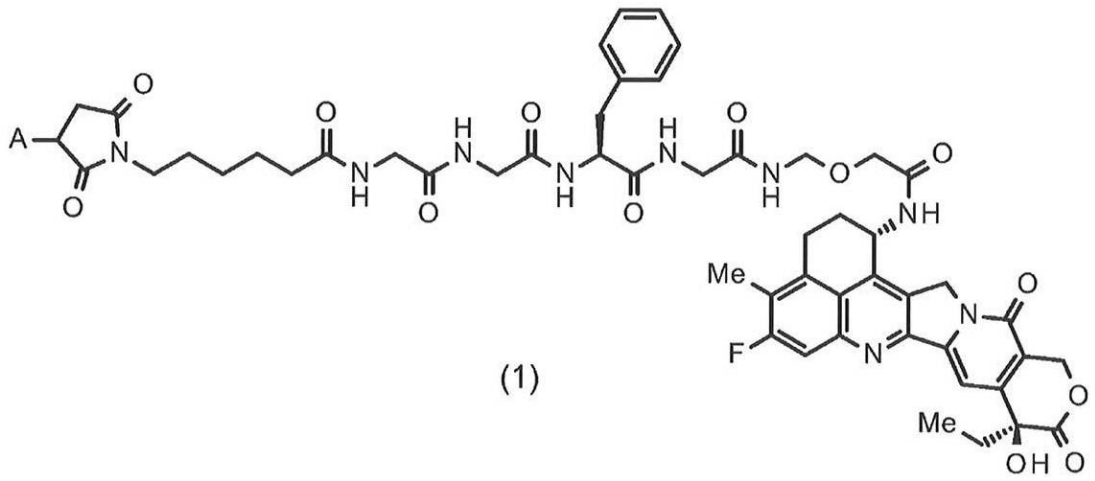
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年8月1日(2022.8.1)

【国際公開番号】WO2020/022363
【出願番号】特願2020-532431(P2020-532431)
【国際特許分類】
C07K 16/32(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
【FI】
C07K 16/32 ZNA
C12N 15/13
A61K 39/395 C
A61K 39/395 L
A61K 47/68
A61K 47/22
A61K 47/26
A61K 47/10
A61K 47/02
A61P 35/00
A61P 35/02

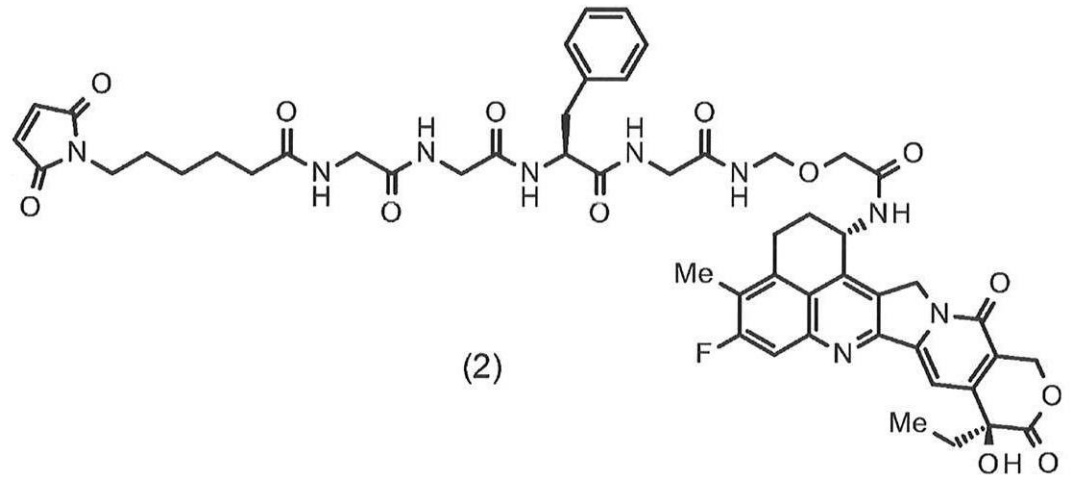
【手続補正書】
【提出日】令和4年7月22日(2022.7.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）

【化１】



(1)

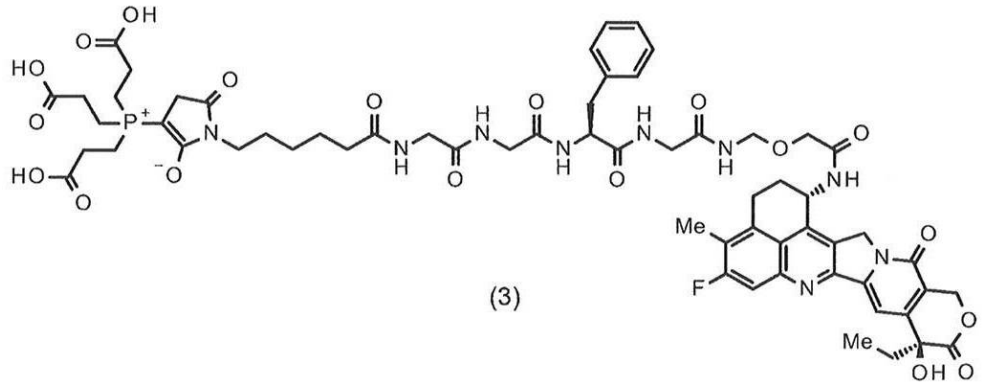
（式中、Ａは抗体との結合位置を示す）
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートの製造方法であって、
（ｉ）抗体を、還元剤で還元する工程、
（ｉｉ）式（２）
【化２】



(2)

で表される化合物を、（ｉ）の工程で還元された抗体と反応させる工程、
（ｉｉｉ）チオール基を有する試薬を添加し、（ｉｉ）の工程で残存した式（２）で表される化合物と反応させる工程、次いで、
（ｉｖ）強酸と強塩基の塩を含有する緩衝液を用いた限外濾過により、式（２）で表される化合物のマレイミジル基に（ｉ）の工程で使用される還元剤が付加した化合物、
及び、式（２）で表される化合物のマレイミジル基に（ｉｉｉ）の工程で使用されるチオール基を有する試薬が付加した化合物を除去する工程、
を含むことを特徴とする、製造方法。
【請求項２】
（ｉ）の工程で使用される還元剤が、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン又はその塩である、請求項１に記載の製造方法。
【請求項３】
（ｉ）の工程で使用される還元剤が、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩であり、
式（２）で表される化合物のマレイミジル基に（ｉ）の工程で使用される還元剤が付加し

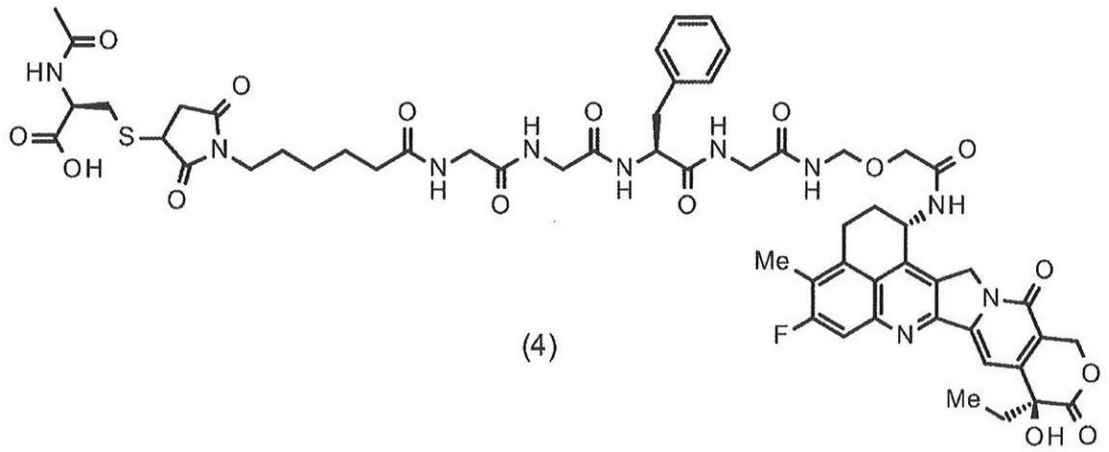
た化合物が、
式（３）
【化３】



(3)

で表される化合物である、請求項１又は２に記載の製造方法。
【請求項４】
（ｉ）の工程が緩衝液中で行われる、請求項１から３のいずれか１項に記載の製造方法。
【請求項５】
緩衝液が、リン酸水素二ナトリウム水溶液でｐＨ６～８に調整された緩衝液である、請求項４に記載の製造方法。
【請求項６】
緩衝液が、酢酸緩衝液である、請求項４又は５に記載の製造方法。
【請求項７】
（ｉ）の工程が、キレート剤の存在下で行われる、請求項１から６のいずれか１項に記載の製造方法。
【請求項８】
キレート剤が、エチレンジアミン四酢酸である、請求項７に記載の製造方法。
【請求項９】
（ｉ）の工程で使用される緩衝液が、界面活性剤を含有する、請求項４から８のいずれか１項に記載の製造方法。
【請求項１０】
界面活性剤が、ポリソルベート２０又はポリソルベート８０である、請求項９に記載の製造方法。
【請求項１１】
（ｉｉｉ）の工程で使用されるチオール基を有する試薬が、Ｎ－アセチルシステインであり、
式（２）で表される化合物のマレイミジル基に（ｉｉｉ）の工程で使用されるチオール基を有する試薬が付加した化合物は、
式（４）

【化４】



(4)

で表される化合物である、請求項１から１０のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１２】

（ｉｖ）の工程で使用される緩衝液のｐＨが約５である、請求項１から１１のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１３】

（ｉｖ）の工程で使用される緩衝液が、ヒスチジン緩衝液である、請求項１から１２のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１４】

（ｉｖ）の工程で使用される強酸と強塩基の塩の濃度が、（ｉｖ）の工程で使用される緩衝液に対し０．２～１重量％である、請求項１から１３のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１５】

（ｉｖ）の工程で使用される強酸と強塩基の塩の濃度が、（ｉｖ）の工程で使用される緩衝液に対し約０．５重量％である、請求項１から１３のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１６】

（ｉｖ）の工程で使用される強酸と強塩基の塩が、塩化ナトリウムである、請求項１から１５のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１７】

（ｉｖ）の工程に次いで、

（ｖ）緩衝液を用いた限外濾過により、強酸と強塩基の塩を除去する工程、

を含む、請求項１から１６のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項１８】

（ｖ）の工程で使用される緩衝液のｐＨが４～６の範囲である、請求項１７に記載の製造方法。

【請求項１９】

（ｖ）の工程で使用される緩衝液のｐＨが約５である、請求項１７に記載の製造方法。

【請求項２０】

（ｖ）の工程で使用される緩衝液が、ヒスチジン緩衝液である、請求項１７から１９のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項２１】

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項１から２０のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項２２】

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、請求項１から２０のいずれか１項に記載の製造方法。

【請求項２３】
抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体又は抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１から２２のいずれか１項に記載の製造方法。
【請求項２４】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２３に記載の製造方法。
【請求項２５】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している該抗体の改変体である、請求項２３に記載の製造方法。
【請求項２６】
抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している該抗体の改変体である、請求項２３に記載の製造方法。
【請求項２７】
抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している該抗体の改変体である、請求項２３に記載の製造方法。
【請求項２８】
クロマトグラフィーによる精製工程を含まないことを特徴とする、請求項１から２７のいずれか１項に記載の製造方法。
【請求項２９】
クロマトグラフィーが、ゲル濾過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、及びアフィニティークロマトグラフィーからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２８に記載の製造方法。
【請求項３０】
請求項１から２９のいずれか１項に記載の製造方法により、抗体－薬物コンジュゲートを製造し、さらに、
（ｖｉ）抗体－薬物コンジュゲートを含む溶液に緩衝液を添加する工程、
（ｖｉｉ）抗体－薬物コンジュゲートを含む溶液を濃縮する工程、及び、
（ｖｉｉｉ）抗体－薬物コンジュゲートを含む溶液を所定のｐＨに調整する工程、
からなる群より選択される少なくとも一つの工程、
並びに、
（ｉｘ）抗体－薬物コンジュゲートを含む溶液に賦形剤を添加する工程、
を含む工程を施すことによる、
抗体－薬物コンジュゲート、緩衝液、及び賦形剤を含む医薬組成物の製造方法。
【請求項３１】
緩衝液がヒスチジン緩衝液である、請求項３０に記載の製造方法。
【請求項３２】
賦形剤がスクロース又はトレハロースである、請求項３０又は３１に記載の製造方法。
【請求項３３】
請求項３０から３２のいずれか１項に記載の製造方法により、抗体－薬物コンジュゲート、緩衝液、及び賦形剤を含む医薬組成物を製造し、さらに、
（ｘ）該医薬組成物に界面活性剤を添加する工程、
を含む工程を施すことによる、

抗体－薬物コンジュゲート、緩衝液、賦形剤、及び界面活性剤を含む医薬組成物の製造方法。

【請求項３４】

界面活性剤が、ポリソルベート８０又はポリソルベート２０である、請求項３３に記載の製造方法。