

【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6年4月5日(2024.4.5)

【国際公開番号】WO2021/211418  
 【公表番号】特表2023-523568(P2023-523568A)  
 【公表日】令和5年6月6日(2023.6.6)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-104  
 【出願番号】特願2022-562528(P2022-562528)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 P 7/06(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/506(2006.01)  
 A 6 1 K 47/68(2017.01)  
 A 6 1 K 38/16(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 K 38/16  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 Z N A

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月26日(2024.3.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

アクチビン受容体 I I B 型 ( A c t R I I B ) リガンドトラップを含む、治療を必要とする対象における貧血の治療剤であって、

前記対象に前記 A c t R I I B リガンドトラップが投与され；次いで

前記対象にフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物が投与されるように用いられることを特徴とする、治療剤。

40

【請求項2】

A c t R I I B リガンドトラップを含む、治療を必要とする対象における貧血の治療剤であって、

( a ) 前記対象においてヘモグロビン ( H g b ) レベルの第 1 の測定値が取得され；

( b ) 前記対象に A c t R I I B リガンドトラップの初期用量が投与され；

( c ) 前記対象にフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物が投与され；

( d ) A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量の前記投与後の第 1 の期間の終わりに、前記対象においてヘモグロビン ( H g b ) レベルの第 2 の測定値が取得され；次いで

50

(e) 前記対象にヘモグロビン (Hgb) レベルの前記第 1 の測定値と比較したヘモグロビン (Hgb) レベルの前記第 2 の測定値に基づいて、又は前記対象が前記第 1 の期間中に受容した赤血球輸血の数に基づいて、次の用量の前記 ActRIIB リガンドトラップを投与されるように用いられることを特徴とする、治療剤。

【請求項 3】

前記 ActRIIB リガンドトラップ及びフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物が、同時に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の治療剤。

【請求項 4】

前記 ActRIIB リガンドトラップ及びフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物の共投与が、貧血を治療するのに薬学的に有効である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の治療剤。

10

【請求項 5】

前記対象が、骨髄線維症と診断される対象である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 6】

前記骨髄線維症が、骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 関連骨髄線維症である、請求項 5 に記載の治療剤。

【請求項 7】

前記骨髄線維症が、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (PMF)、真性多血症後骨髄線維症 (PV 後 MF)、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (ET 後 MF) である、請求項 5 に記載の治療剤。

20

【請求項 8】

前記骨髄線維症が、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (PMF) である、請求項 7 に記載の治療剤。

【請求項 9】

前記骨髄線維症が、中間又は高リスクの真性多血症後骨髄線維症 (PV 後 MF) である、請求項 7 に記載の治療剤。

【請求項 10】

前記骨髄線維症が、中間又は高リスクの本態性血小板血症後骨髄線維症 (ET 後 MF) である、請求項 7 に記載の治療剤。

30

【請求項 11】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 12】

前記貧血が、骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 関連骨髄線維症に関連する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 13】

前記対象が、赤血球 (RBC) 輸血依存性又は輸血非依存性である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 14】

前記対象が、RBC 輸血依存性である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の治療剤。

40

【請求項 15】

前記対象が、前記 ActRIIB リガンドトラップの投与前の 84 日以内に RBC 輸血において 4 ~ 12 の RBC 単位を受容した、請求項 14 に記載の治療剤。

【請求項 16】

前記対象が、赤血球 (RBC) 輸血を伴わずに 11.5 g/dL 以下のヘモグロビン (Hgb) レベルを有する、請求項 14 に記載の治療剤。

【請求項 17】

前記対象が、輸血非依存である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 18】

50

前記対象が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの投与前の 84 日以内に、赤血球 ( R B C ) 輸血において 4 以下の赤血球 ( R B C ) 単位を受容した、請求項 17 に記載の治療剤。

【請求項 19】

前記対象が、9.5 g / d L 以下のヘモグロビン ( H g b ) レベルを有する、請求項 17 に記載の治療剤。

【請求項 20】

前記対象が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量の投与及びフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物の同時の投与の前の少なくとも 8 週間、少なくとも 16 週間、少なくとも 24 週間、少なくとも 32 週間、又は少なくとも 40 週間フェドラチニブで治療された、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の治療剤。

10

【請求項 21】

前記対象が、ルキシロチニブで以前に治療されている、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 22】

前記フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物が、毎日投与される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 23】

前記フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物が、経口投与される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の治療剤。

20

【請求項 24】

前記フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物が、400 mg / 日の投与量で投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 25】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、全ての治療サイクルの最初に 1 回投与され、各サイクルが、21 日である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 26】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 サイクルの間前記対象に投与される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の治療剤。

30

【請求項 27】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、前記対象に皮下投与される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 28】

投与される前記 A c t R I I B リガンドトラップの薬学的に有効な量が、0.6 mg / k g、0.8 mg / k g、1 mg / k g、1.33 mg / k g、又は 1.75 mg / k g である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 29】

投与される前記 A c t R I I B リガンドトラップの薬学的に有効な量が、1.33 mg / k g である、請求項 28 に記載の治療剤。

40

【請求項 30】

ヘモグロビン ( H g b ) レベルの前記第 1 の測定値が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量の前記投与前に取得される、請求項 2 ~ 27 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 31】

ヘモグロビン ( H g b ) レベルの前記第 1 の測定値が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量の前記投与と同時に取得されるか、又は前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量の前記投与の約 3 週、6 週、9 週、12 週、15 週、18 週、21 週、又は 24 週後に取得される、請求項 2 ~ 27 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 32】

50

ヘモグロビン (Hgb) レベルの前記第2の測定値が、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記初期用量が前記対象に投与された約3週、6週、9週、12週、15週、18週、21週、24週、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、又は12ヶ月後に取得される、請求項2～31のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項33】

前記第1の期間が、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、又は8週である、請求項2～32のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項34】

前記第1の期間が、6週である、請求項33のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項35】

前記 ActRIIB リガンドトラップの前記初期用量が、1.33 mg/kg である、請求項2～34のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項36】

前記 ActRIIB リガンドトラップの前記次の用量が、0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1.0 mg/kg、1.33 mg/kg、又は1.75 mg/kg である、請求項2～35のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項37】

前記 ActRIIB リガンドトラップの前記次の用量が、1.33 mg/kg である、請求項2～35のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項38】

Hgb レベルの前記第2の測定値が、Hgb レベルの前記第1の測定値より2 g/dL 以上高いとき、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記次の用量が、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記初期用量より少ない、請求項2～35のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項39】

前記対象が前記第1の期間に1回以上のRBC輸血を有するとき、又はHgbレベルの前記第2の測定値がHgbレベルの前記第1の測定値より0～約1 g/dL 高いとき、又はHgbレベルの前記第1の測定値が、およそ6週間の輸血がない期間において1 g/dL 以上低下するとき、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記次の用量が、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記初期用量より多い、請求項2～35のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項40】

前記 ActRIIB リガンドトラップの前記次の用量が、前記 ActRIIB リガンドトラップの前記初期用量と同じである、請求項2～35のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項41】

前記対象における血液学的事象、肝臓の事象、非血液学的事象、又は胃腸管の事象を、国立癌研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) に従ってグレード1、2、3、4、又は5に等級分けすること；次いで

フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物の次の用量を投与することをさらに含む、請求項1～40のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項42】

フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物の前記次の用量が、300 mg/日、200 mg/日、又は100 mg/日である、請求項41に記載の治療剤。

【請求項43】

前記 ActRIIB リガンドトラップが、ActRIIB の細胞外ドメイン及びヒト IgG1 Fcドメインからなるヒト化融合タンパク質である、請求項1～42のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項44】

前記 ActRIIB リガンドトラップが、ActRIIB の細胞外ドメイン及びヒト IgG1 Fcドメインを含む融合タンパク質である、請求項1～42のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の治療剤。

【請求項 45】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、

- ( a ) 配列番号 3 と 9 0 % 同一なもの；
- ( b ) 配列番号 3 と 9 5 % 同一なもの；
- ( c ) 配列番号 3 と 9 8 % 同一なもの；
- ( d ) 配列番号 4 ；
- ( e ) 配列番号 6 と 9 0 % 同一なもの；
- ( f ) 配列番号 6 と 9 5 % 同一なもの；
- ( g ) 配列番号 6 と 9 8 % 同一なもの；
- ( h ) 配列番号 7 ；
- ( i ) 配列番号 7 と 9 0 % 同一なもの；
- ( j ) 配列番号 7 と 9 5 % 同一なもの；
- ( k ) 配列番号 7 と 9 8 % 同一なもの；
- ( l ) 配列番号 8 ；
- ( m ) 配列番号 1 1 と 9 0 % 同一なもの；
- ( n ) 配列番号 1 1 と 9 5 % 同一なもの；
- ( o ) 配列番号 1 1 と 9 8 % 同一なもの；及び
- ( p ) 配列番号 1 1

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の治療剤。

10

20

【請求項 46】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、

- ( a ) 配列番号 1 1 と 9 0 % 同一なもの；
- ( b ) 配列番号 1 1 と 9 5 % 同一なもの；
- ( c ) 配列番号 1 1 と 9 8 % 同一なもの；及び
- ( d ) 配列番号 1 1

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 47】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、配列番号 1 1 の前記アミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の治療剤。

30

【請求項 48】

前記 A c t R I I B リガンドトラップが、配列番号 3 4 のヌクレオチド配列又は配列番号 3 4 の縮重バージョンによってコードされるポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 49】

前記対象において前記ヘモグロビン ( H g b ) レベルを少なくとも 0 . 5 g / d L、少なくとも 1 . 0 g / d L、少なくとも 1 . 5 g / d L、少なくとも 2 . 0 g / d L、又は少なくとも 2 . 5 g / d L 増加させる、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

40

【請求項 50】

前記対象において前記ヘモグロビン ( H g b ) レベルを少なくとも 1 . 5 g / d L 増加させる、請求項 4 9 に記載の治療剤。

【請求項 51】

前記方法が、5 6 日の期間内に前記対象によって受容される赤血球 ( R B C ) 輸血を少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 1 0 単位減少させる、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 52】

5 6 日の期間内に前記対象によって受容される R B C 輸血を少なくとも 4 単位減少させ

50

る、請求項 5 1 に記載の治療剤。

【請求項 5 3】

8 4 日の期間内に前記対象によって受容される赤血球 ( R B C ) 輸血を少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 1 0 単位減少させる、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 5 4】

連続した 8 4 日の期間にわたって前記対象において前記ヘモグロビン ( H g b ) レベルを少なくとも 1 . 5 g / d L 増加させる、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

10

【請求項 5 5】

前記対象が、8 4 日の連続した期間にわたって赤血球 ( R B C ) 輸血がない状態になる、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 5 6】

前記対象におけるヘモグロビン ( H G B ) レベルを、前記治療の前の前記対象における H G B レベルと同等又はそれより約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、2 0 0 %、若しくは 5 0 0 % 高いレベルまで増加させる、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 5 7】

前記対象におけるヘマトクリット ( H C T ) レベルを、前記治療の前の前記対象における H C T レベルと同等又はそれより約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、2 0 0 %、若しくは 5 0 0 % 高いレベルまで増加させる、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の治療剤。

20

【請求項 5 8】

前記対象における平均赤血球容積 ( M C V ) レベルを、前記治療の前の前記対象における M C V レベルと同等又はそれより約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 %、若しくは 1 0 0 % 低いレベルまで低減する、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の治療剤。

30

【請求項 5 9】

前記対象における細胞ヘモグロビン濃度 ( C H C ) レベルを、前記治療の前の前記対象における C H C レベルと同等又はそれより約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、2 0 0 %、若しくは 5 0 0 % 高いレベルまで増加させる、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 6 0】

前記対象における赤血球分布幅 ( R D W ) レベルを、前記治療の前の前記対象における前記 R D W レベルと同等又はそれより約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 0 %、若しくは 1 0 0 % 低いレベルまで低減する、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の治療剤。

40

【請求項 6 1】

前記対象における網状赤血球のレベルが、前記治療の前の前記対象における網状赤血球のレベルと同等又は約 0 . 1 %、0 . 5 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 5 %、若しくは 2 0 % を超えるか又はそれ未満の範囲のままである、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 6 2】

前記対象における網状赤血球のレベルが、参照集団における網状赤血球のレベルと同等

50

又は約 0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、若しくは 20% を超えるか又はそれ未満の範囲のままである、請求項 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 63】

前記対象における白血球のレベルが、前記治療の前の前記対象における白血球のレベルと同等又は約 0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、若しくは 20% を超えるか又はそれ未満の範囲のままである、請求項 1 ~ 62 のいずれか一項に記載の治療剤。

10

20

30

40

50