

【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 1 年 9 月 12 日 (2019.9.12)

【公表番号】特表 2018-522039 (P2018-522039A)

【公表日】平成 30 年 8 月 9 日 (2018.8.9)

【年通号数】公開・登録公報 2018-030

【出願番号】特願 2018-505460 (P2018-505460)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

C 0 7 K 14/71 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/17	1 0 0
C 0 7 K	14/71	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 P	21/08	

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年8月5日(2019.8.5)

## 【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】

ヤヌスキナーゼ関連障害の処置を必要とする患者においてヤヌスキナーゼ関連障害の処置において使用するための組成物であって、有効量の T R I I アンタゴニストを含み、

前記 T R I I アンタゴニストがトランスフォーミング増殖因子 I I 型受容体 ( T R I I ) ポリペプチドであり、前記障害が、同じ年齢および性別の健常な患者と比較して、J A K 2 の上昇したキナーゼ活性と関連する、組成物。

【請求項 2】

前記組成物がヤヌスキナーゼインヒビターと組み合わせて使用されるためのものである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記 T R I I アンタゴニストが、T G F 1 および T G F 3 を阻害する、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記 T R I I ポリペプチドが F c 融合タンパク質である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記 T R I I - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記患者が、J A K 2 における機能獲得型変異と関連する障害を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記患者が、J A K 2 の構成的キナーゼ活性と関連する障害を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記患者が、J A K 2 V 6 1 7 F 関連障害を有する、請求項 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記患者が、骨髄線維症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記患者が、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症後骨髄線維症または本態性血小板血症後骨髄線維症を有する、請求項 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターで現在処置されている、またはヤヌスキナーゼインヒビターで処置されたことがある、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターによる処置に対して不耐性または抵抗性である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 13】

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、ルキシリチニブ、フェドラチニブ ( S A R 3 0 2 5 0 3 )、モメロチニブ ( C Y T 3 8 7 )、パクリチニブ、レスタウルチニブ、A Z D - 1 4 8 0、B M S - 9 1 1 5 4 3、N S - 0 1 8、L Y 2 7 8 4 5 4 4、S E P - 7 0 1、X L 0 1 9 および A T - 9 2 8 3 からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 14】

前記ヤヌスキナーゼインヒビターがルキシリチニブである、請求項 1 3 に記載の使用のための組成物。

【請求項 15】

前記 T R I I ポリペプチドアミノ酸配列が、配列番号 1 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列からなり、前記ポリペプチドがシグナル配列を含まず、配列番号 6 のアミノ酸 1 8 5 ~ 5 9 2 に対応するアミノ酸を含まない、請求項 1 から 4 および 6 から 1 4

のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 16】**

前記 T R I I ポリペプチドアミノ酸配列が、配列番号 13 と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列からなる、請求項 15 に記載の使用のための組成物。

**【請求項 17】**

前記 T R I I ポリペプチドアミノ酸配列が、配列番号 13 からなる、請求項 15 に記載の使用のための組成物。

**【請求項 18】**

前記 T R I I アンタゴニストが、配列番号 19、20 および 21 の何れか一つと少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む異種アミノ酸配列をさらに含む、請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 19】**

前記異種アミノ酸配列が、リンカーにより前記 T R I I ポリペプチドに接続されている、請求項 18 に記載の使用のための組成物。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0045

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0045】**

ある特定の態様では、本開示は、本明細書に記載される骨髓増殖性障害（例えば、骨髓線維症、真性赤血球増加症および本態性血小板減少症）または骨髓増殖性障害の 1 もしくは複数の合併症（例えば、線維症、脾腫および炎症）を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための医薬の製造における、骨髓増殖性障害を処置するための 1 または複数の他の支持療法または活性薬剤と任意選択で組み合わせた、1 または複数の T R I I アンタゴニストの使用に関する。ある特定の態様では、本開示は、本明細書に記載されるヤヌスキナーゼ関連障害（例えば、骨髓線維症、真性赤血球増加症および本態性血小板減少症）またはヤヌスキナーゼ関連障害の 1 もしくは複数の合併症（例えば、線維症、脾腫および炎症）を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための医薬の製造における、ヤヌスキナーゼ関連障害（例えば、JAK2 キナーゼ関連障害）を処置するための 1 または複数の他の支持療法または活性薬剤と任意選択で組み合わせた、1 または複数の T R I I アンタゴニストの使用に関する。ある特定の態様では、本開示は、本明細書に記載される骨髓増殖性障害（例えば、骨髓線維症、真性赤血球増加症および本態性血小板減少症）または骨髓増殖性障害の 1 もしくは複数の合併症（例えば、線維症、脾腫および炎症）を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる際の使用のための、骨髓増殖性障害を処置するための 1 または複数の他の支持療法または活性薬剤と任意選択で組み合わせた、1 または複数の T R I I アンタゴニストに関する。ある特定の態様では、本開示は、本明細書に記載されるヤヌスキナーゼ関連障害（例えば、骨髓線維症、真性赤血球増加症および本態性血小板減少症）またはヤヌスキナーゼ関連障害の 1 もしくは複数の合併症（例えば、線維症、脾腫および炎症）を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる際の使用のための、ヤヌスキナーゼ関連障害を処置するための 1 または複数の他の支持療法または活性薬剤と任意選択で組み合わせた、1 または複数の T R I I アンタゴニストに関する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ヤヌスキナーゼ関連障害を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、有効量の T R I I アンタゴニストを、ヤヌスキナーゼ関連障害の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必

要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目 2)

ヤヌスキナーゼ障害またはヤヌスキナーゼ障害の 1 もしくは複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、 i ) T R I I アнтаゴニストおよび i i ) ヤヌスキナーゼインヒビターを、ヤヌスキナーゼ障害またはヤヌスキナーゼ障害の 1 もしくは複数の合併症の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含み、前記 T R I I アнтаゴニストおよびヤヌスキナーゼインヒビターが有効量で投与される、方法。

(項目 3)

ヤヌスキナーゼ関連障害の 1 または複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、有効量の T R I I アнтаゴニストを、ヤヌスキナーゼ関連障害の 1 または複数の合併症の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目 4)

前記 T R I I アнтаゴニストが、 T G F 1 および T G F 3 を阻害する、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記 T R I I アнтаゴニストが T R I I ポリペプチドである、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記 T R I I ポリペプチドが F c 融合タンパク質である、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

T R I I - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記患者が、機能獲得型ヤヌスキナーゼ変異と関連する障害を有する、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記患者が、 J A K 1、 J A K 2 および J A K 3 からなる群から選択される 1 または複数のヤヌスキナーゼにおける機能獲得型ヤヌスキナーゼ変異と関連する障害を有する、項目 8 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記患者が、 J A K 2 における機能獲得型変異と関連する障害を有する、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記患者が、 1 または複数のヤヌスキナーゼの構成的キナーゼ活性と関連する障害を有する、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記患者が、 J A K 1、 J A K 2 および J A K 3 からなる群から選択される 1 または複数のヤヌスキナーゼの構成的キナーゼ活性と関連する障害を有する、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記患者が、 J A K 2 の構成的キナーゼ活性と関連する障害を有する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記患者が、 J A K 2 関連障害を有する、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記患者が、J A K 2 V 6 1 7 F 関連障害を有する、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

ヤヌスキナーゼ関連障害の前記 1 または複数の合併症が、無効造血、髄外造血（例えば、脾臓髄外造血、肝髄外造血、肺髄外造血およびリンパ髄外造血）、炎症性合併症、汎血球減少症、線維症（例えば、骨髄線維症、脾臓線維症および肝線維症）、脾腫、肝腫、血小板減少症、貧血、変形赤血球症、進行性肝脾腫、疲労、体重減少、寝汗、発熱、掻痒症、骨痛、早期満腹、腹痛または腹部不快感、関節痛、筋肉痛、感覚異常、悪液質、脾梗塞、失血、炎症、好中球減少症、上昇したサイトカインレベル、凝固障害、I L - 6 媒介性の炎症または炎症性合併症、骨硬化症、および骨髄線維症からなる群から選択される、項目 2 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記患者が、骨髄線維症を有する、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記患者が、原発性骨髄線維症を有する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記患者が、真性赤血球増加症後骨髄線維症を有する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記患者が、本態性血小板血症後骨髄線維症を有する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記患者が、無効造血、髄外造血（例えば、脾臓髄外造血、肝髄外造血、肺髄外造血およびリンパ髄外造血）、炎症性合併症、汎血球減少症、線維症（例えば、骨髄線維症、脾臓線維症および肝線維症）、脾腫、肝腫、血小板減少症、貧血、変形赤血球症、進行性肝脾腫、疲労、体重減少、寝汗、発熱、掻痒症、骨痛、早期満腹、腹痛または腹部不快感、関節痛、筋肉痛、感覚異常、悪液質、脾梗塞、失血、炎症、好中球減少症、上昇したサイトカインレベル、凝固障害、I L - 6 媒介性の炎症または炎症性合併症、骨硬化症、骨髄線維症、および失血からなる群から選択される、骨髄線維症の 1 または複数の合併症を有する、項目 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記患者が、国際予後スコアリングシステム（I P S S）に従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 7 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記患者が、ダイナミック I P S S（D I P S S）に従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 7 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記患者が、D I P S S - プラスに従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 7 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目 2 5)

低リスクから中間 - 1 リスクの骨髄線維症への、中間 - 1 リスクから中間 - 2 リスクの骨髄線維症への、または中間 - 2 リスクから高リスクの骨髄線維症への骨髄線維症のリスクの進行を予防する、または遅延させる、項目 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目 2 6)

高リスクから中間 - 2 リスクの骨髄線維症への、中間 - 2 リスクから中間 - 1 リスクの骨髄線維症への、または中間 - 1 リスクから低リスクの骨髄線維症への骨髄線維症のリスクの後退を促進する、または増加させる、項目 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目 2 7)

前記患者が、真性赤血球増加症を有する、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法

。

(項目 2 8 )

前記患者が、疲労、掻痒症、寝汗、骨痛、発熱、および体重減少、脾腫、肝腫、腹痛、早期満腹、悪心、腹部臓器圧迫、門脈圧亢進症、血管性事象、血栓塞栓性事象、出血、血栓症、大血管性合併症、頭痛、眩暈、視力障害、遠位感覚異常、肢端チアノーゼ、肢端紅痛症、赤血球細胞の過剰な増殖、骨髓系細胞の過剰な増殖、巨核球細胞の過剰な増殖、高い赤血球レベル、高い白血球レベル、高い血小板レベル、上昇した炎症性サイトカイン、炎症性合併症、および I L - 6 媒介性炎症性合併症からなる群から選択される、真性赤血球増加症の 1 または複数の合併症を有する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9 )

前記患者が、低リスクの真性赤血球増加症を有する、項目 2 7 または 2 8 に記載の方法

。

(項目 3 0 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1 )

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2 )

前記患者が、高リスクの真性赤血球増加症を有する、項目 2 7 または 2 8 に記載の方法

。

(項目 3 3 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4 )

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 5 )

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して抵抗性または不耐性である、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6 )

前記患者が、本態性血小板血症を有する、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法

。

(項目 3 7 )

前記患者が、血小板増加症、低い白血球数、低いヘモグロビンレベル、低い乳酸デヒドロゲナーゼ ( L D H ) レベル、疲労、寝汗、悪心、しびれ、視覚障害、体重減少、微小血管性合併症、頭痛、胸痛、眩暈、肢端紅痛症、脾腫、肝腫、炎症性合併症、I L - 6 炎症性合併症、上昇した炎症性サイトカインレベル、上昇した I L - 6 レベル、および出血からなる群から選択される、本態性血小板血症の 1 または複数の合併症を有する、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8 )

前記患者が、低リスクの本態性血小板血症を有する、項目 3 6 または 3 7 に記載の方法

。

(項目 3 9 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0 )

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1 )

前記患者が、高リスクの本態性血小板血症を有する、項目 3 6 または 3 7 に記載の方法

。

(項目 4 2 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3 )

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 4 2 に記載の方法。  
(項目 4 4 )

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して抵抗性または不耐性である、項目 4 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5 )

前記患者が、線維症を有する、項目 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6 )

線維症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7 )

脾臓、肝臓、肺、リンパ節および骨髄からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織における線維症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8 )

骨髄線維症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9 )

前記患者が、B a u e r m e i s t e r スコアリングシステムに従って、グレード 0、1、2、3 または 4 の骨髄線維症を有する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0 )

骨髄線維症における少なくとも 1 グレードの低減 (例えば、4 から 3、4 から 2、4 から 1、4 から 0、3 から 2、3 から 1、3 から 0、2 から 1、2 から 0、または 1 から 0 の骨髄線維症へのグレードの低減) を生じる、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1 )

骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる (例えば、0 から 1、0 から 2、0 から 3、0 から 4、1 から 2、1 から 3、1 から 4、2 から 3、2 から 4、または 3 から 4 への骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる)、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 2 )

前記患者が、欧州コンセンサススコアリングシステムに従って、グレード 0、1、2 または 3 の骨髄線維症を有する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 3 )

骨髄線維症における少なくとも 1 グレードの低減 (例えば、3 から 2、3 から 1、3 から 0、2 から 1、2 から 0、または 1 から 0 の骨髄線維症へのグレードの低減) を生じる、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4 )

骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる (例えば、0 から 1、0 から 2、0 から 3、1 から 2、1 から 3、2 から 3 への骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる)、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 5 )

脾臓線維症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 6 )

前記 T R I I アンタゴニストが、線維症の発症前に投与される、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7 )

前記 T R I I アンタゴニストが、線維症の発症後に投与される、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8 )

前記線維症が骨髄線維症である、項目 5 6 または 5 7 に記載の方法。



(項目 5 9)

前記線維症が脾臓線維症である、項目 5 6 または 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記患者が、臓器 / 組織腫大 (例えば、例えば同じ年齢および性別の健常な被験体と比較して、増加した臓器 / 組織のサイズおよび / または重量) を有する、項目 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記患者が、臓器 / 組織炎症 (例えば、例えば同じ年齢および性別の健常な被験体と比較して、増加した臓器 / 組織炎症) を有する、項目 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

臓器 / 組織の腫大および / または炎症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 6 0 または 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記患者が、脾臓、肝臓、肺 (複数可) およびリンパ節からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織の、臓器 / 組織の腫大および / または炎症を有する、項目 6 0 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記患者が、脾腫を有する、項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

脾腫を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記患者が、肝腫を有する、項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

肝腫を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記患者が、髄外造血を有する、項目 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9)

髄外造血を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

脾臓、肝臓、リンパ節および肺 (複数可) からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織における髄外造血を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

1 または複数の臓器 / 組織における炎症性サイトカインレベル (例えば、血清サイトカインレベル) を低減させる、項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

1 または複数の臓器 / 組織における IL - 6 レベルを低減させる、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記患者において赤血球レベルを増加させる、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

前記患者においてヘモグロビンレベルを増加させる、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 5)

前記患者が、貧血を有する、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 7 4 のい

れか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

貧血を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前に、前記患者に 1 または複数回の血球輸血が投与されている、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記患者が、血球輸血依存的である、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 9)

血球輸血の負担を減少させる、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前の等しい時間と比較して、4 ~ 8 週間にわたって、血球輸血を約 3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 超または 1 0 0 % 減少させる、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前の等しい時間と比較して、4 ~ 8 週間にわたって、血球輸血を約 5 0 % 超減少させる、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

鉄過剰症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 1 から 1 5、1 7 から 2 8 および 4 5 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

肝臓、脾臓および心臓からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織における鉄過剰症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記患者において対立遺伝子負荷を低減させる、項目 1 から 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

1 または複数のヤヌスキナーゼ対立遺伝子の対立遺伝子負荷を低減させる、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

J A K 1、J A K 2 および J A K 3 からなる群から選択される 1 または複数のヤヌスキナーゼ対立遺伝子の対立遺伝子負荷を低減させる、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

1 または複数の J A K 2 対立遺伝子の対立遺伝子負荷を低減させる、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記 1 または複数のヤヌスキナーゼ対立遺伝子が、1 または複数のヤヌスキナーゼの上昇したまたは構成的な活性化を生じる 1 または複数の変異と関連する、項目 8 5 から 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 9)

J A K 2 V 6 1 7 F の対立遺伝子負荷を低減させる、項目 8 5 から 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 0)

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターで現在処置されている、またはヤヌスキナーゼインヒビターで処置されたことがある、項目 1 および 3 から 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターによる処置に対して不耐性または抵抗性である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、少なくとも J A K 2 を阻害する、項目 9 0 または 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、ルキシロチニブ、フェドラチニブ ( S A R 3 0 2 5 0 3 )、モメロチニブ ( C Y T 3 8 7 )、パクリチニブ、レスタウルチニブ、A Z D - 1 4 8 0、B M S - 9 1 1 5 4 3、N S - 0 1 8、L Y 2 7 8 4 5 4 4、S E P - 7 0 1、X L 0 1 9 および A T - 9 2 8 3 からなる群から選択される、項目 9 0 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターがルキシロチニブである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記患者が、ヒドロキシウレアで現在処置されている、またはヒドロキシウレアで処置されたことがある、項目 1 から 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 6)

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して不耐性または抵抗性である、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

骨髄増殖性障害の 1 または複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、i ) T R I I アンタゴニストおよび i i ) ヤヌスキナーゼインヒビターを、骨髄増殖性障害の 1 または複数の合併症の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含み、前記 T R I I アンタゴニストおよびヤヌスキナーゼインヒビターが有効量で投与される、方法。

(項目 9 8)

骨髄増殖性障害を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、有効量の T R I I アンタゴニストを、骨髄増殖性障害の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目 9 9)

骨髄増殖性障害の 1 または複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させるための方法であって、有効量の T R I I アンタゴニストを、骨髄増殖性障害の 1 または複数の合併症の処置、予防、またはその進行速度および / もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目 1 0 0)

前記骨髄増殖性障害が骨髄線維症である、項目 9 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記骨髄線維症が原発性骨髄線維症である、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記骨髄線維症が真性赤血球増加症後骨髄線維症である、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記骨髄線維症が本態性血小板減少症後骨髄線維症である、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

骨髄線維症の前記 1 または複数の合併症が、無効造血、髄外造血 (例えば、脾臓髄外造血、肝臓外造血、肺臓外造血およびリンパ臓外造血)、炎症性合併症、汎血球減少症、線維症 (例えば、骨髄線維症、脾臓線維症および肝臓線維症)、脾腫、肝腫、血小板減少症、

貧血、変形赤血球症、進行性肝脾腫、疲労、体重減少、寝汗、発熱、掻痒症、骨痛、早期満腹、腹痛または腹部不快感、関節痛、筋肉痛、感覚異常、悪液質、脾梗塞、失血、炎症、好中球減少症、上昇したサイトカインレベル、凝固障害、IL - 6 媒介性の炎症または炎症性合併症、骨硬化症、骨髄線維症、および失血からなる群から選択される、項目 1 0 0 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 5 )

前記患者が、国際予後スコアリングシステム ( I P S S ) に従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 0 0 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 6 )

前記患者が、ダイナミック I P S S ( D I P S S ) に従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 0 0 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 7 )

前記患者が、D I P S S - プラスに従って、低リスク、中間 - 1 リスク、中間 - 2 リスクまたは高リスクの骨髄線維症を有する、項目 1 0 0 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 8 )

低リスクから中間 - 1 リスクの骨髄線維症への、中間 - 1 リスクから中間 - 2 リスクの骨髄線維症への、または中間 - 2 リスクから高リスクの骨髄線維症への骨髄線維症のリスクの進行を予防する、または遅延させる、項目 1 0 5 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 9 )

高リスクから中間 - 2 リスクの骨髄線維症への、中間 - 2 リスクから中間 - 1 リスクの骨髄線維症への、または中間 - 1 リスクから低リスクの骨髄線維症への骨髄線維症のリスクの後退を促進する、または増加させる、項目 1 0 5 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 0 )

前記骨髄増殖性障害が真性赤血球増加症である、項目 9 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 1 )

真性赤血球増加症の前記 1 または複数の合併症が、疲労、掻痒症、寝汗、骨痛、発熱、体重減少、脾腫、肝腫、腹痛、早期満腹、悪心、腹部臓器圧迫、門脈圧亢進症、血管性および / または血栓塞栓性事象、出血、血栓症、大血管性合併症、頭痛、眩暈、視力障害、遠位感覚異常、肢端チアノーゼ、肢端紅痛症、赤血球細胞の過剰な増殖、骨髄系細胞の過剰な増殖、巨核球細胞の過剰な増殖、高い赤血球レベル、高い白血球レベル、高い血小板レベル、上昇した炎症性サイトカイン、炎症性合併症、ならびに IL - 6 媒介性炎症性合併症からなる群から選択される、項目 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2 )

前記患者が、低リスクの真性赤血球増加症を有する、項目 1 1 0 または 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 3 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4 )

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 5 )

前記患者が、高リスクの真性赤血球増加症を有する、項目 1 1 0 または 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 6 )

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して抵抗性または不耐性である、項目 1 1 5 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記骨髓増殖性障害が本態性血小板減少症である、項目 9 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

本態性血小板減少症の前記 1 または複数の合併症が、血小板増加症、低い白血球数、低いヘモグロビンレベル、低い乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベル、疲労、寝汗、悪心、しびれ、視覚障害、および体重減少、微小血管性合併症、頭痛、胸痛、眩暈、肢端紅痛症、脾腫、肝腫、炎症性合併症、IL - 6 炎症性合併症、上昇した炎症性サイトカインレベル、上昇した IL - 6 レベル、および出血からなる群から選択される、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記患者が、低リスクの本態性血小板減少症を有する、項目 1 1 9 または 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記患者が、高リスクの本態性血小板減少症を有する、項目 1 1 9 または 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記患者が、血栓症の病歴を有さない、項目 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記患者が、血栓症を有する、または血栓症を以前に有した、項目 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して抵抗性または不耐性である、項目 1 2 4 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記患者が、機能獲得型ヤヌスキナーゼ変異と関連する骨髓増殖性障害を有する、項目 9 7 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記患者が、JAK 1、JAK 2 および JAK 3 からなる群から選択される 1 または複数のヤヌスキナーゼにおける機能獲得型ヤヌスキナーゼ変異と関連する骨髓増殖性障害を有する、項目 1 2 8 に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記患者が、JAK 2 における機能獲得型変異と関連する骨髓増殖性障害を有する、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記患者が、1 または複数のヤヌスキナーゼの構成的キナーゼ活性と関連する骨髓増殖性障害を有する、項目 9 7 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記患者が、JAK1、JAK2およびJAK3からなる群から選択される1または複数のヤヌスキナーゼの構成的キナーゼ活性と関連する骨髄増殖性障害を有する、項目131に記載の方法。

(項目133)

前記患者が、JAK2の構成的キナーゼ活性と関連する骨髄増殖性障害を有する、項目132に記載の方法。

(項目134)

前記患者が、JAK2関連骨髄増殖性障害を有する、項目97から133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記患者が、JAK2V617F関連骨髄増殖性障害を有する、項目134に記載の方法。

(項目136)

JAK2関連障害を処置する、予防する、またはその重症度もしくは進行速度を低減させる方法であって、有効量のT R I Iアンタゴニストを、JAK2関連障害の処置、予防、またはその重症度もしくは進行速度の低減を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目137)

JAK2関連障害の1または複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および/もしくは重症度を低減させるための方法であって、有効量のT R I Iアンタゴニストを、JAK2関連障害の1または複数の合併症の処置、予防、またはその進行速度および/もしくは重症度の低減を必要とする患者に投与するステップを含む方法。

(項目138)

JAK2関連障害の前記1または複数の合併症が、無効造血、髄外造血(例えば、脾臓髄外造血、肝臓髄外造血、肺臓髄外造血およびリンパ臓髄外造血)、炎症性合併症、汎血球減少症、線維症(例えば、骨髄線維症、脾臓線維症および肝臓線維症)、脾腫、肝腫、血小板減少症、貧血、変形赤血球症、進行性肝脾腫、疲労、体重減少、寝汗、発熱、掻痒症、骨痛、早期満腹、腹痛または腹部不快感、関節痛、筋肉痛、感覚異常、悪液質、脾梗塞、失血、炎症、好中球減少症、上昇したサイトカインレベル、凝固障害、IL-6媒介性の炎症または炎症性合併症、骨硬化症、および骨髄線維症からなる群から選択される、項目137に記載の方法。

(項目139)

前記JAK2関連障害が、JAK2V617F変異関連障害である、項目136から138のいずれか一項に記載の方法。

(項目140)

前記骨髄増殖性障害が、IDH1、IDH2、EZH2、SRSF2、ASXL1、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、MPL、CALR、TET2、THPOおよびLNKからなる群から選択される1または複数の遺伝子における1または複数の変異と関連する、項目97から139のいずれか一項に記載の方法。

(項目141)

前記骨髄増殖性障害が、JAK2 46/1ハプロタイプについてのヌル欠損、JAK2V617F、CALR+ASXL1-、CALR-ASKL1+、CALR+ASKL1+、およびCALR-ASKL1-からなる群から選択される1または複数の遺伝子マーカーと関連する、項目97から140のいずれか一項に記載の方法。

(項目142)

前記患者が、IDH1、IDH2、EZH2、SRSF2、ASXL1、JAK1、JAK3、TYK2、MPL、CALR、TET2、THPOおよびLNKからなる群から選択される1または複数の遺伝子における1または複数の変異をさらに有する、項目136から140のいずれか一項に記載の方法。

(項目143)

前記患者が、J A K 2 4 6 / 1ハプロタイプについてのヌル欠損、C A L R + A S X L 1 -、C A L R - A S K L 1 +、C A L R + A S K L 1 +、およびC A L R - A S K L 1 - からなる群から選択される1または複数の遺伝子マーカーを有する、項目1 4 2に記載の方法。

(項目1 4 4)

前記患者において対立遺伝子負荷を低減させる、項目9 7から1 4 3のいずれか一項に記載の方法。

(項目1 4 5)

1または複数のJ A K 2変異の対立遺伝子負荷を低減させる、項目1 4 4に記載の方法。

(項目1 4 6)

J A K 2 V 6 1 7 Fの対立遺伝子負荷を低減させる、項目1 4 5に記載の方法。

(項目1 4 7)

I D H 1、I D H 2、E Z H 2、S R S F 2、A S X L 1、J A K 1、J A K 3、T Y K 2、M P L、C A L R、T E T 2、T H P OおよびL N Kからなる群から選択される1または複数の遺伝子における1または複数の変異の対立遺伝子負荷を低減させる、項目1 4 4から1 4 6のいずれか一項に記載の方法。

(項目1 4 8)

J A K 2 4 6 / 1ハプロタイプについてのヌル欠損、C A L R + A S X L 1 -、C A L R - A S K L 1 +、C A L R + A S K L 1 +、およびC A L R - A S K L 1 - からなる群から選択される1または複数の遺伝子マーカーの対立遺伝子負荷を低減させる、項目1 4 7に記載の方法。

(項目1 4 9)

前記患者が、線維症を有する、項目9 7から1 4 8のいずれか一項に記載の方法。

(項目1 5 0)

線維症を処置する、またはその進行速度および/もしくは重症度を低減させる、項目1 4 9に記載の方法。

(項目1 5 1)

脾臓、肝臓、肺、リンパ節および骨髄からなる群から選択される1または複数の臓器/組織における線維症を処置する、またはその進行速度および/もしくは重症度を低減させる、項目1 5 0に記載の方法。

(項目1 5 2)

骨髄線維症を処置する、またはその進行速度および/もしくは重症度を低減させる、項目1 5 1に記載の方法。

(項目1 5 3)

前記患者が、B a u e r m e i s t e rスコアリングシステムに従って、グレード0、1、2、3または4の骨髄線維症を有する、項目1 5 2に記載の方法。

(項目1 5 4)

骨髄線維症における少なくとも1グレードの低減(例えば、4から3、4から2、4から1、4から0、3から2、3から1、3から0、2から1、2から0、または1から0の骨髄線維症へのグレードの低減)を生じる、項目1 5 3に記載の方法。

(項目1 5 5)

骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる(例えば、0から1、0から2、0から3、0から4、1から2、1から3、1から4、2から3、2から4、または3から4への骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる)、項目1 5 3に記載の方法。

(項目1 5 6)

前記患者が、欧州コンセンサススコアリングシステムに従って、グレード0、1、2または3の骨髄線維症を有する、項目1 5 2に記載の方法。

(項目1 5 7)

骨髄線維症における少なくとも１グレードの低減（例えば、３から２、３から１、３から０、２から１、２から０、または１から０の骨髄線維症へのグレードの低減）を生じる、項目１５６に記載の方法。

(項目１５８)

骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる（例えば、０から１、０から２、０から３、１から２、１から３、２から３への骨髄線維症のグレードの進行を予防する、または遅延させる）、項目１５６に記載の方法。

(項目１５９)

脾臓線維症を処置する、またはその進行速度および／もしくは重症度を低減させる、項目１５１に記載の方法。

(項目１６０)

前記ＴＲＩＩアンタゴニストが、線維症の発症前に投与される、項目９７から１５９のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６１)

前記ＴＲＩＩアンタゴニストが、線維症の発症後に投与される、項目９７から１５９のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６２)

前記線維症が骨髄線維症である、項目１６０または１６１に記載の方法。

(項目１６３)

前記線維症が脾臓線維症である、項目１６０または１６１に記載の方法。

(項目１６４)

前記患者が、臓器／組織腫大（例えば、例えば同じ年齢および性別の健常な被験体と比較して、増加した臓器／組織のサイズおよび／または重量）を有する、項目７９から１６３のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６５)

前記患者が、臓器／組織炎症（例えば、例えば同じ年齢および性別の健常な被験体と比較して、増加した臓器／組織炎症）を有する、項目７９から１６３のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６６)

臓器／組織の腫大および／または炎症を処置する、またはその進行速度および／もしくは重症度を低減させる、項目１６４または１６５に記載の方法。

(項目１６７)

前記患者が、脾臓、肝臓、肺（複数可）およびリンパ節からなる群から選択される１または複数の臓器／組織の、臓器／組織の腫大および／または炎症を有する、項目１６４から１６６のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６８)

前記患者が、脾腫を有する、項目９７から１６７のいずれか一項に記載の方法。

(項目１６９)

脾腫を処置する、またはその進行速度および／もしくは重症度を低減させる、項目１６８に記載の方法。

(項目１７０)

前記患者が、肝腫を有する、項目９７から１６９のいずれか一項に記載の方法。

(項目１７１)

肝腫を処置する、またはその進行速度および／もしくは重症度を低減させる、項目１７０に記載の方法。

(項目１７２)

前記患者が、髄外造血を有する、項目９７から１７１のいずれか一項に記載の方法。

(項目１７３)

髄外造血を処置する、またはその進行速度および／もしくは重症度を低減させる、項目１７２に記載の方法。



(項目 1 7 4)

脾臓、肝臓、リンパ節および肺（複数可）からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織における髄外造血を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 1 7 3 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

1 または複数の臓器 / 組織における炎症性サイトカインレベル（例えば、血清サイトカインレベル）を低減させる、項目 7 9 から 1 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 6)

1 または複数の臓器 / 組織における IL - 6 レベルを低減させる、項目 1 7 5 に記載の方法。

(項目 1 7 7)

前記患者において赤血球レベルおよび / またはヘモグロビンレベルを増加させる、項目 9 7 から 1 0 9 および 1 2 8 から 1 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

前記患者が、貧血を有する、項目 9 7 から 1 0 9 および 1 2 8 から 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

貧血を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 1 7 8 に記載の方法。

(項目 1 8 0)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前に、前記患者に 1 または複数回の血球輸血が与されている、項目 9 7 から 1 0 9 および 1 2 8 から 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

前記患者が、血球輸血依存的である、項目 9 7 から 1 0 9 および 1 2 8 から 1 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

血球輸血の負担を減少させる、項目 1 8 1 に記載の方法。

(項目 1 8 3)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前の等しい時間と比較して、4 ~ 8 週間にわたって、血球輸血を約 3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 超または 1 0 0 % 減少させる、項目 1 8 2 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

T R I I アンタゴニスト処置の開始前の等しい時間と比較して、4 ~ 8 週間にわたって、血球輸血を約 5 0 % 超減少させる、項目 1 8 3 に記載の方法。

(項目 1 8 5)

鉄過剰症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 9 7 から 1 0 9 および 1 2 8 から 1 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 6)

肝臓、脾臓および心臓からなる群から選択される 1 または複数の臓器 / 組織における鉄過剰症を処置する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減させる、項目 1 8 5 に記載の方法。

(項目 1 8 7)

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターで現在処置されている、またはヤヌスキナーゼインヒビターで処置されたことがある、項目 9 8 から 1 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 8)

前記患者が、ヤヌスキナーゼインヒビターによる処置に対して不耐性または抵抗性である、項目 1 8 7 に記載の方法。

(項目 1 8 9)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、少なくとも JAK2 を阻害する、項目 187 または 188 に記載の方法。

(項目 190)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、ルキソリチニブ、フェドラチニブ (SAR302503)、モメロチニブ (CYT387)、パクリチニブ、レスタウルチニブ、AZD-1480、BMS-911543、NS-018、LY2784544、SEP-701、XL019 および AT-9283 からなる群から選択される、項目 189 に記載の方法。

(項目 191)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターがルキソリチニブである、項目 190 に記載の方法。

(項目 192)

前記患者が、ヒドロキシウレアで現在処置されている、またはヒドロキシウレアで処置されたことがある、項目 97 から 191 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 193)

前記患者が、ヒドロキシウレアによる処置に対して不耐性または抵抗性である、項目 192 に記載の方法。

(項目 194)

骨髄増殖性障害、ヤヌスキナーゼ関連障害および / または JAK2 関連障害を処置するための 1 または複数のさらなる活性薬剤または支持療法を投与するステップをさらに含む、項目 1 から 193 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 195)

前記 1 または複数のさらなる活性薬剤または支持療法が、輸血 (全血または赤血球輸血)、赤血球生成刺激剤 [例えば、ESA、例えば、エリスロポエチン (EPO) およびその誘導体]、アンドロゲン (例えば、エナント酸テストステロンおよびフルオキシメステロン)、プレドニゾン、ダナゾール、サリドマイド、プレドニゾン、レナリドミド、鉄キレート剤、デフェロキサミン、デフェリブロン、デフェラシロクス、ヒドロキシウレア、クラドリピン、ルキソリチニブ、SAR302503、CYT387、パクリチニブ、AZD-1480、BMS-911543、NS-018、LY2784544、レスタウルチニブ、SEP-701、AT-9283、ヤヌスキナーゼインヒビター (例えば、JAK1、JAK2 および JAK3 のうち 1 または複数のインヒビター)、脾臓摘出術、放射線療法、アスピリン、免疫調節薬、PI3K / mTOR インヒビター、エピジェネティック因子モジュレーター、ボマリドミド、ラパマイシン、シロリムス、デフォロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、PK1-587、INK128、AZD8055、AZD2014、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、ギビノスタット、パノビノスタット、プラシノスタット、コルチコステロイド、ガンマ-インターフェロン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキセート、ペニシラミン、シクロスポリン、コルヒチン、抗胸腺細胞グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、カルシウムチャネルブロッカー、ニフェジピン、アンジオテンシン変換酵素インヒビターインヒビター、パラ-アミノ安息香酸、ジメチルスルホキシド、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF $\beta$ ) インヒビター、インターロイキン-5 (IL-5) インヒビター、凡カスパーゼインヒビター、レクチン、コルヒチン、アザチオプリン、シクロホスファミド、プレドニゾン、サリドマイド、ベントキシフィリン、およびテオフィリンからなる群から選択される、項目 194 に記載の方法。

(項目 196)

前記さらなる活性薬剤がヤヌスキナーゼインヒビターである、項目 195 に記載の方法。

(項目 197)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、JAK1、JAK2 および JAK3 からなる群から選択されるヤヌスキナーゼのうち 1 または複数の阻害する、項目 196 に記載の方法。

(項目 1 9 8)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、細胞ベースのアッセイにおいて、J A K 1、J A K 2 および J A K 3 のうち 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 1 9 7 に記載の方法。

(項目 1 9 9)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターが、ルキソリチニブ、フェドラチニブ (S A R 3 0 2 5 0 3)、モメロチニブ (C Y T 3 8 7)、バクリチニブ、レスタウルチニブ、A Z D - 1 4 8 0、B M S - 9 1 1 5 4 3、N S - 0 1 8、L Y 2 7 8 4 5 4 4、S E P - 7 0 1、X L 0 1 9 および A T - 9 2 8 3 からなる群から選択される、項目 1 9 6 から 1 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 0)

前記ヤヌスキナーゼインヒビターがルキソリチニブである、項目 1 9 9 に記載の方法。

(項目 2 0 1)

前記 T R I I アンタゴニストが T G F 1 アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 2)

前記 T R I I アンタゴニストが T G F 2 アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記 T R I I アンタゴニストが T G F 3 アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 4)

前記 T R I I アンタゴニストが T R I I 受容体アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 5)

前記 T R I I アンタゴニストが A L K 5 アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 6)

前記 T R I I アンタゴニストがベータグリカンアンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 7)

前記 T R I I アンタゴニストが、T G F 1 および T G F 3 アンタゴニストである、項目 1 から 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 8)

前記 T R I I アンタゴニストが、T G F 2 をアンタゴナイズしない、または T G F 2 を実質的にアンタゴナイズしない、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 0 9)

前記 T R I I アンタゴニストが T R I I ポリペプチドである、項目 1 から 2 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 0)

前記 T R I I ポリペプチドが T R I I - F c 融合タンパク質である、項目 2 0 9 に記載の方法。

(項目 2 1 1)

前記 T R I I ポリペプチドまたは T R I I - F c 融合タンパク質が、  
a) 配列番号 5 の 2 3 位 ~ 3 5 位のいずれかにおいて始まり配列番号 5 の 1 5 3 位 ~ 1 5 9 位のいずれかにおいて終わる配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列；

b) 配列番号 6 の 2 3 位 ~ 6 0 位のいずれかにおいて始まり配列番号 6 の 1 7 8 位 ~ 1 8 4 位のいずれかにおいて終わる配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1

%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列；

c) 配列番号5の23位において始まり配列番号5の159位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

d) 配列番号5の29位において始まり配列番号5の159位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

e) 配列番号5の35位において始まり配列番号5の159位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

f) 配列番号5の23位において始まり配列番号5の153位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

g) 配列番号5の29位において始まり配列番号5の153位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

h) 配列番号5の35位において始まり配列番号5の153位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

i) 配列番号6の23位において始まり配列番号6の184位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

j) 配列番号6の29位において始まり配列番号6の184位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

k) 配列番号6の23位において始まり配列番号6の178位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

l) 配列番号6の29位において始まり配列番号6の178位において終わる配列からなるアミノ酸配列；

m) 配列番号7の配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列、および免疫グロブリンFcドメイン由来の第2のアミノ酸であって、第1のアミノ酸配列が、配列番号47の36位に対応する位置におけるDおよび/または配列番号47の76位に対応する位置におけるKを有する、アミノ酸配列；

n) 配列番号13の配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列、および免疫グロブリンFcドメイン由来の第2のアミノ酸であって、第1のアミノ酸配列が、配列番号47の36位に対応する位置におけるDおよび/または配列番号47の76位に対応する位置におけるKを有する、アミノ酸配列；

o) 配列番号7～17、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、47～62、104および105から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列；

p) 配列番号101のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列；

q) 配列番号103のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列；

r) 配列番号104のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列；ならびに

s) 配列番号105のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目209または210に記載の方法。(項目212)

前記 T R I I ポリペプチドまたは T R I I - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 0 9 または 2 1 0 に記載の方法。

(項目 2 1 3)

前記 T R I I ポリペプチドまたは T R I I - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 0 1 のアミノ酸 2 5 ~ 4 6 (例えば、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 または 4 6) のいずれか 1 つにおいて始まり配列番号 1 0 1 のアミノ酸 1 7 0 ~ 1 8 6 (例えば、1 7 0、1 7 1、1 7 2、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 8、1 7 9、1 8 0、1 8 1、1 8 2、1 8 3、1 8 4、1 8 5 または 1 8 6) のいずれか 1 つにおいて終わるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 0 9 または 2 1 0 に記載の方法。

(項目 2 1 4)

リンカードメインが、T R I I ドメインと免疫グロブリン F c ドメインとの間に位置付けられる、項目 2 1 0 または 2 1 1 に記載の方法。

(項目 2 1 5)

前記 T R I I ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、P E G 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、および脂質部分にコンジュゲートしたアミノ酸から選択される 1 または複数の修飾されたアミノ酸残基を含む、項目 2 0 9 から 2 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 6)

前記ポリペプチドがグリコシル化されている、項目 2 1 5 に記載の方法。

(項目 2 1 7)

前記ポリペプチドが、C H O 細胞における前記ポリペプチドの発現に特徴的なグリコシル化パターンを有する、項目 2 1 5 に記載の方法。

(項目 2 1 8)

項目 2 0 9 から 2 1 7 のいずれか一項で規定される 2 つのポリペプチドを含むホモダイマー。

(項目 2 1 9)

前記 T R I I ポリペプチドが、T G F に結合する、項目 2 0 9 から 2 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 0)

前記 T R I I ポリペプチドが、T G F 1 に結合する、項目 2 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2 1)

前記 T R I I ポリペプチドが、T G F 3 に結合する、項目 2 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2 2)

前記 T R I I ポリペプチドが、T G F 1 および T G F 3 に結合する、項目 2 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2 3)

前記 T R I I ポリペプチドが、T G F 2 に結合しない、項目 2 2 2 に記載の方法。

(項目 2 2 4)

前記 T R I I アンタゴニストが、抗体または抗体の組合せである、項目 1 から 2 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 5)

前記 T R I I アンタゴニストが、T G F 1、T G F 2、T G F 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数に結合する抗体または抗体の組合せである、項目 2 2 4 に記載の方法。

(項目 2 2 6)

前記抗体が、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 2 4 または 2 2 5 に記載の方法。

(項目 2 2 7)

前記抗体または抗体の組合せが、細胞ベースのアッセイにおいて、前記 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 2 6 に記載の方法。

(項目 2 2 8)

前記 T R I I アンタゴニストが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数の結合する多特異性抗体または多特異性抗体の組合せである、項目 2 2 4 に記載の方法。

(項目 2 2 9)

前記多特異性抗体または多特異性抗体の組合せが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 2 4 または 2 2 8 に記載の方法。

(項目 2 3 0)

多特異性抗体または多特異性抗体の組合せが、細胞ベースのアッセイにおいて、前記 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 2 9 に記載の方法。

(項目 2 3 1)

前記抗体が、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 2)

前記抗体が、単鎖抗体、F ( a b ' ) 2 断片、単鎖ディアボディ、タンデム単鎖 F v 断片、タンデム単鎖ディアボディ、または単鎖ディアボディと免疫グロブリン重鎖定常領域の少なくとも一部分とを含む融合タンパク質である、項目 2 2 4 から 2 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 3)

前記 T R I I アンタゴニストが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数の小分子インヒビターである、項目 1 から 2 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 4)

前記小分子インヒビターが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 3 3 に記載の方法。

(項目 2 3 5)

前記 T R I I アンタゴニストが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数の核酸インヒビターである、項目 1 から 2 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 6)

前記核酸インヒビターが、TGF 1、TGF 2、TGF 3、T R I I、A L K 5 およびベータグリカンのうち 1 または複数のシグナル伝達を阻害する、項目 2 3 5 に記載の方法。

(項目 2 3 7)

配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目 2 3 8)

配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目 2 3 9)

配列番号 101 のアミノ酸 25 ~ 46 (例えば、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45 または 46) のいずれか 1 つにおいて始まり配列番号 101 のアミノ酸 170 ~ 186 (例えば、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185 または 186) のいずれか 1 つにおいて終わるアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目 240)

グリコシル化アミノ酸、PEG 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ピオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートしたアミノ酸、および有機誘導体化剤にコンジュゲートしたアミノ酸から選択される 1 または複数の修飾されたアミノ酸残基を含む、項目 237 から 239 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 241)

グリコシル化されている、項目 240 に記載のポリペプチド。

(項目 242)

グリコシル化されており、CHO 細胞における発現から取得可能なグリコシル化パターンを有する、項目 241 に記載のポリペプチド。

(項目 243)

TGF 1 に結合する、項目 237 から 242 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 244)

TGF 3 に結合する、項目 237 から 242 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 245)

TGF 1 および TGF 3 に結合する、項目 237 から 242 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 246)

TGF 2 に結合しない、または TGF 2 に実質的に結合しない、項目 245 に記載のポリペプチド。

(項目 247)

単離された、項目 237 から 246 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 248)

組換えである、項目 237 から 247 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

(項目 249)

項目 237 から 247 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む医薬調製物。

(項目 250)

さらなる活性薬剤を含む、項目 249 に記載の医薬調製物。

(項目 251)

さらなる活性薬剤および / または支持療法と組み合わせて投与される、項目 249 に記載の医薬調製物。

(項目 252)

前記さらなる活性薬剤がルキシソリチニブである、項目 250 または 251 に記載の医薬調製物。

(項目 253)

項目 237 から 248 のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

(項目 254)

配列番号 102 の相補体にハイブリダイズする、項目 253 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 255)

配列番号 102 の核酸配列に対して少なくとも 80%、85%、90%、91%、92

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一である核酸配列を含む、項目253に記載のポリヌクレオチド。

(項目256)

単離されたポリヌクレオチドである、項目253から255のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目257)

組換えである、項目253から256のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目258)

項目253から257のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む細胞。

(項目259)

哺乳動物細胞である、項目258に記載の細胞。

(項目260)

CHO細胞である、項目259に記載の細胞。

(項目261)

T R I I - F c 融合タンパク質を作製するための方法であって、前記 T R I I - F c 融合タンパク質の発現に適切な条件下で細胞を培養するステップを含み、前記細胞が、項目253から257のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、方法。

(項目262)

前記 T R I I - F c 融合タンパク質を回収するさらなるステップを含む、項目261に記載の方法。