：抑制腫瘤細胞增殖；藉由減小腫瘤中癌症幹細胞之頻率來降低腫瘤之腫瘤發生；抑制腫瘤生長；增加患者存活期；觸發腫瘤細胞之細胞死亡；使腫瘤發生細胞分化成非腫瘤發生狀態；或預防或減少腫瘤細胞轉移。

【0110】 在某些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物包含具有抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性的抗體。

【0111】 在一些實施例中，FOLR1結合分子係包含SEQ ID NO:6-10之序列及SEQ ID NO:12之序列的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，FOLR1結合分子係包含SEQ ID NO:6-9之序列及SEQ ID NO:11及12之序列的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，FOLR1結合分子係

包含SEQ ID NO:6-8、19、11及12之序列的抗體或其抗原結合片段。

【0112】亦提供包含與SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少約90%序列一致性之多肽的多肽。在某些實施例中，該多肽包含與SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之多肽。因此，在某些實施例中，該多肽包含(a)與SEQ ID NO:3具有至少約95%序列一致性之多肽及/或(b)與SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少約95%序列一致性之多肽。在某些實施例中，該多肽包含(a)具有SEQ ID NO:3之胺基酸序列的多肽及/或(b)具有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5之胺基酸序列的多肽。在某些實施例中，該多肽係抗體及/或該抗體特異性結合FOLR1。在某些實施例中，該多肽係特異性結合FOLR1之鼠類抗體、嵌合抗體或人類化抗體。在某些實施例中，與SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有一定百分比之序列一致性的多肽與SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5之差異僅在於保守胺基酸取代。

【0113】多肽可以包含本文所述之個別輕鏈或重鏈之一。抗體及多肽亦可包含輕鏈及重鏈兩者。

【0114】本發明之多肽可以為包含針對人類FOLR1或PD-1之抗體或其片段的重組多肽、天然多肽或合成多肽。

【0115】該等多肽及類似物可以進一步修飾以含有通常不作為蛋白質之一部分的其他化學部分。該等衍生化部分可以改善蛋白質之溶解性、生物半衰期或吸收。該等部分亦可減少或消除蛋白質之任何非所需副作用及類似作用。有關該等部分之綜述可以見於 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第20版, Mack Publishing Co., Easton, PA (2000)。

【0116】此項技術中已知用於純化抗體及其他蛋白質的方法包括例如美國專利公開案第2008/0312425號、第2008/0177048號及第2009/0187005號中所述之方法，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0117】適合藥物或前藥係此項技術已知的。該等藥物或前藥可以為細胞毒性劑。用於本發明之細胞毒性偶聯物中之細胞毒性劑可以為引起細胞死亡或誘導細胞死亡，或以某種方式降低細胞活力的任何化合物，且包括例如類美登素及類美登素類似物。

【0118】此類偶聯物可以藉由使用連接基團，將藥物或前藥連接至抗體或功能等效物製備。適合連接基團係此項技術中熟知的且包括例如二硫基、硫醚基、酸不穩定性基團、光不穩定性基團、肽酶不穩定性基團及酯酶不穩定性基團。

【0119】該藥物或前藥可以例如經由二硫鍵連接至抗FOLR1抗體或其片段。連接分子或交聯劑包含可以與抗FOLR1抗體或其片段反應之反應性化學基團。與細胞結合劑反應之反應性化學基團可以為*N*-琥珀醯亞胺基酯及*N*-磺基琥珀醯亞胺基酯。另外，連接分子亦包含可以與藥物反應形成二硫鍵之反應性化學基團，該基團可以為二硫基吡啶基。連接分子包括例如*N*-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB) (參見美國公開案第20090274713號)。舉例而言，抗體或細胞結合劑可以用交聯試劑修飾且接著，由此得到的含有游離或經保護硫醇基之抗體或細胞結合劑與含二硫基或含硫醇基之類美登素反應，產生偶聯物。該等偶聯物可以藉由層析法，包括但不限於HPLC、尺寸排阻層析法、吸附層析法、離子交換層析法及親和捕捉層析法；透濾；或切向流過濾進行純化。

【0120】在本發明之另一態樣中，抗FOLR1抗體經由二硫鍵及聚乙二醇間隔子連接至細胞毒性藥物以增強免疫偶聯物之效力、溶解性或功

效。此類可裂解之親水性連接子描述於WO2009/0134976中。此連接子設計之其他益處係所需之高單體比及抗體-藥物偶聯物之最少聚集。此態樣中特別涵蓋經由帶有聚乙二醇間隔子 $((\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n=1-14})$ 之二硫基(-S-S-)連接的細胞結合劑與藥物之偶聯物，且所述偶聯物具有2-8個的較窄藥物負荷範圍，由此對於癌細胞顯示出相對高效之生物活性且具有由高偶聯產率引起所需生物化學特性以及較高的單體比及最少的蛋白質聚集。

【0121】在一些實施例中，連接子係含有至少一個帶電基團之連接子，如例如美國專利公開案第2012/0282282號中所描述，該案內容以引用之方式整體併入本文中。在一些實施例中，該帶電或帶電前體交聯劑係含有磺酸根、磷酸根、羧基或四級胺取代基之交聯劑，該等交聯劑使經修飾細胞結合劑及細胞結合劑-藥物偶聯物，尤其是連接有2至20個藥物/抗體之單株抗體-藥物偶聯物之溶解性明顯增加。由含有帶電前體部分之連接子製備的偶聯物將在偶聯物於細胞中代謝後產生一或多個帶電部分。在一些實施例中，連接子係選自由以下組成之群：N-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基戊酸酯(磺基-SPP)及N-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB)。

【0122】本文所揭示之連接子中有許多在美國專利公開案第2005/0169933號、第2009/0274713號及第2012/0282282號以及WO2009/0134976及WO2012/135675中有詳細描述；各案內容以引用之方式整體併入本文中。

【0123】本發明包括約2至約8個藥物分子(「藥物負荷」)，例如類美登素連接至抗FOLR1抗體或其片段的態樣。如本文所使用，「藥物負荷」係指可以連接至細胞結合劑(例如抗FOLR1抗體或其片段)的藥物分子(例如類美登素)之數量。在一個態樣中，可以連接至細胞結合劑之藥物分

子的數量平均可以為約2至約8個(例如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個)。可以使用N2'-脫乙酰基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)及N2'-脫乙酰基-N2'-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)美登素(DM4)。

【0124】另外，在一些實施例中，類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之離胺酸殘基連接(例如藉由磺基-SPDB)至該抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，1-10個類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之1-10個離胺酸殘基連接(例如藉由磺基-SPDB)至該抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，2-8個類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之2-8個離胺酸殘基連接(例如藉由磺基-SPDB)至該抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，2-5個類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之2-5個離胺酸殘基連接(例如藉由磺基-SPDB)至該抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，3-4個類美登素(例如DM4)經由抗FOLR1抗體或其抗原結合片段之3-4個離胺酸殘基連接(例如藉由磺基-SPDB)至該抗體或其抗原結合片段。

【0125】另外，在一個態樣中，免疫偶聯物包含1個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含2個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含3個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含4個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含5個類美登素/抗

體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含6個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含7個類美登素/抗體。在另一個態樣中，免疫偶聯物包含8個類美登素/抗體。

【0126】在一個態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約1至約8個類美登素/抗體。在另一態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約2至約7個類美登素/抗體。在另一態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約2至約6個類美登素/抗體。在另一態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約2至約5個類美登素/抗體。在另一態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約3至約5個類美登素/抗體。在另一態樣中，免疫偶聯物(例如包含連接子磺基-SPDB及類美登素DM4之免疫偶聯物)包含約3至約4個類美登素/抗體。

【0127】在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均每個抗體連接有約2至約8個(例如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個)藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約1至約8個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約2至約7個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個

抗體約2至約6個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約2至約5個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約3至約5個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約3至約4個藥物分子(例如類美登素)。

【0128】在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均每個抗體連接有約 2 ± 0.5 、約 3 ± 0.5 、約 4 ± 0.5 、約 5 ± 0.5 、約 6 ± 0.5 、約 7 ± 0.5 或約 8 ± 0.5 個藥物分子(例如類美登素)。在一個態樣中，包含免疫偶聯物之組成物平均具有每個抗體約 3.5 ± 0.5 個藥物分子(例如類美登素)。

【0129】可以藉由使雙官能交聯劑與抗FOLR1抗體或其片段反應，由此使連接分子共價連接至抗FOLR1抗體或其片段，來對抗FOLR1抗體或其片段進行修飾。如本文所使用，「雙官能交聯劑」係將細胞結合劑共價連接至藥物，諸如本文所述之藥物的任何化學部分。在另一方法中，連接部分之一部分係由藥物提供。在此態樣中，該藥物包含作為用於將細胞結合劑接合至藥物之較大連接分子之一部分的連接部分。舉例而言，為了形成類美登素DM1或DM4，在美登素C-3羥基處之側鏈經修飾成具有游離硫氫基(SH)。此種硫醇化形式之美登素可以與經修飾之細胞結合劑反應以形成偶聯物。因此，最終連接子係由兩個組分組裝得到，該等組分之一係由交聯劑提供，而另一組分係由來自DM1或DM4之側鏈提供。

【0130】藥物分子亦可經由中間載體分子，諸如血清白蛋白連接至抗體分子。

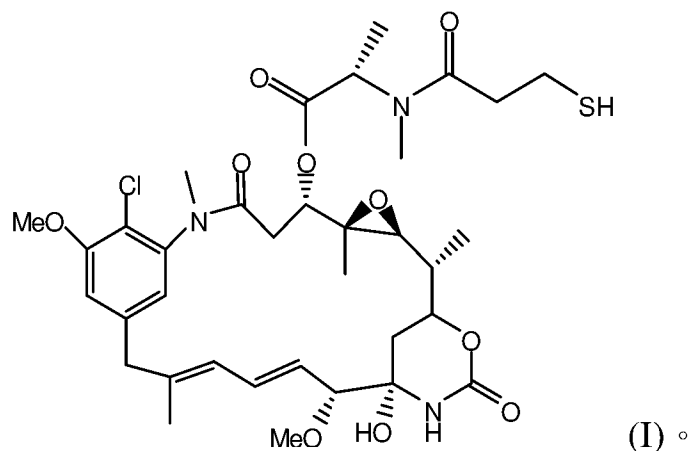
【0131】如本文所使用，表述「連接至細胞結合劑」或「連接至抗FOLR1抗體或片段」係指包含至少一種藥物衍生物經由適合連接基團或其前體結合至細胞結合劑、抗FOLR1抗體或片段的偶聯物分子。例示性

連接基團係SPDB或磺基-SPDB。

【0132】在某些實施例中，可用於本發明中之細胞毒性劑係類美登素及類美登素類似物。適合類美登素之實例包括美登醇及美登醇類似物之酯。包括抑制微管形成及對哺乳動物細胞具有較高毒性之藥物，以及美登醇及美登醇類似物。

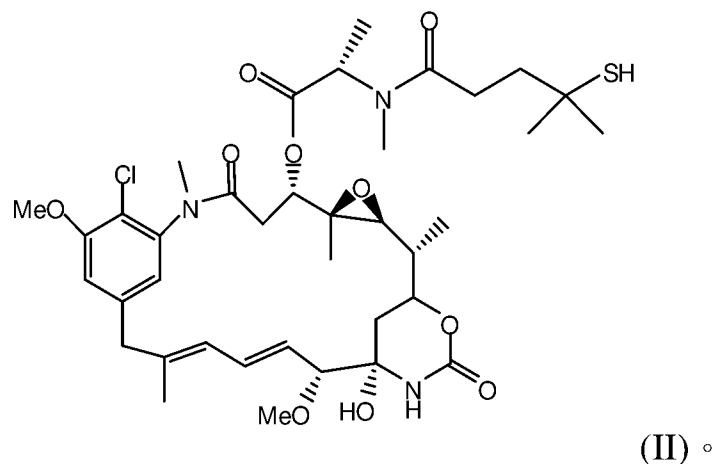
【0133】適合美登醇酯之實例包括具有經修飾之芳族環之美登醇酯及在其他位置處具有修飾之美登醇酯。此類適合美登醇揭示於美國專利第4,424,219號、第4,256,746號、第4,294,757號、第4,307,016號、第4,313,946號、第4,315,929號、第4,331,598號、第4,361,650號、第4,362,663號、第4,364,866號、第4,450,254號、第4,322,348號、第4,371,533號、第5,208,020號、第5,416,064號、第5,475,092號、第5,585,499號、第5,846,545號、第6,333,410號、第7,276,497號及第7,473,796號。

【0134】在某一實施例中，本發明之免疫偶聯物利用含硫醇之類美登素(DM1)，形式上稱為 $N^{2'}$ -脫乙酰基- $N^{2'}$ -(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素作為細胞毒性劑。DM1係由以下結構式(I)表示：

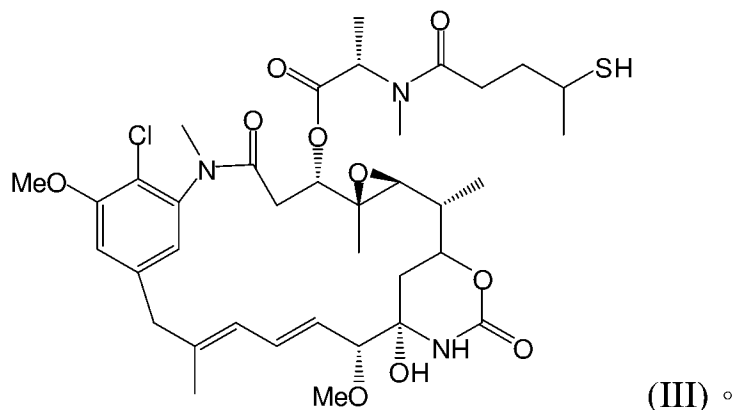


【0135】在另一實施例中，本發明之偶聯物利用含硫醇之類美登素 $N^{2'}$ -脫乙酰基- $N^{2'}$ -(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(例如DM4)作為

細胞毒性劑。DM4係由以下結構式(II)表示：



【0136】包括含空間位阻硫醇鍵之側鏈的另一類美登素係 $N^{2'}$ -脫乙酰基- $N^{2'}$ -(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(稱為DM3)，由以下結構式(III)表示：



【0137】美國專利第5,208,020號及第7,276,497號中教示之類美登素各自亦可用於本發明之偶聯物中。就這一點而言，5,208,020及7,276,697之完整揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0138】類美登素上之許多位置可以用作化學連接該連接部分之位置。舉例而言，預期具有羥基之C-3位、經羥甲基修飾之C-14位、經羥基修飾之C-15位及具有羥基之C-20位均為有用的。在一些實施例中，C-3位用作化學連接該連接部分之位置，且在一些實施例中，美登醇之C-3位用作化學連接該連接部分之位置。

【0139】一些偶聯物之結構表示顯示於下：

【0144】可以藉由量測在252 nm與在280 nm下吸光度之比率，以分光光度法測定每一抗體分子所結合之類美登素分子之數量。每個抗體所結合之類美登素分子的平均數量可以為例如1-10個或2-5個。每個抗體所結合之類美登素分子的平均數量可以為例如約3個或約4個。每個抗體所結合之類美登素分子的平均數量可以為約3.5或 3.5 ± 0.5 個。

【0145】可以評價抗體與類美登素或其他藥物之偶聯物在活體外抑制各種不想要細胞株之增殖的能力。舉例而言，可以容易地使用諸如人淋巴瘤細胞株Daudi及人淋巴瘤細胞株Ramos之類細胞株評估該等化合物之細胞毒性。可以使待評價之細胞暴露於該等化合物4至5天，且藉由已知方法在直接檢定中量測存活細胞之比率。接著，可以由該等檢定之結果計算 IC_{50} 值。

【0146】根據本文所述之一些實施例中，免疫偶聯物可以內化至細胞中。因此，免疫偶聯物當經FOLR1表現細胞吸收或內化時可以發揮治療作用。在一些特定實施例中，免疫偶聯物包含抗體、抗體片段或多肽藉由可裂解連接子連接至細胞毒性劑，且該細胞毒性劑自抗體、抗體片段或多肽裂解，其中其經FOLR1表現細胞內化。

【0147】在一些實施例中，免疫偶聯物能夠減小腫瘤體積。舉例而言，在一些實施例中，用免疫偶聯物治療產生之%T/C值小於約50%、小於約45%、小於約40%、小於約35%、小於約30%、小於約25%、小於約20%、小於約15%、小於約10%或小於約5%。在一些特定實施例中，免疫偶聯物可以在OVCAR-3、IGROV-1及/或OV-90異種移植模型中減小腫瘤尺寸。在一些實施例中，免疫偶聯物能夠抑制轉移。

III. 抗PD-1抗體

【0148】本文描述投予諸如IMGN853之類抗FOLR1免疫偶聯物與抗

PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合的方法。

【0149】在某些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)能夠抑制腫瘤生長。在某些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)能夠在活體內(例如在異種移植小鼠模型及/或在患有癌症之人體中)抑制腫瘤生長。在某些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)能夠抑制血管生成。

【0150】PD-1之全長胺基酸序列以UniProtKB登記號Q15116提供且在本文中SEQ ID NO:17提供：

MQIPQAPWPVWVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNA
TFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPN
GRDFHMSVVRARRNDSGTLYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTA
HPSPSPRPAGQFQTLVVG VVGGLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTG
QPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGT
SSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL (SEQ ID NO:17)，其信號序列係
MQIPQAPWPVWVAVLQLGWR (SEQ ID NO:18)。

【0151】因此，在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段結合至SEQ ID NO:17之抗原決定基或結合至SEQ ID NO:17之成熟形式(亦即，不含信號序列之SEQ ID NO:17)中的抗原決定基。

【0152】抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以包括含本文所述之可變輕鏈或可變重鏈的多肽。抗PD-1抗體或其抗原結合片段亦可包含可變輕鏈及可變重鏈兩者。抗PD-1抗體，以及其可變輕鏈及可變重鏈至少描述於美國專利第8,354,509號及美國專利第8,900,587號中，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0153】在一些實施例中，該抗PD-1抗體係派姆單抗

(Keytruda®)。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR、VH、VL或VH及VL序列。派姆單抗之胺基酸序列提供於下表5-8中：

表5：派姆單抗可變重鏈CDR胺基酸序列

抗體	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
派姆單抗	NYMY (SEQ ID NO:20)	GINPSNGGTNFNEKFKN (SEQ ID NO:21)	RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO:22)

表6：派姆單抗可變輕鏈CDR胺基酸序列

抗體	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
派姆單抗	RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO:23)	LASYLES (SEQ ID NO:24)	QHSRDLPLT (SEQ ID NO:25)

表7：派姆單抗可變鏈胺基酸序列

派姆單抗	胺基酸序列
VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYMYW VRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTD SSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:26)
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW YQQKPGQAPRLLIYLAYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:27)

表8：派姆單抗全長重鏈及輕鏈胺基酸序列

派姆單抗	全長胺基酸序列
重鏈	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYMYW VRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTD SSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO:28)

輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW YQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQHSRDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:29)
----	---

【0154】 在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR序列(亦即，SEQ ID NO:20、21、22、23、24及25)且阻斷PD-1與PD-L1之間之相互作用。在其他實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之VH、VL或VH及VL序列且阻斷PD-1與PD-L1之間之相互作用。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR序列且阻斷PD-1與PD-L2之間之相互作用。在其他實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之VH、VL或VH及VL序列且阻斷PD-1與PD-L2之間之相互作用。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR、VH、VL或VH及VL序列，阻斷PD-1與PD-L1之間之相互作用且阻斷PD-1與PD-L2之間之相互作用。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR、VH、VL或VH及VL序列且減小或減弱對T細胞增殖及/或細胞介素產生之抑制作用。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含派姆單抗之CDR序列或VH、VL或VH及VL序列且釋放PD-1路徑介導的免疫反應(例如抗腫瘤免疫反應)抑制作用。

IV. 醫藥組成物及套組

【0155】 如本文所提供，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)組合使用以治療癌症。該癌症可以為卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。在一些實例中，該癌症可以為子宮內膜癌。

【0156】 在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與

抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係包含在同一醫藥組成物中。在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係包含在單一套組內之兩種獨立醫藥組成物中。在其他實施例中，套組包含抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)及有關投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)之說明書，以及抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)。在其他實施例中，套組包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)及有關投予抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之說明書，以及抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)。

【0157】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組成物包含抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)及/或抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)以及醫藥學上可接受之媒劑。在某些實施例中，該等醫藥組成物另外包含防腐劑。該等醫藥組成物可用於抑制人類患者之腫瘤生長並治療其癌症。

【0158】本文所提供的供使用之醫藥組成物可以藉由多種方式投予，例如非經腸投予，包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注。在一些實施例中，醫藥組成物係調配成供靜脈內(i.v.)投予。在一些實施例中，醫藥組成物係調配成供腹膜內(i.p.)投予。在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係經靜脈內投予。

V. 使用方法

【0159】如本文所提供，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)組合使用以治療癌症。

V. A. 癌症選擇

【0160】可以用本文所提供之方法治療的癌症包括卵巢癌、腹膜癌及輸卵管癌。子宮內膜癌亦可用本文所提供之方法治療。癌症可以為原發性或轉移性癌症。

【0161】此類癌症之更具體實例包括卵巢上皮性卵巢癌、卵巢原發性腹膜癌或卵巢輸卵管癌。在一些實施例中，受試者患有先前未治療之卵巢癌。在其他實施例中，該受試者患有預先治療之卵巢癌(例如預先用鉑類化合物、紫杉烷、貝伐單抗、PARP抑制劑或其組合治療)。在一些實施例中，受試者患有鉑類藥物敏感性再發性上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。在其他實施例中，受試者患有耐鉑類藥物性再發性上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。

【0162】在某些實施例中，該癌症係卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法治療卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法治療卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。

【0163】在某些實施例中，該癌症係子宮內膜癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法治療子宮內膜癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法治療子宮內膜癌。

【0164】在某些實施例中，該癌症係漿液性子宮內膜癌。可以投予

抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法治療漿液性子宮內膜癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法治療漿液性子宮內膜癌。

【0165】在某些實施例中，該癌症係子宮內膜樣子宮內膜癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法治療子宮內膜樣子宮內膜癌。可以投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法治療子宮內膜樣子宮內膜癌。

【0166】在某些實施例中，該癌症係卵巢癌。在某些實施例中，卵巢癌係上皮性卵巢癌(EOC)。在某些實施例中，卵巢癌(例如EOC)係耐鉑類藥物性、復發性或難治性或鉑類藥物敏感性卵巢癌。可以向EOC，例如耐鉑類藥物性、復發性或難治性EOC投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法。可以向EOC，例如耐鉑類藥物性、復發性或難治性EOC投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法。

【0167】在某些實施例中，該癌症係腹膜癌。在某些實施例中，該腹膜癌係原發性腹膜癌。可以向原發性腹膜癌投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法。可

以向原發性腹膜癌投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法。

【0168】在某些實施例中，該癌症係鉑類藥物難治性癌症。在某些實施例中，該癌症係原發性鉑類藥物難治性癌症。可以向鉑類藥物難治性癌症或原發性鉑類藥物難治性癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法。可以向鉑類藥物難治性癌症或原發性鉑類藥物難治性癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法。

【0169】在某些實施例中，該癌症係鉑類藥物敏感性癌症。可以向鉑類藥物敏感性癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法。可以向鉑類藥物敏感性癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法。

【0170】在某些實施例中，該癌症係轉移性或晚期癌症。可以向轉移性或晚期癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為第一線療法、第二線療法、第三線療法，或第四線或隨後一線療法。可以向轉移性或晚期癌症投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為輔助療法、新輔助療法或維持療法。

【0171】投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或

其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為「第二線」療法包括在第一線療法係例如投予單一藥劑、投予藥劑組合、手術、放射或其組合情況下進行之投藥。投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為「第三線」療法包括在第一線療法係例如投予單一藥劑、投予藥劑組合、手術、放射或其組合且第二線療法係例如投予單一藥劑、投予藥劑組合、手術、放射或其組合情況下進行之投藥。因此，投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為「第三線」療法包括例如在投予單一藥劑之第一線療法及投予藥劑組合之第二線療法之後進行的投藥。投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為「第三線」療法亦包括例如在投予藥劑組合之第一線療法及投予單一藥劑之第二線療法之後進行的投藥。投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合亦包括例如在投予藥劑組合之第一線療法及投予藥劑組合之第二線療法之後進行的投藥。投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合作為「第三療法」亦包括例如在投予藥劑組合及手術之第一線療法及投予藥劑組合之第二線療法之後進行的投藥。在一些實施例中，接受抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合投藥的患者曾經歷1、2、3、4或更高線療法。在一些實施例中，接受抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合投藥的患者僅經歷1、2、3、4線療法。

V. B. 評分系統

【0172】本文描述三種不同的評分系統，但不限於此。根據所揭示

之實施方案，亦可利用除本文提供之實例外的其他評分系統。如本文所使用，分數描述為「適中(moderate)」或「中等(medium)」例如僅適用於所用評分系統之情形。舉例而言，根據不均勻/均勻評分系統評分的樣品可以描述為「適中」，而不能用於根據H評分系統之「中等FR α 」。術語「適中」不適用於H評分系統之情形。可以利用不止一種評分系統評價樣品，且在標記該樣品方面可能存在重疊。舉例而言，根據不均勻/均勻評分系統描述為「適中」之樣品亦可根據H評分系統另外評為「中等」。

【0173】H評分系統. 可以獲得濕組織、腫瘤塊及未染色載片。在一些實例中，連續切割的4-5微米厚未染色切片可以置放於Superfrost® PLUS載片上且自研究場所獲得。若接收到石蠟塊，則可以製備六(6)個載片。若接收到石蠟塊或濕組織(接著將其加工成石蠟塊用於回顧性研究)，則可以製備三(3)個載片。在完成所有登記及品質檢查之後，可以立即自動加工試樣以進行染色。載片可以用FOLR1陰性標記物及FOLR1陽性標記物染色。在一個FOLR1標記物失敗情況下，可以進行重複測試。重複測試可以測試陽性及陰性標記物且可以使用不同的可用陽性及陰性FOLR1標記物。可以評價各試樣之陰性標記物對照的可接受之信號/雜訊比及背景染色。可以對陰性對照評分且可以評估接受或排斥情況。可以基於組織及細胞活力、形態以及可辨別之背景染色的存在來評估陽性生物標記物之可評價性。

【0174】針對FOLR1之免疫偵測(藉由免疫組織化學分析進行)可以使用H分數進行評分。可以獲得在各強度下所有相關細胞隔室(例如細胞膜及細胞質)中細胞染色之百分比。H分數將染色強度分數(例如0至3分，其中0分表示未染色，且3分表示強染色)與膜染色呈陽性(亦即，均勻性)之細胞的百分比相組合。H分數可以計算如下：

【0175】H分數 = $[0 \times (\text{強度0之細胞染色百分比})] + [1 \times (\text{強度1之細胞染色百分比})] + [2 \times (\text{強度2之細胞染色百分比})] + [3 \times (\text{強度3之細胞染色百分比})]$ 。

【0176】因此，H分數可以在0分(無細胞膜染色)至300分(所有細胞膜染色均為強度3)範圍內。

【0177】FR α 表現量可以基於分組評分演算法定義為「低」、「中等」或「高」。「低表現量」係指自患者獲得的樣品中至少25%細胞至49%細胞範圍之IHC分數為2分或3分。「中等表現量」係指自患者獲得的樣品中至少50%細胞至74%細胞範圍之IHC分數為2分或3分。「高表現量」係指自患者獲得的樣品中75%或更高百分比範圍之細胞的IHC分數為2分或3分。

【0178】IHC目測評分系統. 可以獲得濕組織、腫瘤塊及未染色載片。在一些實例中，連續切割的4-5微米厚未染色切片可以置放於Superfrost® PLUS載片上且自研究場所獲得。若接收到石蠟塊，則可以製備6個載片。若接收到石蠟塊或濕組織(接著將其加工成石蠟塊用於回顧性研究)，則可以製備三(3)個載片。在完成所有登記及品質檢查之後，可以立即自動加工試樣以進行染色。載片可以用FOLR1陰性標記物及FOLR1陽性標記物染色。在一個FOLR1標記物失敗情況下，可以進行重複測試。重複測試可以測試陽性及陰性標記物。可以評價各試樣之陰性標記物對照的可接受之信號/雜訊比及背景染色。可以對陰性對照評分且可以評估接受或排斥情況。可以基於組織及細胞活力、形態以及可辨別之背景染色的存在來評估陽性生物標記物之可評價性。

【0179】亦可藉由免疫組織化學分析(IHC)量測FOLR1蛋白之表現。可以獲得所有相關細胞隔室(例如細胞膜及細胞質)中細胞染色之百分

比。可以根據下表9中提供之評分演算法，評估FOLR1生物標記物載片之腫瘤細胞膜染色。

表9：評分演算法

步驟1：在50%截止值下進行之評價	
染色模式	分層分數
<50%之存活腫瘤細胞具有在 ≤ 10倍顯微鏡物鏡下可見之 任何FOLR1膜染色 或 無在10倍顯微鏡物鏡下可見 之FOLR1膜染色	陰性
≥ 50%之存活腫瘤細胞具有在 ≤ 10倍顯微鏡物鏡下可見之 任何FOLR1膜染色	陽性(進行至步驟2)
步驟2：在75%截止值下進行之評價	
染色模式	分層分數
<75%之存活腫瘤細胞具有在 ≤ 10倍顯微鏡物鏡下可見之 任何FOLR1膜染色	<75%
≥75%之存活腫瘤細胞具有在 ≤ 10倍顯微鏡物鏡下可見之 任何FOLR1膜染色	≥75%

【0180】根據表9中所述而指示為陽性的患者將接受如本文所述之組合療法。

【 0181 】 不 均 勻 / 均 勻 評 分 系 統 (Heterogenous/Homogenous Scoring System). 第三種癌症評分方法係不均勻/均勻評分系統。在此實例中，癌症係表現FOLR1(多肽或核酸)之癌症。在一些實施例中，將抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合投予FOLR1表現量增加之患者，例如，如美國公開之申請案第2012/0282175號或國際公開之申請案第WO 2012/135675號中所描述，該等申請案均以全文引用之方式併入本文中。用於偵測FOLR1之例

示性抗體、檢定及套組提供於WO 2014/036495及WO 2015/031815中，該等申請案均以全文引用之方式併入本文中。FOLR1蛋白之表現係藉由免疫組織化學分析(IHC)量測且藉由與展現確定之分數的對照(例如校準對照)相比較來指定染色強度分數及/或染色均勻性分數(例如若強度與3級校準對照相當，則指定測試樣品之強度分數為3分，或若強度與2級校準對照相當，則指定測試樣品之強度為2分(適中))。染色均勻性為「不均勻(heterogeneous/hetero)」(亦即，至少25%且低於75%之細胞經染色)。染色均勻性為「均勻(homogeneous/homo)」(亦即，至少75%之細胞經染色)代替「集中」染色(亦即，高於0%且低於25%之細胞經染色)亦指示FOLR1表現增加。染色強度及染色均勻性分數可以單獨或組合使用(例如2分均勻、2分不均勻、3分均勻、3分不均勻等)。在另一實例中，FOLR1表現量增加可以藉由偵測相對於對照值(例如來自未患癌症或患有癌症但FOLR1值未升高之受試者的組織或細胞中之表現量)之至少2倍、至少3倍或至少5倍增加來確定。染色均勻性分數可以基於染色細胞之百分比確定。

【0182】癌症可以為藉由IHC測定在1分不均勻或更高水準下表現FOLR1之癌症。癌症可以為藉由IHC測定在2分不均勻或更高水準下表現FOLR1之癌症。癌症可以為藉由IHC測定在3分不均勻或更高水準下表現FOLR1之癌症。癌症可以為藉由IHC測定在2分不均勻或更高水準下表現FOLR1之卵巢癌。癌症可以為藉由IHC測定在3分不均勻或更高水準下表現FOLR1之卵巢癌。癌症亦可為藉由IHC測定在2分不均勻或更高水準下表現FOLR1之子宮內膜癌。

【0183】自患者獲得的樣品中至少一個細胞的FOLR1分數為至少1分。自患者獲得的樣品中至少一個細胞的FOLR1分數可以為至少2分(適

中)。自患者獲得的樣品中至少一個細胞的FOLR1分數可以為至少3分。

【0184】在不均勻/均勻評分系統中，自患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少1分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少33%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少1分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少50%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少1分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少66%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少1分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少75%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少1分。

【0185】當使用不均勻/均勻評分系統時，自患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(「適中」)。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少33%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(「適中」)。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有25-75%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(「適中」)。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少50%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(「適中」)。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少66%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(「適中」)。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少75%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少2分(適中)。

【0186】當使用不均勻/均勻評分系統時，自患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少3分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少33%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少3分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少50%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少3分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少66%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少3分。在一些實施例中，自患者獲得的樣品中有至少75%之細胞的FOLR1 IHC分數為至少3分。

V. C. 劑量

【0187】如本文所提供，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以按特定劑量及/或以特定時間間隔投予。抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以例如經靜脈內或腹膜內投予。抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)之劑量方案提供於例如WO 2014/186403、WO 2015/054400及WO 2015/149018，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0188】舉例而言，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以按約6 mg/kg劑量投予，其中體重之公斤數係基於經過調整之理想體重(adjusted ideal body weight, AIBW)。

【0189】在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)係每三週一次投予。

【0190】在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)係每三週一次以約6 mg/kg AIBW劑量投予。

【0191】抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)可以按約5 mg/kg AIBW劑量投予。在一些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)係每三週一次以約5 mg/kg AIBW劑量投予。

【0192】如本文所提供，抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以按特定劑量及/或以特定時間間隔投予。抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)可以例如經靜脈內投予。

【0193】在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係每三週一次(Q3W)投予。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係以約200 mg劑量投予。在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係每三週一次以約200 mg劑量投予。

【0194】 在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係每三週一次以約200 mg劑量投予且抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)係每三週一次以約6 mg/kg AIBW劑量投予。

【0195】 在一些實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係每三週一次以約200 mg劑量投予且抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)係每三週一次以約5 mg/kg AIBW劑量投予

【0196】 在一個實例中，結合至FOLR1之免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係同時投予。在一個實例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係以獨立醫藥組成物投予。在一個實例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係以同一醫藥組成物投予。在一個實例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係依序投予。在一個實例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)係依序投予，且該免疫偶聯物係在該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前投予。

V. D. 評估及監測

【0197】 在某些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可用於抑制腫瘤生長。在某些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可用於減少或預防轉移。在某些實施例中，抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可用於減小腫瘤體積。

【0198】 舉例而言，在一些實施例中，用FOLR1免疫偶聯物(例如

IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療使腫瘤尺寸、質量或體積減小。

【0199】 在一些實施例中，FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合能夠抑制轉移。在某些實施例中，FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合可以減少腫瘤之腫瘤發生。使用方法可以為活體內方法。

【0200】 在某些實施例中，FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合產生協同作用。

【0201】 在某些實施例中，投予FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合產生之毒性不超過投予抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性。在一些實施例中，投予FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合產生之毒性不超過投予抗FOLR1免疫偶聯物產生之毒性。在一些實施例中，投予FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合產生之毒性不超過投予抗FOLR1免疫偶聯物或抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)產生之毒性。

【0202】 以上各態樣可以進一步包括監測受試者之癌症再發情況。監測可以例如藉由評價無進展存活期(PFS)、總體存活期(OS)、客觀反應率(ORR)、完全反應(CR)、部分反應(PR)實現。

【0203】 在一個實施例中，在起始治療之後評價PFS。在一些實施例中，相較於對照，PFS延長約3-6個月。在一個實施例中，相較於對照，用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片

段(例如派姆單抗)之組合治療方案使PFS延長約3個月。在一個實施例中，相較於對照，用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療方案使PFS延長至少約4個月。在另一實施例中，相較於對照，用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療方案使PFS延長約5個月。在一個實施例中，相較於對照，用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療方案使PFS延長約6個月。

【0204】在一個實施例中，在用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合治療之後，總PFS時間係約3個月至1年。在一個實施例中，總PFS時間係約3個月。在一個實施例中，總PFS時間係約4個月。在一個實施例中，總PFS時間係約5個月。在一個實施例中，總PFS時間係約6個月。在一個實施例中，總PFS時間係約7個月。在一個實施例中，總PFS時間係約8個月。在一個實施例中，總PFS時間係約9個月。在一個實施例中，總PFS時間係約10個月。在一個實施例中，總PFS時間係約11個月。在一個實施例中，總PFS時間係約1年。在一個實施例中，總PFS時間係約6至9個月。在一個實施例中，總PFS時間係約6至8個月。

【0205】客觀反應率(ORR)係實現完全反應、部分反應或穩定疾病(CR、PR或SD)之患者的比例。在一個實施例中，本文所提供之治療實現至少約25%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實現約30%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實現約35%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實現約40%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實現約45%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實

現約50%之ORR。在一個實施例中，本文所提供之治療實現25-50%之ORR。

【0206】在一個實施例中，用FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)及抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)治療使PFS及ORR增加。總PFS可以為約3個月至約1年且ORR可以為至少25%。總PFS可以為約3個月至約1年且ORR可以為約25-50%。總PFS可以為約9個月且ORR可以為至少25%。總PFS可以為約9個月且ORR可以為約25-50%。

V. E. 其他療法

【0207】除FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合外，亦可投予類固醇。在一些實施例中，除FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合外，亦投予類固醇以使頭痛相較於僅投予FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合有所減輕。

【0208】類固醇可以與該免疫偶聯物同時投予，在投予該免疫偶聯物之前投予及/或在投予該免疫偶聯物之後投予。在一些實施例中，類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約一週、約五天、約三天、約兩天或約一天或24小時內投予。在一些實施例中，該類固醇係在投予該免疫偶聯物之一天內投予。在一些實施例中，該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約30分鐘投予。在一些實施例中，該類固醇投予多次。在一些實施例中，該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約一天及與投予該免疫偶聯物同一天投予。該類固醇可以經由多種方式，包括例如表面、肺、經口、非經腸或顱內投藥來投予。在一些實施例中，該投予係經口投予。在一些實施例中，該投予係靜脈內投予。在一些實施例中，該投予係經口與靜脈內投予兩種。

【0209】舉例而言，對乙醯胺基酚/撲熱息痛(paracetamol)、地塞米松及/或苯海拉明可以在投予該免疫偶聯物(例如IMGN853)之前(例如之前約30分鐘)投予。舉例而言，可以在投予該免疫偶聯物(例如IMGN853)之前(例如之前約30分鐘)投予325-650 mg對乙醯胺基酚/撲熱息痛(經口或經靜脈內投予)、10 mg地塞米松(經靜脈內投予)及/或25-50 mg苯海拉明(經口或經靜脈內投予)。

【0210】在一些實施例中，類固醇係以滴眼液形式投予(例如皮質類固醇滴眼液，包括但不限於：皮質醇、糖皮質激素、地塞米松、可的松、潑尼松龍(prednisolone)、氟輕鬆(fluocinolone)、二氟潑尼酯(difluprednate)、氯替潑諾(loteprednol)、氟米龍(fluorometholone)、曲安西龍(triamcinolone)、利美索龍(rimexolone))。在一些實施例中，該等滴眼液係無防腐劑之潤滑用滴眼液。在一些實施例中，滴眼液中之類固醇係地塞米松。

【0211】在某些實施例中，除眼用類固醇外，亦可投予潤滑用滴眼液，其投予係用於降低與投予抗FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)相關之眼毒性。潤滑用滴眼液可以投予用於減輕乾眼症。在一些實施例中，該等潤滑用滴眼液係無防腐劑之潤滑用滴眼液。在一些實施例中，該等潤滑用滴眼液並非與眼用類固醇同一天投予(例如在眼用類固醇之後投予)。在其他實施例中，潤滑用滴眼液係與眼用類固醇同一天投予。

【0212】除FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合外，亦可投予另一止痛劑或其他藥物以預防或治療頭痛。舉例而言，除FOLR1免疫偶聯物(例如IMGN853)與抗PD-1抗體或其抗原結合片段(例如派姆單抗)之組合外，亦可投予對乙醯胺基酚及/或苯海拉明。止痛藥可以在投予該免疫偶聯物之前、同時或之後

投予且可以經由任何適當的投藥途徑投予。在一些實施例中，止痛劑係經口投予。

【0213】提及以下非限制性實例可以進一步定義本發明之實施例，該等實例詳細描述某些本發明抗體之製備以及本發明抗體之使用方法。熟習此項技術者將顯而易見的是，在不偏離本發明之範圍的情況下，可以對材料及方法實行許多修改。

實例

【0214】應瞭解，本文所述之實例及實施例僅出於說明的目的，且熟習此項技術者將根據該等實例及實施例提出各種修改或改變，且該等修改及改變均包括在本申請案之精神及範圍內。

實例1

【0215】在1b期試驗中，評價向患有FOLR1陽性癌症之患者投予IMGN853 (米維妥昔單抗索拉維辛)與派姆單抗(Keytruda®)之組合的安全性及耐受性，該等FOLR1陽性癌症係(i)耐鉑類藥物性上皮性卵巢癌(EOC)、(ii)原發性腹膜癌或(iii)輸卵管癌。若藉由免疫組織化學分析(IHC)量測，至少25%之腫瘤細胞具有2分或更高之染色強度，則認為癌症係FOLR1陽性癌症。所有患者均具有至少一個滿足根據RECIST 1.1的可量測疾病之定義的病變。

【0216】經治療患者之人口統計特徵及基線特徵顯示於下表10及11中。

表10：患者人口統計特徵及基線特徵

特徵	IMGN853 + 派姆單抗(n=13)
年齡	
中值	62
範圍	47-78
種族，n (%)	

特徵	IMGN853 + 派姆單抗(n=13)
白種人	13 (100)
未報導	-
原發癌診斷， <i>n</i> (%)	
卵巢癌	8 (62)
輸卵管癌	3 (23)
腹膜癌	1 (8)
其他	1 (8)
ECOG PS， <i>n</i> (%)	
0	8 (62)
1	5 (38)
先前全身性療法之次數， <i>n</i> (%)	
1-2	1(8)
3	4(31)
4-6	7(54)
7+	1(8)
中值範圍	5(2-7)
FOLR1表現量	
高	5(38)
中等	2(15)
低	6(46)
先前藥物暴露， <i>n</i> (%)	
鉑類化合物	13 (100)
紫杉烷	13 (100)
貝伐單抗	6 (46)
PARP抑制劑	4 (31)

表11：患者人口統計特徵及基線特徵.

參數	IMGN853 + 派姆單抗
登記人數	13
先前療法之中值次數(範圍)	5 (2-7)
> 1位患者中之3級或更高級不良事件	無
劑量限制性毒性	無
客觀反應率	NA
中值無進展存活期(月)	NA

【0217】患者每三週一次(QW3)用6.0 mg/kg經過調整之理想體重 (AIBW)之IMGN853治療，隨後用200 mg派姆單抗治療，直至疾病進展、

不良事件，或者患者或研究人員決定結束治療。

【 0218 】 IMGN853 之 起 始 劑 量 係 5 mg/kg AIBW 。 先 投 予 IMGN853 ， 隨 後 投 予 派 姆 單 抗 。 若 良 好 耐 受 該 劑 量 ， 則 投 予 6 mg/kg AIBW劑量之IMGN853 。

【0219】 IMGN853係經靜脈內(IV)輸注投予。先前未用IMGN853治療之患者以1 mg/min速率接受IMGN853達30分鐘作為先前癌症療法。若良好耐受此速率，則速率增加至3 mg/min。若良好耐受此速率，則該速率增加至5 mg/min，且隨後以耐受之速率投予輸注。

【0220】 派姆單抗係使用30分鐘IV輸注以200 mg劑量投予。

【0221】 在每次輸注IMGN853之前約30分鐘，所有患者經口(PO)或IV接受325-650 mg對乙醯胺基酚/撲熱息痛、10 mg IV地塞米松及25-50 mg PO或IV苯海拉明(或等效量的類似藥物類別之藥物)。

【 0222 】 以 至少 20% 頻 率 發 生 的 治 療 出 現 之 不 良 事 件 (Treatment emergent adverse events)包括腹瀉、噁心、視力模糊、疲勞及蛋白尿。不良事件之結果列於表12及13中。

表12：治療出現之AE：>20%(所有等級)

治療出現之AE	IMGN853 + 派姆單抗 (n = 13)
腹痛(%)	1 (7.7)
便秘(%)	2 (15.4)
食慾降低(%)	2 (15.4)
腹瀉(%)	2 (15.4)
乾眼症(%)	1 (7.7)
疲勞(%)	4 (30.8)
頭痛(%)	1 (7.7)
高血壓(%)	1 (7.7)
噁心(%)	3 (23.1)
周圍神經病變*(%)	4 (30.8)
小腸梗阻(%)	1 (7.7)

視力模糊(%)	2 (15.4)
嘔吐(%)	1 (7.7)

*包括周圍神經病變、周圍感覺神經病變、周圍運動神經病變、感覺異常及感覺遲鈍

表13：治療出現之AE：3+級

治療出現之AE	IMGN853 + 派姆單抗 (n = 13)
發熱性嗜中性球減少(%)	1 (7.7)
小腸梗阻(%)	1 (7.1)

【0223】觀察ORR及PFS。高ORR及高PFS之組合表明，每三週一次給與6 mg/kg AIBW劑量之IMGN853與每三週一次給與200 mg劑量之派姆單抗係治療有效之治療。

【0224】舉例而言，患有IIIC期輸卵管癌之49歲患者接受IMGN853與派姆單抗之組合治療。預先減小癌症體積，且患者用佐劑順鉑及太平洋紫杉醇治療。接著，患者用多柔比星 (doxorubicin)(Doxil®)/卡鉑 (carboplatin)治療六個週期，隨後用瑞卡帕布(rucaparib)/安慰劑治療。在該等治療之後，患者在所有該等治療後診斷患有進行性疾病且接著用IMGN853與派姆單抗治療。在2個治療週期後觀察到部分反應，且該部分反應在10個週期之後仍持續。患者之CA125反應(如由婦科癌症協作組(GCIG標準)測定)顯示於下表14中。

表14：CA125反應

量測時間	CA125含量
篩查	128
第2個週期	65
第4個週期	6
第6個週期	5
第8個週期	6
第10個週期	8

【0225】此外，在此治療期間，患者體內之腫瘤尺寸減小。因此，IMGN853與派姆單抗之組合係治療有效的。

實例2

【0226】用PD-1及PD-L1單藥療法治療患者之結果顯示於下表15中。

	納武單抗 (Nivolumab) ¹	派姆單抗 ²	阿維單抗 (Avelumab) ³
N	20	26	124
群體	耐鉑類藥物性	先前療法失敗(rx)	再發/難治性
ORR	15%	11/5%	9.7%
反應持續時間 (DOR)/PFS	中值PFS 3.5單藥療法	中值PFS 1.9單藥療法；DOR範圍(24.9+ 至26.5+ mo)	出現12種反應之中值PFS 11.3 wks 6
PD-L1選擇	無 80%高 20%低 與ORR不相關	是(至少1%之腫瘤及相關發炎性細胞膜染色或基質染色呈陽性)	無

表15：PD-(L)1針對卵巢癌之抑制劑活性

¹ Hamanishi J.等人, *Journal of Clinical Oncology* 33: 4015-4022 (2015)。

² Varga, A.等人, *Journal of Clinical Oncology* 35: 5513 (2017)。

³ Disis, M.等人, *Journal of Clinical Oncology* 34: 5533 (2016)。

此資料顯示，IMGN853與派姆單抗之組合可能比PD-(L)-1抑制劑單藥療法有效。

實例3

【0227】在本實例中，提供由在耐鉑類藥物性上皮性卵巢癌患者中進行的關於米維妥昔單抗索拉維辛、葉酸受體 α (FR α)靶向性抗體-藥物偶聯物(ADC)與派姆單抗之組合的1b期劑量遞增研究得到的初始安全性及活性發現。利用基於鉑類藥物之方案的組合化學療法一直係當前上皮性卵巢

癌(EOC)第一線治療之基礎。不幸的是，該等患者中絕大部分會復發且最終發展耐鉑類藥物性疾病。米維妥昔單抗索拉維辛顯示出頗具前景之單藥臨床活性且在密集預治療之FR α 陽性EOC患者中提供有利之安全性(Moore等人, *Cancer* 123: 3080-3087, 2017; Moore等人, *J. Clin. Oncol.* 35: 1112-1118, 2017)。經顯示，使用靶向劑作為組合方案之一部分有時對某些人類惡性疾病會具有改善之結果。在臨床前研究中顯示，米維妥昔單抗索拉維辛活化單核細胞且上調卵巢腫瘤細胞上之免疫原性細胞死亡標記物，由此為組合除免疫檢查點阻斷劑方法外之藥劑提供可能的機制理論基礎(Skaletskaya等人, *J. Immuno. Ther. Cancer* 4(第1增刊): 73, 2016)。在患有PD-L1陽性卵巢癌之患者中評價作為單藥療法之派姆單抗的KEYNOTE-028之1b期研究報導11.5%之總體反應率及1.9個月之中值無進展存活期(Varga等人, *J. Clin. Oncol.* 35 (第15增刊): Abstract 5513, 2017)。本實例提供在作為正在進行之I期試驗(NCT01609556)之一部分的患耐鉑類藥物性EOC之患者中作為1b期FORWARD II試驗(NCT02606305)之一部分的米維妥昔單抗索拉維辛與派姆單抗之組合的資料。

【0228】目的在於評價米維妥昔單抗索拉維辛當與派姆單抗組合投予患有EOC、原發性腹膜癌或輸卵管癌之患者時的安全性及耐受性。所用治療時程如下：(1)在3週之週期的第1天(Q3W)投予派姆單抗+米維妥昔單抗索拉維辛。(2)前4位患者給與5 mg/kg(經過調整之理想體重)米維妥昔單抗索拉維辛且其餘10位患者以6 mg/kg之3期單藥療法劑量治療；派姆單抗劑量對於所有患者均恆定保持200 mg。

【0229】患者資格確定如下：耐鉑類藥物性EOC、原發性腹膜癌或輸卵管癌。至少一個滿足根據RECIST 1.1之可量測疾病之定義的病變。

藉由IHC測定呈FR α 陽性($\geq 25\%$ 的具有2+染色強度之腫瘤細胞)。患者人口統計特徵如下。

特徵	派姆單抗(n=14)
年齡	
中值	63.5
範圍	47-78
種族	
白種人	14 (100)
原發癌診斷	
上皮性卵巢癌	9 (64)
輸卵管癌	3 (21)
原發性腹膜癌	1 (7)
乳頭狀卵巢癌	1 (7)
ECOG PS, n (%)	
0	8 (57)
1	6 (43)
先前全身性療法之次數, n (%)	
1-2	1 (7)
3	4 (29)
4-6	7 (5)
7+	2 (14)
中值(範圍)	4.5 (2-7)
FRα表現量* n (%)	
高	5 (36)
中等	3 (21)
低	6 (43)
先前藥物暴露, n (%)	
鉑類化合物	14 (100)
紫杉烷	14 (100)
貝伐單抗	6 (43)
PARP抑制劑	7 (50)

【0230】如由CT掃描所顯示，在該研究中有一位患者，即患有耐鉑類藥物性輸卵管癌之49歲患者在兩個週期之組合療法後顯示部分反應(PR)。CA-125含量自篩查時之128降低至第2個週期時之65，且在第6個週期達到最低含量5。該49歲患者在第14個週期時由於疾病進展(新病變)

而中斷組合療法。該患者之生物標記物染色顯示淋巴細胞及巨噬細胞之腫瘤內及腫瘤相關基質浸潤。

【0231】 以下為治療出現之不良事件(AE)的清單：

不良事件	1級		2級		3級		所有等級	
	數量	%	數量	%	數量	%	數量	%
疲勞	8	57	4	29	1	7	13	93
噁心	6	43	3	21	2	14	11	79
腹瀉	5	36	2	14	1	7	8	57
乾眼症	5	36	2	14	0	0	7	50
周圍神經病變*	3	21	3	21	0	0	6	43
便秘	4	29	1	7	0	0	5	36
角膜病變**	2	1	3	21	0	0	5	36
視力模糊	1	7	4	29	0	0	5	36
食慾降低	3	21	0	0	1	7	4	29
嘔吐	1	7	1	7	2	14	4	29
貧血	1	7	2	14	0	0	3	21
關節痛	2	14	1	7	0	0	3	21
呼吸困難	2	14	1	7	0	0	3	21
低鉀血	3	21	0	0	0	0	3	21
失眠	3	21	0	0	0	0	3	21
肺炎	3	21	0	0	0	0	3	21
小腸梗阻	0	0	0	0	3	21	3	21

「*」 = 包括周圍神經病變及周圍感覺神經病變。「**」 = 包括角膜上皮微小囊腫、角膜炎、角膜病變及點狀角膜炎。所報導的絕大部分AE係1級或2級且可管理的。在超過2位患者中觀察到僅一例3級AE(小腸梗阻)；未觀察到4級事件。一位患者由於相關AE(1級肺炎，可能為進行性的)而中斷治療。在研究中發生一例藥物相關死亡(結腸穿孔)。

【0232】 確定之客觀反應率(ORR)及事件終點之時間如下：

終點	總數(n = 14)	中等/高FR α (n=8)
ORR (確定)	43% (18, 71)	63% (25, 92)
PFS (月)		

中值 95% CI	5.2 (1.6, 9.5)	8.6 (1.6, -)
DOR (週) 中值 95% CI	30.1 (14.9, -)	36.1 (14.9)

【0233】在14位用作為劑量遞增研究之一部分的米維妥昔單抗索拉維辛-派姆單抗組合治療之患者中有6位觀察到確定之部分反應(PR)。根據H評分系統，該等PR中有五例發生於具有中等或高FR α 表現量之個體(亦即， $\geq 50\%$ 腫瘤細胞具有2+染色強度)，且有兩位患者繼續治療。鑒於該等結果，現招錄富集FR α 中等及高表現量患者之擴展組，因為該等患者之反應性高於低表現量患者。此亦顯示於圖1A-C中。

【0234】由此聯合研究得到的結論是，3期單藥療法劑量之米維妥昔單抗索拉維辛易於與完全劑量之派姆單抗組合，且該藥物組合在耐鉑類藥物性卵巢癌患者中展示有利之耐受性及令人鼓舞之功效信號。基於已知的各藥劑之事件特徵，不良事件特徵係可管理的且在預期中。資料亦顯示在該密集治療之癌症群(平均4.5線之先前全身性療法)中所希望的早期反應跡象。在具有中等或高FR α 表現量之患者小組中，確定之ORR為63%且中值PFS(無進展存活期)係8.6個月。該等資料證實，在擴展組中招錄具有中等/高FR α 表現量的總計35位患者可用於在耐鉑類藥物性疾病情況下進一步評價該組合。

【0235】應理解，**實施方式**部分而非**發明內容**及**摘要**部分意圖用於解釋申請專利範圍。**發明內容**及**摘要**部分陳述一或多個但非全部本發明人所預期的本發明之例示性實施例，且因此不打算以任何方式限制本發明及所附申請專利範圍。

* * *

【0236】以上已藉助於說明本發明指定功能之實施方案及其關係的

功能結構單元描述本發明。為便於說明，該等功能結構單元之邊界在本文中係任意指定的。可指定替代邊界，只要能適當執行指定功能及其關係即可。

【0237】特定實施例之前文描述將充分地揭露本發明之一般特性，以使得其他人藉由應用此項技術中之知識，在無過度實驗且不背離本發明之一般概念的情況下，可容易地針對各種應用對此等特定實施例進行修改及/或改變。因此，基於本文所呈現之教示及指導內容，此類改變及修改意圖在所揭示實施例之含義及等效內容範圍內。應瞭解，本文之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，由此本說明書之術語或措辭應由熟習此項技術者根據教示及指導進行解釋。

【0238】本發明之寬度及範圍不應受上述任何例示性實施例限制，而應當僅根據以下申請專利範圍及其等效內容界定。

【序列表】

<110> 美商伊繆諾金公司(IMMUNOGEN, INC.)
美商默沙東藥廠(MERCK SHARP & DOHME CORP.)

<120> 抗FOLR1免疫偶聯物與抗PD-1抗體之組合

<130> TW 111134010

<140>
<141>

<150> US 62/506,940
<151> 2017-05-16

<150> US 62/560,462
<151> 2017-05-16

<150> US 62/647,008
<151> 2018-03-23

<160> 29

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 257
<212> PRT
<213> 智人

<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> 智人

<400> 2	
atggctcagc ggatgacaac acagctgctg ctcccttctag tgtgggtggc tgtagtaggg	60
gaggctcaga caaggattgc atgggccagg actgagcttc tcaatgtctg catgaacgcc	120
aagcaccaca aggaaaagcc agggcccgag gacaagttgc atgagcagtg tcgacctgg	180
aggaagaatg cctgctgttc taccaacacc agccaggaag cccataagga tgtttcctac	240
ctatatagat tcaactggaa ccaactgtgga gagatggcac ctgcctgcaa acggcatttc	300
atccaggaca cctgcctcta cgagtgtctc cccaacttgg ggccctggat ccagcaggtg	360
gatcagagct ggcgcaaaga gcgggtactg aacgtgcccc tgtgcaaaga ggactgtgag	420
caatgggtggg aagattgtcg cacctcctac acctgcaaga gcaactggca caagggttgg	480
aactggactt cagggtttaa caagtgcgca gtgggagctg cctgccaacc tttccatttc	540
tacttcccca caccactgt tctgtgcaat gaaatctgga ctcactccta caaggtcagc	600
aactacagcc gagggagtgg ccgctgcata cagatgtggt tcgaccagc ccagggcaac	660
cccaatgagg aggtggcgag gttctatgct gcagccatga gtggggctgg gccctgggca	720
gcctggcctt tctgcttag cctggcccta atgctgctgt ggctgctcag c	771

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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

202440170

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> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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

$$\begin{array}{ll} \langle 210 \rangle & 6 \\ \langle 211 \rangle & 15 \end{array}$$

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<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> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 7
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 8
Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 9
Gly Tyr Phe Met Asn
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<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> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 11
Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe
1 5 10

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 12
Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 13
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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
435 440 445

<210> 14
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<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> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<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> 288

<212> PRT

<213> 智人

<400> 17

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
 20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
 35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
 50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
 85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
 100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val

130					135					140					
Thr	Glu	Arg	Arg	Ala	Glu	Val	Pro	Thr	Ala	His	Pro	Ser	Pro	Ser	Pro
145					150					155					160
Arg	Pro	Ala	Gly	Gln	Phe	Gln	Thr	Leu	Val	Val	Gly	Val	Val	Gly	Gly
				165					170					175	
Leu	Leu	Gly	Ser	Leu	Val	Leu	Leu	Val	Trp	Val	Leu	Ala	Val	Ile	Cys
			180					185					190		
Ser	Arg	Ala	Ala	Arg	Gly	Thr	Ile	Gly	Ala	Arg	Arg	Thr	Gly	Gln	Pro
		195					200					205			
Leu	Lys	Glu	Asp	Pro	Ser	Ala	Val	Pro	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Tyr	Gly
	210						215					220			
Glu	Leu	Asp	Phe	Gln	Trp	Arg	Glu	Lys	Thr	Pro	Glu	Pro	Pro	Val	Pro
225					230						235				240
Cys	Val	Pro	Glu	Gln	Thr	Glu	Tyr	Ala	Thr	Ile	Val	Phe	Pro	Ser	Gly
				245						250				255	
Met	Gly	Thr	Ser	Ser	Pro	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ala	Asp	Gly	Pro	Arg
			260						265				270		
Ser	Ala	Gln	Pro	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Gly	His	Cys	Ser	Trp	Pro	Leu
		275					280					285			
<210> 18															
<211> 20															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 18															
Met	Gln	Ile	Pro	Gln	Ala	Pro	Trp	Pro	Val	Val	Trp	Ala	Val	Leu	Gln
1				5					10					15	
Leu Gly Trp Arg															

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 19
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Phe Met Asn
1 5 10

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 20
Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 21
Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 22

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 23

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 24

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 25

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 26

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 27

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 27

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 28
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 28
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 29
<211> 218
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 29

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與抗PD-1抗體或其抗原結合片段併用以治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者的藥物，其中：

該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含類美登素(maytansinoid)及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:9之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1序列、SEQ ID NO:10之VH CDR2序列及SEQ ID NO:12之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:6之輕鏈可變區(VL) CDR1序列、SEQ ID NO:7之VL CDR2序列及SEQ ID NO:8之VL CDR3序列；且其中

該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。

【請求項2】

如申請專利範圍第1項之用途，其中該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:3之序列的VH及含SEQ ID NO:5之序列的VL。

【請求項3】

如申請專利範圍第2項之用途，其中該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【請求項4】

如申請專利範圍第1項至第3項中任一項之用途，其中該類美登素係DM4。

【請求項5】

如申請專利範圍第1項至第3項中任一項之用途，其中類美登素係藉由磺基-SPDB連接子連接至該抗體或其抗原結合片段。

【請求項6】

一種結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與抗PD-1抗體或其抗原結合片段併用以用於治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者的藥物，其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含類美登素及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)以PTA-10772保藏的質體所編碼之重鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的重鏈，及(ii)含與ATCC以PTA-10774保藏的質體所編碼之輕鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的輕鏈；且

其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。

【請求項7】

如申請專利範圍第6項之用途，其中該類美登素係DM4，且其中該DM4係藉由磺基-SPDB連接至該抗體。

【請求項8】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該免疫偶聯物包含1-10個類美登素分子、2-5個類美登素分子或3-4個類美登素分子。

【請求項9】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該免疫偶聯物具有以下化學結構：

段係派姆單抗(pembrolizumab)。

【請求項15】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係每3週投予一次。

【請求項16】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg劑量投予。

【請求項17】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症係卵巢癌。

【請求項18】

如申請專利範圍第17項之用途，其中該卵巢癌係上皮性卵巢癌。

【請求項19】

如申請專利範圍第17項之用途，其中該卵巢癌係耐鉑類藥物、復發性或難治性卵巢癌。

【請求項20】

如申請專利範圍第17項之用途，其中該投予使CA125減少。

【請求項21】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該腹膜癌係原發性腹膜癌。

【請求項22】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症表現FOLR1蛋白。

【請求項23】

如申請專利範圍第22項之用途，其中該FOLR1蛋白之表現係在自該患者獲得之腫瘤樣品中藉由免疫組織化學分析(IHC)量測。

【請求項24】

如申請專利範圍第23項之用途，其中藉由該IHC量測到至少1分不均勻、至少1分均勻、至少2分不均勻、至少2分均勻或至少3分不均勻之染色分數。

【請求項25】

如申請專利範圍第23項之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項26】

如申請專利範圍第23項之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%之細胞的IHC分數為至少3分。

【請求項27】

如申請專利範圍第23項之用途，其中確定該患者呈FR α 陽性。

【請求項28】

如申請專利範圍第27項之用途，其中FR α 陽性包含至少50%的腫瘤細胞具有在小於或等於10倍顯微鏡物鏡下可見之FOLR1膜染色。

【請求項29】

如申請專利範圍第23項之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項30】

如申請專利範圍第29項之用途，其中該樣品中至少25%至不超過

49%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項31】

如申請專利範圍第29項之用途，其中該樣品中至少50%至不超過74%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項32】

如申請專利範圍第29項之用途，其中該樣品中至少75%至100%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項33】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症表現PD-L1。

【請求項34】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該患者具有至少一個滿足根據RECIST 1.1的可量測疾病之定義的病變。

【請求項35】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以獨立醫藥組成物依序投予。

【請求項36】

如申請專利範圍第35項之用途，其中該免疫偶聯物係在該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前投予。

【請求項37】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該免疫偶聯物係經靜脈內或經腹膜內投予。

【請求項38】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體

或其抗原結合片段係經靜脈內投予。

【請求項39】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中投予係第一線療法。

【請求項40】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中投予係第二線療法。

【請求項41】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該投予係第三線或第三線之後之療法。

【請求項42】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該患者預先用鉑類化合物、紫杉烷、貝伐單抗(bevacizumab)、PARP抑制劑或其組合治療。

【請求項43】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症係原發性鉑類藥物難治性癌症。

【請求項44】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症係耐鉑類藥物性癌症。

【請求項45】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症係鉑類藥物敏感性癌症。

【請求項46】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該癌症係轉移性或晚期癌症。

【請求項47】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中投予該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處大於僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處。

【請求項48】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中投予該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性不超過僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性。

【請求項49】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，進一步包括向該患者投予類固醇。

【請求項50】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前投予。

【請求項51】

如申請專利範圍第50項之用途，其中該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約30分鐘投予。

【請求項52】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該類固醇係皮質類固醇。

【請求項53】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該類固醇係地塞米松(dexamethasone)。

【請求項54】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該類固醇係經口、經靜脈內或其組合投予。

【請求項55】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該類固醇係以滴眼液形式投予。

【請求項56】

如申請專利範圍第49項之用途，其中該滴眼液係潤滑用滴眼液。

【請求項57】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，進一步包括向該患者投予對乙醯胺基酚、苯海拉明(diphenhydramine)或其組合。

【請求項58】

一種6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與200 mg派姆單抗併用以治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者的藥物，

其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及(ii)含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【請求項59】

一種6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與200 mg派姆單抗併用以治療患有卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌之患者的藥物，

其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)

【請求項64】

如申請專利範圍第58或59項之用途，其中該免疫偶聯物及該派姆單抗係經靜脈內投予，且該免疫偶聯物係在該派姆單抗之前投予。

【請求項65】

如申請專利範圍第58或59項之用途，其中在投予該免疫偶聯物之前投予類固醇。

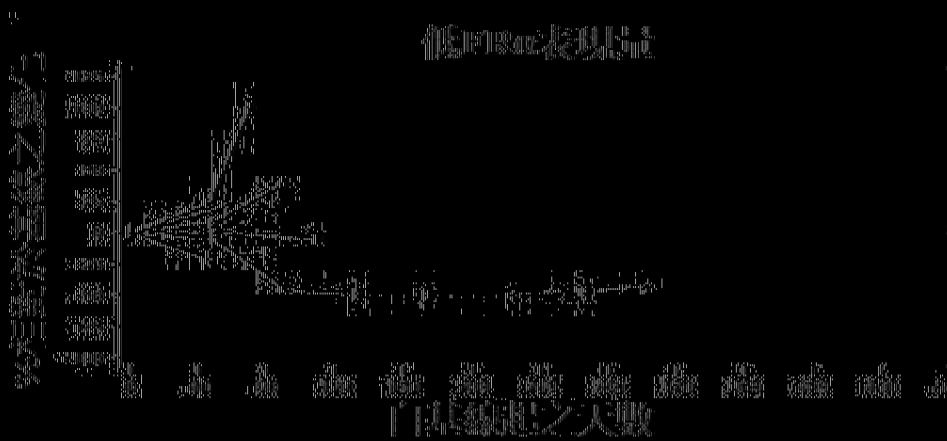
【請求項66】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該患者在該卵巢癌、該腹膜癌或該輸卵管癌上具有中等或高FR α 表現量。

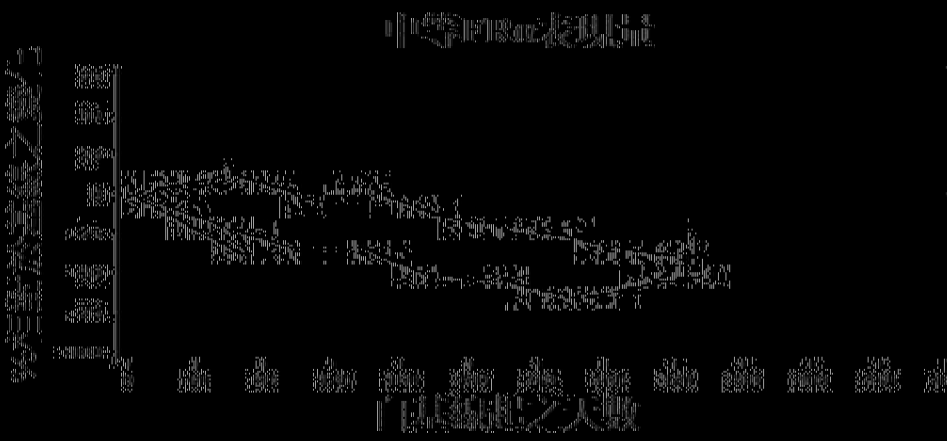
【請求項67】

如申請專利範圍第1-3、6及7項中任一項之用途，其中該患者呈現FOLR1陽性狀態。

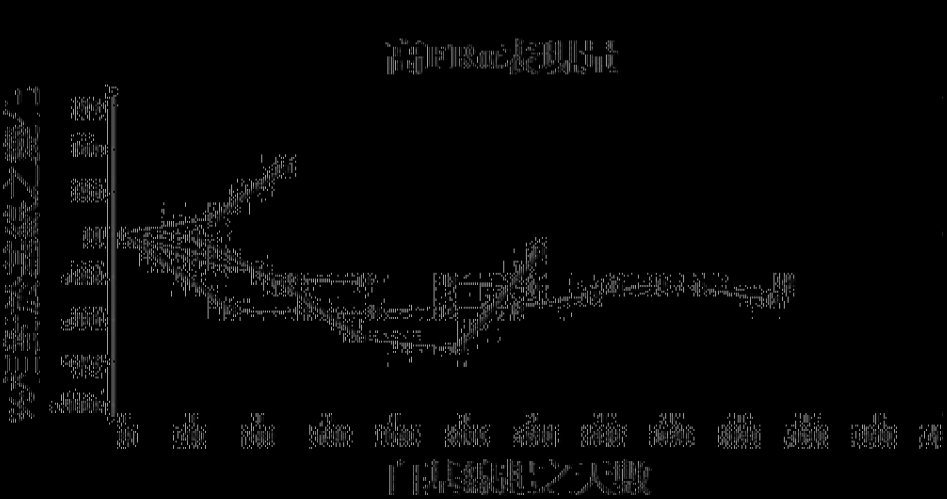
|(發明圖式)|



|[同 1A]|



|[同 1B]|



|[同 1C]|

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與抗PD-1抗體或其抗原結合片段併用以治療患有子宮內膜癌之患者的醫藥品，其中：

該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含類美登素(maytansinoid)及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:9之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1序列、SEQ ID NO:10之VH CDR2序列及SEQ ID NO:12之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:6之輕鏈可變區(VL) CDR1序列、SEQ ID NO:7之VL CDR2序列及SEQ ID NO:8之VL CDR3序列；且其中

該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:3之序列的VH及含SEQ ID NO:5之序列的VL。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該抗FOLR1抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該類美登素係DM4。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之用途，其中類美登素係藉由磺基-SPDB連

接子連接至該抗體或其抗原結合片段。

【請求項6】

一種結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與抗PD-1抗體或其抗原結合片段併用以用於治療患有子宮內膜癌之患者的醫藥品，其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含類美登素及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)以PTA-10772寄存的質體所編碼之重鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的重鏈，及(ii)含與ATCC以PTA-10774寄存的質體所編碼之輕鏈胺基酸序列相同之胺基酸序列的輕鏈；且

其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列。

【請求項7】

如請求項6之用途，其中該類美登素係DM4，且其中該DM4係藉由磺基-SPDB連接至該抗體。

【請求項8】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該免疫偶聯物包含1-10個類美登素分子、2-5個類美登素分子或3-4個類美登素分子。

【請求項9】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該免疫偶聯物具有以下化學結構：

抗(pembrolizumab)。

【請求項15】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係每3週投予一次。

【請求項16】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg劑量投予。

【請求項17】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該子宮內膜癌係漿液性子宮內膜癌。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該子宮內膜癌係子宮內膜樣子宮內膜癌。

【請求項19】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該治療使CA125減少。

【請求項20】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該子宮內膜癌係原發性子宮內膜癌。

【請求項21】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該子宮內膜癌表現FOLR1蛋白。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該FOLR1蛋白之表現係在自該患者獲得之腫瘤樣品中藉由免疫組織化學分析(IHC)量測。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中藉由該IHC量測到至少1分不均勻、至少1分均勻、至少2分不均勻、至少2分均勻或至少3分不均勻之染色分數。

【請求項24】

如請求項22之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項25】

如請求項22之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%之細胞的IHC分數為至少3分。

【請求項26】

如請求項22之用途，其中確定該患者呈FR α 陽性。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中FR α 陽性包含至少50%的腫瘤細胞具有在小於或等於10倍顯微鏡物鏡下可見之FOLR1膜染色。

【請求項28】

如請求項22之用途，其中自該患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該樣品中至少25%至不超過49%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該樣品中至少50%至不超過74%之細胞的IHC分數為至少2分。

【請求項31】

如請求項28之用途，其中該樣品中至少75%至100%之細胞的IHC分

數為至少2分。

【請求項32】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該癌症表現PD-L1。

【請求項33】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該患者具有至少一個滿足根據RECIST 1.1的可量測疾病之定義的病變。

【請求項34】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以獨立醫藥組成物依序投予。

【請求項35】

如請求項34之用途，其中該免疫偶聯物係在該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前投予。

【請求項36】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該免疫偶聯物係經靜脈內或經腹膜內投予。

【請求項37】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係經靜脈內投予。

【請求項38】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該治療係第一線療法。

【請求項39】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該治療係第二線療法。

【請求項40】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該治療係第三線或第三線

之後之療法。

【請求項41】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該患者預先用鉑類化合物、紫杉烷、貝伐單抗(bevacizumab)、PARP抑制劑或其組合治療。

【請求項42】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中該癌症係復發性的。

【請求項43】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中投予該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處大於僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之治療益處。

【請求項44】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，其中投予該免疫偶聯物及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性不超過僅投予該免疫偶聯物或僅投予該抗PD-1抗體或其抗原結合片段產生之毒性。

【請求項45】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，進一步包括向該患者投予類固醇。

【請求項46】

如請求項45之用途，其中該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前投予。

【請求項47】

如請求項46之用途，其中該類固醇係在投予該免疫偶聯物之前約30分鐘投予。

【請求項48】

如請求項45之用途，其中該類固醇係皮質類固醇。

【請求項49】

如請求項45之用途，其中該類固醇係地塞米松(dexamethasone)。

【請求項50】

如請求項45之用途，其中該類固醇係經口、經靜脈內或其組合投予。

【請求項51】

如請求項45之用途，其中該類固醇係以滴眼液形式投予。

【請求項52】

如請求項45之用途，其中該滴眼液係潤滑用滴眼液。

【請求項53】

如請求項1-3、6及7中任一項之用途，進一步包括向該患者投予對乙醯胺基酚、苯海拉明(diphenhydramine)或其組合。

【請求項54】

一種6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與200 mg派姆單抗併用以治療患有子宮內膜癌之患者的醫藥品，

其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含SEQ ID NO:13之序列的重鏈及(ii)含SEQ ID NO:15之序列的輕鏈。

【請求項55】

一種6 mg/AIBW kg結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與200 mg派姆單抗併用以治療患有子宮內膜癌之患者的醫藥品，

其中該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含抗體藉由磺基-SPDB連接子連接至類美登素DM4，其中該抗體包括(i)含與美國菌種保存中心(ATCC)

如請求項54或55之用途，其中該免疫偶聯物及該派姆單抗係經靜脈內投予，且該免疫偶聯物係在該派姆單抗之前投予。

【請求項61】

如請求項54或55之用途，其中在投予該免疫偶聯物之前投予類固醇。

【請求項62】

如請求項1-3、6、7、54及55中任一項之用途，其中該患者在該子宮內膜癌上具有中等或高FR α 表現量。

【請求項63】

如請求項1-3、6、7、54及55中任一項之用途，其中該患者呈現FOLR1陽性狀態。

【請求項64】

一種結合至FOLR1之免疫偶聯物的用途，其係用於製備與抗PD-1抗體或其抗原結合片段併用以治療患有子宮內膜癌之患者的醫藥品，其中：

該結合至FOLR1之免疫偶聯物包含類美登素(maytansinoid)及抗FOLR1抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:9之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1序列、SEQ ID NO:10之VH CDR2序列及SEQ ID NO:12之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:6之輕鏈可變區(VL) CDR1序列、SEQ ID NO:7之VL CDR2序列及SEQ ID NO:8之VL CDR3序列；且其中

該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:20之VH CDR1序列、SEQ ID NO:21之VH CDR2序列及SEQ ID NO:22之VH CDR3序列，以及SEQ ID NO:23之VL CDR1序列、SEQ ID NO:24之VL CDR2序列及SEQ ID NO:25之VL CDR3序列，

該子宮內膜癌係漿液性子宮內膜癌，
該子宮內膜癌表現FOLR1蛋白，
該FOLR1蛋白之表現係在自該患者獲得之腫瘤樣品中藉由免疫組
織化學分析(IHC)量測，且
自該患者獲得的樣品中有至少25%之細胞的IHC分數為至少2分。