

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【公開番号】特開2012-6928(P2012-6928A)

【公開日】平成24年1月12日(2012.1.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-002

【出願番号】特願2011-148625(P2011-148625)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/537	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	33/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/12	(2006.01)
C 07 D	498/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/537	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/00	

A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 33/04
A 6 1 P 33/12
C 0 7 D 498/18 3 1 1
C 0 7 D 498/18 C S P
A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 39/395 L

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月18日(2013.3.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非開裂リンカーを介して細胞結合物質に連結した少なくとも1つのメイタンシノイドを有する細胞結合物質メイタンシノイド複合体であって、該細胞結合物質は、完全なヒトの抗体、完全なヒトの単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する完全なヒトの抗体フラグメント、表面再修飾した抗体、表面再修飾した単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した抗体フラグメント、ヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、または標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体フラグメントである、前記複合体。

【請求項2】

以下の式：

トラスツツマブ - S M C C - メイタンシノイド

を有する、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項3】

メイタンシノイドがD M 1またはD M 4である、請求項2に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項4】

以下の式：

h u C 2 4 2 - S M C C - メイタンシノイド

を有する、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項5】

メイタンシノイドがD M 1またはD M 4である、請求項4に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項6】

選択された細胞集団を標的としてメイタンシノイドを向かわせるためのin vitroの方法であって、当該方法は選択された細胞集団を含有すると推測される細胞集団または組織を、細胞結合物質メイタンシノイド複合体と接触させることを包含し、ここで1つまたはそれより多くのメイタンシノイドは、非開裂リンカーを介して細胞結合物質に共有結合で連結され、そして当該細胞結合物質が選択された細胞集団の細胞に結合する、

ここで、当該細胞結合物質は、完全なヒトの抗体、完全なヒトの単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する完全なヒトの抗体フラグメント、表面再修飾した抗体、表面再修飾した

単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した抗体フラグメント、ヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、または標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体フラグメントである、前記方法。

【請求項 7】

細胞を排除する *in vitro* の方法であって、当該方法は細胞を、細胞結合物質メイタンシノイド複合体と接触させることを包含し、ここで、1つまたはそれより多くのメイタンシノイドは非開裂リンカーを介して細胞結合物質に共有結合で連結され、そして当該細胞結合物質が細胞に結合する。

ここで、当該細胞結合物質は、完全なヒトの抗体、完全なヒトの単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する完全なヒトの抗体フラグメント、表面再修飾した抗体、表面再修飾した単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した抗体フラグメント、ヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、または標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体フラグメントである、前記方法。

【請求項 8】

自己由来骨髄細胞を同一患者への移植前に、罹患した細胞もしくは腫瘍細胞を排除する目的で処理する；骨髄細胞を移植前に、コンピテントT細胞を排除し、そして移植片対宿主病（GVHD）を予防する目的で処理する；標的抗原を発現しない所望のバリアント以外のすべての細胞を排除する目的で細胞培養物を処理する；または所望でない抗原を発現するバリアントの細胞を排除する目的で細胞培養物を処理する；ための *in vitro* で使用する方法であって、当該方法は細胞結合物質メイタンシノイド複合体の有効量で細胞を処理することを包含し、ここで1つまたはそれより多くのメイタンシノイドは、非開裂リンカーを介して細胞結合物質に共有結合で連結され、そして当該細胞結合物質が排除すべき細胞に結合する。

ここで、当該細胞結合物質は、完全なヒトの抗体、完全なヒトの単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する完全なヒトの抗体フラグメント、表面再修飾した抗体、表面再修飾した単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した抗体フラグメント、ヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、または標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体フラグメントである、前記方法。

【請求項 9】

細胞結合物質がトラスツツマブ抗体である、請求項6または請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

細胞結合物質が、表面再修飾したC242抗体である、請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

細胞結合物質が、抗PSMA抗体、抗CanAg抗体、抗CD19抗体、抗CD33抗体、抗CALLA抗体、抗EGFR抗体、抗CD56抗体、抗IGF-IR抗体、または抗Her2抗体である、請求項6または請求項7に記載の方法。

【請求項 12】

細胞結合物質が、表面再修飾した抗体であるMy9-6、KS77、またはN901である、請求項6または請求項7に記載の方法。

【請求項 13】

細胞結合物質が、トラスツツマブ抗体、B4抗体、またはhuC242抗体である、請求項6または請求項7に記載の方法。

【請求項 14】

細胞結合物質がhuC242抗体である、請求項6または請求項7に記載の方法。

【請求項 15】

非開裂リンカーが、酸に誘発される開裂、光に誘発される開裂、ペプチダーゼに誘発される開裂、エステラーゼに誘発される開裂、およびジスルフィド結合の開裂に対して実質的に耐性がある、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

非開裂リンカーが、イオウ原子を有していない、請求項6ないし14のいずれか1項に

記載の方法。

【請求項 17】

リンカーがジカルボン酸を基本とする部分から誘導される、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

リンカーが $\text{---X}_1\text{---Y}_n\text{---Z}_m\text{---COOH}$ を有しており、式中 X は、2から20の炭素原子を持つ直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基であり、 Y は3から10の炭素原子を持つシクロアルキル基またはシクロアルケニル基であり、 Z は6から10の炭素原子を持つ置換されたもしくは置換されていない芳香族の基、またはヘテロ原子がN、OもしくはSより選択される置換されたもしくは置換されていない複素環式の基であり、そして l 、 m および n は各々0または1であるが、ただしそれらすべてが同時に0ではない、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

$\text{---X}_1\text{---Y}_n\text{---Z}_m\text{---COOH}$ が、アジピン酸、グルタル酸、ピメリン酸、ヘキセン-1,6-二酸、ペンテン-1,5-二酸、シクロヘキサン-二酸、またはシクロヘキセン-二酸である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

非開裂リンカーがイオウ原子を有する、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 21】

非開裂リンカーがマレイミドを基本とする部分から誘導される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

非開裂リンカーが、N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(SMCC)、N-スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシ-(6-アミドカブロエート)(LC-SMCC)、-マレイミドウンデカン酸N-スクシンイミジルエステル(KMUA)、-マレイミド酪酸N-スクシンイミジルエステル(GMBS)、-マレイミドカブロン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(EMCS)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、N-(-マレイミドアセトキシ)-スクシンイミドエステル(AMAS)、スクシンイミジル-6-(-マレイミドプロピオンアミド)ヘキサノエート(SMPH)、N-スクシンイミジル4-(p-マレイミドフェニル)-ブチレート(SMPB)、およびN-(p-マレイミドフェニル)イソシアネート(PMPI)から成る群より選択される、マレイミドを基本とする部分から誘導される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

非開裂リンカーがSMCCから誘導される、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

非開裂リンカーがハロアセチルを基本とする部分から誘導される、請求項20に記載の方法。

【請求項 25】

非開裂リンカーが、N-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノベンゾエート(SIAB)、N-スクシンイミジルヨードアセテート(SIA)、N-スクシンイミジルプロモアセテート(SBA)、およびN-スクシンイミジル3-(プロモアセトアミド)プロピオネート(SBAP)から成る群より選択される、ハロアセチルを基本とする部分から誘導される、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

非開裂リンカーがSIABから誘導される、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

リンカーが、少なくとも1つのメイタンシノイドのC-3ヒドロキシル、C-14ヒド

ロキシメチル、C-15ヒドロキシルまたはC-20デスマチルの基のいずれか1つにある、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

少なくとも1つのメイタンシノイドが、メイタンシノールのN-メチル-アラニンを含有するエステルである、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

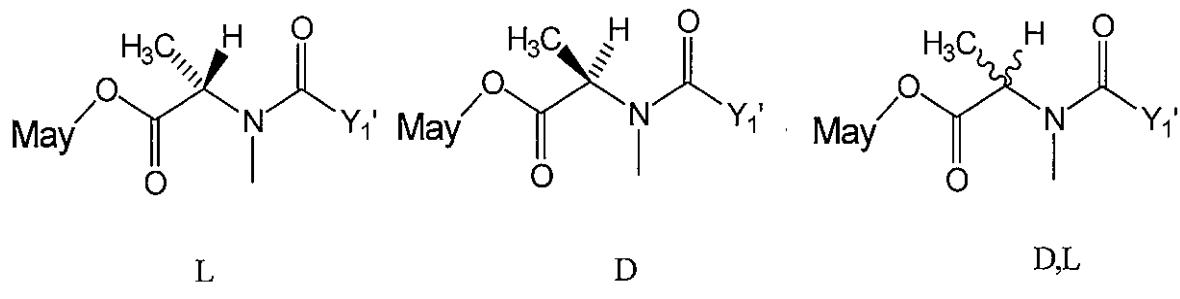
【請求項29】

少なくとも1つのメイタンシノイドが、メイタンシノールのN-メチル-システィンを含有するエステルである、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

少なくとも1つのメイタンシノイドが、式(I I'-L)、(I I'-D)または(I I'-D,L)：

【化1】



(II')

[式中：

Y_1' は

【化2】

$(CR_1R_8)_k(CR_9=CR_{10})_p(C=C)_qA_0(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_s(C=C)_tB_l(CR_3R_4)_hCR_1R_2S-$

を表し、

式中：

R_1 ないし R_{12} は各々独立して、1から10の炭素原子を有する直鎖のアルキルもしくはアルケニル、3から10の炭素原子を有する分枝鎖もしくは環式のアルキルもしくはアルケニル、フェニル、置換されたフェニル、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルであり、そして加えて R_2 から R_{12} はHであることができる；

A、B、およびDは各々独立して、3から10の炭素原子を有する環式アルキルもしくは環式アルケニル、シンプルなアリールもしくは置換されたアリール、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルである；

1、m、n、o、p、q、r、s、t、およびuは各々独立して、0または1から5の整数である、ただし1、m、n、o、p、q、r、s、t、およびuの少なくとも2つが双方ともゼロではない；そして

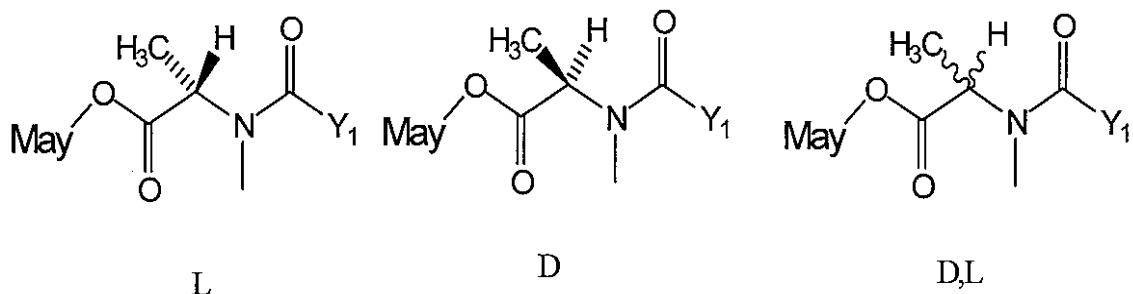
MayはC-3ヒドロキシル、C-14ヒドロキシメチル、C-15ヒドロキシルまたはC-20デスマチルに側鎖を持つメイタンシノイドを表す]

により表される、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

少なくとも1つのメイタンシノイドが、式(I I-L)、(I I-D)、または(I I-D,L)：

【化3】



(II)

[式中：

Y₁ は

【化4】

 $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$

を表し、式中：

R₁ ないし R₈ は各々独立して、1から10の炭素原子を有する直鎖のアルキルもしくはアルケニル、3から10の炭素原子を有する分枝鎖もしくは環式のアルキルもしくはアルケニル、フェニル、置換されたフェニル、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルであり、そして加えて R₂ から R₈ は H であることができる；

l、m、および n は各々独立して、1から5の整数であり、そして加えて n はゼロであることができる；そして

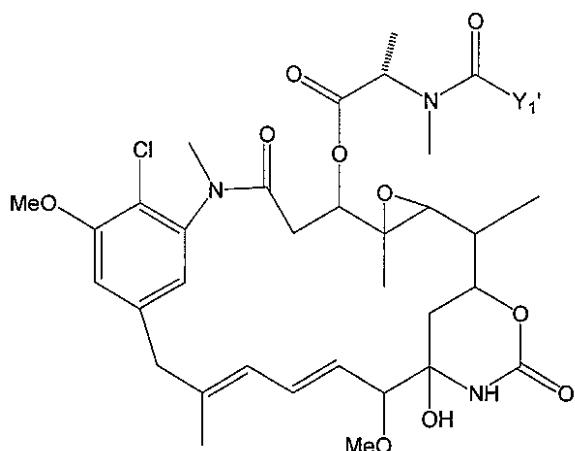
May は C - 3 ヒドロキシル、C - 14 ヒドロキシメチル、C - 15 ヒドロキシルまたは C - 20 デスマチルに側鎖を持つメイタンシノイドを表す]

により表される、請求項 6 ないし 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

少なくとも 1 つのメイタンシノイドが式 4_{1'} ：

【化5】

4_{1'}

[式中：

Y_{1'} は

【化6】

 $(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$

を表し、

式中：

R_1 ないし $R_{1,2}$ は各々独立して、1から10の炭素原子を有する直鎖のアルキルもしくはアルケニル、3から10の炭素原子を有する分枝鎖もしくは環式のアルキルもしくはアルケニル、フェニル、置換されたフェニル、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルであり、そして加えて R_2 から $R_{1,2}$ はHであることができる；

A、B、およびDは各々独立して、3から10の炭素原子を有する環式アルキルもしくは環式アルケニル、シンプルなアリールもしくは置換されたアリール、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルである；そして

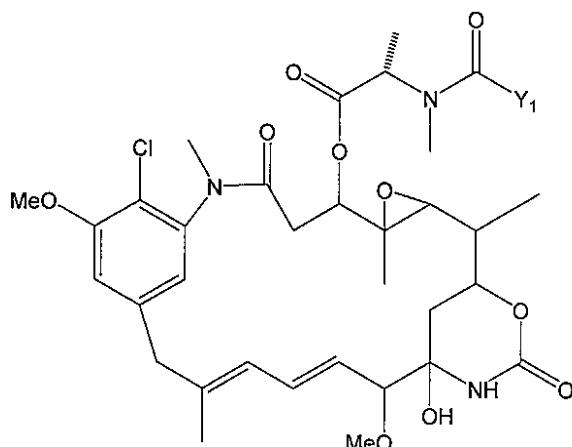
1、m、n、o、p、q、r、s、t、およびuは各々独立して、0または1から5の整数である、ただし1、m、n、o、p、q、r、s、t、およびuの少なくとも2つが双方ともゼロではない】

により表わされる、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

少なくとも1つのメイタンシノイドが式4₁：

【化7】

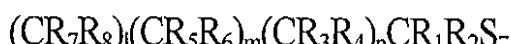


4₁

【式中：

Y_1 は

【化8】



を表し、式中：

R_1 ないし R_8 は各々独立して、1から10の炭素原子を有する直鎖のアルキルもしくはアルケニル、3から10の炭素原子を有する分枝鎖もしくは環式のアルキルまたはアルケニル、フェニル、置換されたフェニル、または複素環式芳香族もしくはヘテロシクロアルキルのラジカルであり、そして加えて R_2 から R_8 はHであることができる；そして

1、m、およびnは各々独立して、1から5の整数であり、そして加えてnはゼロであることができる】

により表される、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項34】

R_1 がメチルであり R_2 がHである、または R_1 および R_2 がメチルである、請求項30ないし33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が各々Hであり、1およびmが各々1であり、そしてnが0である；または R_1 および R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が各々Hであり、1およびmが1であり、そしてnが0で

ある、請求項 3 0 ないし 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

少なくとも 1 つのメイタンシノイドが、 $N^{2'} -$ デアセチル - $N^{2''} -$ (3 - メルカブト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシン (DM 1) である、請求項 6 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

少なくとも 1 つのメイタンシノイドが、 $N^{2'} -$ デアセチル - $N^{2''} -$ (4 - メルカブト - 1 - オキソペンチル) - メイタンシン (DM 3) である、請求項 6 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

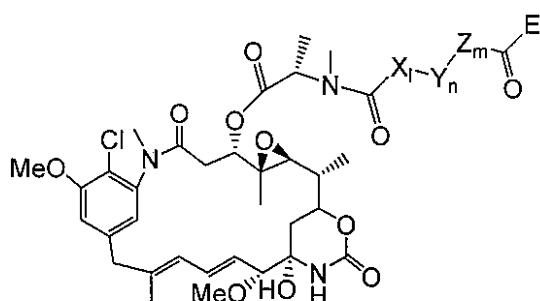
【請求項 3 8】

少なくとも 1 つのメイタンシノイドが、 $N^{2'} -$ デアセチル - $N^{2''} -$ (4 - メチル - 4 - メルカブト - 1 - オキソペンチル) - メイタンシン (DM 4) である、請求項 6 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

メイタンシノイドが、イオウを含有しない架橋物質で修飾され、式 5 の化合物：

【化 9】



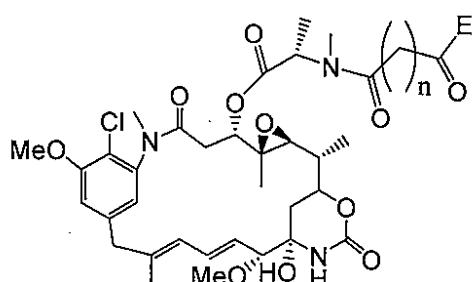
5

[式中 X は、2 から 20 の炭素原子を持つ直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基であり、Y は 3 から 10 の炭素原子を持つシクロアルキル基またはシクロアルケニル基であり、Z は 6 から 10 の炭素原子を持つ置換されたもしくは置換されていない芳香族の基、またはヘテロ原子が N、O もしくは S より選択される置換されたもしくは置換されていない複素環式の基であり、そして 1、m および n は各々 0 または 1 であるが、ただしそれらすべてが同時に 0 ではない、そして E は細胞結合物質である] を与える、請求項 6 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

メイタンシノイドが、イオウを含有しない架橋物質で修飾され、式 6 の化合物：

【化 1 0】



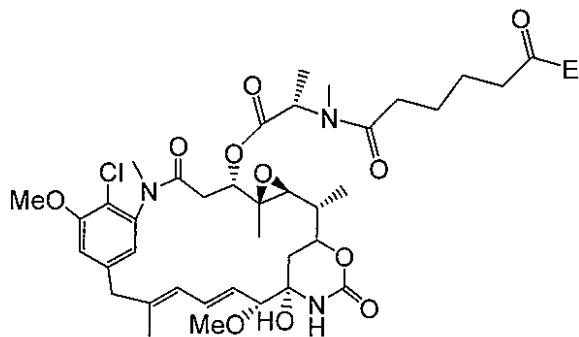
6

[式中、n は 3 から 24 の整数を表し、そして E は細胞結合物質である] を与える、請求項 6 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

メイタンシノイドが、イオウを含有しない架橋物質で修飾され、式 7 の化合物：

【化11】



7

[式中、Eは細胞結合物質である]

を与える、請求項6ないし14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

細胞結合物質が、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した(resurfaced)抗体、表面再修飾した単鎖抗体、または表面再修飾した抗体フラグメントである、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

細胞結合物質が、標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、またはヒト化抗体フラグメントである、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項44】

細胞結合物質が、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾したモノクローナル抗体、表面再修飾した単鎖モノクローナル抗体、または表面再修飾したモノクローナル抗体フラグメントである、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項45】

細胞結合物質が、標的細胞に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化単鎖モノクローナル抗体、またはヒト化モノクローナル抗体フラグメントである、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

非開裂リンカーを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体が、開裂可能なリンカーを介して細胞結合物質に連結した少なくとも1つのメイタンシノイドを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体より毒性が低い、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

細胞結合物質メイタンシノイド複合体が、抗体単独の血漿クリアランスとほぼ等しい値を有する、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

非開裂リンカーを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の最大耐薬用量が、開裂可能なリンカーを介して細胞結合物質に連結した少なくとも1つのメイタンシノイドを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の値より大きい、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

非開裂リンカーを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の生物学的活性の持続性が、開裂可能なリンカーを介して細胞結合物質に連結した少なくとも1つのメイタンシノイドを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の値より大きい、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

非開裂リンカーを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の抗原陰性細胞に対する活性が、開裂可能なリンカーを介して細胞結合物質に連結した少なくとも1つのメイタ

ンシノイドを包含する細胞結合物質メイタンシノイド複合体の値より低い、請求項 6ないし 8のいずれか 1 項に記載の方法。。

【請求項 5 1】

細胞結合物質メイタンシノイド複合体が最小のバイスタンダー活性を示す、請求項 6ないし 8のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 2】

細胞結合物質が、腫瘍細胞；ウイルスに感染した細胞、微生物に感染した細胞、寄生体に感染した細胞、自己免疫細胞、移植片対宿主病における活性化細胞、骨髓細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、もしくはメラノサイト；CD33、CD19、CanAg、CALLA、もしくはHer-2 抗原を発現する細胞；またはインスリン増殖因子受容体、表皮増殖因子受容体、もしくは葉酸受容体を発現する細胞；に結合する、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 3】

細胞結合物質が、乳癌細胞、腎臓癌細胞、肺癌細胞、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、結腸直腸癌細胞、胃癌細胞、扁平上皮癌細胞、小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、膵臓癌細胞、精巣癌細胞、神経芽腫細胞、メラノーマ細胞、およびリンパ系器官の癌由来の細胞に結合する、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 4】

細胞結合物質が、標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体、キメラ抗体フラグメント、ドメイン抗体、またはドメイン抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 5】

細胞結合物質が、腫瘍細胞に特異的に結合する表面再修飾したモノクローナル抗体、表面再修飾した单鎖モノクローナル抗体、または表面再修飾したモノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 6】

細胞結合物質が、腫瘍細胞に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化单鎖モノクローナル抗体、またはヒト化モノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 7】

細胞結合物質が、結腸直腸癌細胞または乳癌細胞に特異的に結合する表面再修飾したモノクローナル抗体、表面再修飾した单鎖モノクローナル抗体、または表面再修飾したモノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 8】

細胞結合物質が、結腸直腸癌細胞または乳癌細胞に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化单鎖モノクローナル抗体、またはヒト化モノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

細胞結合物質が、乳癌細胞に特異的に結合する表面再修飾したモノクローナル抗体、表面再修飾した单鎖モノクローナル抗体、または表面再修飾したモノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

細胞結合物質が、乳癌細胞に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化单鎖モノクローナル抗体、またはヒト化モノクローナル抗体フラグメントである、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

細胞結合物質メイタンシノイド複合体であって、腫瘍、自己免疫疾患、移植片拒絶、移植片対宿主病、ウイルス感染、および寄生体感染から成る群より選択される病気の治療法に用いるための細胞結合物質メイタンシノイド複合体であって、ここで当該方法は細胞結合物質メイタンシノイド複合体の有効量を、治療を必要とする被験者に投与することを包

含し、そしてここで1つまたはそれより多くのメイタンシノイドは非開裂リンカーを介して細胞結合物質に共有結合で連結され、そして当該細胞結合物質は当該病気の罹患した細胞または感染した細胞に結合する。

該細胞結合物質は、完全なヒトの抗体、完全なヒトの単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する完全なヒトの抗体フラグメント、表面再修飾した抗体、表面再修飾した単鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する表面再修飾した抗体フラグメント、ヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体、または標的細胞に特異的に結合するヒト化抗体フラグメントである。

前記細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項62】

腫瘍が、肺、乳房、結腸、前立腺、腎臓、脾臓、卵巣、およびリンパ系器官の癌から成る群より選択される、請求項61に記載の複合体。

【請求項63】

自己免疫疾患が、全身性狼瘡、慢性関節リウマチ、および多発性硬化症から成る群より選択される、請求項61に記載の複合体。

【請求項64】

移植片拒絶が、腎移植拒絶、心移植拒絶、および骨髄移植拒絶から成る群より選択される、請求項61に記載の複合体。

【請求項65】

ウイルス感染が、CMV、HIV、AIDSから成る群より選択される、請求項61に記載の複合体。

【請求項66】

寄生体感染が、ランブル鞭毛虫症、アメーバ症、住血吸虫症から成る群より選択される、請求項61に記載の複合体。

【請求項67】

複合体が、請求項15ないし43のいずれか1項で定義したとおりである、請求項61ないし66のいずれか1項に記載の複合体。

【請求項68】

細胞結合物質が、請求項10および12ないし14のいずれか1項で定義したとおりである、請求項61に記載の複合体。

【請求項69】

複合体が、請求項15ないし41のいずれか1項で定義したとおりである、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項70】

細胞結合物質が、腫瘍細胞；ウイルスに感染した細胞、微生物に感染した細胞、寄生体に感染した細胞、自己免疫細胞、移植片対宿主病における活性化細胞、骨髄細胞、活性化T細胞、B細胞、もしくはメラノサイト；CD33、CD19、CanAg、CALLA、もしくはHer-2抗原を発現する細胞；またはインスリン増殖因子受容体、表皮増殖因子受容体、もしくは葉酸受容体を発現する細胞；に結合する、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項71】

細胞結合物質が、乳癌細胞、腎臓癌細胞、肺癌細胞、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、結腸直腸癌細胞、胃癌細胞、扁平上皮癌細胞、小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、脾臓癌細胞、精巣癌細胞、神経芽腫細胞、メラノーマ細胞、およびリンパ系器官の癌に由来する細胞、に結合する、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

細胞結合物質が、請求項10、14、42、43、55、56、57、58および60のいずれか1項で定義したとおりである、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項73】

細胞結合物質が、請求項46ないし51のいずれか1項で定義したとおりである、請求

項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項74】

細胞結合物質が、請求項12または13で定義したとおりである、請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項75】

メイタンシノイドがN^{2'}-デアセチル-N^{2'}- (3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1)、N^{2'}-デアセチル-N^{2'}- (4-メルカプト-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM3)、またはN^{2'}-デアセチル-N^{2'}- (4-メチル-4-メルカプト-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4)である、請求項74に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体。

【請求項76】

請求項1ないし72および73ないし75のいずれか1項に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体、及び担体を包含する組成物。

【請求項77】

請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体を製造する方法であって、当該方法は以下：

- (a) 細胞結合物質を提供する
- (b) 細胞結合物質を架橋物質で修飾する、そして
- (c) 修飾された細胞結合物質を、メイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドと複合体化させ、それにより細胞結合物質、およびメイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドの間に非開裂リンカーを提供して、複合体を生成するを包含する前記方法。

【請求項78】

請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体を製造する方法であって、当該方法は以下：

- (a) メイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドを提供する
- (b) メイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドを架橋物質で修飾し、それにより非開裂リンカーを形成する、そして
- (c) 修飾されたメイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドを、細胞結合物質と複合体化させ、それにより細胞結合物質、およびメイタンシノイドまたはチオールを含有するメイタンシノイドの間に非開裂リンカーを提供して、複合体を生成するを包含する前記方法。

【請求項79】

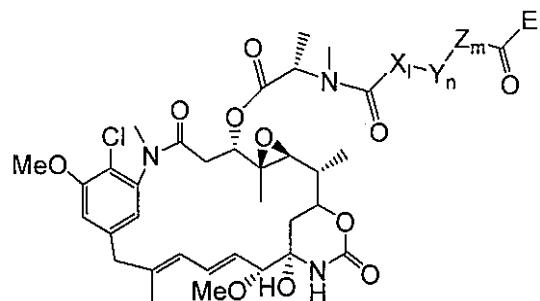
請求項1に記載の細胞結合物質メイタンシノイド複合体を製造する方法であって、当該方法は以下：

- (a) メイタンシノイドを提供する、
- (b) メイタンシノイドを、イオウを含有しない架橋物質で修飾して、メイタンシノイドエステルを得る、そして
- (c) メイタンシノイドエステルを細胞結合物質と複合体化させ、それにより細胞結合物質およびメイタンシノイド間に非開裂リンカーを提供して、複合体を生成するを包含する前記方法。

【請求項80】

式5：

【化12】

**5**

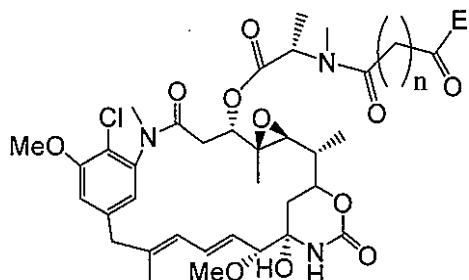
の化合物であって、

式中 X は、2 から 20 の炭素原子を持つ直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基であり、Y は 3 から 10 の炭素原子を持つシクロアルキル基またはシクロアルケニル基であり、Z は 6 から 10 の炭素原子を持つ置換されたもしくは置換されていない芳香族の基、またはヘテロ原子が N、O もしくは S より選択される置換されたもしくは置換されていない複素環式の基であり、そして 1、m および n は各々 0 または 1 であるが、ただしそれらすべてが同時に 0 ではない、そして E はカルボニル基と共に活性なエステル、例えば N - ヒドロキシスクシンイミジルエステルおよびスルホスクシンイミジルエステル、N - ヒドロキシフタルイミジルエステル、N - ヒドロキシスルホフタルイミジルエステル、オルト - ニトロフェニルエステル、パラ - ニトロフェニルエステル、2,4 - ジニトロフェニルエステル、3 - スルホニル - 4 - ニトロフェニルエステル、3 - カルボキシ - 4 - ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ならびにスルホニルテトラフルオロフェニルエステルを形成する、前記化合物。

【請求項 8 1】

式 6 :

【化13】

**6**

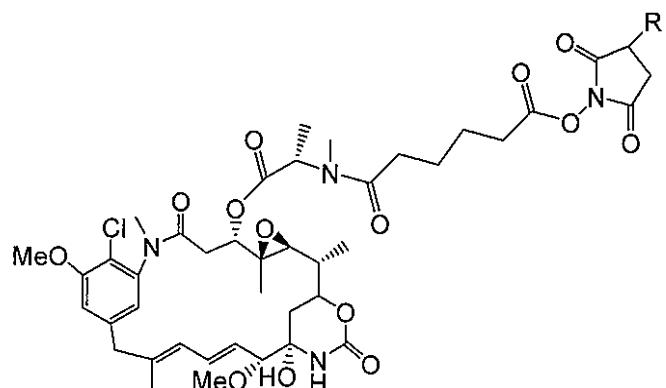
の化合物であって、

式中、n は 3 から 24 の整数を表し、そして E はカルボニル基と共に活性なエステル、例えば N - ヒドロキシスクシンイミジルエステルおよびスルホスクシンイミジルエステル、N - ヒドロキシフタルイミジルエステル、N - ヒドロキシスルホフタルイミジルエステル、オルト - ニトロフェニルエステル、パラ - ニトロフェニルエステル、2,4 - ジニトロフェニルエステル、3 - スルホニル - 4 - ニトロフェニルエステル、3 - カルボキシ - 4 - ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ならびにスルホニルテトラフルオロフェニルエステルを形成する、前記化合物。

【請求項 8 2】

式 7 の化合物：

【化14】



7

式中、RはHまたはSO₃⁻Na⁺である、前記化合物。

【請求項83】

活性なスクシンイミジルエステルまたはスルホスクシンイミジルエステル持つメイタンシノイドチオエーテル。

【請求項84】

メイタンシノイドチオエーテルが、チオールを含有するメイタンシノイドを架橋試薬で反応させることによって得られる、請求項83に記載のメイタンシノイドチオエーテル。

【請求項85】

チオールを含有するメイタンシノイドが、N²' - デアセチル - N²' - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシン(DM1)またはN²' - デアセチル - N²' - (4 - メチル - 4 - メルカプト - 1 - オキソペンチル) - メイタンシン(DM4)である、請求項84記載のメイタンシノイドチオエーテル。

【請求項86】

架橋試薬が、N - スクシンイミジル4 - (マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(SMCC)、N - スクシンイミジル - 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシ - (6 - アミドカプロエート)(LC-SMCC)、 - マレイミドウンデカン酸N - スクシンイミジルエステル(KMUA)、m - マレイミドベンゾイル - N - ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、N - (- マレイミドアセトキシ) - スクシンイミドエステル(AMAS)、スクシンイミジル - 6 - (- マレイミドプロピオンアミド)ヘキサノエート(SMPH)、N - スクシンイミジル - 4 - (ヨードアセチル) - アミノベンゾエート(SIAB)、N - スクシンイミジルヨードアセテート(SIA)、およびN - スクシンイミジル3 - (プロモアセトアミド)プロピオネート(SBAP)から成る群より選択される、請求項85記載のメイタンシノイドチオエーテル。

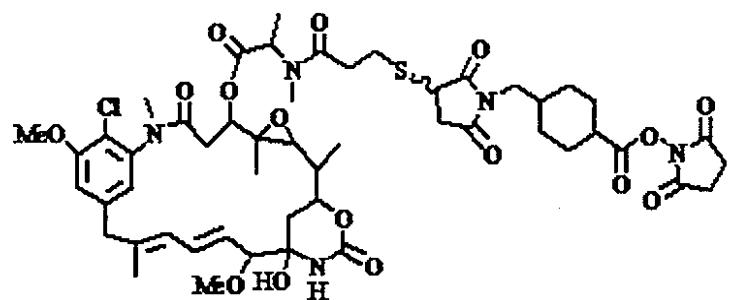
【請求項87】

架橋試薬が、N - スクシンイミジル4 - (マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(SMCC)である、請求項85記載のメイタンシノイドチオエーテル。

【請求項88】

下記の式：

【化15】

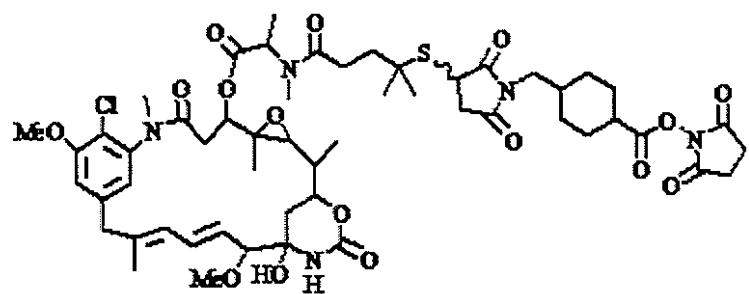


で示される、請求項 8 3 に記載のメイタンシノイドチオエーテル。

【請求項 8 9】

下記の式：

【化16】



で示される、請求項 8 3 に記載のメイタンシノイドチオエーテル。