

【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1部門第1区分  
 【発行日】令和7年5月8日(2025.5.8)

【国際公開番号】WO2018/234492  
 【公表番号】特表2020-528743(P2020-528743A)  
 【公表日】令和2年10月1日(2020.10.1)  
 【出願番号】特願2019-571042(P2019-571042)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01) 10  
 C 0 7 K 19/00(2006.01)  
 C 1 2 N 15/63(2006.01)  
 C 1 2 N 1/15(2006.01)  
 C 1 2 N 1/19(2006.01)  
 C 1 2 N 1/21(2006.01)  
 C 1 2 N 5/10(2006.01)  
 C 1 2 P 21/00(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)  
 A 6 1 P 35/02(2006.01) 20  
 A 6 1 K 38/46(2006.01)  
 A 6 1 K 47/64(2017.01)  
 C 1 2 N 9/82(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z  
 C 0 7 K 19/00  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/21 30  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 P 21/00 C  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 38/46  
 A 6 1 K 47/64  
 C 1 2 N 9/82 Z N A

【誤訳訂正書】 40

【提出日】令和7年4月24日(2025.4.24)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

12. 前記ポリペプチドが、アミノ酸配列 A A P A A P A P A A P A A P A P A A P A  
 (配列番号5) または前記配列の全体もしくは一部としての配列の循環置換型もしくは多  
 量体(複数可)を含むまたはそれから成る項目7~11のいずれか1項に記載の修飾され 50

たタンパク質。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0090

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0090】

ポリペプチドは複数のアミノ酸反復を含んでもよく、前記反復はプロリン残基及びアラニン残基から成り、6以下の連続するアミノ酸残基が同一である。特に、ポリペプチドは、アミノ酸配列 A A P A A P A P A A P A A P A P A A P A (配列番号5) または配列の全体または一部として配列の循環置換型または多量体(複数可)を含んでもよく、またはそれから成ってもよい。

10

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L-アスパラギナーゼ活性を有する修飾されたタンパク質であって、前記修飾されたタンパク質が四量体であり、前記四量体の各単量体が、(i)配列番号1のアミノ酸配列を含むL-アスパラギナーゼと(ii)1以上のポリペプチドとを含み、前記ポリペプチドが約200~約400のプロリン及びアラニンのアミノ酸残基のみから成り、前記単量体当たりの前記ポリペプチドのカップリング比の平均値が、1.2未満である、前記修飾されたタンパク質。

20

【請求項 2】

前記四量体の前記単量体が前記L-アスパラギナーゼと前記ポリペプチドとの融合タンパク質である、請求項1に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 3】

前記ポリペプチドがアミノ酸配列 A A P A A P A P A A P A A P A P A A P A (配列番号5) または前記配列番号5の配列もしくは前記配列番号5の配列の一部としての前記配列の循環置換型もしくは多量体を含む、請求項1または2に記載の修飾されたタンパク質。

30

【請求項 4】

(a)前記ポリペプチドが配列番号7または9のアミノ酸配列を含み、またはそれから成るか、または、

(b)前記ポリペプチドが配列番号8または10のヌクレオチド配列を有する核酸によってコードされるアミノ酸配列を含み、またはそれから成る、

請求項2または3に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 5】

(a)前記修飾されたタンパク質が配列番号11または13のアミノ酸配列を含み、またはそれから成り、

(b)前記修飾されたタンパク質が配列番号12または14のヌクレオチド配列を有する核酸によってコードされるアミノ酸配列を含み、またはそれから成る、

請求項2~4のいずれか1項に記載の修飾されたタンパク質。

40

【請求項 6】

L-アスパラギナーゼと、1以上のペプチドと、のコンジュゲートを含む修飾されたタンパク質であって、

前記L-アスパラギナーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含み、

前記1以上のペプチドのそれぞれは、独立してペプチドR<sup>N</sup>-(P/A)-R<sup>C</sup>であり、

50

( P / A ) は、20 から 40 のプロリン及びアラニンのアミノ酸残基のみから成るアミノ酸配列であり、

R<sup>N</sup> は、前記 ( P / A ) の前記アミノ酸配列の N 末端アミノ基に連結される保護基であり、

R<sup>C</sup> は、そのアミノ基を介して、前記 ( P / A ) の前記アミノ酸配列の C 末端カルボキシ基に結合されるアミノ酸残基であり、

前記 1 以上のペプチドのそれぞれは、前記ペプチドの前記 C 末端アミノ酸残基 R<sup>C</sup> のカルボキシ基と前記 L - アスパラギナーゼの遊離のアミノ基とから形成されるアミド結合を介して前記 L - アスパラギナーゼにコンジュゲートされ、

前記ペプチドがコンジュゲートされる前記 L - アスパラギナーゼの、前記遊離のアミノ基の少なくとも 1 つは、前記 L - アスパラギナーゼの N 末端アミノ基ではなく、前記 L - アスパラギナーゼ当たりの前記ポリペプチドのカップリング比の平均値が、1.2 未満である、

修飾されたタンパク質。

【請求項 7】

R<sup>N</sup> がピログルタモイルまたはアセチルであり、及び/または R<sup>C</sup> が  $\epsilon$  - アミノヘキサ酸である請求項 6 に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 8】

前記ペプチドがコンジュゲートされる前記遊離のアミノ基の少なくとも 1 つが前記 L - アスパラギナーゼのリシン残基の  $\epsilon$  - アミノ基であり、または

前記ペプチドがコンジュゲートされる前記遊離のアミノ基が前記 L - アスパラギナーゼの任意のリシン残基 (複数可) の  $\epsilon$  - アミノ基 (複数可) 及び前記 L - アスパラギナーゼの N 末端  $\epsilon$  - アミノ基 (複数可) から成る群から選択される、請求項 6 または 7 に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 9】

前記 L - アスパラギナーゼは 4 つのサブユニットで構成され、請求項 6 または 7 に記載の 9 ~ 13 のペプチドが前記 L - アスパラギナーゼの各サブユニットにコンジュゲートされる、請求項 8 に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 10】

前記ポリペプチドまたはペプチドが前記修飾されたタンパク質の免疫原性の低下に介在する請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の修飾されたタンパク質。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の修飾されたタンパク質をコードする核酸。

【請求項 12】

前記核酸が

( a ) 配列番号 12 または 14 のヌクレオチド配列を含む核酸、及び

( b ) 配列番号 12 または 14 のヌクレオチド配列に対する遺伝暗号の結果として縮重である核酸から成る群から選択される、請求項 11 に記載の核酸。

【請求項 13】

請求項 11 または 12 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 14】

請求項 11 または 12 に記載の核酸または請求項 13 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 5 及び 10 のいずれか 1 項に記載の前記修飾されたタンパク質の調製のためのプロセスであって、前記プロセスが請求項 14 に記載の宿主細胞を培養することと、前記培養物または前記細胞から前記修飾されたタンパク質を単離することとを含む、前記プロセス。

【請求項 16】

請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記修飾されたタンパク質を調製するプロセスで

あって、

前記プロセスが

(a) 式  $R^N - (P/A) - R^{C-act}$  の活性化されたペプチドを前記 L - アスパラギナーゼとカップリングして  $R^N$  が保護基である前記 L - アスパラギナーゼとペプチドとの修飾されたタンパク質を得ることを含み、

式中、 $R^{C-act}$  は  $R^C$  のカルボキシ活性化形態であり、 $R^C$  及び (P/A) は調製される前記修飾されたタンパク質で定義されたとおりであり、 $R^N$  は (P/A) の N 末端アミノ基に連結される保護基である、前記プロセス。

【請求項 17】

前記活性化されたペプチドにおける前記アミノ酸残基  $R^{C-act}$  の前記活性化されたカルボキシ基は活性があるエステル基である、請求項 16 に記載のプロセス。 10

【請求項 18】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の修飾されたタンパク質または請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって調製される前記修飾されたタンパク質を含み、任意でさらに薬学上許容できる担体 (複数可) または賦形剤 (複数可) を含む医薬組成物。

【請求項 19】

疾患の治療で使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の修飾されたタンパク質または請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって調製される前記修飾されたタンパク質または請求項 18 に記載の組成物。 20

【請求項 20】

前記疾患が L - アスパラギンの枯渇によって治療でき、且つがんである請求項 19 に記載の使用のための修飾されたタンパク質もしくは請求項 19 に記載の使用のための組成物、または

がんの治療のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の修飾されたタンパク質、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって調製される前記修飾されたタンパク質もしくは請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記がんが非固形がんである、請求項 20 に記載の使用のための修飾されたタンパク質または請求項 20 に記載の使用のための組成物。 30

【請求項 22】

前記非固形がんが白血病もしくは非ホジキンリンパ腫である、請求項 21 に記載の使用のための修飾されたタンパク質または請求項 21 に記載の使用のための組成物。

【請求項 23】

前記非固形がんが急性リンパ芽球性白血病 (ALL) もしくは急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 22 に記載の使用のための修飾されたタンパク質または請求項 22 に記載の使用のための組成物。

【請求項 24】

前記修飾されたタンパク質が未修飾の L - アスパラギナーゼと比べて患者にて低い免疫原性反応を引き起こす、請求項 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の使用のための修飾されたタンパク質または請求項 20 ~ 23 に記載の使用のための組成物。 40