

【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2年10月8日(2020.10.8)

【公表番号】特表2019-522022(P2019-522022A)

【公表日】令和1年8月8日(2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2019-032

【出願番号】特願2019-503972(P2019-503972)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	35/14	(2015.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/17	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 0 7 K	14/715	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/04	

A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 1
A 6 1 K	35/14	A
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 K	38/17	1 0 0
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	38/17	
C 1 2 N	15/62	
C 0 7 K	14/715	Z N A
C 0 7 K	14/54	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	5/10	

**【手続補正書】****【提出日】**令和2年8月26日(2020.8.26)**【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】**

ヤヌスキナーゼ阻害剤を用いて処置されている患者において、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ための、有効量のA c t R I I Bポリペプチドを含む組成物であって、前記A c t R I I Bポリペプチドが、配列番号1のアミノ酸2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、または2 9のいずれか1つに対応する残基で始まり、配列番号1のアミノ酸1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4

、125、126、127、128、129、130、131、132、133、または134のいずれか1つに対応する残基で終わる配列と、少なくとも70%、75%、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み、前記ActRIBポリペプチドが、配列番号1の79位に対応するアミノ酸位置に酸性アミノ酸を含む、組成物。

#### 【請求項2】

患者において、骨髄線維症または骨髄線維症の1つもしくは複数の合併症の進行速度および/または重症度を処置、予防、または低減するための組合せ物であって、前記組合せ物が、a)ヤヌスキナーゼ阻害剤；およびb)ActRIBポリペプチドを含み、前記ヤヌスキナーゼ阻害剤およびActRIBポリペプチドが有効量で投与されるものであり、前記ActRIBポリペプチドが、配列番号1のアミノ酸20、21、22、23、24、25、26、27、28、または29のいずれか1つに対応する残基で始まり、配列番号1のアミノ酸109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、または134のいずれか1つに対応する残基で終わる配列と、少なくとも70%、75%、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み、前記ActRIBポリペプチドが、配列番号1の79位に対応するアミノ酸位置に酸性アミノ酸を含む、組合せ物。

#### 【請求項3】

前記組成物または前記組合せ物が、骨髄線維症(bone marrow fibrosis)、脾線維症、肝線維症、肺線維症、およびリンパ節線維症の1つまたは複数を低下させる、請求項1に記載の組成物または請求項2に記載の組合せ物。

#### 【請求項4】

前記組合せ物が、前記患者における赤血球レベルを増加させる、かつ/または前記患者におけるヘモグロビンレベルを増加させる、請求項2に記載の組合せ物。

#### 【請求項5】

前記患者が、貧血を有し、前記組成物または前記組合せ物が前記貧血を処置する、請求項1または3に記載の組成物または請求項2から4のいずれか一項に記載の組合せ物。

#### 【請求項6】

前記患者に、ActRIBポリペプチドによる処置の開始前に1回または複数回の血液細胞輸血が施されている、かつ/または前記患者が、血液細胞輸血依存性であり；前記使用のための組成物が、血液細胞輸血負荷を、4~8週間にわたって、前記ActRIBアンタゴニストによる処置の開始前の同等の時間と比べて約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%より大きく低下させる、請求項1、3および5のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から5のいずれか一項に記載の組合せ物。

#### 【請求項7】

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、および/または本態性血小板血症後骨髄線維症を有する、請求項1、3および5から6のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から6のいずれか一項に記載の組合せ物。

#### 【請求項8】

前記骨髄線維症が、JAK2の1つまたは複数の変異に関連する、請求項2に記載の組合せ物。

#### 【請求項9】

前記JAK2変異が、JAK2V617Fである、請求項8に記載の組合せ物。

#### 【請求項10】

前記患者が、ヤヌスキナーゼ阻害剤を用いて処置されている、ヤヌスキナーゼ阻害剤に不寛容である、かつ/またはヤヌスキナーゼ阻害剤に対して不十分な応答を有する、請求項1、3および5から7のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から9のいずれか

一項に記載の組合せ物。

【請求項 1 1】

前記ヤヌスキナーゼ阻害剤が、ルクソリチニブ、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 )、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 、3 、5 から 7 および 1 0 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 2 から 1 0 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 1 2】

前記ヤヌスキナーゼ阻害剤が、ルクソリチニブである、請求項 1 1 に記載の組成物または組合せ物。

【請求項 1 3】

前記患者が、ヒドロキシウレアをさらに投与される、以前にヒドロキシウレアを用いて処置されている、ヒドロキシウレアに不寛容である、かつ／またはヒドロキシウレアに対して不十分な応答を有する、請求項 1 、3 、5 から 7 および 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 2 から 1 2 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 1 4】

前記A c t R I I B ポリペプチドが、

a ) 配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

b ) 配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

c ) 配列番号 2 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

d ) 配列番号 3 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

e ) 配列番号 4 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

f ) 配列番号 5 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

g ) 配列番号 6 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；

h ) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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；および

i ) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 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

からなる群から選択される、請求項 1 、3 、5 から 7 および 1 0 から 1 3 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 2 から 1 3 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 の 7 9 位に対応するアミノ酸位置にDを含む、請求項 1 、3 、5 から 7 および 1 0 から 1 4 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 2 から

14のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項16】

前記ポリペプチドが、配列番号1の79位に対応するアミノ酸位置にEを含む、請求項1、3、5から7および10から14のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から14のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項17】

前記ポリペプチドが、免疫グロブリンFcドメインを含む融合タンパク質であり、前記免疫グロブリンFcドメインが、IgG1のFcドメインに由来し、前記融合タンパク質が、ActRIBポリペプチドと前記免疫グロブリンFcドメインの間に位置するリンカードメインをさらに含む、請求項1、3、5から7および10から16のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から16のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項18】

前記ポリペプチドが、

a) 配列番号24のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

b) 配列番号25のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

c) 配列番号28のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

d) 配列番号29のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

e) 配列番号31のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

f) 配列番号45のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

g) 配列番号50のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；

h) 配列番号53のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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；および

i) 配列番号58のアミノ酸配列と、少なくとも70%、75%、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

から選択されるポリペプチドを含むActRIB-Fc融合タンパク質である、請求項17に記載の組成物または組合せ物。

【請求項19】

前記ActRIBポリペプチドが、配列番号53と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1、3、5から7および10から18のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から18のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項20】

前記ActRIBポリペプチドが、配列番号53のアミノ酸配列を含む、請求項1、3、5から7および10から18のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から18のいずれか一項に記載の組合せ物。

**【請求項 21】**

前記ヤヌスキナーゼ阻害剤がフェドラチニブである、請求項1、3、5から7および10から20のいずれか一項に記載の組成物または請求項2から20のいずれか一項に記載の組合せ物。

**【請求項 22】**

前記ActRIIBポリペプチドおよびヤヌスキナーゼ阻害剤が、別々の組成物中にある、請求項1、3、5から7および10から21のいずれか一項に記載の組成物。