

【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 3 年 7 月 29 日 (2021.7.29)

【公表番号】特表 2020-524139 (P2020-524139A)

【公表日】令和 2 年 8 月 13 日 (2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報 2020-032

【出願番号】特願 2019-569312 (P2019-569312)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 35/02

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 11 日 (2021.6.11)

【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】

骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症の治療を必要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、A c t R I I B シグナル伝達阻害薬を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記対象が、貧血を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

A c t R I I B シグナル伝達阻害薬を含む、骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症の治療を必

要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、前記対象の前記骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症の1つ以上の症状を軽減または緩和する、前記医薬組成物。

【請求項4】

前記1つ以上の症状が、疲労、寝汗、かゆみ、腹部不快感、左側肋骨下の痛み、早期満腹、または骨痛のうちの1つ以上である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬を含む、貧血の治療を必要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、前記対象が、骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症を有する、前記医薬組成物。

【請求項6】

前記骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症が、原発性骨髓線維症である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症が、真性多血症後の骨髓線維症である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記骨髓増殖性腫瘍関連骨髓線維症が、本態性血小板血症後の骨髓線維症である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記対象が赤血球輸血非依存性である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記対象が、前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬を前記対象に投与する前の84日の期間中に、0単位の赤血球を受容している場合、前記対象は赤血球輸血非依存性である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記対象が、赤血球輸血依存性である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記対象が、前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬を前記対象に投与する前の少なくとも84日の期間中に、28日毎に2～4単位の赤血球の平均赤血球輸血頻度を受容している場合、前記対象は赤血球輸血依存性である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬が、約0.33mg/kg、約0.45mg/kg、約0.6mg/kg、約0.8mg/kg、約1mg/kg、約1.33mg/kg、約1.75mg/kg、または約2.0mg/kgの量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬が、約1.0mg/kgの量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬が、前記対象に21日毎に1回、28日毎に1回、または48日毎に1回投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬が、前記対象に静脈内または皮下投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記A c t R I I Bシグナル伝達阻害薬が、前記対象に21日毎に1回皮下投与される

ように用いられることを特徴とする、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、A c t R I I B の細胞外ドメイン及びヒト 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、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、A c t R I I B の細胞外ドメイン及びヒト I g G 1 F c ドメインを含む融合タンパク質である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、

(a) 配列番号 4 と少なくとも約 90 % 同一、

(b) 配列番号 4 と少なくとも約 95 % 同一、

(c) 配列番号 4 と少なくとも約 98 % 同一、

(d) 配列番号 4、

(e) 配列番号 7 と少なくとも約 90 % 同一、

(f) 配列番号 7 と少なくとも約 95 % 同一、

(g) 配列番号 7 と少なくとも約 98 % 同一、

(h) 配列番号 7、

(i) 配列番号 8 と少なくとも約 90 % 同一、

(j) 配列番号 8 と少なくとも約 95 % 同一、

(k) 配列番号 8 と少なくとも約 98 % 同一、

(l) 配列番号 8、

(m) 配列番号 11 と少なくとも約 90 % 同一、

(n) 配列番号 11 と少なくとも約 95 % 同一、

(o) 配列番号 11 と少なくとも約 98 % 同一、及び

(p) 配列番号 11、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 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、

(a) 配列番号 11 と少なくとも約 90 % 同一、

(b) 配列番号 11 と少なくとも約 95 % 同一、

(c) 配列番号 11 と少なくとも約 98 % 同一、及び

(d) 配列番号 11、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 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、配列番号 11 からなるアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記 A c t R I I B シグナル伝達阻害薬が、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記対象が、ヒトである、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

配列番号 11 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症の治療を必要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、約 0.3 mg/kg、約 0.45 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 1

mg/kg、約1.33mg/kg、約1.75mg/kg、または約2.0mg/kgの用量の前記ポリペプチドが、前記対象に、21日毎に1回皮下投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項27】

配列番号11のアミノ酸配列からなるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症の治療を必要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、約0.33mg/kg、約0.45mg/kg、約0.6mg/kg、約0.8mg/kg、約1mg/kg、約1.33mg/kg、約1.75mg/kg、または約2.0mg/kgの用量の前記ポリペプチドが、前記対象に、21日毎に1回皮下投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項28】

配列番号11のアミノ酸配列からなるポリペプチドを含む、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症の治療を必要とする対象においてそれを治療するための医薬組成物であって、約0.33mg/kg、約0.45mg/kg、約0.6mg/kg、約0.8mg/kg、約1mg/kg、約1.33mg/kg、約1.75mg/kg、または約2.0mg/kgの用量の前記ポリペプチドが、前記対象に、21日毎に1回皮下投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項29】

前記用量が、約1.0mg/kgである、請求項26～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

6.1.1 主要評価項目

以下は、第2相試験についての主要評価項目である：(i)貧血応答（それがヘモグロビン(Hgb)の増加に関連するときの）(RBC輸血なしの任意の連続した84日の期間にわたって、ベースラインからの $\geq 1.5\text{ g/dL}$ のヘモグロビンの増加を達成するコホート1及び3Aの対象の比率であり；測定の時間枠は、およそ最長で168日である）、(ii)貧血応答（それが赤血球(RBC)輸血依存性の増加に関連するときの）(任意の連続した84日の期間にわたって、RBC輸血フリーになるコホート2及び3Bの対象の比率であり；測定の時間枠は、およそ最長で168日である）、(iii)貧血応答までの時間（コホートのそれぞれにおける初回ルスパテルセプトの投与から貧血応答の最初の発症までの時間であり；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、(iv)貧血応答の持続時間（コホートのそれぞれにおける貧血応答の最長持続時間であり；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、(v)RBC輸血の頻度（4週当たりの対象ごとの輸血されたRBC単位の平均数であり；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、(vi)RBC輸血依存性の頻度（任意の連続した84日の期間にわたってベースラインから $\geq 50\%$ の対象の輸血負荷を低減させるRBC輸血依存性対象の比率であり；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、(vii)改訂骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム(MPN-SAF)により記録され評価されたとき、貧血を有する骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症の患者の間で共通の症状である疲労症状の $\geq 50\%$ の軽減を達成する対象の比率(Emanuel et al., "Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs," J. Clin. Oncol. 30(33):4098-4103(2012)を参

照されたい；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、（viii）総症状スコア（TSS）の $\geq 50\%$ を達成する対象の比率。改訂骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム（MPN-SAF）により記録され評価されたとき、骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連骨髄線維症関連症状（疲労、寝汗、かゆみ、腹部不快感、左側肋骨下の痛み、早期満腹、及び骨痛）（Emanuel et al., "Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs," J. Clin. Oncol. 30 (33): 4098-4103 (2012)）を参照されたい）、（ix）健康関連生活の質（HRQoL）：試験にわたるHRQoLアンケートドメインの平均変化の測定値が、ベースラインスコアと比較される（測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、（x）EQ-5D-5Lアンケート（EuroQol, Rotterdam, The Netherlands）：試験にわたるEQ-5D-5Lアンケートドメインスコアにおける尺度平均変化が、ベースラインスコアと比較される（測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、（xi）有害事象（AE）（種類、頻度、及び重症度を含むものが評価される；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、（xii）抗薬物抗体（ADA）（抗薬物抗体の頻度及び有効性、安全性または薬物動態に及ぼす効果；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、（xiii）薬物動態（薬物濃度曲線下面積（AUC）及びCmax；測定の時間枠は、およそ最長で2年である）、及び（xiv）がん療法－貧血の機能的評価（FACT-An）：試験にわたるFACT-Anアンケートドメインスコアの平均変化の測定値が、ベースラインスコアと比較される（測定の時間枠は、およそ最長で2年である）。