

【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8月22日(2013.8.22)

【公表番号】特表2012-532185(P2012-532185A)

【公表日】平成24年12月13日(2012.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2012-053

【出願番号】特願2012-518956(P2012-518956)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/78	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/54	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
C 1 2 N	9/78	Z N A
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月5日(2013.7.5)

【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】

配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも80%の同一性を有する、エルヴィニアからのL-アスパラギナーゼと、少なくとも1のポリエチレングリコール(PEG)分子とを含むコンジュゲートであって、前記少なくとも1のPEGが500Da以下の分子量を有する、コンジュゲート。

【請求項2】

前記L-アスパラギナーゼが配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも90%~99%の同一性を有する、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項3】

前記L-アスパラギナーゼが配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項4】

前記PEGが500Da以下の分子量を有する、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項5】

前記PEGが、前記L-アスパラギナーゼの1個又は複数のアミノ基に共有結合で連結している、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

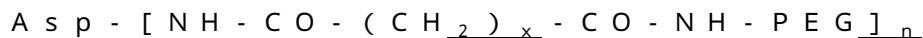
前記PEGが、1個又は複数の前記アミノ基にアミド結合によって共有結合で連結している、請求項5に記載のコンジュゲート。

**【請求項 7】**

前記 P E G 分子が、前記 L - アスパラギナーゼのアクセス可能な前記アミノ基のうちの少なくとも 40% ~ 100% に共有結合で連結している、請求項 5に記載のコンジュゲート。

**【請求項 8】**

以下の式



[式中、Asp は、前記 L - アスパラギナーゼであり、NH は、前記 Asp のリシン残基及び / 又は N 末端の 1 個又は複数の NH 基であり、PEG は、ポリエチレンジコール部分であり、n は、前記 Asp 中のアクセス可能なアミノ基の少なくとも 40% ~ 100% を表す数字であり、x は、1 ~ 8 の範囲の整数である]

を有する、請求項 1に記載のコンジュゲート。

**【請求項 9】**

前記 P E G がモノメトキシポリエチレンジコールである、請求項 1に記載のコンジュゲート。

**【請求項 10】**

請求項 1に記載のコンジュゲートを作製する方法であって、緩衝液中で、ある量の前記 P E G をある量の前記 L - アスパラギナーゼと、前記 P E G を前記 L - アスパラギナーゼに共有結合で連結させるのに十分な時間、結合させるステップを含む、方法。

**【請求項 11】**

前記緩衝液が、7.0 ~ 9.0 の間の pH 値を有する、請求項 10に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記 L - アスパラギナーゼの量が、0.5 mg / mL ~ 2.5 mg / mL の間のタンパク質濃度である、請求項 10に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記 P E G の量が、20 : 1 未満の、前記 L - アスパラギナーゼ中のアミノ基に対するポリマーのモル過剰比である、請求項 10に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記 P E G がモノメトキシポリエチレンジコールである、請求項 10に記載の方法。

**【請求項 15】**

有効量の請求項 1に記載のコンジュゲートを含む、L - アスパラギン枯渇によって治療可能な疾患の治療剤。

**【請求項 16】**

L - アスパラギン枯渇によって治療可能な前記疾患が癌である、請求項 15に記載の治療剤。

**【請求項 17】**

前記癌が、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 、非ホジキンリンパ腫、NK リンパ腫、及び脾臓癌からなる群から選択される、請求項 16に記載の治療剤。

**【請求項 18】**

前記癌が ALL である、請求項 17に記載の治療剤。

**【請求項 19】**

前記コンジュゲートが、5 U / kg ~ 25 U / kg の量で投与されるように用いられる、請求項 18に記載の治療剤。

**【請求項 20】**

前記コンジュゲートが、3 日 ~ 10 日間にわたって L - アスパラギンを検出不可能なレベルまで枯渇させる用量で投与されるように用いられる、請求項 18に記載の治療剤。

**【請求項 21】**

静脈内又は筋肉内に投与される、請求項 15に記載の治療剤。

**【請求項 22】**

週 1 回又は週 2 回投与される、請求項 15に記載の治療剤。

**【請求項 2 3】**

週 1 回未満投与される、請求項 1 5 に記載の治療剤。

**【請求項 2 4】**

単独療法として投与される、請求項 1 5 に記載の治療剤。

**【請求項 2 5】**

アスパラギンシンテターゼ阻害剤と共に投与されない、請求項 2 4 に記載の治療剤。

**【請求項 2 6】**

大腸菌の L - アスパラギナーゼ、エルウィニアの L - アスパラギナーゼ及びそのペグ化された形態からなる群から選ばれる L - アスパラギナーゼに対する予めの過敏性を有している患者に対して用いられる、請求項 1 5 に記載の治療剤。

**【請求項 2 7】**

前記過敏性が、アレルギー反応、アナフィラキシーショック、及び無症状の過敏性からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の治療剤。

**【請求項 2 8】**

疾患再発を有する患者に対して用いられる、請求項 1 5 に記載の治療剤。

**【請求項 2 9】**

前記疾患再発が、大腸菌の L - アスパラギナーゼ又はそのペグ化された形態での治療後に起こる、請求項 2 8 に記載の治療剤。

**【請求項 3 0】**

請求項 1 に記載のコンジュゲートを含む医薬組成物。