

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7663502号
(P7663502)

(45)発行日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(24)登録日 令和7年4月8日(2025.4.8)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
請求項の数 23 (全42頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-548548(P2021-548548)	(73)特許権者	509307635
(86)(22)出願日	令和1年10月30日(2019.10.30)		セルジーン コーポレイション
(65)公表番号	特表2022-509525(P2022-509525		アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7
	A)		9 0 1 , サミット , モリス アベニュー
(43)公表日	令和4年1月20日(2022.1.20)		8 6
(86)国際出願番号	PCT/US2019/058803	(73)特許権者	517194542
(87)国際公開番号	WO2020/092523		アクセロン ファーマ インコーポレー
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)		テッド
審査請求日	令和4年10月26日(2022.10.26)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
(31)優先権主張番号	62/753,379		7 0 6 5 , ローウェイ , イースト リン
(32)優先日	平成30年10月31日(2018.10.31)		カーン アベニュー 1 2 6
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100097456
			弁理士 石川 徹
		(72)発明者	アブデラーマン ラアデム
			アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 環状鉄芽球が見られる対象における非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群による貧血の、アクチピン - A C T R I I リガンドトラップを用いた治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群（MDS）による貧血と診断されたヒト対象を治療するための、ラスパテルセプトを含む医薬組成物であって、（a）前記対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）前記対象は、ベースラインの血小板数が、 $400 \times 10^9 / L$ 超であり、かつ、（c）前記医薬組成物が、50 mg / mL の濃度のラスパテルセプト、10 mM のクエン酸塩、9%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、前記医薬組成物はpHが6.5である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群（MDS）による貧血と診断されたヒト対象を治療するための、ラスパテルセプトを含む医薬組成物であって、（a）前記対象が、SF3B1 遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）前記対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）前記対象は、ベースラインの血小板数が、 $400 \times 10^9 / L$ 超であり、かつ、（d）前記医薬組成物が、50 mg / mL の濃度のラスパテルセプト、10 mM のクエン酸塩、9%のスクロース、及び0.02%のポリソルベート80を含み、前記医薬組成物はpHが6.5である、前記医薬組成物。

【請求項 3】

前記非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSが、Internati

onal Prognostic Scoring System - Revised (IPSS - R) を用いて分類したものである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象が、骨髓中の芽球が 5 パーセント未満である対象である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記対象が、RBC 輸血を必要とする対象である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記治療が、(i) 前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球の初期のパーセンテージよりも、前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージを長期間低下させ、及び/または(ii) 前記対象に、ラスパテルセプトの 1 回目の投与を行う前のある期間における、前記対象のヘモグロビンレベルよりも、前記対象のヘモグロビンレベルを長期間上昇させるのに有効である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

前記長期間が、8 週間以上の期間である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記治療が、(i) 前記対象において、ラスパテルセプトの投与後、赤血球輸血非依存(RBC - TI)の期間を 8 週間以上にするか、(ii) 前記対象において、ラスパテルセプトの投与後、RBC - TI 期間を 12 週間以上にするか、または(iii) 前記対象において、ラスパテルセプトの投与後、赤血球応答を改変する(mHI - E)のに有効である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

前記 mHI - E が、ラスパテルセプトの投与後、8 週間にわたって、前記対象において平均ヘモグロビンが 1.5 g/dL 以上増加するか、または 8 週間にわたって、前記対象に輸血される赤血球が 4 単位以上減少することである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記対象へのラスパテルセプトの投与前の前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージが、少なくとも 16%、少なくとも 17%、少なくとも 18%、少なくとも 19% または少なくとも 20% である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

前記対象へのラスパテルセプトの投与前の前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージが、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%、少なくとも 10%、少なくとも 11%、少なくとも 12%、少なくとも 13%、少なくとも 14% または少なくとも 15% である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ラスパテルセプトが $0.5 \text{ mg/kg} \sim 1.75 \text{ mg/kg}$ の用量で前記対象に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

40

ラスパテルセプトが、約 0.45 mg/kg 、約 0.50 mg/kg 、約 0.60 mg/kg 、約 0.70 mg/kg 、約 0.80 mg/kg 、約 0.90 mg/kg 、約 1.00 mg/kg 、約 1.05 mg/kg 、約 1.10 mg/kg 、約 1.15 mg/kg 、約 1.20 mg/kg 、約 1.25 mg/kg 、約 1.30 mg/kg 、約 1.33 mg/kg 、約 1.35 mg/kg 、約 1.40 mg/kg 、約 1.45 mg/kg 、約 1.50 mg/kg 、約 1.55 mg/kg 、約 1.60 mg/kg 、約 1.65 mg/kg 、約 1.70 mg/kg または約 1.75 mg/kg の用量で前記対象に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ラスパテルセプトが前記対象に皮下投与されるように用いられることを特徴とする、請

50

求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記対象が、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による前治療に不応である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記対象が、ESA による前治療に不耐である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記対象が、ESA による治療に不適格である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 ESA による治療が、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）との併用治療である、請求項 15 ～ 17 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 19】

前記対象が男性である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記対象は、ラスパテルセプトの投与の 2 ～ 5 年前の間に MDS の初期診断を受けたことがある、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記対象は、ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが 100 ～ 200 IU/L である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記対象は、ラスパテルセプトの投与前に、8 週間の期間に RBC 輸血を 4 ～ 6 単位受けたことがある、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

前記医薬組成物が、

a) 防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキまたは粉末の形態から 0.68 mL の注射用水で再構成された 3 mL のガラスバイアルパッケージ中の 37.5 mg のラスパテルセプト、または

b) 防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキまたは粉末の形態から 1.6 mL の注射用水で再構成された 3 mL のガラスバイアルパッケージ中の 87.5 mg のラスパテルセプトを含む 1 回用量の医薬製剤である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018 年 10 月 31 日に出願した米国特許仮出願第 62/753,379 号に基づく利益を主張するものであり、この仮出願は、参照により、その全体が本明細書に援用される。

【0002】

配列表

本願では、本明細書とともに ASCII テキスト形式で提出したコンピューター可読形式（CRF）の配列表を参照することにより、その全体を援用する。本明細書とともに提出した配列表のテキストファイルは、「14247-343-228__SEQ__LISTING.txt」という名称であり、2019 年 10 月 29 日に作成したものであり、サイズが 13,087 バイトである。

40

【0003】

1. 技術分野

本発明で提供するのは、環状鉄芽球が見られる対象における非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群による貧血を治療する方法であって、その対象に、アクチビン II 型受容体シグナル伝達阻害剤を投与することを含む方法である。

【背景技術】

50

【0004】

2. 背景技術

骨髓異形成症候群 (MDS) は、病理学的には形態学的異形成の存在によって、臨床的には骨髓不全によって特徴付けられる血液悪性腫瘍群であり、持続性及び進行性の血液減少を招く疾患である。この症候群における個々の障害の臨床症状及び重症度にはいずれも、比較的軽度で痛みのない状態の不応性貧血 (RA) から、進行して急性白血病になる場合の多い、より重篤な、芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) まで、かなりの幅がある (Heaney et al, N Engl J Med, 1999, 340 (21): 1649 - 60)。現時点の治療アルゴリズムは主に、International Prognostic Scoring System (IPSS) を用いたリスク層別化に基づくものである (Greenberg et al., Blood, 1997; 89 (6): 2079 - 2088 及び Erratum in Blood, 1998; 91: 110)。IPSS による低リスク群または中程度リスク群 - 1 (int - 1) の対象では、治療の目的は、血液減少症の緩和である (Komrokji et al, Semin Oncol., 2011, 38 (5): 648 - 57)。MDS である対象は、International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS - R) に従って、診断時に得られる細胞遺伝学的なレベル、ヘモグロビン (Hgb) レベル、血小板レベル、好中球絶対数 (ANC) のレベル、及び骨髓 (BM) 芽球のパーセンテージに基づき、5つのリスク群 (非常に低リスク、低リスク、中程度リスク、高リスク及び非常に高リスク) のうちの1つに分類できる。例えば、Greenberg et al., Blood, 2012; 120 (12): 2454 - 2465 を参照されたい。これらの5つのリスク群では、急性骨髓性白血病 (AML) への進行リスク及び全生存期間 (OS) が有意に異なる。生存率中央値は、低リスクなMDSの対象では8.8年であり、非常に高リスクなMDSの場合には、0.8年ほどの短さである (Greenberg et al., Blood, 2012; 120 (12): 2454 - 2465)。

【0005】

MDS と診断された対象の90%超で、疾患の経過中に貧血が見られ、30%～50%の対象が輸血に依存することになる。赤血球 (RBC) 輸血依存は、MDSにおける独立予後不良因子である (Komrokji et al, Semin Oncol., 2011, 38 (5): 648 - 57)。

【0006】

リスクが低めのMDSにおける貧血の治療選択肢は、限られている。赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) では、奏効率は20%～40%である。ESA (すなわち、組み換えエリスロポエチン [EPO] またはダルベポエチン [DAR]) の使用は、IPSSによれば低リスク及び中程度のリスクであるとともに、内因性血清エリスロポエチン (sEPO) レベルが500 IU/L未満である症候性貧血患者に対する標準ケアであり、欧州及び米国 (US) の治療ガイドラインによって推奨されている。必要に応じて、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用を採用してよく、必須ではないものの、場合によっては、G-CSFの使用により、ESAの有効性がさらに向上し得る (Fenaux et al., 2014, Annals of Oncology 25 (Suppl_3): iii57 - iii69、Malcovati et al., 2013, Blood 122 (17): 2943 - 64)。欧州の指針でも、RBC輸血の負荷が小さく (1カ月に2単位未満)、及び/または内因性sEPOレベルが500 IU/L以下である患者に対しては、ESAの使用が推奨されている (Fenaux et al., 2014, Annals of Oncology 25 (Suppl_3): iii57 - iii69、Malcovati et al., 2013, Blood 122 (17): 2943 - 64)。しかしながら、ESAに应答するための主な予後良好因子は、RBC輸血の必要性が低いことまたは必要性がないこと (1カ月に2単位未満)、及び内因性sEPOレベルが500 IU/L未満であることである (Fenaux et al., 2013, Blood; 121 (21): 4280 - 6)。ESAに対する応答性は、sEPOの内因性レベル

10

20

30

40

50

が低く（例えば500 IU/L未満）、芽球数が正常であり、IPSS/世界保健機関（WHO）Prognostic Scoring System（WPSS）スコアが低めである患者で最も高い（Hellstrom-Lindberg et al., 2003, Br J Haematol; 120(6):1037-46、Santini, V., 2011, Oncologist; 16(suppl3):35-42）。

【0007】

ActRIIA及びActRIIBという2つの関連するII型受容体は、アクチビンに対するII型受容体として特定されている（Mathews and Vale, 1991, Cell 65:973-982; Attisano et al., 1992, Cell 68:97-108）。ActRIIA及びActRIIBは、アクチビンに加えて、BMP7、Nodal、GDF8及びGDF11を含むいくつかの他のTGF-βファミリータンパク質と生化学的に相互作用できる（Yamashita et al., 1995, J. Cell Biol. 130:217-226、Lee and McPheron, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. 98:9306-9311、Yeo and Whitman, 2001, Mol. Cell 7:949-957、Oh et al., 2002, Genes Dev. 16:2749-54）。

【0008】

ActRIIBリガンドラップであるラスパテルセプトは、様々な適応症の治療用として記載されてきている。例えば、特許出願公開第2016090077号を参照されたい。

【発明の概要】

【0009】

3. 発明の概要

本発明で提供するのは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ACE-536としても知られるラスパテルセプト（配列番号1のアミノ酸配列を含むポリペプチド）、またはACE-011としても知られるソタテルセプト（配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチド）との配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象が、（i）男性対象、（ii）前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、（iii）ベースラインの血小板数が、 100×10^9 /L超、もしくは具体的な実施形態では 400×10^9 /L超である対象、（iv）ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが、100～200 IU/Lである対象、または（v）前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当する方法である。

【0010】

本発明でさらに提供するのは、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であると判断することと、（b）その対象が、（i）男性対象、（ii）前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、（iii）ベースラインの血小板数が、 100×10^9 /L超、 150×10^9 /L超、 200×10^9 /L超、 250×10^9 /L超、 300×10^9 /L超、 350×10^9 /L超、もしくは具体的な実施形態では 400×10^9 /L超である対象、（iv）ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが、100～200 IU/Lである対象、または（v）前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当すると判断することと、（c）（a）と（b）を組み合わせたものに基づき、ラスパテルセプトまたはソタテル

セプトとの配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効量投与することを含む方法である。

【0011】

本発明で提供するものは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効量投与することを含み、(a)その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、(b)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、(c)その対象が、(i)男性対象、(ii)ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトを投与する2~5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清EPOレベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4~6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当する方法である。

10

【0012】

本発明でさらに提供するものは、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、(a)その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有すると判断することと、(b)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であると判断することと、(c)その対象が、(i)男性対象、(ii)前記投与の2~5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清エリスロポエチン(EPO)レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4~6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当すると判断することと、(d)

20

30

【0013】

本発明で提供するものは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群(MDS)による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、配列番号3、配列番号4または配列番号5との配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効量投与することを含み、(a)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、(b)その対象が、(i)男性対象、(ii)前記投与の2~5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清エリスロポエチン(EPO)レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4~6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当す

40

50

る方法である。

【0014】

本発明でさらに提供するの、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、(a)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であると判断することと、(b)その対象が、(i)男性対象、(ii)前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清エリスロポエチン(EPO)レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当するか判断することと、(c)(a)と(b)を組み合わせたものに基づき、配列番号3、配列番号4または配列番号5との配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効量投与することを含む方法である。

10

【0015】

本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、配列番号3、配列番号4または配列番号5を治療有効量投与することを含み、(a)その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、(b)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、(c)その対象が、(i)男性対象、(ii)ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトを投与する2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清EPOレベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当する方法である。

20

30

【0016】

本発明でさらに提供するの、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、(a)その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有すると判断することと、(b)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であると判断することと、(c)その対象が、(i)男性対象、(ii)前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清エリスロポエチン(EPO)レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当するか判断することと、(d)(a)、(b)及び(c)を組み合わせたものに基づき、配列番号3、配列番号4または配列番号5との配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効量投与することを含む方法である。

40

【0017】

50

本発明で提供するのは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、配列番号3、配列番号4または配列番号5の断片との配列同一性が少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象が、（i）男性対象、（ii）前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、（iii）ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、（iv）ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または（v）前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当する方法である。特定の実施形態では、その配列番号3の断片は、配列番号5である。

【0018】

本発明でさらに提供するのは、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であると判断することと、（b）その対象が、（i）男性対象、（ii）前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、（iii）ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、（iv）ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または（v）前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当するか判断することと、（c）（a）と（b）を組み合わせたものに基づき、配列番号3、配列番号4または配列番号5の断片との配列同一性が少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効用量投与することを含む方法である。特定の実施形態では、その配列番号3の断片は、配列番号5である。

【0019】

本発明で提供するのは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、配列番号3、配列番号4または配列番号5の断片を治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象が、（i）男性対象、（ii）ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトを投与する2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、（iii）ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、（iv）ベースラインの血清EPOレベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または（v）前記投与の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つに該当する方法である。特定の実施形態では、その配列番号3の断片は、配列番号5である。

【0020】

本発明でさらに提供するのは、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血と診

10

20

30

40

50

断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、(a)その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有すると判断することと、(b)その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であると判断することと、(c)その対象が、(i)男性対象、(ii)前記投与の2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象、(iii)ベースラインの血小板数が、 $100 \times 10^9 / L$ 超、 $150 \times 10^9 / L$ 超、 $200 \times 10^9 / L$ 超、 $250 \times 10^9 / L$ 超、 $300 \times 10^9 / L$ 超、 $350 \times 10^9 / L$ 超、もしくは具体的な実施形態では $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、(iv)ベースラインの血清エリスロポエチン(EPO)レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、または(v)前記治療の前に、8週間の期間にわたってRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象という群のうちの1つ以上に該当するか判断することと、(d) (a)、(b)及び(c)を組み合わせたものに基づき、配列番号3、配列番号4または配列番号5の断片との配列同一性が少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを治療有効量投与することを含む方法である。特定の実施形態では、その配列番号3の断片は、配列番号5である。

10

【0021】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSは、International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS - R)を用いて分類したものである。

20

【0022】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、骨髓中の芽球が5パーセント未満である。

【0023】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、赤血球(RBC)輸血を必要とする対象である。

【0024】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その方法は、(i)その対象における、環状鉄芽球である赤芽球の初期のパーセンテージよりも、その対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージを長期間、より具体的には8週間以上低下させ、及び/または(ii)その対象に前記投与の1回目を行う前のある期間における、その対象のヘモグロビンレベルよりも、その対象のヘモグロビンレベルを長期間、より具体的には8週間以上、上昇させるための方法である。

30

【0025】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、前記投与前、例えば、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの投与前のその対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%である。特定の実施形態では、前記投与前に治療したその対象は、その対象における、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%である。特定の実施形態では、前記投与前に治療したその対象は、(i)SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、(ii)環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも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%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%である。

40

【0026】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの薬学的に有効な用量は、 $1.0 \text{ mg} / \text{kg} \sim 1.75 \text{ mg} / \text{kg}$ である。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの

50

薬学的に有効な用量は、0.45 mg/kg、0.50 mg/kg、0.60 mg/kg、0.70 mg/kg、0.80 mg/kg、0.90 mg/kg、1.00 mg/kg、1.05 mg/kg、1.10 mg/kg、1.15 mg/kg、1.20 mg/kg、1.25 mg/kg、1.30 mg/kg、1.33 mg/kg、1.35 mg/kg、1.40 mg/kg、1.45 mg/kg、1.50 mg/kg、1.55 mg/kg、1.60 mg/kg、1.65 mg/kg、1.70 mg/kg または 1.75 mg/kg である。

【0027】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトは、皮下投与する。

10

【0028】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による前治療に不応であることができる。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、ESA による前治療に不耐であることができる。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、ESA による治療に不適格であることができる。

【0029】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、ESA による前治療に不応である対象は、単剤もしくは他の薬剤との併用剤として ESA を含む前レジメンに不応であるか、または導入後、不耐性もしくは有害事象により、いずれかの時点で、このレジメンに回答しなくなった対象であることができる。

20

【0030】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、ESA による前治療に不耐である。特定の実施形態では、単剤または他の薬剤との併用剤として ESA を含むその前レジメンは、導入後、いずれかの時点で、その対象において、不耐性または有害事象により中止となっている。

【0031】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、内因性血清エリスロポエチン (EPO) レベルが高いため、ESA による治療に回答する可能性が低い。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、以前に、ESA で治療したことがなく、血清 EPO レベルが 200 IU/L 超である。

30

【0032】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その ESA を含むレジメンは、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) も含む。

【0033】

特定の実施形態では、上記の方法のうちのいずれかの転帰は、(a) 前記投与後、治療した対象の赤血球輸血非依存 (RBC-TI) 期間が 8 週間以上であるか、(b) 治療した対象の RBC-TI が 12 週間以上であるか、または (c) 治療した対象において、赤血球応答の改変 (mHI-E) が見られることである。特定の実施形態では、その mHI-E は、前記投与後、8 週間にわたって、平均ヘモグロビン量が 1.5 g/dL 以上増加するか、または 8 週間にわたって、輸血赤血球が 4 単位以上減少することである。

40

【図面の簡単な説明】

【0034】

4. 図面の簡単な説明

【図1】Intent-to-treat (ITT) 集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を示している。

【0035】

【図2】ITT 集団の過去の輸血歴を示している。

【0036】

【図3】ITT 集団について、Medical Dictionary for Regu

50

latory Activities (MedDRA) の器官別大分類及び基本語ごとの度数分布表を用いて、病歴データがまとめられている。

【0037】

【図4】ITT集団に関して、度数分布表を用いて、過去のMDS診断歴を示している。

【0038】

【図5】度数分布表を用いて、RBC輸血依存性を示している。

【0039】

【図6】ITT集団のESAによる治療、GCSF / GMCSFの使用、及び鉄キレート療法による治療の過去の履歴を示している。

【0040】

【図7A】ITT集団において、1～24週目の期間にRBC-TIが8週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【0041】

【図7B】ITT集団において、1～24週目の期間にRBC-TIが8週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートBを示している。

【0042】

【図8A】ITT集団において、1～24週目の期間にRBC-TIが12週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【0043】

【図8B】ITT集団において、1～24週目の期間にRBC-TIが12週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートBを示している。

【0044】

【図9A】ITT集団において、1～48週目の期間にRBC-TIが12週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【0045】

【図9B】ITT集団において、1～48週目の期間にRBC-TIが12週間以上であったことについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートBを示している。

【0046】

【図10A】ITT集団における1～24週目の期間のHI-Eについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【0047】

【図10B】ITT集団における1～24週目の期間のHI-Eについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートBを示している。

【0048】

【図11A】ITT集団における1～48週目の期間のHI-Eについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【0049】

【図11B】ITT集団における1～48週目の期間のHI-Eについてのフォレストプロットによるサブグループ解析のパートAを示している。

【発明を実施するための形態】

【0050】

5. 発明の詳細な説明

5.1 概要

本発明で提供するのは、アクチビン - ActRIIAリガンドトラップまたはアクチビン - ActRIIBリガンドトラップを用いて、環状鉄芽球の見られる対象における非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群 (MDS) による貧血を治療する方法である。有効性を示すために、年齢、性別、人種、ベースラインの特性 (例えばベースラインの血清EPOレベル)、病歴 (例えば、初期診断からの期間) 及びベースラインのRBC輸血依存性によるサブグループ解析を含め、統計解析をIntent-to-treat (ITT) 集団で行った。6.1.2項を参照されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

5 . 2 用語及び略語

本明細書で使用する場合、「A c t R I I」は、アクチビン受容体 I I 型を指す。本明細書で使用する場合、「A c t R I I A」は、アクチビン受容体 I I A 型を指す。例えば、Mathews and Vale, 1991, Cell 65: 973 - 982 を参照されたい。GenBank (商標) アクセション番号 NM__001278579.1 には、例示的なヒト A c t R I I A 核酸配列が示されている。GenBank (商標) アクセション番号 NP__001265508.1 には、例示的なヒト A c t R I I A アミノ酸配列が示されている。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する場合、「A c t R I I B」は、アクチビン受容体 I I B 型を指す。例えば、Attisano et al., 1992, Cell 68: 97 - 108 を参照されたい。GenBank (商標) アクセション番号 NM__001106.3 には、例示的なヒト A c t R I I B 核酸配列が示されている。GenBank (商標) アクセション番号 NP__001097.2 には、例示的なヒト A c t R I I B アミノ酸配列が示されている。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する場合、「B L」は、ベースラインを指す。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用する場合、「D A R」は、ダルベボエチンを指す。

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用する場合、「E C D」は、細胞外ドメインを指す。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用する場合、「E P O」は、エリスロポエチンを指す。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用する場合、「s E P O」は、血清エリスロポエチンを指す。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、「E S A」は、赤血球造血刺激因子製剤を指す。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用する場合、「G - C S F」は、顆粒球コロニー刺激因子を指す。

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用する場合、「G M - C S G」は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を指す。

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用する場合、「H b」は、ヘモグロビンを指す。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用する場合、「H I - E」は、赤血球の血液学的改善を指す。特定の実施形態では、H I - E は、I W G の定義通りである。特定の実施形態では、H I - E は、I W G 判定基準 (2006 年改訂版) の定義通りである。特定の実施形態では、輸血負荷の低い患者における H I - E は、少なくとも 8 週間において、患者のヘモグロビン濃度が少なくとも 1.5 g / d L 上昇することである。特定の実施形態では、輸血負荷の高い患者における H I - E は、8 週間にわたる R B C 輸血が少なくとも 4 単位減少することである。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用する場合、「H T B」は、輸血負荷が高いことを指す。特定の実施形態では、H T B の対象は、8 週間の期間に、R B C 輸血を 4 単位以上受ける者である。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用する場合、「I g G」は、免疫グロブリン G を指す。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用する場合、「I P S S - R」は、International Prognostic Scoring System - Revised を指す。5.4 項を参照

10

20

30

40

50

されたい。

【0066】

本明細書で使用する場合、「IWG」は、International Working Groupを指す。例えば、Cheson et al. Blood. 2000 96:3671-3674を参照されたい。特定の実施形態では、IWGは、2006年改訂版の判定基準を指す。例えば、Cheson et al., 2006, Blood, 108(2)を参照されたい。

【0067】

本明細書で使用する場合、「LTB」は、輸血負荷が低いことを指す。特定の実施形態では、LTBの対象は、8週間の期間に、RBC輸血を4単位未満受ける者である。

10

【0068】

本明細書で使用する場合、「ITT」は、Intent-to-treatを指す。

【0069】

本明細書で使用する場合、「MedDRA」は、Medical Dictionary for Regulatory Activitiesを指す。

【0070】

本明細書で使用する場合、「MDS」は、骨髄異形成症候群を指す。

【0071】

本明細書で使用する場合、「PD」は、薬物動力を指す。

【0072】

本明細書で使用する場合、「PK」は、薬物動態を指す。

20

【0073】

本明細書で使用する場合、「RA」は、不応性貧血を指す。

【0074】

本明細書で使用する場合、「RAEB」は、芽球増加を伴う不応性貧血を指す。

【0075】

本明細書で使用する場合、「RBC」は、赤血球を指す。

【0076】

本明細書で使用する場合、「RBC-TI」は、赤血球輸血非依存を指す。

【0077】

本明細書で使用する場合、「RCMD-RS」は、環状鉄芽球が見られる多系統の異形成を伴う不応性血球減少症を指す。

30

【0078】

本明細書で使用する場合、「RS」は、環状鉄芽球を指す。

【0079】

本明細書で使用する場合、「SC」は、皮下を指す。

【0080】

本明細書で使用する場合、「SF3B1」は、スプライシング因子3B1を指す。GenBank(商標)アクセッション番号NM_012433.3、NM_001005523.2及びNM_001308824.1には、ヒトSF3B1の例示的な核酸配列が示されている。GenBank(商標)アクセッション番号NP_001295753.1、NP_001005526.1及びNP_036565.2には、ヒトSF3B1の例示的なアミノ酸配列が示されている。

40

【0081】

本明細書で使用する場合、「WPSS」は、世界保健機関(WHO)Prognostic Scoring Systemを指す。

【0082】

本明細書で使用する場合、「ラスパテルセプト」は、配列番号1のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。

【0083】

50

本明細書で使用する場合、「ソタテルセプト」は、配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。

【0084】

5.3 治療方法

一態様では、本発明で提供するものは、対象における、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血の治療方法であって、その対象の赤芽球の少なくとも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%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%が環状鉄芽球である場合に、ActRIIシグナル伝達阻害剤を薬学的に有効な用量(0.1mg/kg~2.0mg/kg)、その対象に投与することを含む方法である。本発明で提供する方法で治療できる患者の集団及びサブ集団については、5.4項を参照されたい。特定の実施形態では、その対象は、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有する。特定の実施形態では、その対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージを最初に求める。特定の実施形態では、その最初とは、ActRIIシグナル伝達阻害剤を薬学的に有効な用量、その対象にを投与してから1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、5週間以内、6週間以内、7週間以内、8週間以内、3カ月以内、4カ月以内、5カ月以内、6カ月以内、1年以内、2年以内、3年以内、4年以内及び5年以内である。

10

20

【0085】

本発明で提供するものは、対象における、非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDS、または非常に低リスク、低リスクもしくは中程度のリスクのMDSによる貧血の治療方法であって、その対象に、アクチビン受容体II型(ActRII)シグナル伝達阻害剤を薬学的に有効な用量で、(i)その対象における、環状鉄芽球である赤芽球の初期のパーセンテージよりも、その対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージを長期間低下させ、及び/または(ii)その対象に、ActRIIシグナル伝達阻害剤の1回目の投与を行う前のある期間における、その対象のヘモグロビンレベルよりも、その対象のヘモグロビンレベルを長期間上昇させる期間、投与することを含み、その薬学的に有効な用量が、0.1mg/kg~2.0mg/kgであり、その対象において、環状鉄芽球である赤芽球の初期パーセンテージが、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%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%である方法である。

30

【0086】

特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回または6週間に1回投与する。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、21日に1回投与する。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、皮下投与する。

40

【0087】

特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、ラスパテルセプト(配列番号1のアミノ酸配列を含むポリペプチド)である。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、ソタテルセプト(配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチド)である。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、配列番号3のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、配列番号3のアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドである。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、配列番号4のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。特定の実施形態では、そのActRIIシグナル伝達阻害剤は、配列番号4のアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドである。特定の実施形態では、

50

その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I A の細胞外ドメインとヒト I g G 1 F c ドメインからなるヒト化融合タンパク質である。特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I B の細胞外ドメインとヒト I g G 1 F c ドメインからなるヒト化融合タンパク質である。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I B のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I B シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 1 と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 1 と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 1 と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 1 と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 1 と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 1 と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 1 と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 1 と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 1 と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 1 と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (k) 配列番号 1 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

10

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I A のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I A シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 2 と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 2 と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 2 と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 2 と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 2 と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 2 と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 2 と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 2 と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 2 と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 2 と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (k) 配列番号 2 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

20

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I B のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I B シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 3 と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 3 と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 3 と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 3 と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 3 と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 3 と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 3 と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 3 と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 3 と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 3 と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (k) 配列番号 3 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

30

【 0 0 9 1 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I A のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I A シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 4 と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 4 と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 4 と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 4 と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 4 と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 4 と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 4 と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 4 と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 4 と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 4 と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (k) 配列番号 4 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

40

【 0 0 9 2 】

50

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I B のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I B シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 5 と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 5 と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 5 と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 5 と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 5 と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 5 と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 5 と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 5 と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 5 と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 5 と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (k) 配列番号 5 と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

10

【 0 0 9 3 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I B のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I B シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 3 の断片と 7 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 3 の断片と 7 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 3 の断片と 7 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 3 の断片と 7 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 3 の断片と 7 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 3 の断片と 7 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 3 の断片と 7 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 3 の断片と 7 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 3 の断片と 7 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 3 の断片と 7 9 % 同一であるアミノ酸配列、(k) 配列番号 3 の断片と 8 0 % 同一であるアミノ酸配列、(l) 配列番号 3 の断片と 8 1 % 同一であるアミノ酸配列、(m) 配列番号 3 の断片と 8 2 % 同一であるアミノ酸配列、(n) 配列番号 3 の断片と 8 3 % 同一であるアミノ酸配列、(o) 配列番号 3 の断片と 8 4 % 同一であるアミノ酸配列、(p) 配列番号 3 の断片と 8 5 % 同一であるアミノ酸配列、(q) 配列番号 3 の断片と 8 6 % 同一であるアミノ酸配列、(r) 配列番号 3 の断片と 8 7 % 同一であるアミノ酸配列、(s) 配列番号 3 の断片と 8 8 % 同一であるアミノ酸配列、(t) 配列番号 3 の断片と 8 9 % 同一であるアミノ酸配列、(u) 配列番号 3 の断片と 9 0 % 同一であるアミノ酸配列、(v) 配列番号 3 の断片と 9 1 % 同一であるアミノ酸配列、(w) 配列番号 3 の断片と 9 2 % 同一であるアミノ酸配列、(x) 配列番号 3 の断片と 9 3 % 同一であるアミノ酸配列、(y) 配列番号 3 の断片と 9 4 % 同一であるアミノ酸配列、(z) 配列番号 3 の断片と 9 5 % 同一であるアミノ酸配列、(a a) 配列番号 3 の断片と 9 6 % 同一であるアミノ酸配列、(a b) 配列番号 3 の断片と 9 7 % 同一であるアミノ酸配列、(a c) 配列番号 3 の断片と 9 8 % 同一であるアミノ酸配列、(a d) 配列番号 3 の断片と 9 9 % 同一であるアミノ酸配列、及び (a e) 配列番号 3 の断片と 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

20

30

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、A c t R I I A のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その A c t R I I A シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 4 の断片と 7 0 % 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 4 の断片と 7 1 % 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 4 の断片と 7 2 % 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 4 の断片と 7 3 % 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 4 の断片と 7 4 % 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 4 の断片と 7 5 % 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 4 の断片と 7 6 % 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 4 の断片と 7 7 % 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 4 の断片と 7 8 % 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 4 の断片と 7 9 % 同一であるアミノ酸配列、(k) 配列番号 4 の断片と 8 0 % 同一であるアミノ酸配列、(l) 配列番号 4 の断片と 8 1 % 同一であるアミノ酸配列、(m) 配列番号 4 の断片と 8 2 % 同一であるアミノ酸配列、(n) 配列番号 4 の断片と 8 3 % 同一であるアミノ酸配列、(o) 配列番号 4 の断片と 8 4 % 同一であるアミノ酸配列、(p) 配列番号 4 の断片と 8 5 % 同一であるアミノ酸配列、(q) 配列番号 4 の断片と 8 6 % 同一であるアミノ酸配列、(r) 配列番号 4 の断片と 8 7 % 同一である

40

50

アミノ酸配列、(s) 配列番号 4 の断片と 88% 同一であるアミノ酸配列、(t) 配列番号 4 の断片と 89% 同一であるアミノ酸配列、(u) 配列番号 4 の断片と 90% 同一であるアミノ酸配列、(v) 配列番号 4 の断片と 91% 同一であるアミノ酸配列、(w) 配列番号 4 の断片と 92% 同一であるアミノ酸配列、(x) 配列番号 4 の断片と 93% 同一であるアミノ酸配列、(y) 配列番号 4 の断片と 94% 同一であるアミノ酸配列、(z) 配列番号 4 の断片と 95% 同一であるアミノ酸配列、(aa) 配列番号 4 の断片と 96% 同一であるアミノ酸配列、(ab) 配列番号 4 の断片と 97% 同一であるアミノ酸配列、(ac) 配列番号 4 の断片と 98% 同一であるアミノ酸配列、(ad) 配列番号 4 の断片と 99% 同一であるアミノ酸配列、及び (ae) 配列番号 4 の断片と 100% 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

10

【0095】

特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤は、ActRIIB のシグナル伝達阻害剤である。特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤は、(a) 配列番号 5 の断片と 70% 同一であるアミノ酸配列、(b) 配列番号 5 の断片と 71% 同一であるアミノ酸配列、(c) 配列番号 5 の断片と 72% 同一であるアミノ酸配列、(d) 配列番号 5 の断片と 73% 同一であるアミノ酸配列、(e) 配列番号 5 の断片と 74% 同一であるアミノ酸配列、(f) 配列番号 5 の断片と 75% 同一であるアミノ酸配列、(g) 配列番号 5 の断片と 76% 同一であるアミノ酸配列、(h) 配列番号 5 の断片と 77% 同一であるアミノ酸配列、(i) 配列番号 5 の断片と 78% 同一であるアミノ酸配列、(j) 配列番号 5 の断片と 79% 同一であるアミノ酸配列、(k) 配列番号 5 の断片と 80% 同一であるアミノ酸配列、(l) 配列番号 5 の断片と 81% 同一であるアミノ酸配列、(m) 配列番号 5 の断片と 82% 同一であるアミノ酸配列、(n) 配列番号 5 の断片と 83% 同一であるアミノ酸配列、(o) 配列番号 5 の断片と 84% 同一であるアミノ酸配列、(p) 配列番号 5 の断片と 85% 同一であるアミノ酸配列、(q) 配列番号 5 の断片と 86% 同一であるアミノ酸配列、(r) 配列番号 5 の断片と 87% 同一であるアミノ酸配列、(s) 配列番号 5 の断片と 88% 同一であるアミノ酸配列、(t) 配列番号 5 の断片と 89% 同一であるアミノ酸配列、(u) 配列番号 5 の断片と 90% 同一であるアミノ酸配列、(v) 配列番号 5 の断片と 91% 同一であるアミノ酸配列、(w) 配列番号 5 の断片と 92% 同一であるアミノ酸配列、(x) 配列番号 5 の断片と 93% 同一であるアミノ酸配列、(y) 配列番号 5 の断片と 94% 同一であるアミノ酸配列、(z) 配列番号 5 の断片と 95% 同一であるアミノ酸配列、(aa) 配列番号 5 の断片と 96% 同一であるアミノ酸配列、(ab) 配列番号 5 の断片と 97% 同一であるアミノ酸配列、(ac) 配列番号 5 の断片と 98% 同一であるアミノ酸配列、(ad) 配列番号 5 の断片と 99% 同一であるアミノ酸配列、及び (ae) 配列番号 5 の断片と 100% 同一であるアミノ酸配列からなる群から選択したアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

20

30

【0096】

特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤の用量は、0.1 ~ 2.25 mg/kg である。特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤の用量は、0.1 ~ 2.0 mg/kg である。特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤の用量は、0.7 ~ 2.0 mg/kg である。特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤の用量は、約 0.1 mg/kg、約 0.125 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.25 mg/kg、約 1.33 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.75 mg/kg、約 2.0 mg/kg または約 2.25 mg/kg である。特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤の用量は、0.1 mg/kg ~ 0.5 mg/kg、0.3 mg/kg ~ 0.7 mg/kg、0.5 mg/kg ~ 1.0 mg/kg、0.7 mg/kg ~ 1.25 mg/kg、1.0 mg/kg ~ 2.0 mg/kg または 1.5 ~ 2.25 mg/kg である。

40

【0097】

特定の実施形態では、その ActRII シグナル伝達阻害剤は、21 日に 1 回投与する

50

。特定の実施形態では、その A c t R I I シグナル伝達阻害剤は、皮下投与する。特定の実施形態では、その治療期間は、最長で 24 カ月である。特定の実施形態では、1 回投与当たりの最大総用量は、168 mg 未満である。

【0098】

特定の実施形態では、上記の方法のうちのいずれの転帰も、(a) 前記投与後、治療した対象の赤血球輸血非依存 (R B C - T I) 期間が 8 週間以上であること、(b) 治療した対象の R B C - T I が 12 週間以上であること、または (c) 治療した対象において、赤血球応答の改変 (m H I - E) が見られることである。特定の実施形態では、その m H I - E は、前記投与後、8 週間の期間に、平均ヘモグロビン量が 1.5 g / d L 以上増加するか、または 8 週間の期間に、輸血赤血球が 4 単位以上減少することである。

10

【0099】

5.4 患者集団

本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、齧歯動物、イヌもしくはネコのような飼育動物、または霊長類動物、例えばヒト以外の霊長類動物のようないずれかの哺乳動物であることができる。好ましい実施形態では、その対象は、ヒトである。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法を用いて、対象における、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群 (M D S) による貧血を治療して、貧血の対象において輸血負荷を低減するか、あるいは前記治療をモニタリングし、及び/または齧歯動物もしくは霊長類動物のようないずれかの哺乳動物、好ましい実施形態ではヒト対象において、本発明で提供する方法に従って治療する対象を選択することができる。

20

【0100】

特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、女性である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、男性である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、いずれの年齢の対象であることもできる。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、18 歳未満である。具体的な実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、13 歳未満である。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、12 歳未満、11 歳未満、10 歳未満、9 歳未満、8 歳未満、7 歳未満、6 歳未満または 5 歳未満である。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、1 ~ 3 歳、3 ~ 5 歳、5 ~ 7 歳、7 ~ 9 歳、9 ~ 11 歳、11 ~ 13 歳、13 ~ 15 歳、15 ~ 20 歳、20 ~ 25 歳、25 ~ 30 歳または 30 歳超である。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、30 ~ 35 歳、35 ~ 40 歳、40 ~ 45 歳、45 ~ 50 歳、50 ~ 55 歳、55 ~ 60 歳または 60 歳超である。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、18 ~ 64 歳、65 ~ 74 歳または 75 歳超である。

30

【0101】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、I P S S - R の定義による M D S と診断されている。I P S S - R は、I n t e r n a t i o n a l P r o g n o s t i c S c o r i n g S y s t e m - R e v i s e d を指し、このシステムは、骨髄異形成症候群の予後評価に用いられている。例えば、G r e e n b e r g e t a l . , B l o o d , 2012 ; 120 (12) : 2454 - 2465 を参照されたい。I P S S - R では、判定基準ポイントシステムを用いて、骨髄異形成症候群患者の転帰を、非常に低リスク (リスクスコア: 0 ~ 1.5、生存期間中央値: 8.8 年)、低リスク (リスクスコア: 1.5 ~ 3.0、生存期間中央値: 5.3 年)、中程度のリスク (ポイント: 3.0 ~ 4.5、生存期間中央値: 3.0 年)、高リスク (ポイント: 4.5 ~ 6.0、生存期間中央値: 1.6 年) または非常に高リスク (リスクスコア: 6 超、生存期間中央値: 0.8 年) として特徴付ける。そのポイントシステムでは、(i) 対象における骨髄芽球のパーセンテージ、ならびに (i i) 対象における細胞遺伝学的な値 (ヘモグロビン濃度 (g / d L)、好中球絶対数 ($\times 10^9 / L$) 及び血小板数 ($\times 10^9 / L$))

40

50

として定義される)を評価する。

【0102】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、MDSである。特定の実施形態では、そのMDSは、IPSSの定義による非常に低リスクのMDSである。特定の実施形態では、そのMDSは、IPSS-Rの定義による低リスクのMDSである。特定の実施形態では、そのMDSは、IPSS-Rの定義による中程度のリスクのMDSである。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、MDS-多系統の異形成を伴う不応性血球減少症(MDS-RCMD)である。

【0103】

特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)スコアが0である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、ECOGスコアが1である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、ECOGスコアが2である。

【0104】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、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%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、少なくとも15%である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、約15%である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、約15%~約20%である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージは、約5%~20%である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、正常な赤芽球に対する環状鉄芽球の比率が少なくとも1:20、少なくとも1:7または少なくとも1:5である。

【0105】

特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、生涯にわたり定期的な赤血球輸血を必要とする。特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、8週間の期間に、0~4赤血球単位の輸血を必要とする。特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、8週間の期間に、4~6赤血球単位の輸血を必要とする。特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、8週間の期間に、6赤血球単位未満の輸血を必要とする。特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、8週間の期間に、6赤血球単位超の輸血を必要とする。特定の実施形態では、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血である対象は、輸血負荷が高い。特定の実施形態では、高い輸血負荷とは、本発明で提供する方法による治療の前に、24週間の期間に12赤血球単位以上負荷することである。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、輸血負荷が低い。特定の実施形態では、輸血負荷が低い対象であって、本発明で提供する方法で治療する対象は、8週間あたりに赤血球を最大で0単位、1単位、2単位または3単位必要とする。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、輸血負荷が高い。特定の実施形態では、輸血負荷が高い対象であって、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、8週間あたりに赤血球を少なくとも4単位、少なくとも5単位、少なくとも6単位、少なくとも7単位、少なくとも8単位、少なくとも9単位、少なくとも10単位、少なくとも11単位、少なくとも12単位または少なくとも13単位必

10

20

30

40

50

要とする。

【0106】

特定の実施形態では、治療する対象は、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有する。特定の実施形態では、SF3B1遺伝子におけるその1つ以上の変異は、遺伝子解析によって確認したものである。特定の実施形態では、その1つ以上の変異は、非コード領域における変異である。特定の実施形態では、SF3B1は、SB3B1をコードする遺伝子である。特定の実施形態では、その1つ以上の変異は、コード領域における変異である。特定の実施形態では、SF3B1は、SF3B1タンパク質である。特定の実施形態では、SF3B1タンパク質におけるその1つ以上の変異は、E622D、R625C、H662Q、H662D、K66N、K666T、K666Q、K666E、A672D、K700E、I704Nからなる群から選択する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E622Dという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、R625Cという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、H662Qという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、H662Dという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、K66Nという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、K666Tという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、K666Qという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、K666Eという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、A672Dという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、K700Eという変異があるSF3B1を発現する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、I704Nという変異があるSF3B1タンパク質を発現する。具体的な実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、変異が1つ以上あるSRSF2を発現する。具体的な実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、変異が1つ以上あるDNMT3Aを発現する。具体的な実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、変異が1つ以上あるTET2を発現する。具体的な実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、変異が1つ以上あるSETP1を発現する。

【0107】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、(i)非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血であり、(ii)その対象の赤芽球の少なくとも15%が環状鉄芽球である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、(i)非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクのMDSによる貧血であり、(ii)その対象の赤芽球の少なくとも5%が環状鉄芽球であり、(iii)変異が1つ以上あるSF3B1を発現する。

【0108】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、血小板減少症である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1リットル当たりの血小板が 100×10^9 未満である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1リットル当たりの血小板が $100 \sim 400 \times 10^9$ である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1リットル当たりの血小板が 400×10^9 超である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、好中球減少症である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1リットル当たりの好中球絶対数が 1×10^9 未満である。

【0109】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1 μ L 当たりの白血球が13,000未満、1 μ L 当たりの白血球が12,000未満、1 μ L 当たりの白血球が11,000未満、1 μ L 当たりの白血球が10,000未満、1 μ L 当たりの白血球が7,500未満、または1 μ L 当たりの白血球が500未満である。

【0110】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象におけるヘモグロビンレベルは、10 g/dL未満、9 g/dL未満、8 g/dL未満または7 g/dL未満である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象におけるヘモグロビンレベルは、7 g/dL ~ 7.5 g/dL、7.5 g/dL ~ 8 g/dL、8 g/dL ~ 8.5 g/dL、8.5 g/dL ~ 9.0 g/dL、9.0 g/dL ~ 9.5 g/dLまたは9.5 g/dL ~ 10.0 g/dLである。

10

【0111】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、赤血球造血刺激因子製剤(E SA)による前治療に不応であることができる。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、E SAによる前治療に不耐であることができる。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は、E SAによる治療に不適格であることができる。

【0112】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、E SAによる前治療に不応である対象は、単剤もしくは他の薬剤との併用剤としてE SAを含む前レジメンに不応であるか、または導入後、不耐性もしくは有害事象により、いずれかの時点で、その前レジメンに応答しなくなった対象であることができる。

20

【0113】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、E SAによる前治療に不耐である。特定の実施形態では、単剤または他の薬剤との併用剤としてE SAを含む前レジメンは、導入後のいずれかの時点で、その対象において、不耐性または有害事象により、中止となっている。

【0114】

上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、E SAによる前治療に不耐である。特定の実施形態では、その対象は、内因性血清エリスロポエチン(E PO)レベルが高いため、E SAによる治療に応答する可能性が低い。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、その対象は、以前にE SAで治療したことがなく、血清E POレベルが200 IU/L超である。

30

【0115】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1つ以上のE SAによる前治療を受けたことがあるか、または1つ以上のE SAによる治療をその時点で受けている。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1つ以上のE SAによる治療に応答しない。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1つ以上のE SAによる治療に不応である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、1つ以上のE SAによる治療に不応となる。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E SAによる前治療に不応である。特定の実施形態では、E SAによる前治療に不応である対象は、単剤もしくは他の薬剤(例えばG - C S F)との併用剤としてE SAを含む前レジメンに不応であることが文書で証明されているか、またはそのレジメンに応答しなくっており、そのE SAレジメンは、(a)組み換えヒトエリスロポエチンが、少なくとも8回分もしくは同等の回数で、1週間当たり40,000 IU超であるか、または(b)ダルベポエチン α が、3週間に1回で、少なくとも4回分もしくは同等の回数で、500 μ g超でなければならない。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E SAによる前治療に不耐である。特定の実施形態では、E SAによる前治療に不耐である対象は、単剤または(例えばG - C S Fとの)併用剤としてE SAを含む前レジメンが

40

50

、導入後、いずれかの時点に、不耐性または有害事象により中止になったことについて文書で証明されている。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E S A に不適格である。特定の実施形態では、E S A に不適格である対象は、E S A によって以前に治療していない対象における 200 IU/L 超という内因性血清エリスロポエチンレベルに基づき、E S A に応答する可能性が低い。

【0116】

特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、M D S である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、M D S であり、インタクトな5番染色体長腕を有する。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、M D S であり、インタクトな5番染色体長腕を有し、レナリドマイドによる治療の失敗が文書で証明されていない。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、M D S であり、インタクトな5番染色体長腕を有し、レナリドマイドによる治療の失敗が文書で証明されている。特定の実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療する対象は、5番染色体長腕の欠失を伴うM D S である。5番染色体長腕の欠失を伴うM D S は、5番染色体長腕の欠失を含み、とりわけ、楕円形の大赤血球を伴い、白血球数が正常であるかまたは多少減少しており、血小板数が正常であるか増加しており、骨髓中及び血中の芽球が5%未満である大球性貧血によって特徴付けられる。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、5番染色体長腕の欠失を伴うM D S であり、レナリドマイドによる治療の失敗が文書で証明されていない。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、5番染色体長腕の欠失を伴うM D S であり、レナリドマイドによる治療の失敗が文書で証明されている。特定の実施形態では、レナリドマイドによる治療の失敗は、レナリドマイドに対する応答の喪失、レナリドマイドによる治療の4カ月後におけるレナリドマイドへの不応、レナリドマイドによる治療に対する不耐性、またはレナリドマイドによる治療が不可能な血球減少症を含む。

【0117】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E P O 血清濃度が 500 IU/L 超である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E P O 血清濃度が $200 \sim 500\text{ IU/L}$ である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E P O 血清濃度が $100 \sim 200\text{ IU/L}$ である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、E P O 血清濃度が 100 IU/L 未満である。

【0118】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、クレアチニンの腎クリアランス速度が $40 \sim 60\text{ mL/分}$ である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、クレアチニンの腎クリアランス速度が 60 mL/分 超である。

【0119】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ベースラインの血小板数が $100 \times 10^9/\text{L}$ 未満である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ベースラインの血小板数が $100 \sim 400 \times 10^9/\text{L}$ である。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ベースラインの血小板数が $400 \times 10^9/\text{L}$ 超である。

【0120】

特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを投与する0～2年前の間に、M D S の初期診断を受けている。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを投与する2～5年前の間に、M D S の初期診断を受けている。特定の実施形態では、本発明で提供する方法に従って治療する対象は、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを投与する5年前よりも前に、M D S の初期診断を受けている。

【 0 1 2 1 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象が男性対象である方法である。

【 0 1 2 2 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象が、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを投与する2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことのある対象である方法である。

10

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象において、ベースラインの血小板数が $400 \times 10^9 / L$ 超である方法である。

20

【 0 1 2 4 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象において、ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）レベルが100～200 IU/Lである方法である。

【 0 1 2 5 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも15%であり、（b）その対象が、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの投与前に、8週間の期間にRBC輸血を4～6単位受けたことがある方法である。

30

【 0 1 2 6 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象が男性対象である方法である。

40

【 0 1 2 7 】

特定の実施形態では、本発明で提供するの、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象が、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを投与する2～5年前の間に、MDSの初期診断を受けたことがある方法である。

【 0 1 2 8 】

50

特定の実施形態では、本発明で提供するものは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象において、ベースラインの血小板数が $400 \times 10^9 / L$ 超である方法である。

【0129】

特定の実施形態では、本発明で提供するものは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象において、ベースラインの血清EPOレベルが $100 \sim 200 IU / L$ である方法である。

10

【0130】

特定の実施形態では、本発明で提供するものは、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群（MDS）による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、その対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、（a）その対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有し、（b）その対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも5%であり、（c）その対象が、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの投与前に、8週間の期間にRBC輸血を4～6単位受けたことのある対象である方法である。

20

【実施例】

【0131】

6. 実施例

6.1 実施例1：環状鉄芽球が見られ、赤血球輸血を必要とする対象において、IPSS-Rによる非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群による貧血を治療するためのラスパテルセプト（配列番号1のアミノ酸配列を含むポリペプチド）の安全性及び有効性を評価するための第3相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設試験

6.1.1 序論

30

この実施例には、環状鉄芽球が見られ、赤血球輸血を必要とする対象において、IPSS-Rによる非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髓異形成症候群による貧血を治療するためのラスパテルセプトの安全性及び有効性を評価するための第3相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設試験が示されている。

【0132】

6.1.2 結果

スクリーニングを通過した、MDSの対象229人を無作為化Intent-to-treat（ITT）集団として登録した。そのMDSの対象229人のうちの153人は、処置群に登録し、ラスパテルセプトを、 $1 mg / kg$ の用量レベルから始めて投与し、その用量は、最大 $1.75 mg / kg$ まで漸増できる。そのMDSの対象229人のうちの76人は、プラセボ対照群に登録した。

40

【0133】

奏効者数をIntent-to-treat（ITT）集団の対象の総数で除した値を用いて、主要評価項目である奏効率を算出した。この試験では、処置から8週間以上赤血球輸血非依存であった対象の割合に関しては、ラスパテルセプト群がプラセボ群を上回り、統計的に有意な形で、その主要評価項目が達成された。二次目標は、（i）ラスパテルセプトが、12週間以上のRBC輸血非依存性（RBC-TI）に及ぼす作用を評価すること、（ii）ラスパテルセプトが、ヘモグロビンの増加に及ぼす作用を評価すること、（iii）ラスパテルセプトが、RBC-TI期間に及ぼす作用を評価すること、（iv）ラスパテルセプトが、RBC-TIになるまでの時間に及ぼす作用を評価すること、及

50

び (v) ラスパテルセプトが、赤血球の血液学的改善 (H I - E) に及ぼす作用を評価することであった。この試験では、12 週間以上の R B C - T I、ならびに 1 ~ 24 週間及び 1 ~ 48 週間の試験期間中の m H I - E という二次有効性評価項目についても、統計的有意性が達成された。加えて、この試験では、(最初の 24 週間に奏効を示した患者において、) 有意ではないが、全 R B C - T I 期間中央値が改善する傾向が見られた。

【 0 1 3 4 】

対象の年齢、体重及びベースラインの特性は、記述統計学を用いて概括し、その一方で、性別、人種及びその他のカテゴリー変数は、投与コホートごとの度数分布表を用いて示した。図 1 を参照されたい。過去の輸血歴を概括した。図 2 を参照されたい。Medical Dictionary for Regulatory Activities (Med D R A) の器官別大分類及び基本語ごとの度数分布表を用いて、病歴データを概括した。図 3 を参照されたい。度数分布表を用いて、骨髓異形成症候群 (M D S) の診断、及び R B C 輸血依存性を概括した。図 4 及び 5 を参照されたい。

10

【 0 1 3 5 】

I T T 集団において、有効性解析を行った。有効性評価項目は、(i) 赤血球輸血非依存 (R B C - T I) が 8 週間以上であること、(i i) 平均ヘモグロビン増加量が 1 . 0 g / d L 以上であること、(i i i) R B C - T I 期間、(i v) R B C - T I になるまでの時間、及び (v) 赤血球の奏効 (H I - E) として定義されている。主要有効性評価項目の結果から、処置群の対象のうち、1 ~ 24 週目の期間に 8 週間以上 R B C - T I であった対象の割合が、プラセボ群と比べて統計的に有意な形で高かったことが示された。図 6 を参照されたい。重要な二次評価項目の解析により、処置群の対象のうち、R B C - T I が 12 週間以上であった対象の割合が、統計的に有意な形で高かったことが示された。

20

【 0 1 3 6 】

I T T 集団において、1 ~ 24 週目の期間に R B C - T I 期間が 8 週間以上であったことについて、フォレストプロットによるサブグループ解析を行い、性別、人種及びその他のカテゴリー変数について示した。その結果では、特定のサブグループにおいて強い効果が見られた。図 7 A 及び 7 B を参照されたい。

【 0 1 3 7 】

同様に、I T T 集団において、1 ~ 24 週目の期間に R B C - T I 期間が 12 週間以上であったことについて、フォレストプロットによるサブグループ解析を行い、性別、人種及びその他のカテゴリー変数について示した。その結果では、特定のサブグループにおいて強い効果が見られた。図 8 A 及び 8 B を参照されたい。

30

【 0 1 3 8 】

加えて、I T T 集団において、1 ~ 48 週目において R B C - T I 期間が 12 週間以上であったことについてフォレストプロットによるサブグループ解析を行い、性別、人種及びその他のカテゴリー変数について示した。その結果では、特定のサブグループにおいて強い効果が見られた。図 9 A 及び 9 B を参照されたい。

【 0 1 3 9 】

さらに、1 ~ 24 週目の期間における赤血球応答の改変 (m H I - E) について、フォレストプロットによるサブグループ解析を行い、性別、人種及びその他のカテゴリー変数について示した。その結果では、特定のサブグループにおいて強い効果が見られた。図 10 A 及び 10 B を参照されたい。

40

【 0 1 4 0 】

同様に、1 ~ 48 週目における赤血球応答の改変 (m H I - E) について、フォレストプロットによるサブグループ解析を行い、性別、人種及びその他のカテゴリー変数について示した。その結果では、特定のサブグループにおいて強い効果が見られた。図 11 A 及び 11 B を参照されたい。

【 0 1 4 1 】

6 . 1 . 3 試験デザイン

対象には、21 日の各処置サイクルの 1 日目に、ラスパテルセプトを皮下投与した (初

50

回用量 1 mg / kg)。コントロールの対象には、21日の各処置サイクルの1日目に、プラセボを皮下投与した。治療期間は、最長で24カ月であった。試験は、(i)スクリーニング期間、(i i)処置期間、及び(i i i)処置後のフォローアップ期間に分けた。
【0142】

(a)スクリーニング期間

対象は、書面によるインフォームドコンセントを提出したら、適格性を判断するためのスクリーニング期間に入った。Interactive Response Technology (I R T) システムによって、対象の識別 (I D) 番号を割り当てた。対象のスクリーニング工程は、1回目の投与の28日前までに行った。スクリーニング期間中、対象に対して、安全性の評価及びその他の評価を行って、試験に対する適格性を判断した。
再スクリーニングを可能にして、新たな対象 I D 番号を割り当てた。

10

【0143】

骨髄穿刺による塗抹標本、骨髄生検標本、末梢血塗抹標本、細胞遺伝学的な値の施設判定を用いて、MDSの診断及びWHO分類を確定したとともに、ベースラインのIPSS - R リスク分類を決定した (Greenberg et al . , Blood , 2012 ; 120 (12) : 2454 - 2465)。RBC輸血歴は、登録日も含め、登録日から少なくとも16週間前までの期間について入手しなければならず、データには、輸血を行う際のヘモグロビン (H g b) 値 (すなわち輸血前 H g b 値) を含める必要がある。

【0144】

(b) 処置期間

対象は、スクリーニング期間において、必要な評価を満たし、かつ適格性判定基準も満たした後、処置期間に入った。I R T システムによって対象を登録後、登録から3日以内に、ラスパテルセプトまたはプラセボの初回投与 (初回投与、1日目) を行い、その投与は、適格性判定基準を満たしていれば、登録日に行うことができた。対象には、21日の各処置サイクルの1日目に、ラスパテルセプトまたはプラセボを投与した。治験医が臨床適応としたときには、ベストサポータティブケア (B S C) を試験治療と併用した。ベストサポータティブケアには、必要に応じて、輸血、鉄キレート剤、抗生物質、抗ウイルス剤及び/または抗真菌療法による治療、ならびに栄養支持を含めたが、これらに限らなかった。この試験におけるベストサポータティブケアからは、E S A の使用を除外した。

20

【0145】

(c) 処置後のフォローアップ期間

治験医は、対象がインフォームドコンセントに署名した時点から、ラスパテルセプトまたはプラセボの最終投与の42日後まで、すべての有害事象 (A E) を記録したとともに、上記以降も、いずれかの時点で治験医が把握した重篤な有害事象 (S A E) であって、ラスパテルセプトまたはプラセボに関連する疑いのある S A E も記録した。輸血データの収集は、治験品の最終投与日から42日後または試験終了時まで継続した。

30

【0146】

6 . 1 . 4 試験目標

表 1 : ラスパテルセプトで処置する、M D S の対象の試験目標

【表 1】

40

主要目標
試験の主要目標: ・ RBC 輸血非依存 (RBC - T I) が 8 週間以上であるかを評価すること (時間枠 : 1 週目 ~ 24 週目) 1 週目 ~ 24 週目のうちに、いずれかの連続 56 日の期間にわたって、赤血球 (RBC) 輸血を受けていない対象の割合

50

二次目標(複数可)	
二次目標: ・ 1. RBC 輸血非依存(RBC-TI)が 12 週間以上であるかを評価すること (時間枠:最長約 48 週間) 1 週目～24 週目及び 1 週目～48 週目のうちに、いずれかの連続 84 日の期間にわたって、赤血球(RBC)輸血を受けていない対象の割合 ・ 2. RBC 輸血非依存(RBC-TI)が 8 週間以上であるかを評価すること (時間枠:最長約 48 週間) 1 週目～のうちに、いずれかの連続 56 日の期間にわたって、赤血球(RBC)輸血を受けていない対象の割合 ・ 3. 16 週間にわたる RBC 輸血非依存(RBC-TI)を評価すること (時間枠:最長約 48 週間) 9 週目～24 週目及び 33 週目～48 週目という所定の 16 週間の期間にわたって輸血した赤血球(RBC)の総単位数の変化の中央値 ・ 4. いずれかの連続 56 日間にわたって、International Working Group(IWG)による、改訂版の赤血球の血液学的改善(mHI-E)を示した対象の割合 (時間枠:最長約 48 週間) 処置期間中、いずれかの連続 56 日の期間にわたって、改訂版の赤血球の血液学的改善(HI-E)を示した対象の割合 ・ 5. 平均ヘモグロビン増加量が 1.0g/dL 以上 (時間枠:最長約 48 週間) 赤血球(RBC)輸血を行わない状態で、いずれかの連続 56 日の期間にわたって、ヘモグロビン(Hgb)がベースラインから 1.0g/dL 以上増加した対象の割合 ・ 6. 赤血球輸血非依存(RBC-TI)期間 (時間枠:最長約 3.5 年) RBC TI が 8 週間以上となった対象における最長赤血球(RBC)輸血非依存期間 ・ 7. EORTC QLQ-C30 スコアの変化 (時間枠:最長約 3.5 年) 予定来院ごとの EORTC QLQ-C30 スコアの変化 ・ 8. International Working Group(IWG)による、好中球の血液学的改善(HI-N) (時間枠:最長約 48 週間) いずれかの連続 56 日の期間にわたって、HI-N を示した対象の割合 ・ 9. 平均血清フェリチン減少量 (時間枠:最長約 48 週間) 予定された評価時にわたる、血清フェリチン量の変化 ・ 10. 鉄キレート療法(ICT)の使用数の平均減少数 (時間枠:最長約 48 週間) 9 週目～24 週目及び 33 週目～48 週目における ICT の平均 1 日量の変化 ・ 11. 赤血球輸血非依存(RBC-TI)になるまでの時間 (時間枠:最長約 48 週間) まず、無作為化から TI となった日までの時間を観察する(すなわち、RBC 輸血を一切行っていない 56 日のうちの 1 日目)。	
	10
	20
	30
	40

10

20

30

40

50

二次目標(複数可)	
・ 12. 急性骨髄性白血病 (AML) に進行した対象の人数 (時間枠: 最長約 3 年) 単位の異なる測定で収集した評価結果/測定結果を集約して、その試験における標準的な単位によって表すことになる。 ・ 13. 急性骨髄性白血病 (AML) への進行 (時間枠: 最長約 3 年) 無作為化から、最終投与の少なくとも 3 年後、及び 1 週目から 48 週目に、AML に進行した対象の人数及びパーセンテージ、ならびに AML へ進行するまでの時間 ・ 14. 全生存期間 (OS) (時間枠: 最長約 3.5 年) 全生存期間は、無作為化日から数えて、無作為化から、最終投与の少なくとも 3 年後、及び 1 週目から 48 週目に、いずれかの原因により死亡するまでの時間として定義する。 ・ 15. 有害事象 (AE) (時間枠: 最長約 3.5 年) AE の種類、頻度及び重症度、ならびに AE とラスパテルセプト/プラセボとの関係 ・ 16. 抗薬物抗体 (ADA) (時間枠: 最長約 3.5 年) 無作為化から、初回投与の 1 年後における抗薬物抗体の頻度、有効性に対する作用、安全性、または PK ・ 17. 薬物動態-AUC (時間枠: 最長約 1 年) 血漿濃度-時間曲線下面積 ・ 18. 薬物動態-Cmax (時間枠: 最長約 1 年) 観察された血漿中最高濃度 ・ 19. International Working Group (IWG) による、血小板の血液学的改善 (HI-P) (時間枠: 最長約 48 週間) いずれかの連続 56 日の期間にわたって HI-P を示した対象の割合 ・ 20. 集団 PK モデル、及び暴露と奏効との関係 (時間枠: 最長約 3 年) 無作為化から、投与の 1 年後までの、ラスパテルセプトの PK 暴露データ、及び関連する変動を記述する集団 PK モデル。無作為化から、初回投与の 1 年後までの主要有効性評価項目、対象となる AE、及び所定の二次評価項目における、暴露と奏効との関係。	10 20 30 40

【 0 1 4 7 】

6 . 1 . 5 組み入れ基準

対象は、以下の試験登録基準を満たす者であった。(i) 対象は、インフォームドコンセント文書 (I C F) に署名する時点に、18 歳以上であった。(i i) 対象は、試験に関連するいずれかの評価 / 処置を行う前に、I C F を理解し、I C F に自発的に署名した。(i i i) WHO 分類 / French American British (F A B) 分類に従って、非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの M D S の I P S S - R 分類 (Greenberg et al . , Blood , 2012 ; 120 (12) : 2454 - 2465) を満たす M D S であると施設で診断されたことを文書で証明した。(i v

対象は、骨髓中の赤血球前駆細胞の15%以上が環状鉄芽球でなければならず、または対象が、SF3B1遺伝子に変異を1つ以上有する場合には、5%以上（ただし15%未満）でなければならない。（v）対象は、骨髓中の芽球が5%未満でなければならない。（vi）対象は、末梢血白血球（WBC）数が $13,000/\mu\text{L}$ 未満でなければならない。（vii）対象は、赤血球RBC輸血を必要とする者でなければならない。（viii）対象は、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアが0、1または2でなければならない。（ix）対象は、ESAによる前治療に不応、不耐または不適格であった。ESAによる前治療に不応であった対象は、単剤もしくは他の薬剤との併用剤としてESAを含む前レジメンに不応であったか、または導入後、不耐性もしくは有害事象により、いずれかの時点に応答性が維持されなくなった対象であることができた。ESAによる前治療に不耐であった対象は、単剤または他の薬剤との併用剤としてESAを含む前レジメンが、いずれかの時点に、導入後、不耐性または有害事象により中止になった。ESAによる前治療に不適格であった対象は、内因性血清エリスロポエチン（EPO）レベルが高いために、ESAによる治療に応答する可能性が低い対象であることができた。上記の方法のうちのいずれかの特定の実施形態では、対象は以前に、ESAで治療したことがなく、血清EPOレベルが 200 IU/L 超である。

10

【0148】

6.1.6 除外基準

以下のうちのいずれかが見られる場合には、対象を登録から除外した。（i）基礎となるMDSの疾患に対して、以前に、疾患修飾治療薬（例えば、免疫調節薬、低メチル化剤または免疫抑制療法）による治療を受けた。（低メチル化剤（HMA）またはレナリドマイドを以前に投与された対象は、対象のHMAの服用が2回以下、またはレナリドマイドによる治療が1層週間以下であったことを条件として、治験医の裁量で登録でき、その最終投与は、無作為化日から5週間以上前でなければならない。）（ii）ラスパテルセプトまたはソタテルセプトのいずれかによる前治療を受けた。（iii）del 5qによる細胞遺伝学的異常と関連するMDSである。（iv）二次MDS、すなわち、化学損傷、または他の疾患に対する化学療法及び/または放射線による治療を原因とすることが知られているMDSである。（v）鉄、ビタミンB₁₂もしくは葉酸の欠乏による臨床的に有意な既知の貧血、自己免疫もしくは遺伝性の溶血性貧血、または消化管出血に罹患しており、 $15\mu\text{g/L}$ 以下の血清フェリチン、及び臨床適応となる場合、追加の検査（例えば、トランスフェリン飽和率の算出〔鉄/総鉄結合能が20%未満〕または骨髓穿刺標本の鉄染色）によって判断される鉄欠乏症である。（vi）以前に同種幹細胞移植または自家幹細胞移植を受けた。（vii）急性骨髄性白血病（AML）の診断歴があることが分かっている。（viii）無作為化の5週間前までに、抗がん性細胞傷害性化学療法剤、抗がん性細胞傷害性化学療法による治療、副腎皮質ステロイド（無作為化の1週間以上前に、MDS以外の病状に対して、安定な用量または漸減用量で投与した対象を除く）、鉄キレート剤（無作為化の少なくとも8週間前までに、他のRBC造血成長因子（例えばインターロイキン-3）、治験薬、治験器具または治験用の認可療法で、安定な用量または漸減用量を投与された対象を除く）のうちのいずれかを使用した。ただし、その以前の治験品の半減期が既知である場合、無作為化から、その半減期分または5週間のうちの長い期間分さかのぼった時点までに、使用が5回以内であった場合を除く。（ix）コントロール不良な高血圧症（十分な治療にもかかわらず、最低血圧（DBP）が繰り返し 100 mmHg 以上に上昇することとして定義する）である。（x）好中球絶対数（ANC）が $500/\mu\text{L}$ （ $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ）未満である。（xi）過去に、MDS以外の悪性腫瘍の履歴がある。ただし、対象が、その疾患に5年以上罹患していない場合（過去の悪性腫瘍に対するいずれかの積極的治療または補助治療が完了していることを含む）を除く（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌及び乳房上皮内癌の履歴/合併病態、ならびに前立腺癌の偶発的な組織学的所見（腫瘍、結節、転移〔TNM〕の臨床病期分類システムを用いた場合のT1aまたはT1b）の見られる対象は認められる）。あるいは（xii）無作為化の8週間前以降に大手術を受けた（対象は、無作為化以前に受

20

30

40

50

けた手術のいずれからも完全に回復していなければならない)。

【0149】

6.1.7 治療用量、投与及びスケジュール

防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキ/滅菌凍結乾燥粉末として、注射用ラスパテルセプトを調合した。注射用ラスパテルセプトは、2つの強度で入手可能であり、再構成したときには、10 mMのクエン酸緩衝液ベースの溶液(10 mMのクエン酸塩、 $pH = 6.5$ 、9%スクロース、0.02%ポリソルベート80)中の50 mg/mLのラスパテルセプトからなるものであった。その薬品は、以下の強度で、3 mLのガラスバイアルに入ったものであった。

【0150】

(i) 25 mg/バイアル: 25 mg/バイアルという表示のものは、ラスパテルセプトを37.5 mg含むものであった。0.68 mLの注射用水(WFI)で再構成後、1回分の各バイアルは、50 mg/mLのラスパテルセプトを少なくとも0.5 mL(25 mg)送達する。

【0151】

(ii) 75 mg/バイアル: 75 mg/バイアルという表示のものは、ラスパテルセプトを87.5 mg含むものであった。1.6 mLのWFIで再構成後、1回分の各バイアルは、50 mg/mLのラスパテルセプトを少なくとも1.5 mL(75 mg)送達する。

【0152】

臨床現場の試験スタッフが、ラスパテルセプトまたはプラセボを皮下(SC)注射で対象に投与した。対象では、投与前に毎回、ヘモグロビン、血圧及び体重の評価を行った。臨床現場スタッフは、対象日誌または他の実施医療機関で行われた処置を治験現場で利用することによって、投与前に毎回、対象がいずれかの輸血を受けたかも確認した(治験来院間に、いずれかの外部の実施医療機関で行ったものを含む)。

【0153】

SC注射は、上腕、大腿部及び/または腹部に行った。1.2 mL超の再構成体積を必要とする用量算出値を分割して、同じ解剖学的部位であるが、体の反対側を用いて(例えば、左大腿部及び右大腿部)、別々の位置に対して注射するための同程度の体積にする。SC注射1回分の最大体積は、1.2 mLであった。

【0154】

注射部位は、治験医の判断に従ってローテーションさせ、注射は必要に応じて、例えば、(i) 右上腕、(ii) 左上腕、(iii) 右上大腿部及び(iv) 左上大腿部という順序で行うことができた。

【0155】

1回投与当たりの最大総用量は、168 mg未満とし、それにより、再構成後の最大総体積は3.36 mLとなる。

【0156】

対象は、試験依頼者から適格性が認められた後に、治療を開始した。対象は、ICFに署名してから28日以内に治療を開始する必要があった。サイクル1の1日目(C1D1)から72時間以内にスクリーニング評価を行った場合には、C1D1には、血圧測定及び血液検査を除き、安全性臨床検査及び身体診察を繰り返し行わなかった。

【0157】

各投与サイクルの1日目に、対象にラスパテルセプトまたはプラセボを皮下投与した。

【0158】

(a) 用量の修正: 用量の漸増、用量の減量、及び投与の延期

(i) 対象は、以前の処置サイクルのうちの直近2サイクル(約6週間)中に、(9.0 g/dL未満の輸血前Hgbに対する)RBC輸血事象が1件以上であること、(ii) 以前の処置サイクルのうち、評価する直近2サイクルは、同じ用量レベルでなければならないこと、(iii) 対象は、その直近の2処置サイクルにおいて、プロトコールの投

10

20

30

40

50

与延期基準及び／または減量基準を満たしてはならない（RBC輸血の影響により必要となる投与延期を除く）という基準をすべて満たした場合には、対象は、サイクル3の1日目からすぐに開始するとともに、それ以降の治療サイクル前に毎回治験医が評価を行えば、用量レベルを、1.0mg/kgの開始用量から1.33mg/kgまで徐々に増量でき、最大で1.75mg/kgまで増量できたが、その最大総用量は、168mgを超えてはならない。

【0159】

上記の基準をすべて満たした場合には、用量を1用量レベル分、増量できた。用量レベルは、対象ごとに個別に漸増させ、1.75mg/kgを超えないようにした。参照のために、開始用量とともに、用量の増減量が以下に示されている（表3）。

10

【0160】

表2：MDSの対象における開始用量レベル、用量の減量量及び用量の漸増量

【表2】

3回目の用量減量 (約25%減量)	2回目の用量減量 (約25%減量)	1回目の用量減量 (約25%減量)	開始用量レベル	1回目の用量漸増	2回目の用量漸増
0.45mg/kg	0.6mg/kg	0.8mg/kg	1.0mg/kg	1.33mg/kg	1.75mg/kg

20

【0161】

(b) 併用薬及び併用処置

この試験においては、場合によって、追加の薬剤を供給して、対象の病態の状況（治験での処置による副作用または疾患の進行を含む）を管理した。治験医の裁量で、サポータティブケア（鎮吐薬が挙げられるが、これに限らない）を行った。

【0162】

認められた併用薬及び併用処置には、以下のものが含まれていた。(i) 顆粒球コロニー刺激因子（すなわち、G-CSF、GM-CSF）は、好中球減少性発熱の場合、または製品ラベルで臨床適応となっている場合にのみ認められた。(ii) MDS以外の病状に用いる副腎皮質ステロイドの併用は、対象が、無作為化から1週間以上前まで、安定した用量または漸減用量で服用していた場合には認められた。(iii) 弱毒化ワクチン（例えばインフルエンザワクチン）の投与は、臨床適応されている場合、治験医の裁量に従って認められた。(iv) 鉄キレート療法に関しては、無作為化時点で鉄キレート療法を使用していた対象は、少なくとも8週間、安定した用量または漸減用量でなければならず、本試験の処置期間中における鉄キレート療法との併用治療は、治験医の裁量で認められ、製品ラベルに沿った使用が推奨された。(vii) RBC輸血に関しては、貧血に対する、輸血との併用治療は、治験医の裁量で、低ヘモグロビンレベル、貧血と関連する症状（例えば、治療を要する血行動態障害もしくは肺障害）または併存症に対するものとして認められた。

30

【0163】

各対象には、試験中に輸血を必要とする「輸血前ヘモグロビン閾値」であって、輸血歴に基づき求めた輸血前ヘモグロビン閾値がある。ベースラインの輸血前ヘモグロビン閾値は、1日目の初回投与から16週間前までの間の輸血前ヘモグロビン値を文書で証明したすべての値を平均した値であった。処置中、輸血前ヘモグロビンレベルが、（次の予測輸血事象時点時に）その対象の輸血前ヘモグロビン閾値と比べて1g/dL以上上昇した場合には、輸血を最短で7日延期し、及び／または輸血する単位数を1RBC単位以上減少させた。対象には、治験医の裁量で、貧血に関連する症状またはその他の必要性（例えば感染症）に対する輸血を行うことができた。

40

【0164】

50

(c) 禁止併用薬及び禁止併用処置

(i) 細胞傷害剤 / 細胞傷害性の療法、化学療法剤 / 化学療法、標的薬剤 / 標的療法または治験薬剤 / 治験療法、(i i) アザシチジン、デシタビンまたはその他の低メチル化剤、(i i i) レナリドマイド、サリドマイド及びその他の免疫調節薬 (I M i D s)、(i v) E S A 及びその他の R B C 造血成長因子 (例えばインターロイキン - 3)、(v) G - C S F または G M - C S F (好中球減少性発熱の場合を除く)、(v i) ヒドロキシウレア、(v i i) アンドロゲン (性腺機能低下症の治療を除く)、(v i i i) 経口レチノイド (局所レチノイドは認められる)、(i x) 三酸化ヒ素、ならびに (x) インターフェロン (I F N) という併用薬は、試験にわたって明確に除外した。

【 0 1 6 5 】

7 . 配列の明細

表 3 : 配列情報

10

20

30

40

50

【表 3】

配列 番号	明細	配列
1	EC ドメインの N 末端アミノ酸が 6 個欠損しており、EC ドメインの C 末端アミノ酸が 3 個欠損しており、L79D という変異を有する処理済みの ActRIIB-Fc 融合タンパク質(ラスパテルセプト)	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2	ヒト Fc ドメインに融合したヒト ActRIIA 細胞外ドメイン(ソタテルセプト)	ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
3	ヒト ActRIIB の可溶性(細胞外)の処理済みポリペプチド配列	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
4	ヒト ActRIIA の可溶性(細胞外)の処理済みポリペプチド配列	ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP
5	ヒト ActRIIB の可溶性(細胞外)の処理済みポリペプチド配列の断片(配列番号 3 の 7~113 番目のアミノ酸)	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT

10

20

30

40

【 0 1 6 6 】

8 . 均等物

本発明は、その具体的実施形態を参照しながら詳細に説明されているが、機能的に均等である変形形態が、本発明の範囲内であることは理解されよう。事実、当業者には、本明細書で図示及び説明されている形態に加えて、本発明の様々な改変形態が、上記の説明及び添付の図面から明らかとなるであろう。このような改変形態は、添付の請求項の範囲内となるように意図されている。当業者は、慣用的に過ぎない実験を用いて、本明細書に記載されている本発明の具体的実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または確認できるであろう。このような均等物は、下記の請求項に含まれるように意図されている。

50

【 0 1 6 7 】

本明細書で言及されている刊行物、特許及び特許出願はいずれも、個々の刊行物、特許または特許出願がそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に援用されるように具体的及び個々に示された場合と同程度に、参照により本明細書に援用される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態 様 1)

非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群 (M D S) による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、前記対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、(a) 前記対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも 1 5 % であり、(b) 前記対象が、

10

(i) 男性対象、

(i i) ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与の 2 ~ 5 年前の間に、M D S の初期診断を受けたことのある対象、

(i i i) ベースラインの血小板数が、 $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、

(i v) ベースラインの血清エリスロポエチン (E P O) レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、及び

(v) ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与前に、8 週間の期間に R B C 輸血を 4 ~ 6 単位受けたことのある対象、

という群のうちの 1 つに該当する前記方法。

(態 様 2)

20

非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの骨髄異形成症候群 (M D S) による貧血と診断されているかまたは診断されるヒト対象の治療方法であって、前記対象に、ラスパテルセプトまたはソタテルセプトを治療有効用量投与することを含み、(a) 前記対象が、S F 3 B 1 遺伝子に変異を 1 つ以上有し、(b) 前記対象において、環状鉄芽球である赤芽球が少なくとも 5 % であり、(c) 前記対象が、

(i) 男性対象、

(i i) ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与の 2 ~ 5 年前の間に、M D S の初期診断を受けたことのある対象、

(i i i) ベースラインの血小板数が、 $400 \times 10^9 / L$ 超である対象、

(i v) ベースラインの血清 E P O レベルが、 $100 \sim 200 IU / L$ である対象、及び

30

(v) ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与前に、8 週間の期間に R B C 輸血を 4 ~ 6 単位受けたことのある対象、

という群のうちの 1 つに該当する前記方法。

(態 様 3)

前記非常に低リスク、低リスクまたは中程度のリスクの M D S が、International Prognostic Scoring System - Revised (I P S S - R) を用いて分類したものである、態様 1 または 2 に記載の方法。

(態 様 4)

前記対象が、骨髄中の芽球が 5 パーセント未満である対象である、態様 1 または 2 に記載の方法。

40

(態 様 5)

前記対象が、R B C 輸血を必要とする対象である、態様 1 または 2 に記載の方法。

(態 様 6)

前記方法が、(i) 前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球の初期のパーセンテージよりも、前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージを長期間低下させ、及び/または (i i) 前記対象に、前記 A c t R I I シグナル伝達阻害剤の 1 回目の投与を行う前のある期間における、前記対象のヘモグロビンレベルよりも、前記対象の前記ヘモグロビンレベルを長期間上昇させるための方法である、態様 1 または 2 に記載の方法。

(態 様 7)

50

前記長期間が、8週間以上の期間である、態様6に記載の方法。

(態様8)

前記方法が、(i)前記対象において、ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトの投与後、赤血球輸血非依存(RBC-TI)期間を8週間以上にするか、(b)前記対象において、ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトリングの投与後、RBC-TI期間を12週間以上にするか、または(c)前記対象において、ラスパテルセプトもしくはソタテルセプトの投与後、赤血球応答を改変する(mHI-E)ための方法である、態様1または2に記載の方法。

(態様9)

前記mHI-Eが、前記投与後、8週間にわたって、平均ヘモグロビンが1.5g/dL以上増加するか、または8週間にわたって、輸血赤血球が4単位以上減少することである、態様8に記載の方法。

10

(態様10)

ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与前の前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージが、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%または少なくとも20%である、態様1に記載の方法。

(態様11)

ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの前記投与前の前記対象における、環状鉄芽球である赤芽球のパーセンテージが、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%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%または少なくとも15%である、態様2に記載の方法。

20

(態様12)

ラスパテルセプトまたはソタテルセプトの薬学的に有効な用量が、0.5mg/kg~1.75mg/kgである、態様1または2に記載の方法。

(態様13)

前記用量が、約0.45mg/kg、約0.50mg/kg、約0.60mg/kg、約0.70mg/kg、約0.80mg/kg、約0.90mg/kg、約1.00mg/kg、約1.05mg/kg、約1.10mg/kg、約1.15mg/kg、約1.20mg/kg、約1.25mg/kg、約1.30mg/kg、約1.33mg/kg、約1.35mg/kg、約1.40mg/kg、約1.45mg/kg、約1.50mg/kg、約1.55mg/kg、約1.60mg/kg、約1.65mg/kg、約1.70mg/kgまたは約1.75mg/kgである、態様1または2に記載の方法。

30

(態様14)

ラスパテルセプトまたはソタテルセプトが皮下投与される、態様1または2に記載の方法。

(態様15)

前記対象が、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)による前治療に不応である、態様1または2に記載の方法。

40

(態様16)

前記対象が、ESAによる前治療に不耐である、態様1または2に記載の方法。

(態様17)

前記対象が、ESAによる治療に不適格である、態様1または2に記載の方法。

(態様18)

前記ESAによる治療が、ESAを含むレジメンを用いる治療である、態様15~17のいずれかに記載の方法。

(態様19)

前記ESAを含むレジメンが、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を含む、方法18。

50

(態様 2 0)

ラスパテルセプトの医薬製剤であって、(i)再構成前の、防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキまたは滅菌凍結乾燥粉末の形態のラスパテルセプト、及び(i i) 1 0 m M のクエン酸緩衝液ベースの溶液(1 0 m M のクエン酸塩、p H = 6 . 5、9 %スクロース、0 . 0 2 %ポリソルベート 8 0) 中の濃度が 5 0 m g / m L である、再構成後の形態のラスパテルセプトを含む前記医薬製剤。

(態様 2 1)

(i)再構成前の、防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキまたは滅菌凍結乾燥粉末の形態のラスパテルセプト、(i i) 1 0 m M のクエン酸緩衝液ベースの溶液(1 0 m M のクエン酸塩、p H = 6 . 5、9 %スクロース、0 . 0 2 %ポリソルベート 8 0) 中の濃度が 5 0 m g / m L である再構成後の形態のラスパテルセプト、及び(i i i) 3 7 . 5 m g のラスパテルセプトを含む 3 m L のガラスバイアルパッケージであって、0 . 6 8 m L の注射用水(W F I) で再構成後、5 0 m g / m L のラスパテルセプトを少なくとも 0 . 5 m L (2 5 m g / バイアル) 送達する前記ガラスバイアルパッケージを含む、1 回用量の医薬製剤。

(態様 2 2)

(i)再構成前の、防腐剤を含まない滅菌凍結乾燥ケーキまたは滅菌凍結乾燥粉末の形態のラスパテルセプト、(i i) 1 0 m M のクエン酸緩衝液ベースの溶液(1 0 m M のクエン酸塩、p H = 6 . 5、9 %スクロース、0 . 0 2 %ポリソルベート 8 0) 中の濃度が 5 0 m g / m L である、再構成後の形態のラスパテルセプト、及び(i i i) 8 7 . 5 m g のラスパテルセプトを含む 3 m L のガラスバイアルパッケージであって、1 . 6 m L の W F I で再構成後、5 0 m g / m L のラスパテルセプトを少なくとも 1 . 5 m L (7 5 m g / バイアル) 送達する前記ガラスバイアルパッケージを含む、1 回用量の医薬製剤。

(態様 2 3)

ラスパテルセプトまたはソタテルセプトが、態様 2 0 ~ 2 2 のいずれかに記載の医薬製剤として使用される、態様 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の方法。

【図面】

【図 1】

パラメーター	ラスパテルセプト (N=153)	ブラセボ (N=76)	合計 (N=229)
年齢 (歳)			
中央値；最小値，最大値	71.0; 40, 95	72.0; 26, 91	71.0; 26, 95
性別・n (%)			
男性	94 (61.4%)	50 (65.8%)	144 (62.9%)
女性	59 (38.6%)	26 (34.2%)	85 (37.1%)
E C O G パフォーマンス・n (%)			
0	54 (35.3%)	33 (43.4%)	87 (38.0%)
1	91 (59.5%)	32 (42.1%)	123 (53.7%)
2	8 (5.2%)	11 (14.5%)	19 (8.3%)
M D S の初期診断からの経過時間 (カ月)			
n	153	76	229
中央値	44.0	36.1	41.8
最小値，最大値	3, 421	4, 193	3, 421
M D S の初期診断からの経過時間 (区分別)・n (%)			
≤ 2 年	40 (26.1%)	19 (25.0%)	59 (25.8%)
> 2 ~ 5 年	62 (40.5%)	34 (44.7%)	96 (41.9%)
> 5 年	51 (33.3%)	23 (30.3%)	74 (32.3%)

【図 2】

パラメーター	ラスパテルセプト (N=153)	ブラセボ (N=76)	合計 (N=229)
ベースラインの輸血量			
1 6 週間の期間のうちの 8 週間当たりの R B C 輸血量 [e]			
n	153	76	229
中央値	5.0	5.0	5.0
Q1, Q3	3.0, 7.0	3.5, 7.3	3.0, 7.0
最小値，最大値	1, 15	2, 20	1, 20
1 6 週間の期間のうちの 8 週間当たりの R B C 輸血量 (区分別) [e]・n (%)			
≥ 6 R B C 単位 / 8 週間	66 (43.1%)	33 (43.4%)	99 (43.2%)
< 6 R B C 単位 / 8 週間	87 (56.9%)	43 (56.6%)	130 (56.8%)
4 ~ 6 < 単位 / 8 週間	41 (26.8%)	23 (30.3%)	64 (27.9%)
< 4 単位	46 (30.1%)	20 (26.3%)	66 (28.8%)
ヘモグロビン (g / d L) [n]			
n	152	76	228
平均値	7.7	7.6	7.7
S D	0.84	0.77	0.82
中央値	7.6	7.6	7.6
Q1, Q3	7.2, 8.2	7.2, 8.1	7.2, 8.1
最小値，最大値	6, 10	5, 9	5, 10

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

パラメーター	ラズパテルセプト (N=153)	プラセボ (N=76)	合計 (N=229)
血清プロテイン (U/L)			
n	152	76	228
中央値	156.9	130.8	153.2
Q1, Q3	79.8, 339.6	60.0, 295.4	72.5, 323.9
最小値, 最大値	12, 2454	29, 2760	12, 2760
血清プロテイン (U/L) [n (%)]			
<100	51 (33.3%)	31 (40.8%)	86 (35.8%)
100~<200	37 (24.2%)	19 (25.0%)	56 (24.5%)
200~<500	43 (28.1%)	15 (19.7%)	58 (25.3%)
>500	21 (13.7%)	11 (14.5%)	32 (14.0%)
欠測	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
腎臓の状態：クレアチニンクリアランス (mL/分)			
≥60	113 (73.9%)	62 (81.6%)	176 (76.4%)
40~<60	33 (21.6%)	12 (15.8%)	45 (19.7%)
<40	7 (4.6%)	1 (1.3%)	8 (3.5%)
欠測	0 (0%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)

【表 3 - 2】

血小版 (10 ⁹ /L)	ラズパテルセプト (N=153)	プラセボ (N=76)	合計 (N=229)
<100	8 (5.2%)	6 (7.9%)	14 (6.1%)
100~400	128 (83.7%)	61 (80.3%)	189 (82.5%)
>400	17 (11.1%)	9 (11.8%)	26 (11.4%)
ANC (10 ⁹ /L) - n (%)			
<0.5	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
0.5~<1.0	14 (9.2%)	10 (13.2%)	24 (10.5%)
≥1.0	138 (90.2%)	66 (86.8%)	204 (89.1%)

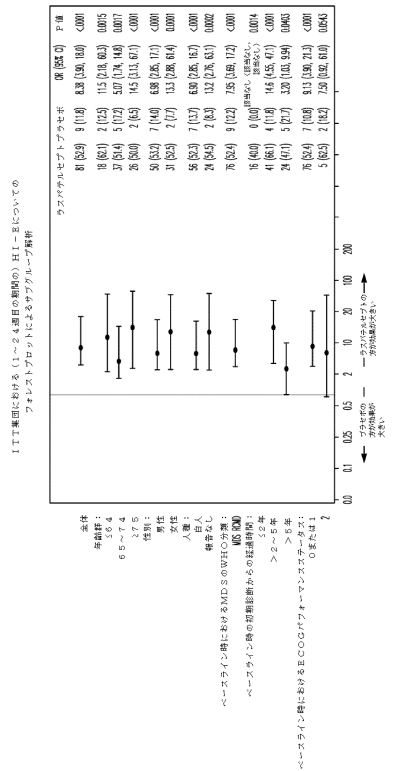
【表 4】

器官別子分類	ラズパテルセプト (N=153) n (%)	プラセボ (N=76) n (%)
代謝及び栄養障害	95 (62.1%)	44 (57.9%)
筋骨格系及び結合組織障害	76 (49.7%)	43 (56.6%)
血管障害	78 (51.0%)	32 (42.1%)
胃腸障害	65 (42.5%)	33 (43.4%)
外科および内科処置	60 (39.2%)	37 (48.7%)
心臓障害	59 (38.6%)	35 (46.1%)
血液及びリンパ系障害	55 (35.9%)	29 (38.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	57 (37.3%)	27 (35.5%)
社会環境	57 (37.3%)	14 (18.4%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	51 (33.3%)	32 (42.1%)
神経系障害	41 (26.8%)	20 (26.3%)
精神障害	48 (31.4%)	11 (14.5%)
感染症及び寄生虫症	31 (20.3%)	22 (28.9%)
臨床検査	33 (21.6%)	19 (25.0%)
生殖系及び乳房障害	31 (20.3%)	16 (21.1%)

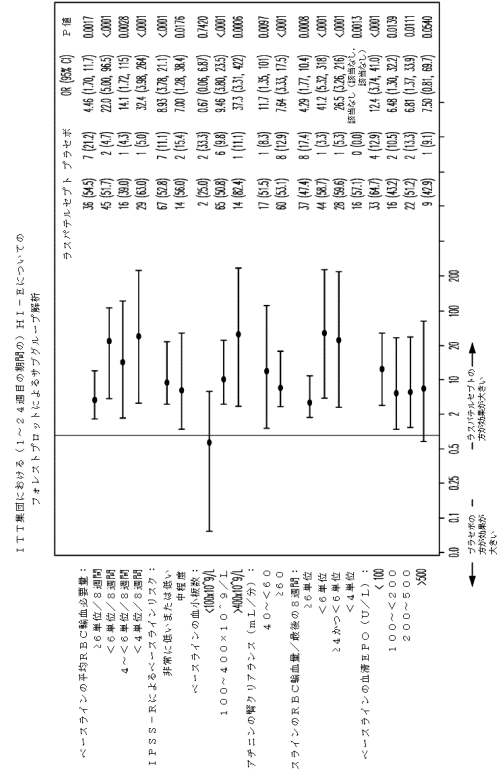
【表 5】

パラメーター	ラズパテルセプト (N=153)	プラセボ (N=76)	合計 (N=229)
MD SのWHO分類 - n (%)			
RARS	7 (4.6%)	2 (2.6%)	9 (3.9%)
RCMD	145 (94.8%)	74 (97.4%)	219 (95.6%)
その他	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
IFSS-R分類によるリスク区分 - n (%)			
非常に低い	18 (11.8%)	6 (7.9%)	24 (10.5%)
低い	109 (71.2%)	57 (75.0%)	166 (72.5%)
中程度	25 (16.3%)	13 (17.1%)	38 (16.6%)
高い	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
IFSS-Rによる層別化			
非常に低い, 低い	127 (83.0%)	63 (82.9%)	190 (82.9%)
中程度	25 (16.3%)	13 (17.1%)	38 (16.6%)
SF3B1-T(%)			
変異あり	141 (92.2%)	65 (85.5%)	206 (90.0%)
変異なし	12 (7.8%)	10 (13.2%)	22 (9.6%)
欠損	0 (0%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)

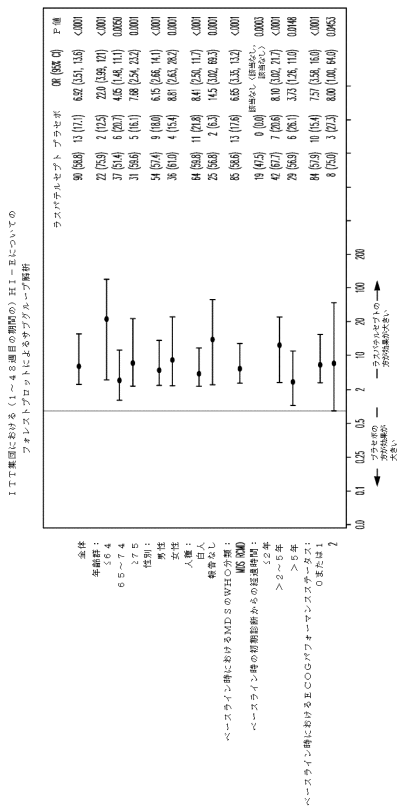
【 図 1 0 A 】



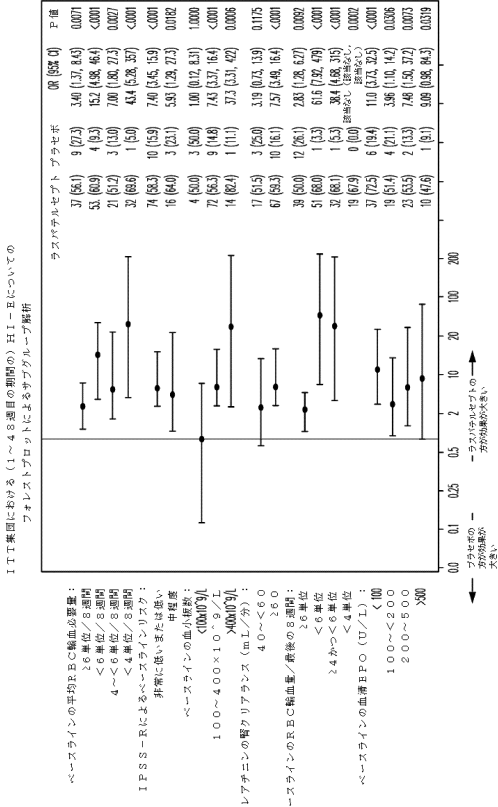
【 図 1 0 B 】



【 図 1 1 A 】



【 図 1 1 B 】



【配列表】

0007663502000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/06

8 5 0 2 ベル メアド マシュウズ ファーム ロード 1 2

(72)発明者 シアンジュアン チャン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 7 8 ショート ヒルズ ローレル コート 3

(72)発明者 ケネス エム . アティエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 6 ボストン マールボロ ストリート 2 2 8

(72)発明者 ピーター ジー . リンデ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 8 モールデン 5 - 1 0 8 アイランド ヒル アヴ
エニユー 5

審査官 原口 美和

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 3 7 9 2 1 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 0 1 3 0 7 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 0 0 9 4 (J P , A)

Lancet Oncol. , 2017年09月 , Vol. 18, no. 10 , p. 1338-1347

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 6 8

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 3 8 / 1 6

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 P 7 / 0 6

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)