

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-523568

(P2023-523568A)

(43)公表日 令和5年6月6日(2023.6.6)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全96頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-562528(P2022-562528)
 (86)(22)出願日 令和3年4月12日(2021.4.12)
 (85)翻訳文提出日 令和4年12月5日(2022.12.5)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/026816
 (87)国際公開番号 WO2021/211418
 (87)国際公開日 令和3年10月21日(2021.10.21)
 (31)優先権主張番号 63/009,400
 (32)優先日 令和2年4月13日(2020.4.13)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人 508027464
 セルジーン コーポレーション
 CELGENE CORPORATION
 アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャー
 ジー州サミット、モリス・アベニュー 8
 6 番
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美
 (74)代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘
 (74)代理人 100162684
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブを使用して貧血を治療するための方法

(57)【要約】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法であって、対象にActRIIBリガンドトラップを投与すること、次いで対象にフェドラチニブを投与することを含む方法が提供される。

【選択図】なし

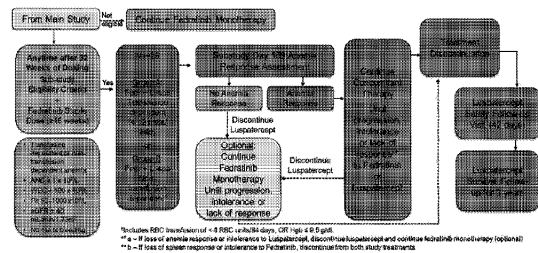


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法であって、
前記対象にアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップを投与すること；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／若しくは水和物を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法であって、

(a) 前記対象においてヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値を取得すること 10

；

(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を投与すること；

(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／若しくは水和物を投与すること；

(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 の測定値を取得すること；次いで

(e) 前記対象にヘモグロビン (H g b) レベルの前記第 1 の測定値と比較したヘモグロビン (H g b) 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 A c t R I I B リガンドトラップを投与することを含む、方法。 20

【請求項 3】

前記 A c t R I I B 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 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 A c t R I I B 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方法。

【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方法。 30

【請求項 6】

前記骨髄線維症が、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である、請求項 5 に記載の方法。

【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 (P M F)、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F)、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である、請求項 5 に記載の方法。

【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 (P M F) である、請求項 7 に記載の方法。 40

【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 (P V 後 M F) である、請求項 7 に記載の方法。

【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 (E T 後 M F) である、請求項 7 に記載の方法。

【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方法。

【請求項 12】

前記貧血が、骨髄増殖性腫瘍（M P N）関連骨髄線維症に関連する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記対象が、赤血球（R B C）輸血依存性又は輸血非依存性である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対象が、R B C 輸血依存性である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

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 8 4 日以内に R B C 輸血において 4 ~ 1 2 の R B C 単位を受容した、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

前記対象が、赤血球（R B C）輸血を伴わずに 1 1 . 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 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記対象が、輸血非依存である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

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 8 4 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 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

20

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 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

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前の少なくとも 8 週間、少なくとも 1 6 週間、少なくとも 2 4 週間、少なくとも 3 2 週間、又は少なくとも 4 0 週間フェドラチニブで治療された、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

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 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

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 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

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 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

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、4 0 0 m g / 日の投与量で投与される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

40

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、2 1 日である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

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 1 0 サイクルの間前記対象に投与される、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

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 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

50

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 / kg、0.8 mg / kg、1 mg / kg、1.33 mg / kg、又は 1.75 mg / kg である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【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 / kg である、請求項 28 に記載の方法。

【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方法。

10

【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方法。

【請求項 32】

ヘモグロビン (H g b) レベルの前記第 2 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方法。

20

【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方法。

【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方法。

【請求項 35】

前記 A c t R I I B 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方法。

【請求項 36】

前記 A c t R I I B 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方法。

30

【請求項 37】

前記 A c t R I I B 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方法。

【請求項 38】

H g b レベルの前記第 2 の測定値が、H g b レベルの前記第 1 の測定値より 2 g / d L 以上高いとき、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記次の用量が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量より少ない、請求項 2 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 39】

前記対象が前記第 1 の期間に 1 回以上の R B C 輸血を有するとき、又は H g b レベルの前記第 2 の測定値が H g b レベルの前記第 1 の測定値より 0 ~ 約 1 g / d L 高いとき、又は H g b 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 / d L 以上低下するとき、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記次の用量が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量より多い、請求項 2 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記次の用量が、前記 A c t R I I B リガンドトラップの前記初期用量と同じである、請求項 2 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 4 1】

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方法。

【請求項 4 2】

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、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日である、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ActRIIBリガントトラップが、ActRIIBの細胞外ドメイン及びヒトIgG1Fc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方法。

10

【請求項 4 4】

前記ActRIIBリガントトラップが、ActRIIBの細胞外ドメイン及びヒトIgG1Fc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載の方法。

【請求項 4 5】

前記ActRIIBリガントトラップが、

- (a) 配列番号3と90%同一なもの；
- (b) 配列番号3と95%同一なもの；
- (c) 配列番号3と98%同一なもの；
- (d) 配列番号4；
- (e) 配列番号6と90%同一なもの；
- (f) 配列番号6と95%同一なもの；
- (g) 配列番号6と98%同一なもの；
- (h) 配列番号7；
- (i) 配列番号7と90%同一なもの；
- (j) 配列番号7と95%同一なもの；
- (k) 配列番号7と98%同一なもの；
- (l) 配列番号8；
- (m) 配列番号11と90%同一なもの；
- (n) 配列番号11と95%同一なもの；
- (o) 配列番号11と98%同一なもの；及び
- (p) 配列番号11

20

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1～42のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 6】

前記ActRIIBリガントトラップが、

- (a) 配列番号11と90%同一なもの；
- (b) 配列番号11と95%同一なもの；
- (c) 配列番号11と98%同一なもの；及び
- (d) 配列番号11

40

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1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ActRIIBリガントトラップが、配列番号11の前記アミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記ActRIIBリガントトラップが、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番

50

号34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1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記方法が、前記対象において前記ヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも0.5g/dL、少なくとも1.0g/dL、少なくとも1.5g/dL、少なくとも2.0g/dL、又は少なくとも2.5g/dL増加させる、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記方法が、前記対象において前記ヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させる、請求項49に記載の方法。

10

【請求項51】

前記方法が、56日の期間内に前記対象によって受容される赤血球(RBC)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10単位減少させる、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記方法が、56日の期間内に前記対象によって受容されるRBC輸血を少なくとも4単位減少させる、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

前記方法が、84日の期間内に前記対象によって受容される赤血球(RBC)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10単位減少させる、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項54】

前記方法が、連続した84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(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させる、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記対象が、84日の連続した期間にわたって赤血球(RBC)輸血がない状態になる、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項56】

前記方法が、前記対象におけるヘモグロビン(HGB)レベルを、前記治療の前の前記対象におけるHGBレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、若しくは500%高いレベルまで増加させる、請求項1～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記方法が、前記対象におけるヘマトクリット(HCT)レベルを、前記治療の前の前記対象におけるHCTレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、若しくは500%高いレベルまで増加させる、請求項1～56のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項58】

前記方法が、前記対象における平均赤血球容積(MCV)レベルを、前記治療の前の前記対象におけるMCVレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、若しくは100%低いレベルまで低減する、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記方法が、前記対象における細胞ヘモグロビン濃度(CHC)レベルを、前記治療の

50

前の前記対象におけるCHCレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、若しくは500%高いレベルまで増加させる、請求項1～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記方法が、前記対象における赤血球分布幅(RDW)レベルを、前記治療の前の前記対象における前記RDWレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、若しくは100%低いレベルまで低減する、請求項1～59のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項61】

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%、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1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

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方法。

20

【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方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる、2020年4月13日に提出された米国仮特許出願第63/009,400号の利益を主張する。

30

【0002】

電子的に提出された配列表の参照

本出願は、その全体において本明細書とともに提出されたASCIIテキスト形式における配列表のコンピューター可読形式(CRF)を参照することによって組み込む。14247-487-228_SEQ_LISTING.TXTという表題で本明細書とともに提出された配列表のテキストファイルは、2021年4月4日に作成され、サイズは73,372バイトである。

【0003】

1. 分野

40

本明細書では、治療を必要とする対象における貧血をフェドラチニブと組み合わせてアクチビンIIB型(ActRIIB)リガンドトラップを使用して治療するための方法が提供される。本明細書では、骨髄増殖性腫瘍(MPN)関連骨髄線維症を有する対象における貧血をフェドラチニブと組み合わせてアクチビンIIB型(ActRIIB)を使用して治療するための方法が提供される。

【背景技術】

【0004】

2. 背景

骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症(MF)は、初発若しくは原発性骨髄線維症(PMF)として存在する場合があるか又は以前の真性多血症(PV後MF)若しくは本態性血小板

50

血症（E T後M F）から発達する深刻且つ生命を危うくする疾患である（非特許文献1）。この疾患は、クローン性骨髄増殖、無効赤血球生成、骨髄間質の変化、肝脾骨髄外造血、及び異常なサイトカイン発現によって特徴付けられる（非特許文献2）。患者は通常、脾腫、体質的な症状、中程度から重度の貧血、血小板減少症、及び白血球増多とともに存在する。

【0005】

原発性骨髄線維症は、P V及びE Tも含むフィラデルフィア染色体（P h 1）- 陰性骨髄増殖性腫瘍（M P N）の群のメンバーである（非特許文献3）。P Vを有するほとんど全ての患者並びにE T及びP M Fを有する患者の約2分の1は、ヤヌスキナーゼ2（J A K 2）変異、通常、J A K 2 V 6 1 7 Fを有する。J A K 2、C A L R、及びM P Lにおける変異は、細胞増殖をもたらし且つ細胞死を阻害するJ A K /シグナルトランスドューサー及び転写（S T A T）シグナル伝達経路の活性化因子の活性化をもたらす。その結果がクローン増殖である（非特許文献4）。

10

【0006】

真性多血症（P V）及び本態性血小板血症（E T）は、赤血球（R B C）及び血小板のレベルの増加によって特徴付けられる。しかしながら、冒された患者の約10%は、P M Fと形態的に区別がつかない骨髄線維症を発症する。これらの状態は、P V後M F及びE T後M Fと呼ばれ（非特許文献5）、M P N関連骨髄線維症と臨床的に命名される。M P N関連骨髄線維症を有する患者は、P M Fのものと同様の生命予後及び約10%の急性骨髄性白血病（A M L）への転換の累積的なリスクを有する。

20

【0007】

M Fを有する個体のおよそ70%は、中間 - 2又は高リスクカテゴリーにあり（非特許文献6）、最大のアンメットメディカルニーズになっている。脾臓及び肝臓の症候性の膨張、R B C輸血の必要性、悪液質、並びに他のM F関連症状によって、これらの患者の生活の質が著しく損なわれる（非特許文献7）。

【0008】

貧血は、赤血球の数の減少又は血液中のヘモグロビンの通常未満の量である。貧血は、ヘモグロビンの酸素結合能の低減によって引き起こされ得る。貧血は、最も一般的な血液の障害である。貧血は、M P N関連骨髄線維症を有する患者の約3分の2において診断時に存在し、それらの疾患の期間中にほとんど全ての患者において発症する。全体的に見て、貧血及びR B C輸血依存は、生存及び急性転化期への転換のリスクに関する強力な独立した予後変数である（非特許文献8；非特許文献9）。M P N関連骨髄線維症における貧血の原因は、複雑である（非特許文献10；非特許文献11）。根底にある疾患に加えて、ヒドロキシ尿素（ヒドロキシカルバミド）及びJ A K 2阻害剤（例えば、ルキソリチニブ）などのM P N関連骨髄線維症を治療するために使用されるいくつかの薬物は、貧血を悪化させる可能性がある。例えば、ルキソリチニブは脾臓サイズの著しい改善、及び症状軽減を示した一方で、それは、中程度から重度の血小板減少症及び貧血と関連する場合が多い（非特許文献12）。

30

【0009】

現在、M P N関連骨髄線維症を有する患者において貧血を治療する安全且つ効果的な薬物療法がないことを考慮に入れると、M P N関連M F患者において貧血を治療する新規の療法の開発について著しいアンメットメディカルニーズが存在する。

40

【0010】

2つの関連するI I型受容体であるA c t R I I A及びA c t R I I Bは、アクチビンに関するI I型受容体として同定された（非特許文献13；非特許文献14）。アクチビンに加えて、A c t R I I A及びA c t R I I Bは、B M P 7、N o d a l、G D F 8、及びG D F 1 1を含むいくつかの他のT G F - ベータファミリータンパク質と生化学的に相互作用することができる（非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17；非特許文献18）。A L K 4は、アクチビン、特にアクチビンAのための主要なI型受容体であり、A L K - 7もまた、アクチビン、特にアクチビンBのための受容体として働き得る。

50

【0011】

ActRIIBリガンド阻害剤であるラスパテルセプトは、様々な徴候の治療に関して記載されている。例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、及び特許文献4を参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許出願公開第2018/0050085A1号明細書

【特許文献2】米国特許第8,058,229号明細書

【特許文献3】米国特許第8,361,957号明細書

【特許文献4】米国特許第8,343,933号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, ed. by Swerdlow, (IARC Press, 2008)

【非特許文献2】Tefferi, 2016, Am. J. Hematol. 91(12): 1262 - 1271

【非特許文献3】Tefferi, 2007, Clin. Adv. Hematol. Oncol. 5: 113 - 115

【非特許文献4】Ihle, 2007, Curr. Opin. Genet. Dev. 17(1): 8 - 14

【非特許文献5】Campbell and Green, 2005, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 201 - 208

【非特許文献6】Gangat et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29(4): 392 - 397

【非特許文献7】Mesa et al., Leukemia 21(9): 1964 - 1970

【非特許文献8】Passamonti et al., 2010, Blood 115(9): 1703 - 1708

【非特許文献9】Elena et al., 2011, Haematologica 96(1): 167 - 170

【非特許文献10】Barosi et al., 2010, Leuk Res. 34(9): 1119 - 1120

【非特許文献11】Cervantes et al., 2009, Blood 113(13): 2895 - 2901

【非特許文献12】Verstovsek et al., 2017, J. Hematol. Oncol. 10(1): 55

【非特許文献13】Mathews and Vale, 1991, Cell 65: 973 - 982

【非特許文献14】Attisano et al., 1992, Cell 68: 97 - 108

【非特許文献15】Yamashita et al., 1995, J. Cell Biol. 130: 217 - 226

【非特許文献16】Lee and McPheron, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 9306 - 9311

【非特許文献17】Yeo and Whitman, 2001, Mol. Cell 7: 949 - 957

【非特許文献18】Oh et al., 2002, Genes Dev. 16: 2749 - 54

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

3. 概要

一態様では、本明細書において、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法であって、対象にアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップを投与すること；次いで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/若しくは水和物を投与することを含む方法が提供される。

【0015】

別の態様では、本明細書において、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法であって、(a) 対象においてヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値を取得すること；(b) 対象に A c t R I I B リガンドトラップの初期用量を投与すること；(c) 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/若しくは水和物を投与すること；(d) A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与後の第 1 の期間の終わりに対象においてヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値を取得すること；次いで (e) 対象にヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値と比較したヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値に基づいて、又は対象が第 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 A c t R I I B リガンドトラップを投与することを含む、方法も提供される。

10

【0016】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B 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は、同時に投与される。

20

【0017】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。

【0018】

いくつかの実施形態では、対象は、骨髄線維症と診断される対象である。

【0019】

いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (P M F)、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F)、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。

【0021】

いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (P M F) である。

【0022】

いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) である。

40

【0023】

いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。

【0024】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0025】

いくつかの実施形態では、貧血は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症と関連する。

【0026】

50

いくつかの実施形態では、対象は、赤血球（RBC）輸血依存又は輸血非依存である。

【0027】

いくつかの実施形態では、対象は、RBC輸血依存である。

【0028】

いくつかの実施形態では、対象は、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。

【0029】

いくつかの実施形態では、対象は、赤血球（RBC）輸血を伴わずに11.5g/dL以下のヘモグロビン（Hgb）レベルを有する。

【0030】

いくつかの実施形態では、対象は、輸血非依存である。

【0031】

いくつかの実施形態では、対象は、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以下の赤血球（RBC）単位を受容した。

【0032】

いくつかの実施形態では、対象は、9.5g/dL以下のヘモグロビン（Hgb）レベルを有する。

【0033】

いくつかの実施形態では、対象は、ActRIIBリガンドトラップの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。

【0034】

いくつかの実施形態では、対象は、ルキシソリチニブで以前に治療されている。

【0035】

いくつかの実施形態では、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は、毎日投与される。

【0036】

いくつかの実施形態では、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は、経口投与される。

【0037】

いくつかの実施形態では、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は、400mg/日の投与量で投与される。

【0038】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、全ての治療サイクルの最初に1回投与され、各サイクルは、21日である。

【0039】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。

【0040】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、対象に皮下投与される。

【0041】

いくつかの実施形態では、投与されるActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1mg/kg、1.33mg/kg、又は1.75mg/kgである。

【0042】

いくつかの実施形態では、投与されるActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、1.33mg/kgである。

【0043】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与の前に取得される。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与と同時に取得されるか、又は A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与の約 3 週、 6 週、 9 週、 1 2 週、 1 5 週、 1 8 週、 2 1 週、又は 2 4 週後に取得される。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量が対象に投与された約 3 週、 6 週、 9 週、 1 2 週、 1 5 週、 1 8 週、 2 1 週、 2 4 週、 7 ヶ月、 8 ヶ月、 9 ヶ月、 1 0 ヶ月、 1 1 ヶ月、又は 1 2 ヶ月後に取得される。

10

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、第 1 の期間は、 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。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、第 1 の期間は、 6 週間である。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量は、 1 . 3 3 m g / k g である。

20

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、 A c t R I I B リガンドトラップの次の用量は、 0 . 6 m g / k g 、 0 . 8 m g / k g 、 1 . 0 m g / k g 、 1 . 3 3 m g / k g 、又は 1 . 7 5 m g / k g である。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、 A c t R I I B リガンドトラップの次の用量は、 1 . 3 3 m g / k g である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、 H g b レベルの第 2 の測定値が、 H g b レベルの第 1 の測定値より 2 g / d L 以上高いとき、 A c t R I I B リガンドトラップの次の用量は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量より少ない。

30

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、対象が第 1 の期間に 1 回以上の R B C 輸血を有するとき、又は H g b レベルの第 2 の測定値が H g b レベルの第 1 の測定値より 0 ~ 約 1 g / d L 高いとき、又は H g b レベルの第 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 / d L 以上低下するとき、 A c t R I I B リガンドトラップの次の用量は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量より多い。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、 A c t R I I B リガンドトラップの次の用量は、 A c t R I I B リガンドトラップの初期用量と同じである。

40

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、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 (N C I) 有害事象共通用語規準 (C T C A E) に従ってグレード 1、 2、 3、 4、又は 5 に等級分けすること；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次の用量を投与することを含む。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、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は、 3 0 0 m g / 日、 2 0 0 m g / 日、又は 1 0 0 m g / 日である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、 A c t R I I B リガンドトラップは、 A c t R I I B の細胞

50

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。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 3 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 3 と 9 5 % 同一なもの；配列番号 3 と 9 8 % 同一なもの；配列番号 3 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 6 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 6 と 9 5 % 同一なもの；配列番号 6 と 9 8 % 同一なもの；配列番号 6 ；配列番号 7 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 7 と 9 5 % 同一なもの；配列番号 7 と 9 8 % 同一なもの；配列番号 7 ；配列番号 1 1 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 1 1 と 9 5 % 同一なもの；配列番号 1 1 と 9 8 % 同一なもの；及び配列番号 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。

10

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 1 1 と 9 0 % 同一なもの；配列番号 1 1 と 9 5 % 同一なもの；配列番号 1 1 と 9 8 % 同一なもの；及び配列番号 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。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

20

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるヘモグロビン (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。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 1 . 5 g / d L 増加させる。

30

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、方法は、5 6 日の期間内に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。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、方法は、5 6 日の期間内に対象によって受容される R B C 輸血を少なくとも 4 単位減少させる。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、方法は、8 4 日の期間内に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。

40

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、方法は、連続した 8 4 日の期間にわたって対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 1 . 5 g / d L 増加させる。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、対象は、連続した 8 4 日の期間にわたって赤血球 (R B C) 輸血がない状態になる。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、方法は、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 % 、

50

5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、100 %、200 %、若しくは500 %高いレベルまで増加させる。

【0070】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるヘマトクリット（HCT）レベルを、前記治療の前の対象におけるHCTレベルと同等又はそれより約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、100 %、200 %、若しくは500 %高いレベルまで増加させる。

【0071】

いくつかの実施形態では、方法は、対象における平均赤血球容積（MCV）レベルを、前記治療の前の対象におけるMCVレベルと同等又はそれより約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、若しくは100 %低いレベルまで低減する。

【0072】

いくつかの実施形態では、方法は、対象における細胞ヘモグロビン濃度（CHC）レベルを、前記治療の前の対象におけるCHCレベルと同等又はそれより約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、100 %、200 %、若しくは500 %高いレベルまで増加させる。

【0073】

いくつかの実施形態では、方法は、対象における赤血球分布幅（RDW）レベルを、前記治療の前の対象におけるRDWレベルと同等又はそれより約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、若しくは100 %低いレベルまで低減する。

【0074】

いくつかの実施形態では、対象における網状赤血球のレベルは、前記治療の前の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 %、10 %、15 %、若しくは20 %を超えるか又はそれ未満以下の範囲のままである。

【0075】

いくつかの実施形態では、対象における網状赤血球のレベルは、参照集団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 %、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。

【0076】

いくつかの実施形態では、対象における白血球のレベルは、前記治療の前の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。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1】ラスパテルセプト及びフェドラチニブの組み合わせによる患者の治療の全体的な試験デザインを示す。

【発明を実施するための形態】

【0078】

5 . 詳細な説明

5 . 1 略語及び用語法

本明細書で使用する場合、数と組み合わせて使用されるとき用語「約」は、参照される数の1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12

10

20

30

40

50

%、13%、14%、又は15%以内の任意の数を指す。ある特定の実施形態では、用語「約」は、列挙される正確な数を包含する。

【0079】

本明細書で使用する場合、「ActRII」は、アクチビン受容体II型を指す。本明細書で使用する場合、「ActRIIB」は、アクチビン受容体IIB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)受入番号NM_001106.3は、例示的なヒトActRIIB核酸配列を提供する。GenBank(商標)受入番号NP_001097.2は、例示的なヒトActRIIBアミノ酸配列を提供する。

【0080】

「⁰」は、ベータグロビンサブユニット合成の欠如と関連するアレルを指す。

【0081】

「⁺」は、ベータグロビンサブユニット合成の低減と関連するアレルを指す。

【0082】

本明細書で使用する場合、「BL」は、ベースラインを指す。

【0083】

本明細書で使用する場合、「CHC」は、細胞ヘモグロビン濃度を指す。

【0084】

本明細書で使用する場合、「ECD」は、細胞外ドメインを指す。

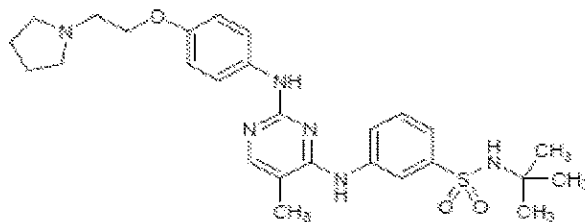
【0085】

本明細書で使用する場合、「EPO」は、エリスロポエチンを指す。

【0086】

本明細書で使用する場合、「フェドラチニブ」は、N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド(CAS No. 936091-26-8)並びにその薬学的に許容される塩及び/又は水和物(二塩化物一水和物など)の化合物を指す。それはまた、SAR302503又はTG101348としても知られ、構造:

【化1】



を有する。

【0087】

本明細書で使用する場合、「Hb」及び「Hgb」の両方は、ヘモグロビンを指す。

【0088】

本明細書で使用する場合、「HI-E」は、赤血球の血液学的改善を指す。ある特定の実施形態では、HI-Eは、IWGによって定義されるとおりである。ある特定の実施形態では、HI-Eは、改訂された2006 IWGによって定義されるとおりである。ある特定の実施形態では、低い輸血負荷の患者に関するHI-Eは、少なくとも8週間の患者におけるヘモグロビン濃度の少なくとも1.5g/dLの増加である。ある特定の実施形態では、高い輸血負荷の患者に関するHI-Eは、8週間にわたるRBC輸血において少なくとも4単位の減少である。

【0089】

本明細書で使用する場合、「HTB」は、高い輸血負荷を指す。ある特定の実施形態では、HTB対象は、8週間かけて4RBC単位以上を受容する。

10

20

30

40

50

【0090】

本明細書で使用する場合、「IgG」は、免疫グロブリンGを指す。

【0091】

本明細書で使用する場合、「IPSS-R」は、国際予後判定システム（改訂版）を指す。

【0092】

本明細書で使用する場合、「IWG」は、国際ワーキンググループを指す。例えば、Cheson et al. Blood. 2000 96:3671-3674を参照されたい。ある特定の実施形態では、IWGは、改訂された2006判定基準を指す。例えば、Cheson et al., 2006, Blood, 108(2)を参照されたい。

10

【0093】

本明細書で使用する場合、「LTB」は、低い輸血負荷を指す。ある特定の実施形態では、LTB対象は、8週間かけて4RBC単位以下を受容する。

【0094】

本明細書で使用する場合、「ラスパテルセプト」は、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番号11をコードする配列番号34の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現、及びその後のタンパク質精製手順から生じる生成物を指す。

【0095】

本明細書で使用する場合、「MedDRA」は、医薬品規制用語集を指す。

【0096】

本明細書で使用する場合、「MCV」は、平均赤血球容積を指す。

20

【0097】

本明細書で使用する場合、「MDS」は、骨髄異形成症候群を指す。

【0098】

本明細書で使用する場合、ActRIIBリガンドトラップの用量の文脈における「mg/kg」は、ActRIIBリガンドトラップが投与されることになる対象の重量のキログラム当たりのActRIIBリガンドトラップのミリグラムを指す。

【0099】

本明細書で使用する場合、「MPN関連骨髄線維症」は、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症を指す。

30

【0100】

本明細書で使用する場合、「PD」は、薬力学を指す。

【0101】

本明細書で使用する場合、「PK」は、薬物動態を指す。

【0102】

本明細書で使用する場合、「PMF」は、原発性骨髄線維症を指す。

【0103】

本明細書で使用する場合、「ET後MF」は、本態性血小板血症後骨髄線維症を指す。

【0104】

本明細書で使用する場合、「PV後MF」は、真性多血症後骨髄線維症を指す。

40

【0105】

本明細書で使用する場合、「RA」は、難治性貧血を指す。

【0106】

本明細書で使用する場合、「RAEB」は、過剰な芽球を伴う難治性貧血を指す。

【0107】

本明細書で使用する場合、「RBC」は、赤血球を指す。

【0108】

本明細書で使用する場合、「RBC-TI」は、赤血球輸血依存を指す。

【0109】

本明細書で使用する場合、「RDW」は、赤血球分布幅を指す。

50

【0110】

本明細書で使用する場合、「SC」は、皮下を指す。

【0111】

本明細書で使用する場合、「WPSS」は、世界保健機関 (World Health Organization) (WHO) 予後判定システムを指す。

【0112】

ある特定の実施形態では、貧血の文脈における「治療する」、「治療」、又は「治療すること」は、貧血の少なくとも1つの症状の寛解を含む。貧血の非限定的な例としては、疲労、活力喪失、動悸、息切れ、頭痛、集中困難、眩暈、皮膚蒼白、脚の痙攣、及び不眠症が挙げられる。

10

【0113】

5.2 概要

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療する方法であって、対象に ActRIIB リガンドトラップ (例えば、ラスパテルセプト、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番号11をコードする配列番号34の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現、及びその後のタンパク質精製手順から生じる生成物; 第5.4節を参照のこと) を投与すること、次いで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 (第5.3節を参照のこと) を投与することを含む方法が提供される。投与レジメンは、第5.5節及び第5.8節に記載される。本明細書で提供される方法を使用して治療され得る患者集団は、第5.6節に記載される。

20

【0114】

5.3 フェドラチニブ

フェドラチニブ (INREBIC (登録商標)) は、野生型及び変異的に活性化されたヤヌスキナーゼ2 (JAK2) 並びに線維筋痛症症候群 (FMS) 様チロシンキナーゼ3 (FLT3) に対する活性を有する経口キナーゼ阻害剤である。フェドラチニブは、ファミリーメンバー JAK1、JAK3 及びチロシンキナーゼ2 (TYK2) より JAK2 に対してより高い効力を有する JAK2 選択的阻害剤である。変異的に活性化された JAK2 又は FLT3 を発現する細胞モデルにおいて、フェドラチニブは、転写 (STAT3/5) タンパク質のシグナルトランスデューサー及び活性化因子のリン酸化を低減し、細胞増殖を阻害し、アポトーシス性の細胞死を誘導した。JAK2V617F に駆動される骨髄増殖性疾患のマウスモデルにおいて、フェドラチニブは、STAT3/5 のリン酸化を遮断し、生存を増加させ、白血球の減少、ヘマトクリット、脾腫、及び線維症を含む疾患関連症状を改善した。

30

【0115】

フェドラチニブは、以前に治療されなかった中間-2又は高リスクのMFを有する患者における無作為化プラセボ対照第3相試験 (JAKARTAEFC12153) において臨床的な有効性を実証した。

【0116】

2019年8月16日に、フェドラチニブ (INREBIC (登録商標)) は、中間-2又は高リスクの原発性又は続発性 (真性多血症後又は本態性血小板血症後) 骨髄線維症を有する成人患者の治療に関して US FDA によって承認された。

40

【0117】

ある特定の実施形態では、フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物は、本明細書で提供される方法において使用され得る (第5.5節を参照のこと)。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用する時、「フェドラチニブ」は、フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物を指す。いくつかの実施形態では、「フェドラチニブ」は、フェドラチニブ二塩酸塩を指す。いくつかの実施形態では、「フェドラチニブ」は、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物を指す。

50

【 0 1 1 9 】

5 . 4 A C T R I I B リガンドトラップ

ある特定の実施形態では、この節において記載される A c t R I I B リガンドトラップは、本明細書で提供される方法において使用され得る（第 5 . 5 節を参照のこと）。ある特定の実施形態では、本方法との使用のための A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、本方法との使用のための A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 3 4 のヌクレオチド配列又は配列番号 1 1 をコードする配列番号 3 4 の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物である。

【 0 1 2 0 】

本明細書で使用する場合、用語「A c t R I I B」は、任意の種に由来するアクチビン受容体 I I B 型（A c t R I I B）タンパク質のファミリー及び変異誘発又は他の改変によってそのような A c t R I I B タンパク質から誘導されたバリエーションを指す。本明細書の A c t R I I B に対する参照は、受容体の現在同定されている形態のいずれか 1 つに対する参照であると理解される。A c t R I I B ファミリーのメンバーは一般に、システインリッチ領域を有するリガンド結合細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び予想されるセリン/スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成される膜貫通タンパク質である。

【 0 1 2 1 】

本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになる A c t R I I B リガンドトラップとしては、アクチビン結合可溶性 A c t R I I B ポリペプチド；アクチビン（特に、ベータ A 又はベータ B とも称されるアクチビン A 又は B サブユニット）に結合し、A c t R I I B 結合を破壊する抗体；A c t R I I B に結合し、アクチビン結合を破壊する抗体；アクチビン又は A c t R I I B 結合のために選択された非抗体タンパク質；及び F c ドメインにコンジュゲートされ得るアクチビン又は A c t R I I B 結合のために選択された無作為化ペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 2 】

ある特定の実施形態では、アクチビン又は A c t R I I B 結合活性を有する 2 種以上の異なるタンパク質（又は他の部分）、特に、それぞれ I 型（例えば、可溶性 I 型アクチビン受容体）及び I I 型（例えば、可溶性 I I 型アクチビン受容体）結合部位を遮断するアクチビン結合体を、合わせて連結して、A c t R I I B を阻害し、したがって、本明細書に記載される組成物及び方法において使用され得る二機能性又は多機能制結合分子を作製し得る。ある特定の実施形態では、A c t R I I B を阻害するアクチビン - A c t R I I B シグナル伝達軸アンタゴニストとしては、核酸アプタマーが挙げられ、小分子及び他の薬剤が、本明細書に記載される組成物及び方法において使用される。

【 0 1 2 3 】

そのような A c t R I I B リガンドトラップは、全体として本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 6 4 8 6 号パンフレットの第 5 . 5 . 2 節において以前に記載されるとおりに作製され、改変され得る。

【 0 1 2 4 】

(a) A c t R I I B 抗体を含む A c t R I I B リガンドトラップ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになる A c t R I I B リガンドトラップは、アクチビン（特に、アクチビン A 又は B サブユニット）に結合し、A c t R I I B 結合を破壊する抗体を含む。

【 0 1 2 5 】

(b) A c t R I I B ポリペプチドを含む A c t R I I B リガンドトラップ

本明細書で使用する場合、用語「A c t R I I B ポリペプチド」は、A c t R I I B ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチド及び有用な活性を保持するその任意のバリエーション（変異体、断片、融合体、及びペプチド模倣形態を含む）を含むポリペプチドを指す。例えば、A c t R I I B ポリペプチドは、A c t R I I B ポリペプチドの配

10

20

30

40

50

列と少なくとも約 80% 同一な配列、及び任意選択により少なくとも 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 又はそれを越える同一性を有する任意の既知の ActRIIB 受容体の配列に由来するポリペプチドを含む。例えば、ActRIIB ポリペプチドは、ActRIIB タンパク質及び/又はアクチピンに結合し、その機能を阻害し得る。ActRIIB ポリペプチドの例は、ヒト ActRIIB 前駆体ポリペプチド（配列番号 2 又は配列番号 14）を含む。アミノ酸配列が配列番号 2 又は配列番号 14（すなわち、ヒト ActRIIB 前駆体ポリペプチド）として示される ActRIIB 前駆体ポリペプチドに関して、ActRIIB 前駆体ポリペプチドのシグナルペプチドは、アミノ酸 1～18 に位置し；細胞外ドメインは、アミノ酸 19～134 に位置し、潜在的な N 結合グリコシル化部位は、アミノ酸位置 42 及び 65 に位置する。配列番号 2 のヒト ActRIIB 前駆体ポリペプチドをコードする核酸配列は、配列番号 5（配列番号 5 は、アミノ酸位置 64 に対応するコドンでアラニンを提供するが、代わりに当該技術分野で知られる方法を使用して当業者によって容易に改変されて、アミノ酸位置 64 に対応するコドンでアルギニンを提供する可能性がある）として開示される。配列の記載については表 1 を参照されたい。

10

【0126】

本明細書に記載される ActRIIB 関連ポリペプチドの全てに関するアミノ酸の付番は、別段の指定がない限り、配列番号 2 及び配列番号 14（64 位で発現されるアミノ酸においてのみ異なる）に関するアミノ酸付番に基づく。例えば、ActRIIB ポリペプチドがアミノ酸位置 79 で置換/変異を有すると記載される場合、79 位は、ActRIIB ポリペプチドが由来する配列番号 2 又は配列番号 14 における 79 番目のアミノ酸を指すことを理解すべきである。同様に、ActRIIB ポリペプチドがアミノ酸位置 64 でアラニン又はアルギニンを有すると記載される場合、64 位は、ActRIIB ポリペプチドが由来する配列番号 2 又は配列番号 14 における 64 番目のアミノ酸を指すことを理解すべきである。

20

【0127】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用される ActRIIB リガンドトラップは、ActRIIB のアクチピン結合ドメインを含むポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、ActRIIB のアクチピン結合ドメインは、ActRIIB の細胞外ドメイン、又はその部分を含む。特定の実施形態では、ActRIIB の細胞外ドメイン又はその部分は、可溶性である。ActRIIB ポリペプチドの例示的な改変形態は、米国特許出願公開第 20090005308 号明細書及び同第 20100068215 号明細書において開示され、これらの開示は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0128】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用される ActRIIB リガンドトラップは、可溶性 ActRIIB ポリペプチドである。用語「可溶性 ActRIIB ポリペプチド」は一般に、ActRIIB タンパク質の任意の天然に存在する細胞外ドメイン及びその任意のバリエーション（変異体、断片及びペプチド模倣形態を含む）を含む ActRIIB タンパク質の細胞外ドメインを含むポリペプチドを指す。可溶性 ActRIIB ポリペプチドはアクチピンに結合することができるが；野生型 ActRIIB タンパク質は、GDF8/11 に対してアクチピンへの結合における著しい選択性を示さない。ある特定の実施形態では、異なる結合特性を有する ActRIIB の改変形態は、本明細書で提供される方法において使用され得る。そのような改変形態は、例えば、国際公開第 2006/012627 号パンフレット及び国際公開第 2010/019261 号パンフレットにおいて開示され、これらの開示は全体として参照により本明細書に組み込まれる。天然の又は改変された ActRIIB タンパク質は、それらを第 2 のアクチピン選択的結合剤とカップリングすることによってアクチピンに対するさらなる特異性が与えられ得る。例示的な可溶性 ActRIIB ポリペプチドは、ヒト ActRIIB ポリペプチドの細胞外ドメインを含む（例えば、配列番号 3、4、9、12、13、15、

40

50

16、17、18、19、22、23、24、及び29)。

【0129】

ActRIIB前駆体アミノ酸配列、すなわち、配列番号2(本明細書で「A64」と称される)のアミノ酸64に対応する位置でアラニンを有する、Hilden et al. (Blood, 1994, 83(8): 2163-70)によって開示されるActRIIB細胞外配列を有するFc融合タンパク質は、アクチビン及びGDF-11に対して相対的に低い親和性を有することが実証されている。対照的に、ActRIIB前駆体アミノ酸配列(本明細書で「R64」と称される)の64位でアルギニンを有するFc融合タンパク質は、低ナノモル濃度~高ピコモル濃度範囲においてアクチビン及びGDF-11に対する親和性を有する(例えば、開示が全体として組み込まれる米国特許出願公開第20100068215号明細書を参照されたい)。64位でアルギニンを有するActRIIB前駆体アミノ酸配列は、配列番号14において示される。そのため、ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法に従って使用されるActRIIBポリペプチドは、(i) ActRIIB前駆体アミノ酸配列、すなわち、配列番号2のアミノ酸64に対応する位置でアラニン;又は(ii) ActRIIB前駆体アミノ酸配列、すなわち、配列番号14の64位でアルギニンのいずれかを含み得る。他の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法に従って使用されるActRIIBポリペプチドは、ActRIIB前駆体アミノ酸配列、すなわち、配列番号2又は配列番号14のアミノ酸64に対応する位置でアラニン又はアルギニンではないアミノ酸を含み得る。

10

20

【0130】

ActRIIBの細胞外ドメインのC末端のプロリンノットの欠失は、アクチビンに対する受容体の親和性を低減することが示されている(例えば、Attisano et al., Cell, 1992, 68(1): 97-108)を参照されたい)。配列番号14のアミノ酸20~119(すなわち、配列番号18)を含有するActRIIB-Fc融合タンパク質である「ActRIIB(20~119)-Fc」は、プロリンノット領域及び完全な膜近傍ドメインを含む配列番号14のアミノ酸20~134(すなわち、配列番号17)を含有するActRIIB融合タンパク質である「ActRIIB(20~134)-Fc」と比較してGDF-11及びアクチビンへの結合を低減した。しかしながら、配列番号14のアミノ酸20~129を含有するActRIIB-Fc融合タンパク質である「ActRIIB(20~129)-Fc」は、たとえプロリンノット領域が破壊されているとしても、ActRIIBの非切断型細胞外ドメインに対して同様の活性を保持するが、やや低減している。したがって、配列番号14(又は配列番号2)のアミノ酸134、133、132、131、130及び129で止まる細胞外ドメインを含むActRIIBポリペプチドは全て、活性であると予測されるが、アミノ酸134又は133で止まるコンストラクトはほとんど活性であり得る。同様に、残基129~134のいずれかでの変異は、配列番号14のP129及びP130の変異が実質的にリガンド結合を減少させないという事実によって示されるとおり、大きいマージンによってリガンド結合親和性を変えるとは予測されない。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物に従って使用されるActRIIBポリペプチドは、配列番号14(又は配列番号2)の早くもアミノ酸109(すなわち、最後のシステイン)で終わる場合があるが、配列番号14(又は配列番号2)のアミノ酸位置109と119で又はその間で終わる形態は、リガンド結合能の低減を有すると予測される。

30

40

【0131】

配列番号2及び配列番号14のアミノ酸29は、ActRIIB前駆体配列における最初のシステインを表す。配列番号2若しくは配列番号14のN末端のアミノ酸29、又はこれらのアミノ酸位置の前に始まるActRIIBポリペプチドは、リガンド結合活性を保持することになることが予測される。配列番号2又は配列番号14の24位でのアラニンからアスパラギンへの変異は、リガンド結合に実質的に影響を及ぼすことなくN結合グリコシル化配列を導入する。これは、配列番号2又は配列番号14のアミノ酸20~29に対応するシグナル切断ペプチドとシステイン架橋領域の間の領域における変異が、十分

50

に許容的であることを確証している。特に、配列番号2又は配列番号14のアミノ酸位置20、21、22、23及び24で始まるA c t R I I Bポリペプチドは、活性を保持することになり、配列番号2又は配列番号14のアミノ酸位置25、26、27、28及び29で始まるA c t R I I Bポリペプチドもまた、活性を保持することが予測される。配列番号2又は配列番号14のアミノ酸位置22、23、24又は25で始まるA c t R I I Bポリペプチドは、最大活性を有することになる。

【0132】

まとめると、本明細書に記載される方法及び組成物に従って使用されることになるA c t R I I B前駆体タンパク質(すなわち、配列番号2又は配列番号14)の活性部分(すなわち、A c t R I I Bポリペプチド)は、一般に配列番号2又は配列番号14のアミノ酸29~109を含むことになり、そのようなA c t R I I Bポリペプチドは、例えば、配列番号2又は配列番号4のアミノ酸19~29のいずれか1つに対応する残基で始まり、且つ配列番号2又は配列番号14のアミノ酸109~134のいずれか1つに対応する位置で終わり得る。本明細書に包含されるA c t R I I Bポリペプチドの特定の例は、配列番号2又は配列番号14の19~29、20~29又は21~29のアミノ酸位置で始まり且つ配列番号2又は配列番号14の119~134、119~133又は129~134、129~133のアミノ酸位置で終わるものを含む。本明細書に包含されるA c t R I I Bポリペプチドの他の特定の例は、配列番号2又は配列番号14の20~24(又は21~24、若しくは22~25)のアミノ酸位置で始まり且つ配列番号2又は配列番号14の109~134(若しくは109~133)、119~134(若しくは119~133)又は129~134(若しくは129~133)のアミノ酸位置で終わるものを含む。これらの範囲内にあるバリエーションA c t R I I Bポリペプチド、特に、配列番号2又は配列番号14の対応する部分と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性又は配列相同性を有するものもまた検討される。

10

20

【0133】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されるA c t R I I Bリガンドトラップは、A c t R I I Bの細胞外ドメインの切断型を含む。短縮化は、A c t R I I Bポリペプチドのカルボキシ末端及び/又はアミノ末端に存在し得る。ある特定の実施形態では、短縮化は、成熟A c t R I I Bポリペプチド細胞外ドメインに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25のアミノ酸長であり得る。ある特定の実施形態では、短縮化は、成熟A c t R I I Bポリペプチド細胞外ドメインの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25のN末端アミノ酸であり得る。ある特定の実施形態では、短縮化は、成熟A c t R I I Bポリペプチド細胞外ドメインの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25のC末端のアミノ酸であり得る。例えば、A c t R I I Bの切断型は、アミノ酸20~119; 20~128; 20~129; 20~130; 20~131; 20~132; 20~133; 20~134; 20~131; 21~131; 22~131; 23~131; 24~131; 及び25~131を有するポリペプチドを含み、アミノ酸位置は、配列番号2又は配列番号14におけるアミノ酸位置を指す。

30

40

【0134】

A c t R I I Bの追加の例示的な切断型は、(i)配列番号2又は配列番号14のアミノ酸21~29のいずれかのアミノ酸で始まり(任意選択により、配列番号2又は配列番号14の22~25で始まる)且つ配列番号2又は配列番号14のアミノ酸109~134のいずれかで終わるポリペプチド; (ii)配列番号2又は配列番号14のアミノ酸20~29のいずれかで始まり(任意選択により、配列番号2又は配列番号14の22~25で始まる)且つ配列番号2又は配列番号14のアミノ酸109~133のいずれかで終

50

わるポリペプチド；(i i i) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 4 のいずれかで始まり（任意選択により、配列番号 2 又は配列番号 1 4 の 2 2 ~ 2 5 で始まる）且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 0 9 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチド；(i v) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 1 ~ 2 4 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 0 9 ~ 1 3 4 のいずれかで終わるポリペプチド；(v) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 4 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 1 8 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチド；(v i) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 1 ~ 2 4 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 1 8 ~ 1 3 4 のいずれかで終わるポリペプチド；(v i i) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 4 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 2 8 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチド；(v i i i) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 4 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 2 8 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチド；(i x) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 1 ~ 2 9 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 1 8 ~ 1 3 4 のいずれかで終わるポリペプチド；(x) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 9 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 1 8 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチド；(x i) 配列番号 2 又は配列番号 4 のアミノ酸 2 1 ~ 2 9 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 2 8 ~ 1 3 4 のいずれかで終わるポリペプチド；及び(x i i) 配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 9 のいずれかで始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 1 2 8 ~ 1 3 3 のいずれかで終わるポリペプチドを含む。特定の実施形態では、A c t R I I B ポリペプチドは、配列番号 2 又は配列番号 4 のアミノ酸位置 2 5 で始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸位置 1 3 1 で終わるアミノ酸配列を含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。別の特定の実施形態では、A c t R I I B ポリペプチドは、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、又は 29 のアミノ酸からなるか、又はそれから本質的になる。

【 0 1 3 5 】

本明細書に記載される組成物及び方法において使用される A c t R I I B ポリペプチドのいずれかは、ホモ二量体として生成され得る。本明細書に記載される組成物及び方法において使用される A c t R I I B ポリペプチドのいずれかは、F c ドメインなどの I g G 重鎖の定常領域を含む異種部分を有する融合タンパク質として製剤化され得る。本明細書に記載される組成物及び方法において使用される A c t R I I B ポリペプチドのいずれかは、配列番号 2 又は配列番号 1 4 に対する 1 つ以上の追加のアミノ酸置換、欠失又は挿入と任意選択により組み合わせ、配列番号 2 又は配列番号 1 4 の 7 9 位に対応する位置で酸性アミノ酸を含み得る。

【 0 1 3 6 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用される A c t R I I B リガンドトラップは、1 つ以上のアミノ酸置換/変異を有する A c t R I I B の細胞外ドメインを含む。そのようなアミノ酸置換/変異は、例えば、配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸位置 7 9 のロイシンからアスパラギン酸又はグルタミン酸などの酸性アミノ酸への変換であり得る。例えば、配列番号 2 又は配列番号 1 4 の位置 L 7 9 は、改変されたアクチビン - ミオスタチン (G D F - 1 1) 結合特性を付与するために A c t R I I B 細胞外ドメインポリペプチドにおいて改変され得る。L 7 9 A 及び L 7 9 P 変異は、アクチビン結合より高い程度まで G D F - 1 1 結合を低減する。L 7 9 E 及び L 7 9 D 変異は、G D F - 1 1 結合を保持するが、非常に低減したアクチビン結合を実証する。

【 0 1 3 7 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用される A c t R I I B リガンドトラップは、アミノ酸置換、例えば、配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸位置 7 9 のロイシンからアスパラギン酸又はグルタミン酸などの酸性アミノ酸

への変換も有する A c t R I I B 細胞外ドメインの切断型を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されるアミノ酸置換も有する A c t R I I B ポリペプチドの細胞外ドメインの切断型は、配列番号 9 である。切断され且つ / 又は 1 つ以上のアミノ酸置換を有する A c t R I I B の形態は、上で論じられるとおりの抗体の F c ドメインに連結され得る。

【 0 1 3 8 】

A c t R I I B ポリペプチドの機能的に活性な断片は、例えば、A c t R I I B ポリペプチドをコードする核酸の対応する断片から組換えにより生成されるポリペプチドをスクリーニングすることによって得ることができる。加えて、断片は、従来のメリフィールド固相 f - M o c 又は t - B o c 化学反応などの当該技術分野で知られる手法を使用して化学的に合成され得る。断片が生成され（組換えにより又は化学合成により）、A c t R I I B タンパク質又はアクチビンによって媒介されるシグナル伝達のアンタゴニスト（トラップ）として機能できるそれらのペプチジル断片を同定するために試験され得る。

10

【 0 1 3 9 】

加えて、A c t R I I B ポリペプチドの機能的に活性なバリエーションは、例えば、A c t R I I B ポリペプチドをコードする対応する変異誘発された核酸から組換えにより生成される改変されたポリペプチドのライブラリーをスクリーニングすることによって得ることができる。バリエーションが生成され、A c t R I I B タンパク質又はアクチビンにより媒介されるシグナル伝達のアンタゴニスト（阻害剤）として機能できるものを同定するために試験され得る。ある特定の実施形態では、A c t R I I B ポリペプチドの機能的バリエーションは、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び 29 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 75 % 同一なアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、機能的バリエーションは、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び 29 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一なアミノ酸配列を有する。

20

【 0 1 4 0 】

A c t R I I B のリガンド結合ポケットは、配列番号 2 又は配列番号 14 の残基 Y 31、N 33、N 35、L 38 ~ T 41、E 47、E 50、Q 53 ~ K 55、L 57、H 58、Y 60、S 62、K 74、W 78 ~ N 83、Y 85、R 87、A 92、及び E 94 ~ F 101 によって定義されることが実証されている。これらの位置で、保存的変異は許容されることになるが、K 74 A 変異は、R 40 A、K 55 A、F 82 A 及び位置 L 79 での変異と同様に十分に許容的であると予測される。R 40 は、ゼノパス属 (X e n o p u s) においては K であり、この位置で塩基性アミノ酸が許容されることになることを示している。Q 53 は、ウシ A c t R I I B においては R であり、ゼノパス属 (X e n o p u s) A c t R I I B においては K であり、したがって、R、K、Q、N 及び H を含むアミノ酸は、この位置で許容されることになる。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物における使用のための A c t R I I B ポリペプチドに関する一般式は、配列番号 2 又は配列番号 14 のアミノ酸 29 ~ 109 を含むものであるが、任意選択により、配列番号 2 又は配列番号 14 の 20 ~ 24 又は 22 ~ 25 の範囲のアミノ酸位置で始まり且つ配列番号 2 又は配列番号 14 の 129 ~ 134 の範囲のアミノ酸位置で終わり、且つリガンド結合ポケットにおける 1、2、5、又は 15 以下の連続的なアミノ酸変化、及びリガンド結合ポケットにおいて配列番号 2 又は配列番号 14 のアミノ酸位置 40、53、55、74、79 及び / 又は 82 での 0、1 又はそれ以上の非連続的な改変を含む。そのような A c t R I I B ポリペプチドは、配列番号 2 又は配列番号 14 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列に対して 80 %、90 %、95 % 又は 99 % を超える配列同一性又は配列相同性を保持し得る。変異性が特に十分に許容され得る結合ポケットの外側の部位は、A c t R I I B の細胞外ドメインのアミノ末端及びカルボキシ末端、並びに位置 42 ~ 46 及び 65 ~ 73 を含む。配列番号 2 又は配列番号 14 の 65 位でのアスパラギンからアラニンへの改変 (N 65 A) は実際に、A 64 バックグラウンドにおいてリガンド結合を向上させ、した

30

40

50

がって、R 6 4 バックグラウンドにおいてリガンド結合に有害な影響を及ぼさないと予測される。この変化はおそらく、A 6 4 バックグラウンドにおいてN 6 5でのグリコシル化を消失させ、したがって、この領域における著しい変化が許容される可能性があることを実証している。R 6 4 Aの変化は、十分に許容されない一方で、R 6 4 Kは、十分に許容され、したがって、Hなどの別の塩基性残基は、6 4位で許容され得る。

【0141】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されるA c t R I I Bリガンドトラップは、抗体のF c部分に連結されたA c t R I I B受容体の細胞外ドメイン（例えば、アクチビン結合ドメイン）を含むコンジュゲート/融合タンパク質を含む。そのようなコンジュゲート/融合タンパク質は、本明細書で開示されるA c t R I I Bポリペプチドのいずれか（例えば、配列番号3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び29のいずれか）、当該技術分野で知られるいずれかのA c t R I I Bポリペプチド、又は当該技術分野で知られ且つ/又は本明細書で提供される方法を使用して作製されるいずれかのA c t R I I Bポリペプチドを含み得る。

10

【0142】

ある特定の実施形態では、細胞外ドメインは、リンカー、例えば、ペプチドリンカーを介して抗体のF c部分に連結される。例示的なリンカーは、例えば、G l y - G l y - G l y リンカーなどの2 ~ 10、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3個のアミノ酸残基（例えば、グリシン残基）などの短いポリペプチド配列を含む。特定の実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列G l y - G l y - G l y (G G G)を含む。別の特定の実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列T h r - G l y - G l y - G l y (T G G G)を含む。任意選択により、F cドメインは、A s p - 2 6 5、リジン3 2 2、及びA s n - 4 3 4などの残基で1つ以上の変異を有する。ある特定の場合において、これらの変異（例えば、A s p - 2 6 5変異）の1つ以上を有する変異体F cドメインは、野生型F cドメインと比較して低減したF c 受容体に対する結合能を有する。他の場合において、これらの変異（例えば、A s n - 4 3 4変異）の1つ以上を有する変異体F cドメインは、野生型F cドメインと比較して増大したM H CクラスI関連F c受容体(F c R N)に対する結合能を有する。F cドメインに融合されたA c t R I I Bの可溶性細胞外ドメインを含む例示的な融合タンパク質は、配列番号6、7、10、11、20、21、24、25、26、27、30、32、及び33に記載される。

20

30

【0143】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されるA c t R I I Bリガンドトラップは、抗体のF c部分に連結されたA c t R I I Bの細胞外ドメイン、又はその部分を含み、前記A c t R I I Bリガンドトラップは、配列番号6、7、10、11、20、21、24、25、26、27、30、32、及び33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも75%同一なアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されるA c t R I I Bリガンドトラップは、抗体のF c部分に連結されたA c t R I I Bの細胞外ドメイン、又はその部分を含み、前記A c t R I I Bリガンドトラップは、配列番号6、7、10、11、20、21、24、25、26、27、30、32、及び33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なアミノ酸配列を含む。

40

【0144】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになるA c t R I I Bリガンドトラップは、ヒトA c t R I I B受容体の細胞外ドメインとI g G 1のF c部分の間の融合タンパク質である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになるA c t R I I Bリガンドトラップは、ヒトA c t R I I B受容体の切断された細胞外ドメインとI g G 1のF c部分の間の融合タンパク質である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方

50

法において使用されることになる A c t R I I B リガンドトラップは、ヒト A c t R I I B 受容体の切断された細胞外ドメインと I g G 1 の F c 部分の間の融合タンパク質であり、ヒト A c t R I I B リガンドトラップの切断された細胞外ドメインは、配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 7 9 に対応するアミノ酸位置でアミノ酸置換を有する。一実施形態では、配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 7 9 に対応するアミノ酸位置でのアミノ酸置換は、ロイシンのアスパラギン酸への置換（すなわち、L 7 9 D 変異）である。

【 0 1 4 5 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになる A c t R I I B リガンドトラップは、ヒト A c t R I I B 受容体の細胞外ドメインと I g G 1 の F c 部分の間の融合タンパク質を表す配列番号 1 0 又は 1 1 であり、前記 A c t R I I B 細胞外ドメインは、L 7 9 D 変異を有する配列番号 1 4 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 を含む。配列番号 1 0 の A c t R I I B - F c 融合タンパク質をコードする核酸配列は、配列番号 3 1 において示される。

10

【 0 1 4 6 】

別の特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び方法において使用されることになる A c t R I I B リガンドトラップは、ヒト A c t R I I B 受容体の細胞外ドメインと I g G 1 の F c 部分の間の融合タンパク質を表す配列番号 2 0 又は 2 1 であり、前記 A c t R I I B 細胞外ドメインは、L 7 9 D 変異を有する配列番号 2 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 を含む。

20

【 0 1 4 7 】

特定の実施形態では、A c t R I I B (R 6 4) - F c 形態と比較して A c t R I I B - F c 融合タンパク質の血清半減期を増大させるさらなる N 結合グリコシル化部位 (N - X - S / T) の付加を含む変異 A c t R I I B ポリペプチドが、本明細書に記載される方法及び組成物において使用され得る。特定の実施形態では、配列番号 2 又は配列番号 1 4 の 2 4 位でのアスパラギンの導入 (A 2 4 N) は、より長い半減期を付与する N X T 配列の生成をもたらす。他の N X (T / S) 配列は、4 2 ~ 4 4 (N Q S) 及び 6 5 ~ 6 7 (N S S) で見出され得るが、後者は、6 4 位の R (すなわち、R 6 4 ポリペプチドにおいて) で効率的にグリコシル化されない場合がある。N - X - S / T 配列は一般に、A c t R I I B のリガンド結合ポケットの外側の位置で導入され得るが、これは上で詳しく述べられる。非内在性 N - X - S / T 配列の導入に特に好適な部位は、配列番号 2 又は配列番号 1 4 のアミノ酸 2 0 ~ 2 9、2 0 ~ 2 4、2 2 ~ 2 5、1 0 9 ~ 1 3 4、1 2 0 ~ 1 3 4 又は 1 2 9 ~ 1 3 4 を含む。N - X - S / T 配列はまた、A c t R I I B 配列と F c 又は他の融合成分の間のリンカーに導入され得る。そのような部位は、既存の S 又は T に関して妥当な位置で N を導入することによって、又は既存の N に対応する位置で S 又は T を導入することによって、最小限の努力で導入され得る。したがって、N 結合グリコシル化部位を生成することになる望ましい改変は、A 2 4 N、R 6 4 N、S 6 7 N (場合によっては N 6 5 A 改変と組み合わせられる)、E 1 0 6 N、R 1 1 2 N、G 1 2 0 N、E 1 2 3 N、P 1 2 9 N、A 1 3 2 N、R 1 1 2 S 及び R 1 1 2 T (それらが配列番号 2 又は配列番号 1 4 において見出され得る位置に対応する全てのアミノ酸位置を有する) である。グリコシル化されることが予測されるいずれかの S は、グリコシル化によってもたらされる保護のために、免疫原性部位を生成することなく T に改変され得る。同様に、グリコシル化されることが予測されるいずれかの T は、S に改変され得る。したがって、改変 S 6 7 T 及び S 4 4 T は、本明細書に包含される。同様に、A 2 4 N バリエーションにおいて、S 2 6 T 改変が使用され得る。したがって、A c t R I I B ポリペプチドは、1 つ以上の追加の非内在性 N 結合グリコシル化コンセンサス配列を含み得る。

30

40

【 0 1 4 8 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法及び組成物は、単離された又は精製された A c t R I I B ポリペプチドを使用し、すなわち、他のタンパク質から単離されるか、又はそうでなければ他のタンパク質を実質的に含まない A c t R I I B ポリペプチドが、本明細書に記載される方法及び組成物とともに使用され得る。A c t R I I B ポリ

50

ペプチドは一般に、組換え核酸からの発現によって生成されることになる。

【0149】

ある特定の態様では、本明細書に記載される方法及び組成物において使用される ActRIIB ポリペプチドは、本明細書で開示される断片、機能的バリエーション及び融合タンパク質を含む単離された及び / 又は組換え核酸によってコードされる。例えば、配列番号 5 は、天然に存在するヒト ActRIIB 前駆体ポリペプチドをコードする。対象核酸は、一本鎖又は二本鎖であり得る。そのような核酸は、DNA 又は RNA 分子であり得る。これらの核酸は、例えば、ActRIIB ポリペプチドを作製するための方法において又は直接的な治療剤（例えば、遺伝子療法の手法における）として使用され得る。

【0150】

ある特定の態様では、本明細書に記載される方法及び組成物における使用に好適な ActRIIB ポリペプチドを生成するために使用され得る核酸はさらに、配列番号 5 のバリエーション及び可溶性 ActRIIB ポリペプチドをコードするこれらの核酸配列のバリエーション（例えば、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び 29 をコードする核酸）である核酸を含むことが理解される。バリエーションヌクレオチド配列は、アレルバリエーションなどの 1 つ以上のヌクレオチド置換、付加又は欠失によって異なる配列を含む。

【0151】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法及び組成物における使用に好適な ActRIIB ポリペプチドを生成するために使用され得る単離された又は組換え核酸配列は、配列番号 5 又は可溶性 ActRIIB ポリペプチドをコードするこれらの核酸配列（例えば、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、29 をコードする核酸）と少なくとも 80%、85%、90%、95%、97%、98%、99% 又は 100% 同一である。当業者は、配列番号 5 又は可溶性 ActRIIB ポリペプチドをコードするこれらの核酸配列（例えば、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び 29 をコードする核酸）と相補的な核酸配列、及び配列番号 19 又は可溶性 ActRIIB ポリペプチドをコードするこれらの核酸配列（例えば、配列番号 3、4、9、12、13、15、16、17、18、19、22、23、28、及び 29 をコードする核酸）が本明細書に記載される方法及び組成物とともに使用され得ることを理解することになる。さらなる実施形態では、核酸配列は、単離され得るか、組換え体であり得るか、且つ / 若しくは異種ヌクレオチド配列と融合され得るか、又は DNA ライブラリー中に存在し得る。

【0152】

アッセイ

様々な ActRIIB ポリペプチドバリエーション、又は可溶性 ActRIIB ポリペプチドバリエーションは、ActRIIB シグナル伝達を阻害するこれらの能力について試験され得る。加えて、化合物は、ActRIIB シグナル伝達を阻害するこれらの能力について試験され得る。ActRIIB リガンドトラップの活性が確認されると、これらの化合物は、本明細書で提供される方法とともに使用され得る。下のアッセイは、ActRIIA について記載されるが、ActRIIB に関するものと同様に実施され得る。

【0153】

例えば、骨生成又は骨破壊に関与する遺伝子の発現に対する ActRIIA ポリペプチドバリエーションの影響が評価され得る。これは、必要に応じて、1 つ以上の組換え ActRIIA リガンドタンパク質（例えば、アクチビン）の存在下で実施され得るし、細胞は、ActRIIA 及び / 又はそのバリエーション、並びに任意選択により、ActRIIA リガンドを生成するためにトランスフェクトされ得る。同様に、ActRIIA ポリペプチドは、マウス又は他の動物に投与され得るし、密度又は体積などの 1 つ以上の骨特性が評価され得る。骨折に関する治癒速度もまた評価され得る。二重エネルギー X 線吸収測定法（DEXA）は、動物において骨密度を評価するための十分に確立された非侵襲性の定量的手法である。ヒトにおいて、中枢性の DEXA システムが、脊椎及び骨盤における骨密度

10

20

30

40

50

を評価するために使用され得る。これらは、全体的な骨密度の最良の予測因子である。末梢性のDEXAシステムは、例えば、手、手首、足首及び足の骨を含む末梢性の骨における骨密度を評価するために使用され得る。CATスキャンを含む従来のx線画像化システムは、骨成長及び骨折治癒を評価するために使用され得る。加えて、骨密度は、定量的コンピュータ断層撮影(qCT)を使用して測定され得る。骨の力学的強度もまた評価され得る。

【0154】

ある特定の態様では、本明細書では、アクチビン - ActRIIAシグナル伝達経路のアゴニスト又はアンタゴニストである化合物(薬剤)を同定するためのActRIIAポリペプチド(例えば、可溶性ActRIIAポリペプチド)及びアクチビンポリペプチドの使用が提供される。このスクリーニングにより同定された化合物は、インビトロで骨成長又は石灰化を調節するそれらの能力を評価するために試験され得る。任意選択により、これらの化合物はさらに、インビボで組織成長を調節するためのそれらの能力を評価するために動物モデルにおいて試験され得る。

10

【0155】

アクチビン及びActRIIAポリペプチドを標的化することによって組織成長を調節するための治療剤に関するスクリーニングに対して多数の手法がある。ある特定の実施形態では、化合物のハイスループットスクリーニングは、骨に対するアクチビン又はActRIIAに媒介される影響を攪乱させる薬剤を同定するために実行され得る。ある特定の実施形態では、アッセイは、ActRIIAポリペプチド又はアクチビンの結合を特異的に阻害するか又は低減する化合物をスクリーニングし、同定するために実行される。或いは、アッセイは、アクチビンへのActRIIAポリペプチドの結合を増強する化合物を同定するために使用され得る。さらなる実施形態では、化合物は、アクチビン又はActRIIAポリペプチドと相互作用するそれらの能力によって同定され得る。

20

【0156】

様々なアッセイ形式が十分であり、本開示に照らして、本明細書に明示的に記載されていないものもやはり、当業者によって理解されることになる。本明細書に記載されるとおり、本明細書で使用される試験化合物(薬剤)は、任意のコンビナトリアル化学の方法によって作製され得る。或いは、対象化合物は、インビボ又はインビトロで合成される天然に存在する生体分子であり得る。組織成長の調節剤として作用するそれらの能力について試験されることになる化合物(薬剤)は、例えば、細菌、酵母、植物又は他の生物によって生成され得るか(例えば、天然の生成物)、化学的に生成され得るか(例えば、ペプチド模倣体を含む低分子)、又は組換えにより生成され得る。本明細書で企図される試験化合物としては、非ペプチジル有機分子、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣体、糖、ホルモン、及び核酸分子が挙げられる。特定の実施形態では、試験薬剤は、約2,000ダルトン未満の分子量を有する小さい有機分子である。

30

【0157】

試験化合物は、単一の別々の実体として提供され得るか、又はコンビナトリアル化学によって作製されるものなど、より高い複雑度のライブラリーにおいて提供され得る。これらのライブラリーは、例えば、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミン、アミド、エステル、アルデヒド、エーテル及び他のクラスの有機化合物を含み得る。試験系への試験化合物の提示は、特に初期のスクリーニング工程において、単離された形態において又は化合物の混合物としてなされ得る。任意選択により、化合物は、他の化合物で誘導体化されてもよく、化合物の単離を促進する誘導体化基を有してもよい。誘導体化基の非限定的な例としては、ピオチン、フルオレセイン、ジゴキシゲニン、緑色蛍光タンパク質、同位体、ポリヒスチジン、磁性ビーズ、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、光活性化架橋剤又はその任意の組み合わせが挙げられる。

40

【0158】

化合物及び天然の抽出物のライブラリーを試験する多くの薬物スクリーニングプログラムにおいて、ハイスループットアッセイが、所与の期間において調査される化合物の数を

50

最大化するために望ましい。精製された又は半精製されたタンパク質で誘導され得るものなどの無細胞系において実施されるアッセイは、それらが試験化合物によって媒介される分子標的における改変の迅速な開発及び比較的容易な検出を可能にするために作製され得るという点で「一次」選別として好ましい場合が多い。さらに、試験化合物の細胞毒性又はバイオアベイラビリティの影響は一般に、インビトロ系において無視されてもよく、代わりに、アッセイは、ActRIIAポリペプチドとアクチビンの間の結合親和性の改変において明白であり得るような分子標的に対する薬物の影響に主に焦点を当てられる。

【0159】

単に例示すると、例示的なスクリーニングアッセイにおいて、目的の化合物は、通常アクチビンに結合することができる単離されたActRIIAポリペプチド及び精製されたActRIIAポリペプチドと接触される。次に、ActRIIAリガンドを含有する組成物が、化合物及びActRIIAポリペプチドの混合物に加えられる。ActRIIA/アクチビン複合体の検出及び定量化は、ActRIIAポリペプチドとアクチビンの間の複合体形成を阻害する（又は増強する）際の化合物の有効性を決定するための手段を提供する。化合物の有効性は、試験化合物の様々な濃度を使用して得られるデータから用量反応曲線を作成することによって評価され得る。さらに、対照アッセイもまた、比較のためのベースラインを提供するために実施され得る。例えば、対照アッセイにおいて、単離されたアクチビン及び精製されたアクチビンは、ActRIIAポリペプチドを含有する組成物に加えられ、ActRIIA/アクチビン複合体の形成は、試験化合物の非存在下で定量化される。一般に、反応体が混合され得る順序は変えられてもよく、同時に混合されてもよいことが理解されるであろう。さらに、精製されたタンパク質の代わりに、細胞抽出物及びライセートを使用して、好適な無細胞アッセイ系を得てもよい。

10

20

【0160】

ActRIIAポリペプチドとアクチビンの間の複合体形成は、様々な手法によって検出され得る。例えば、複合体の形成の調節は、例えば、放射性標識（例えば、³²P、³⁵S、¹⁴C又は³H）、蛍光標識（例えば、FITC）、又は酵素標識ActRIIAポリペプチド又はアクチビンなどの検出可能に標識されたタンパク質を使用して、免疫アッセイ、又はクロマトグラフィー検出によって定量化され得る。

【0161】

ある特定の実施形態では、ActRIIAポリペプチドとその結合タンパク質の間の相互作用の程度を直接的に又は間接的に測定する際の蛍光偏光アッセイ及び蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）アッセイの使用が本明細書で企図される。さらに、光導波路（国際公開第96/26432号パンフレット及び米国特許第5,677,196号明細書）、表面プラズモン共鳴（SPR）、表面電荷センサー、及び表面力センサーに基づくものなどの検出の他の様式は、本明細書に記載される多くの実施形態と適合する。

30

【0162】

さらに、「ツーハイブリッドアッセイ」としても知られる相互作用トラップアッセイが、ActRIIAポリペプチドとその結合タンパク質の間の相互作用を破壊するか又は増強する薬剤を同定するために使用され得る。例えば、米国特許第5,283,317号明細書；Zervos et al. (1993) Cell 72:223-232；Madura et al. (1993) J Biol Chem 268:12046-12054；Bartel et al. (1993) Biotechniques 14:920-924；及びIwabuchi et al. (1993) Oncogene 8:1693-1696を参照されたい。特定の実施形態では、ActRIIAポリペプチドとその結合タンパク質の間の相互作用を解離する化合物（例えば、低分子又はペプチド）を同定する逆ツーハイブリッド系の使用が本明細書で企図される。例えば、Vidal and Legrain, (1999) Nucleic Acids Res 27:919-29；Vidal and Legrain, (1999) Trends Biotechnol 17:374-81；及び米国特許第5,525,490号明細書；同第5,955,280号明細書；及び同第5,965,368号明細書を参照され

40

50

たい。

【0163】

ある特定の実施形態では、対象化合物は、A c t R I I A 又はアクチビンポリペプチドと相互作用するそれらの能力によって同定される。化合物とA c t R I I A 又はアクチビンポリペプチドの間の相互作用は、共有結合性又は非共有結合性であり得る。例えば、そのような相互作用は、光架橋、放射性標識リガンド結合、及びアフィニティークロマトグラフィーを含むインビトロでの生化学的方法を使用してタンパク質レベルで同定され得る (J a k o b y W B e t a l . , 1 9 7 4 , M e t h o d s i n E n z y m o l o g y 4 6 : 1) 。ある特定の場合、化合物は、アクチビン又はA c t R I I A ポリペプチドに結合する化合物を検出するアッセイなどの作用機序に基づくアッセイにおいてスクリーニングされ得る。これは、固相又は液相結合事象を含み得る。或いは、アクチビン又はA c t R I I A ポリペプチドをコードする遺伝子は、レポーターシステム (例えば、 β -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、又は緑色蛍光タンパク質) で細胞にトランスフェクトされ、好ましくはハイスループットなスクリーニングによって又はライブラリーの個々のメンバーによりライブラリーに対してスクリーニングされ得る。例えば、自由エネルギーにおける変化を検出する結合アッセイなどの他の作用機序に基づく結合アッセイが使用され得る。結合アッセイは、ウェル、ビーズ若しくはチップに固定されたか又は固定化された抗体によって捕捉された又はキャピラリー電気泳動によって分離された標的により実施され得る。結合された化合物は、通常比色分析又は蛍光又は表面プラズモン共鳴を使用して検出され得る。

10

20

【0164】

5.5 治療の方法

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療する方法であって、対象にアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップ (第 5 . 4 節に記載される A c t R I I B リガンドトラップなど) を投与すること ; 次いで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 (第 5 . 3 節に記載されるとおり) を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップ並びにフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは水和物は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップ並びにフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは水和物の共投与は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。

30

40

【0165】

いくつかの実施形態では、対象は、第 5 . 6 節に記載される対象である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、骨髄線維症と診断された対象である。いくつかの実施形態では、対象は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症と診断された対象である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、原発性骨髄線維症 (P M F) 、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) 、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (P M F) 、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) 、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。

【0166】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、原発性骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症骨髄線維症である。さらなるいくつかの実施形態では、真性多血症骨髄線維症は、J A K 2 変異、例え

50

ば、JAK2 V617F変異又はJAK2エクソン12変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症後骨髄線維症である。さらなるいくつかの実施形態では、真性多血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、本態性血小板減少症又は本態性血小板減少症後骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、レチクリン線維症又はトリクローム線維症を含む。

10

【0167】

ある特定の実施形態では、対象は、貧血を有する。ある特定の実施形態では、貧血は、骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、MPN関連骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、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)と関連する。

【0168】

ある特定の実施形態では、貧血は、無効赤血球生成、サラセミア、アルファ-サラセミア、ベータ-サラセミア、骨髄異形成症候群(MDS)、又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病(CMML)と関連する貧血である。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、対象は、第5.6節に記載される対象である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0170】

いくつかの実施形態では、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。ある特定の実施形態では、対象は、赤血球輸血依存である。ある特定の実施形態では、対象は、輸血非依存である。ある特定の実施形態では、対象は、赤血球輸血非依存である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用する場合、「輸血」は、赤血球(RBC)輸血を指す。

30

【0172】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガントラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血において4以下のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又は赤血球輸血非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガントラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血において1、2、又は3のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガントラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガントラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、8

40

50

3、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。

【0173】

一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以下のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において1、2、又は3のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血においてRBC単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。

10

【0174】

一実施形態では、輸血非依存又はRBC輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以下のRBC単位を受容しており、対象は、9.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、輸血非依存又はRBC輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血においてRBC単位を受容しておらず、対象は、9.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、輸血非依存又はRBC輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を受容しておらず、対象は、9.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以上のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4~16のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4~12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、

30

40

50

67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

10

【0176】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～16のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に6～12、6～10、又は6～8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に8～12又は8～10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

20

30

【0177】

一実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以上のRBC単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～12のRBC単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

40

【0178】

50

一実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日中に4~12の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

【0179】

いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。

【0180】

一実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以上のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4~12のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以上のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4~12のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

【0181】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、組成物の一部として対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、第5.7節に記載される組成物である。

【0182】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される用量で投与される。一実施形態では、フェドラチニブは、400mg/日、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日の用量で投与される。別の実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される頻度で対象に投与される。好ましい実施形態では、フェドラチニブは、毎日投与される。

【0183】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.10節に記載される投与経路を介して対象に投与される。好ましい実施形態では、フェドラチニブは、対象に経口投与される。

【0184】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、組成物の一部として対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、第5.7節に記載される組成物である。

【0185】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、第5.10節に記載される投与経路を介して対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、対象に静脈内又は皮下投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガントラップは、対象に皮下投与される。

【0186】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される用量で投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、0.3mg/kg~2.0mg/kg、例えば、0.3mg/kg、0.33mg/kg、0.45mg/kg、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1.0mg/kg、1.33mg/kg、1.75mg/kg、又は2.0mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、薬学的に有効な量で投与される。一実施形態では、投与されるActRIIBリガントラップの薬学的に有効な量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、第5.8節に記載される頻度で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、14日に1回、21日に1回、28日に1回、35日に1回、又は42日に1回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガントラップは、21日に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、治療サイクル毎に1、2、又は3回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガントラップは、治療サイクル毎に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。一実施形態では、ActRIIBリガントラップは、少なくとも6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。別の実施形態では、ActRIIBリガントラップは、6サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガントラップは、7サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガントラップは、8

【0187】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、第5.4節に記載されるActRIIBリガントラップである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、配列番号11のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップは、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である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリ

10

20

30

40

50

ガンドトラップは、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。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 34 のヌクレオチド配列又は配列番号 34 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。好ましい実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、ラスパテルセプトである。

【0188】

ある特定の实施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、(a) 配列番号 3 と 90 % 同一なもの；(b) 配列番号 3 と 95 % 同一なもの；(c) 配列番号 3 と 98 % 同一なもの；(d) 配列番号 3 ；(e) 配列番号 6 と 90 % 同一なもの；(f) 配列番号 6 と 95 % 同一なもの；(g) 配列番号 6 と 98 % 同一なもの；(h) 配列番号 6 ；(i) 配列番号 7 と 90 % 同一なもの；(j) 配列番号 7 と 95 % 同一なもの；(k) 配列番号 7 と 98 % 同一なもの；(l) 配列番号 7 ；(m) 配列番号 11 と 90 % 同一なもの；(n) 配列番号 11 と 95 % 同一なもの；(o) 配列番号 11 と 98 % 同一なもの；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。ある特定の实施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 34 のヌクレオチド配列又は配列番号 11 をコードする配列番号 34 の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物である。ある特定の实施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

【0189】

また、本明細書では、治療を必要とする対象において治療する方法であって、(a) 対象においてヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値を取得すること；(b) 対象に A c t R I I B リガンドトラップ (第 5 . 4 節に記載される A c t R I I B リガンド阻害剤など) の初期用量を投与すること；(c) 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 (第 5 . 3 節に記載されるとおり) を投与すること；(d) A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与後の第 1 の期間の終わりに対象においてヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値を取得すること；次いで (e) 対象にヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値と比較したヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値に基づいて、又は対象が第 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 A c t R I I B リガンドトラップを投与することを含む方法も提供される。ある特定の实施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。

【0190】

いくつかの実施形態では、対象は、第 5 . 6 節に記載される対象である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、骨髄線維症と診断された対象である。いくつかの実施形態では、対象は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症と診断された対象である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの骨髄増殖性腫瘍 (M P N) 関連骨髄線維症である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、原発性骨髄線維症 (P M F) 、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) 、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (P M F) 、真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) 、又は本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症 (P M F) である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの真性多血症後骨髄線維症 (P V 後 M F) である。ある特定の实施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの本態性血小板血症後骨髄線維症 (E T 後 M F) である。

【0191】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、原発性骨髄線維症である

。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症骨髄線維症である。さらなるいくつかの実施形態では、真性多血症骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異又はJAK2エクソン12変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症後骨髄線維症である。さらなるいくつかの実施形態では、真性多血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、本態性血小板減少症又は本態性血小板減少症後骨髄線維症である。さらなるいくつかの実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体(MPL)変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。さらなるいくつかの実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、レチクリン線維症又はトリクローム線維症を含む。

10

【0192】

ある特定の実施形態では、対象は、貧血を有する。ある特定の実施形態では、貧血は、骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、MPN関連骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、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)と関連する。

20

【0193】

ある特定の実施形態では、貧血は、無効赤血球生成、サラセミア、アルファ-サラセミア、ベータ-サラセミア、骨髄異形成症候群(MDS)、又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病(CMML)と関連する貧血である。

【0194】

いくつかの実施形態では、対象は、第5.6節に記載される対象である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0195】

いくつかの実施形態では、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。ある特定の実施形態では、対象は、赤血球輸血依存である。ある特定の実施形態では、対象は、輸血非依存である。ある特定の実施形態では、対象は、赤血球輸血非依存である。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用する場合、「輸血」は、赤血球(RBC)輸血を指す。

【0197】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血において4以下のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又は赤血球輸血非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血において1、2、又は3のRBC単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はRBC輸血非依存である。いく

40

50

つかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。

【0198】

一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血において4以下のR B C単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血において1、2、又は3のR B C単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血においてR B C単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。

10

【0199】

一実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの前の84日の期間中にR B C輸血において4以下のR B C単位を受容しており、対象は、9.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。別の実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの前の84日の期間中にR B C輸血においてR B C単位を受容しておらず、対象は、9.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。さらに別の実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を受容しておらず、対象は、9.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。

20

30

【0200】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以上のR B C単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のR B C単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又

40

50

は90日の期間中に4~12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4~10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4~8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4~6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4~16のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4~12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4~10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4~8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4~6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に6~12、6~10、又は6~8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に8~12又は8~10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

20

30

40

【0202】

一実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以上のRBC単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、

50

89、又は90日の期間中に4～12のRBC単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

【0203】

一実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日中に4～12の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

【0204】

いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、RBC輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。

【0205】

一実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以上のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4～12のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以上のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4～12のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、11.5g/dL以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

10

20

30

40

50

【0206】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、組成物の一部として対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、第5.7節に記載される組成物である。

【0207】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される用量で投与される。一実施形態では、フェドラチニブは、600mg/日、500mg/日、400mg/日、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日の用量で投与される。別の実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される頻度で対象に投与される。好ましい実施形態では、フェドラチニブは、毎日投与される。

【0208】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.10節に記載される投与経路を介して対象に投与される。好ましい実施形態では、フェドラチニブは、対象に経口投与される。

10

【0209】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、組成物の一部として対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、第5.7節に記載される組成物である。

【0210】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、第5.10節に記載される投与経路を介して対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、対象に静脈内又は皮下投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、対象に皮下投与される。

20

【0211】

いくつかの実施形態では、フェドラチニブは、第5.8節に記載される用量で投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、0.3mg/kg~2.0mg/kg、例えば、0.33mg/kg、0.45mg/kg、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1.0mg/kg、1.33mg/kg、1.75mg/kg、又は2.0mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、薬学的に有効な量で投与される。一実施形態では、投与されるActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、第5.8節に記載される頻度で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、14日に1回、21日に1回、28日に1回、35日に1回、又は42日に1回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、21日に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、治療サイクル毎に1、2、又は3回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、治療サイクル毎に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、6サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、7サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、8サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、9サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、10サイクルの間対象に投与される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、全ての治療サイクルの開始時1回投与される。

30

40

【0212】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、第5.4節に記載されるActRIIBリガンドトラップである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリ

50

ガンドトラップは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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である。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 34 のヌクレオチド配列又は配列番号 34 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。好ましい実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、ラスパテルセプトである。

【0213】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、(a) 配列番号 3 と 90 % 同一なもの；(b) 配列番号 3 と 95 % 同一なもの；(c) 配列番号 3 と 98 % 同一なもの；(d) 配列番号 3 ；(e) 配列番号 6 と 90 % 同一なもの；(f) 配列番号 6 と 95 % 同一なもの；(g) 配列番号 6 と 98 % 同一なもの；(h) 配列番号 6 ；(i) 配列番号 7 と 90 % 同一なもの；(j) 配列番号 7 と 95 % 同一なもの；(k) 配列番号 7 と 98 % 同一なもの；(l) 配列番号 7 ；(m) 配列番号 11 と 90 % 同一なもの；(n) 配列番号 11 と 95 % 同一なもの；(o) 配列番号 11 と 98 % 同一なもの；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。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 34 のヌクレオチド配列又は配列番号 11 をコードする配列番号 34 の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物である。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

【0214】

5.5.1 A c t R I I B リガンドトラップの用量調整又は遅延

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法において、A c t R I I B リガンドトラップの用量は、対象の治療中に調整される。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップの用量は、各治療サイクルの前に調整される。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップの用量は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値及び第 2 の測定値に基づいて調整される。いくつかの実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップの用量は、一実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップの用量が 2 つの治療サイクルの前に取得されるヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値及びヘモグロビン (H g b) レベルの第 2 の測定値を比較することに基づいて調整されることに基づいて調整される。

【0215】

いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与の前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、各治療サイクルの前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 番目の治療サイクルの前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与と同時に取得されるか、又は A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与の約 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。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与と同時に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン (H g b) レベルの第 1 の測定値は、A c t R I I B リガンドトラップの初期用量の投与の約 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。

【0216】

いくつかの実施形態では、第 1 の期間は、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、8 週、9 週、10 週、11 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ヶ月である。いくつかの実施形態では、第1の期間は、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、8週、9週、10週、11週、12週、15週、18週、21週、又は24週である。いくつかの実施形態では、第1の期間は、3又は6週である。ある特定の実施形態では、第1の期間は、3週である。ある特定の実施形態では、第1の期間は、6週である。

【0217】

いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値は、対象におけるHgbレベルの第1の測定値の約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、8週、9週、10週、11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。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値は、対象におけるHgbレベルの第1の測定値の約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、8週、9週、10週、11週、12週、15週、18週、又は21週後に取得される。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値は、対象におけるHgbレベルの第1の測定値の約3又は6週後に取得される。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値は、対象におけるHgbレベルの第1の測定値の約3週後に取得される。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値は、対象におけるHgbレベルの第1の測定値の約6週後に取得される。

10

【0218】

いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量の投与の前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、2番目の治療サイクルから開始して各治療サイクルの前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10番目の治療サイクルの前に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、ActRIIBリガンドトラップの次の用量の投与と同時に取得されるか、又はActRIIBリガンドトラップの初期用量の投与の約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。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、ActRIIBリガンドトラップの次の用量の投与と同時に取得される。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン(Hgb)レベルの第2の測定値は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量の投与の約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。いくつかの実施形態では、第2の測定値は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量の投与の約6週後に取得される。

20

30

【0219】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.3mg/kg、0.33mg/kg、0.45mg/kg、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1.0mg/kg、1.33mg/kg、1.75mg/kg、又は2.0mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.30mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.45mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.6mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、0.8mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、1.0mg/kgである。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、1.75mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、2.0mg/kgである。

40

50

【0220】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.30 mg/kg、0.33 mg/kg、0.45 mg/kg、0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1.0 mg/kg、1.33 mg/kg、1.75 mg/kg、又は2.0 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、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。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.30 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.33 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.45 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.6 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.8 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、1.0 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、1.33 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、1.75 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、2.0 mg/kgである。

10

【0221】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より約0.5 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg、約1.5 mg、約1.6 mg、約1.7 mg、約1.8 mg、約1.9 mg、約2.0 mg、約2.1 mg、約2.2 mg、約2.3 mg、約2.4 mg、約2.5 mg、約2.5 mg、約2.6 mg、約2.7 mg、約2.8 mg、約2.9 mg、約3.0 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、又は約35 mg多い。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.11 mg/kg、約0.12 mg/kg、約0.13 mg/kg、約0.14 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.16 mg/kg、約0.17 mg/kg、約0.18 mg/kg、約0.19 mg/kg、約0.20 mg/kg、約0.21 mg/kg、約0.22 mg/kg、約0.23 mg/kg、約0.24 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.26 mg/kg、約0.27 mg/kg、約0.28 mg/kg、約0.29 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.35 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.45 mg/kg、又は約0.5 mg/kg多い。

20

30

【0222】

ある特定の実施形態では、次の用量は、初期用量より約0.5 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg、約1.5 mg、約1.6 mg、約1.7 mg、約1.8 mg、約1.9 mg、約2.0 mg、約2.1 mg、約2.2 mg、約2.3 mg、約2.4 mg、約2.5 mg、約2.5 mg、約2.6 mg、約2.7 mg、約2.8 mg、約2.9 mg、約3.0 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、若しくは約35 mg多いか、又は初期用量より約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.11 mg/kg、約0.12 mg/kg、約0.13 mg/kg、約0.14 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.16 mg/kg、

40

50

kg、約0.17mg/kg、約0.18mg/kg、約0.19mg/kg、約0.20mg/kg、約0.21mg/kg、約0.22mg/kg、約0.23mg/kg、約0.24mg/kg、約0.25mg/kg、約0.26mg/kg、約0.27mg/kg、約0.28mg/kg、約0.29mg/kg、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、若しくは約0.5mg/kg少ない。

【0223】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量と同じである。

【0224】

いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値が、Hgbレベルの第1の測定値より0.5g/L以上、1.0g/L以上、1.5g/L以上、2.0g/L以上、又は2.5g/L以上高いとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より少ない。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値が、Hgbレベルの第1の測定値より2.0g/L以上高いとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より少ない。

【0225】

いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値が、Hgbレベルの第1の測定値より0.5g/L以上、1.0g/L以上、1.5g/L以上、2.0g/L以上、又は2.5g/L以上高いとき、投与されることになるActRIIBリガンドトラップの用量は、減らされる。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値が、Hgbレベルの第1の測定値より2.0g/L以上高いとき、投与されることになるActRIIBリガンドトラップの用量は、減らされる。

【0226】

いくつかの実施形態では、対象が第1の期間に1回以上のRBC輸血を有するとき、又はHgbレベルの第2の測定値がHgbレベルの第1の測定値より0～約1g/dL高いとき、又はHgbレベルの第1の測定値がおよそ6週間の輸血がない期間において1g/dL以上低下するとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より多い。いくつかの実施形態では、対象が、第1の期間中に1回以上のRBC輸血を有するとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より多い。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第2の測定値が、Hgbレベルの第1の測定値より0～約1g/dL高いとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より多い。いくつかの実施形態では、Hgbレベルの第1の測定値が、およそ6週の輸血がない期間において1g/dL以上低下するとき、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、ActRIIBリガンドトラップの初期用量より多い。

【0227】

いくつかの実施形態では、対象が、活動性出血を伴ってグレード4の血小板減少症又はグレード3の血小板減少症を有するとき、ActRIIBリガンドトラップの投与は遅延される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間遅延される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1サイクルの間遅延される。別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、2サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、3サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、4サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大6週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大9週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラ

10

20

30

40

50

ブの投与は、最大12週間遅延される。いくつかの実施形態では、白血球、好中球、及び血小板数は、ActRIIBリガンドトラップの投与の遅延中に毎週測定される。

【0228】

いくつかの実施形態では、対象が、グレード4の好中球減少症又はグレード4の白血球減少症(2グレードによる悪化)を有するとき、ActRIIBリガンドトラップの投与は遅延される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間遅延される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1サイクルの間遅延される。別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、2サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、3サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、4サイクルの間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大6週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大9週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、最大12週間遅延される。いくつかの実施形態では、白血球数(WBC)、好中球及び血小板数は、ActRIIBリガンドトラップの投与の遅延中に毎週測定される。

10

【0229】

いくつかの実施形態では、対象が、 $120 \times 10^9 / L$ 以上、又は $30 \times 10^9 / L$ 以上及びベースラインWBCの3倍より多い白血球数(WBC)を有するとき、ActRIIBリガンドトラップの投与は遅延される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間遅延される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、1週間遅延される。別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、2週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、3週間遅延される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、4週間遅延される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は遅延され、対象のWBCは毎週測定される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの投与は、対象のWBCが、 $120 \times 10^9 / L$ 以下、 $30 \times 10^9 / L$ 以下、又はベースラインWBCの3倍以下になるまで遅延される。

20

30

【0230】

5.5.2 フェドラチニブの用量調整又は遅延

いくつかの実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、対象が有害事象を有するときに減らされる。いくつかの実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、対象が、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の事象に等級分けされる血液学的、肝性、非血液学的、又は胃腸管有害事象を有するときに減らされる。いくつかの実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日まで減らされる。一実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、300mg/日まで減らされる。別の実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、200mg/日まで減らされる。さらに別の実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、100mg/日まで減らされる。さらに別の実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、0mg/日まで減らされる。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、中断される。

40

【0231】

いくつかの実施形態では、対象が、活動性出血を伴ってグレード4の血小板減少症又はグレード3の血小板減少症を有するとき、フェドラチニブの投与は遅延される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの投与は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間遅延される。一実施形態では、フェドラチニブの投与は、1週間遅

50

延される。別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、2週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、4週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、最大4週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における血小板減少症がグレード3以下になるまで最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における血小板減少症がグレード3以下になるまで最大4週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における血小板減少症が、出血を伴わずにグレード3以下になるまで最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における血小板減少症が、出血を伴わずにグレード3以下になるまで最大4週間遅延される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブが遅延後に投与されるとき、フェドラチニブは、フェドラチニブの次の用量で投与される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、遅延前のフェドラチニブの用量と同じである。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、400mg/日である。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、遅延前のフェドラチニブの用量より100mg/日低い。いくつかの実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日まで減らされる。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日である。

10

【0232】

20

いくつかの実施形態では、対象がグレード4の好中球減少症を有するとき、フェドラチニブの投与は遅延される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの投与は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間遅延される。一実施形態では、フェドラチニブの投与は、1週間遅延される。別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、2週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、4週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、最大4週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における好中球減少症がグレード2以下になるまで最大3週間遅延される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブの投与は、対象における好中球減少症がグレード2以下になるまで最大4週間遅延される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブが遅延後に投与されるとき、フェドラチニブは、フェドラチニブの次の用量で投与される。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、遅延前のフェドラチニブの用量と同じである。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、400mg/日である。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、遅延前のフェドラチニブの用量より100mg/日低い。いくつかの実施形態では、対象に投与されるフェドラチニブの用量は、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日まで減らされる。いくつかの実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、300mg/日、200mg/日、又は100mg/日である。

30

【0233】

40

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法の治療有効性は、改訂された血液学的改善 - 赤血球反応 (H I - E) を使用して測定される。いくつかの実施形態では、H I - E は、任意の連続的な84日以上期間 (12週) にわたって、MDSに関する国際ワーキンググループ (IWG) 効果判定基準 (MDS - IWG 効果判定基準) を使用して定義される。MDS - IWG 効果判定基準は、例えば、Cheson et al., 2006, Blood, 108: 419 - 425 において開示され、その開示は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0234】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (Hgb) レベルを少なくとも0.5g/dL、少なくとも1.0g/dL、少なくとも1

50

． 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。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 0 . 5 g / d L 増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 1 . 0 g / d L 増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 1 . 5 g / d L 増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 2 . 0 g / d L 増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン (H g b) レベルを少なくとも 2 . 5 g / d L 増加させる。いくつかの実施形態では、 H g b レベルの増加は、ベースラインと比較される。好ましい実施形態では、ベースラインは、対象へのフェドラチニブ及び / 又は A c t R I I B リガンドトラップの投与の前の対象における H g b レベルである。いくつかの実施形態では、ベースラインは、参照集団における H g b レベルである。

10

【 0 2 3 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象の R B C 輸血負荷を少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 1 0 0 % 低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象の R B C 輸血負荷を少なくとも 4 0 % 低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象の R B C 輸血負荷を少なくとも 5 0 % 低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象の R B C 輸血負荷を少なくとも 6 0 % 低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象の R B C 輸血負荷を少なくとも 7 0 % 低減する。

20

【 0 2 3 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 5 6、 5 7、 5 8、 5 9、 6 0、 6 1、 6 2、 6 3、 6 4、 6 5、 6 6、 6 7、 6 8、 6 9、 7 0、 7 1、 7 2、 7 3、 7 4、 7 5、 7 6、 7 7、 7 8、 7 9、 8 0、 8 1、 8 2、 8 3、 8 4、 8 5、 8 6、 8 7、 8 8、 8 9、又は 9 0 日の期間内に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。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 5 6、 5 7、 5 8、 5 9、 6 0、 6 1、 6 2、 6 3、 6 4、 6 5、 6 6、 6 7、 6 8、 6 9、 7 0、 7 1、 7 2、 7 3、 7 4、 7 5、 7 6、 7 7、 7 8、 7 9、 8 0、 8 1、 8 2、 8 3、 8 4、 8 5、 8 6、 8 7、 8 8、 8 9、又は 9 0 日の期間内に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 4 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 5 6、 5 7、 5 8、 5 9、 6 0、 6 1、 6 2、 6 3、 6 4、 6 5、 6 6、 6 7、 6 8、 6 9、 7 0、 7 1、 7 2、 7 3、 7 4、 7 5、 7 6、 7 7、 7 8、 7 9、 8 0、 8 1、 8 2、 8 3、 8 4、 8 5、 8 6、 8 7、 8 8、 8 9、又は 9 0 日の期間内に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 8 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 5 6 日の期間内に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 4 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 6 3 日の期間内に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 4 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 7 0 日の期間内に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 4 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 7 7 日の期間内に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 4 単位減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、 8 4 日の期間内に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 4 単位減少させる。

30

40

【 0 2 3 7 】

いくつかの実施形態では、対象は、 5 6、 5 7、 5 8、 5 9、 6 0、 6 1、 6 2、 6 3

50

、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、98、又は105日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した84日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した91日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した105日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、98、又は105日の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した84日の期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した91日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、連続した105日の期間にわたって輸血非依存になる。

10

【0238】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、又は15週の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも8週の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも10週の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも15週の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、又は15週の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも8週の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも10週の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも15週の連続した期間にわたって輸血非依存になる。

20

【0239】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、ベースラインと比較して、56日の期間内に対象におけるヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させるか又は対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させ、ここで、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。

30

【0240】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、ベースラインから84日の期間内に、対象のRBC輸血負荷を少なくとも50%低減し且つ対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させ、ここで、対象は、赤血球輸血依存である。

【0241】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、ベースラインと比較して対象におけるヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させ、且つ対象は、84日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になり、ここで、対象は、輸血非依存である。特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、RBC輸血を伴わずに(輸血なし)84日の連続した期間にわたってベースラインと比較して対象におけるヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させ、ここで、対象は、輸血非依存である。

40

【0242】

いくつかの実施形態では、対象は、84日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になり、ここで、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。

【0243】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン(

50

HGB) レベルを、前記治療の前の対象におけるHGBレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘモグロビン(HGB)レベルを、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の対象におけるHGBレベルと同等又は約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。

【0244】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘマトクリット(HCT)レベルを、前記治療の前の対象におけるHCTレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象におけるヘマトクリット(HCT)レベルを、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の対象におけるHCTレベルと同等又は約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。

【0245】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における平均赤血球容積(MCV)レベルを、前記治療の前の対象におけるMCVレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、又は100%低いレベルまで低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における平均赤血球容積(MCV)レベルを、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の対象におけるMCVレベルと同等又は約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、又は100%低いレベルまで低減する。

【0246】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における細胞ヘモグロビン濃度(CHC)レベルを、前記治療の前の対象におけるCHCレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における細胞ヘモグロビン濃度(CHC)レベルを、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の対象におけるCHCレベルと同等又は約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、100%、200%、又は500%高いレベルまで増加させる。

【0247】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における赤血球分布幅(RDW)レベルを、前記治療の前の対象におけるRDWレベルと同等又はそれより約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、又は100%低いレベルまで低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象における赤血球分布幅(RDW)レベルを、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の対象におけるRDWレベルと同等又は約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、

10

20

30

40

50

60%、70%、75%、80%、90%、又は100%低いレベルまで低減する。

【0248】

ある特定の実施形態では、貧血反応が測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それがヘモグロビン(Hgb)の増加、例えば、RBC輸血を伴わずに任意の連続した84日の期間にわたってベースラインからの1.5g/dLのヘモグロビン増加を達成する対象の割合と関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが赤血球(RBC)輸血非依存の増大、例えば、任意の連続した84日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる対象の割合と関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが貧血反応までの時間、例えば、最初のラスパテルセプト投与から貧血反応の最初の発症までの時間に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが貧血反応の期間、例えば、対象における貧血反応の最大期間に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それがRBC輸血の頻度、例えば、4週毎の対象当たりの輸血されるRBC単位の平均数に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それがRBC輸血依存の頻度、例えば、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50%の輸血負荷を減少させるRBC輸血依存対象の割合に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが、改訂された骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム(MPN-SAF)(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)を参照のこと)(例えば、疲労、寝汗、そう痒、腹部不快感、左側の肋骨下の疼痛、早期満腹、及び骨痛(例えば、MPN-SAFによって測定されるとおりの疲労症状における50%の低減を達成する対象において)を測定する)を介して記録され、評価されるとおりの疲労症状の低減を達成する対象の割合に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが、改訂された骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム(MPN-SAF)(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)を参照のこと)(例えば、疲労、寝汗、そう痒、腹部不快感、左側の肋骨下の疼痛、早期満腹、及び骨痛を測定する)を介して記録され、評価されるとおりの全体的な症状スコア(TSS)において50%の低減を達成する対象の割合に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、それが健康に関連する生活の質(HRQoL)尺度(例えば、ベースラインスコアと比較したHRQoL質問票ドメインスコアにおける平均の変化を測定する)に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、EQ-5D-5L質問票スコア(EuroQol, Rotterdam, The Netherlands)(例えば、ベースラインスコアと比較したEQ-5D-5L質問票ドメインスコアにおける平均の変化を測定する)に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、有害事象(AE)、例えば、有害事象の種類、頻度、及び重症度に関連するため測定される。いくつかの実施形態では、貧血反応は、抗薬物抗体(ADA)を使用して測定される(例えば、抗薬物抗体の頻度及び対象における有効性、安全性、又は薬物動態に対する影響)。いくつかの実施形態では、貧血反応は、薬物動態パラメーター、例えば、血漿濃度-時間曲線、曲線下面積(AUC)、Cmaxを使用して測定される。

【0249】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、

10

20

30

40

50

方法は、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ActRIIBリガントラップ（第5.4節に記載されるActRIIBリガントラップなど）の0.33 mg/kg、0.45 mg/kg、0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.33 mg/kg、1.75 mg/kg、又は2.0 mg/kgの用量を対象に投与すること（ActRIIBリガントラップは、21日毎に1回対象に皮下投与される）；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（第5.3節に記載されるとおり）を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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及び/若しくは水和物の共投与は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。 10

【0250】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、方法は、配列番号11のアミノ酸配列を含むActRIIBリガントラップ（第5.4節に記載されるActRIIBリガントラップなど）の0.33 mg/kg、0.45 mg/kg、0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.33 mg/kg、1.75 mg/kg、又は2.0 mg/kgの用量を対象に投与すること（ActRIIBリガントラップは、21日毎に1回対象に皮下投与される）；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（第5.3節に記載されるとおり）を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。 20

【0251】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、方法は、ActRIIBリガントラップ（第5.4節に記載されるActRIIBリガントラップなど）を対象に投与すること、次いでフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物（第5.3節に記載されるとおり）を対象に投与することを含み、方法は、対象におけるヘモグロビン（Hgb）レベルを少なくとも0.5 g/dL、少なくとも1.0 g/dL、少なくとも1.5 g/dL、少なくとも2.0 g/dL、又は少なくとも2.5 g/dL増加させる。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。 30

【0252】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、方法は、ActRIIBリガントラップ（第5.4節に記載されるActRIIBリガントラップなど）を対象に投与すること、次いでフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物（第5.3節に記載されるとおり）を対象に投与することを含み、方法は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも100%低減する。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガン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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。 40

【0253】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、 50

方法は、A c t R I I B リガンドトラップ（第 5 . 4 節に記載される A c t R I I B リガンドトラップなど）を対象に投与すること、次いでフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物（第 5 . 3 節に記載されるとおり）を対象に投与することを含み、方法は、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、又は 9 0 日の期間内に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。ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、同時に投与される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。

10

【 0 2 5 4 】

本明細書では、治療を必要とする対象において貧血を治療するための方法も提供され、方法は、A c t R I I B リガンドトラップ（第 5 . 4 節に記載される A c t R I I B リガンドトラップなど）を対象に投与すること、次いでフェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物（第 5 . 3 節に記載されるとおり）を対象に投与することを含み、対象は、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 8、又は 1 0 5 日の連続した期間にわたって R B C 輸血がない状態又は輸血非依存になる。

20

【 0 2 5 5 】

5 . 6 患者集団

本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、齧歯類及び霊長類などの任意の哺乳動物、及び好ましい実施形態では、ヒトであり得る。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、齧歯類及び霊長類などの任意の哺乳動物、及び好ましい実施形態では、ヒトにおいて貧血を治療することができる。

【 0 2 5 6 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、任意の年齢のものであり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、1 8 歳未満である。特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、1 3 歳未満である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、1 2 歳未満、1 1 歳未満、1 0 歳未満、9 歳未満、8 歳未満、7 歳未満、6 歳未満、又は 5 歳未満である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、1 ~ 3 歳、3 ~ 5 歳、5 ~ 7 歳、7 ~ 9 歳、9 ~ 1 1 歳、1 1 ~ 1 3 歳、1 3 ~ 1 5 歳、1 5 ~ 2 0 歳、2 0 ~ 2 5 歳、2 5 ~ 3 0 歳、又は 3 0 歳超である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、3 0 ~ 3 5 歳、3 5 ~ 4 0 歳、4 0 ~ 4 5 歳、4 5 ~ 5 0 歳、5 0 ~ 5 5 歳、5 5 ~ 6 0 歳、又は 6 0 歳超である。別の特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象は、6 0 ~ 6 5 歳、6 5 ~ 7 0 歳、7 0 ~ 7 5 歳、7 5 ~ 8 0 歳、又は 8 0 歳超である。

30

40

【 0 2 5 7 】

ある特定の実施形態では、対象は、定型的な生涯の赤血球輸血を必要とする。ある特定の実施形態では、対象は、高い輸血負荷を有する。ある特定の実施形態では、高い輸血負荷は、本明細書で提供される方法に従う治療前の 2 4 週にわたる 1 2 以上の赤血球単位である。ある特定の実施形態では、対象は、低い輸血負荷を有する。ある特定の実施形態では、低い輸血負荷は、本明細書で提供される方法に従う治療前の 2 4 週にわたる 7 ~ 1 2 の赤血球単位である。

50

【 0 2 5 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、骨髄線維症を有すると診断された対象である。いくつかの実施形態では、対象は、骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連骨髄線維症と診断された対象である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連骨髄線維症である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連骨髄線維症である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、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。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、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。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、中間又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、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。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、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。

10

【 0 2 5 9 】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症を有する。ある特定の実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、原発性骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症骨髄線維症である。さらなる特定の実施形態では、真性多血症骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異又はJAK2エクソン12変異、又はトロンボポエチン受容体（MPL）変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。特定の実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、真性多血症後骨髄線維症である。さらなる特定の実施形態では、真性多血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体（MPL）変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。特定の実施形態では、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症は、本態性血小板減少症又は本態性血小板減少症後骨髄線維症である。さらなる特定の実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、JAK2変異、例えば、JAK2 V617F変異、又はトロンボポエチン受容体（MPL）変異と関連するか、又はそれによって引き起こされる。さらなる特定の実施形態では、本態性血小板減少症又は本態性血小板血症後骨髄線維症は、レチクリン線維症又はトリクローム線維症を含む。

20

30

【 0 2 6 0 】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、貧血を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症及び貧血を有する。ある特定の実施形態では、貧血は、骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、MPN関連骨髄線維症と関連する。ある特定の実施形態では、貧血は、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）と関連する。

【 0 2 6 1 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法を使用して、無効赤血球生成、又はサラセミアと関連する貧血などの対象における貧血を治療することができる。

40

【 0 2 6 2 】

ある特定の実施形態では、ベータ - サラセミアとしての本明細書に記載される方法に従って治療される対象（第5 . 5節及び第5 . 9節を参照のこと）。ある特定の実施形態では、ベータ - サラセミアは、輸血依存ベータ - サラセミアである。輸血依存ベータ - サラセミアは、「クーリー貧血」としても知られる。ある特定の実施形態では、ベータ - サラセミアは、ベータ - サラセミアメジャーである。ある特定の実施形態では、輸血依存ベータ - サラセミアは、ベータ - サラセミアメジャーである。ある特定の実施形態では、ベータ - サラセミアは、輸血非依存ベータ - サラセミアである。ある特定の実施形態では、ベ

50

ータ - サラセミアは、ベータ - サラセミア中間型である。ある特定の実施形態では、輸血依存ベータ - サラセミアは、非ベータ - サラセミア中間型である。ある特定の実施形態では、対象は、HbE / ベータサラセミアを有する。ある特定の実施形態では、対象は、(i) ベータ - サラセミアメジャーを有し；(i i) 重度のHbE / ベータ - サラセミアを有し；且つ(i i i) 輸血依存である。ある特定の実施形態では、対象は、(i) ベータ - サラセミア中間型を有し；(i i) 軽度 / 中程度のHbE / ベータ - サラセミアを有し；且つ(i i i) 輸血非依存である。

【 0 2 6 3 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される対象(第5.5節及び第5.9節を参照のこと)は、輸血依存ベータ - サラセミアを有する。ある特定の
10
実施形態では、対象は、輸血依存ベータ - サラセミアと診断されている。ある特定の
実施形態では、対象は、ベータ - サラセミア及びヘモグロビンEと診断されている。ある特
定の実施形態では、診断は、遺伝的解析によって確認されている。ある特定の
実施形態では、輸血依存ベータ - サラセミアは、ベータ - サラセミアメジャーである。ある特
定の実施形態では、輸血依存ベータ - サラセミアは、ベータ - サラセミアメジャーである。ある
特定の
実施形態では、対象は、変異体ベータグロビンアレルに関してホモ接合性又は複合
ヘテロ接合性を含む遺伝型を含む。ある特定の
実施形態では、ホモ接合性は、 $^0 / ^0$
を含み、ここで、 0 は、ベータグロビン鎖合成の欠如と関連するアレルを指す。ある特
定の
実施形態では、ホモ接合性は、 $^{+} / ^{+}$ を含み、ここで、 $^{+}$ は、ベータグロビン
鎖合成の低減と関連するアレルを指す。ある特定の
実施形態では、複合ヘテロ接合性は、
20
 $^0 / ^{+}$ を含み、ここで、 0 は、ベータグロビン鎖合成の欠如と関連するアレルを指
し、且つ $^{+}$ は、ベータグロビン鎖合成の低減と関連するアレルを指す。ある特定の
実施
形態では、複合ヘテロ接合性は、 $^0 / \text{HbE}$ を含み、ここで、 0 は、ベータグロビン
鎖合成の欠如と関連するアレルを指し、且つHbEは、ヘモグロビンEを指す。ある特
定の
実施形態では、複合ヘテロ接合性は、 $^{+} / \text{HbE}$ を含み、ここで、 $^{+}$ は、ベータグ
ロビン鎖合成の低減と関連するアレルを指し、且つHbEは、ヘモグロビンEを指す。あ
る特
定の
実施形態では、対象は、症候性サラセミアを有する。ある特定の
実施形態では、
対象は、アルファ - グロビン遺伝子の共遺伝した複製を有する。ある特定の
実施形態では、
対象は、輸血依存ベータ - サラセミアと診断されている。ある特定の
実施形態では、診
断は、遺伝的解析によって確認されている。ある特定の
実施形態では、対象は、ヒト幼児
30
対象である。ある特定の
実施形態では、対象は、遺伝性胎児ヘモグロビン遺残症を有する
。

【 0 2 6 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、ルキシソリチニブで以前に治療されている。特定の
実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、治療直前の少なくとも112日間ルキシソリチニブの安定な用量
を投与されている。

【 0 2 6 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、ルキシソリチニブで以前に治療されていない。
40

【 0 2 6 6 】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【 0 2 6 7 】

いくつかの実施形態では、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。ある特定の
実施形態では、対象は、赤血球輸血依存である。ある特定の
実施形態では、対象は、輸血
非依存である。ある特定の
実施形態では、対象は、赤血球輸血非依存である。

【 0 2 6 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用する場合、「輸血」は、赤血球(RBC)輸血を指す。

【 0 2 6 9 】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I B
 リガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、
 69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、8
 2、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血にお
 いて4以下のR B C単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又は赤血球輸血非依存であ
 る。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I B
 リガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68
 、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、
 82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血に
 おいて1、2、又は3のR B C単位を受容した場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血 10
 非依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA
 c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、
 67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、8
 0、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR
 B C単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。いく
 つかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガ
 ンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、
 70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、8
 3、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を受容して
 いない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。 20

【0270】

一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガ
 ンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血において4以下のR B C単位を受容した
 場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象
 へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間
 中にR B C輸血において1、2、又は3のR B C単位を受容した場合、対象は、輸血非依
 存又はR B C輸血非依存である。一実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び
 ／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血において
 R B C単位を受容していない場合、対象は、輸血非依存又はR B C輸血非依存である。一
 実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガ
 ンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血を受容していない場合、対象は、輸血非依存
 又はR B C輸血非依存である。 30

【0271】

一実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非依存対象は、対象へのフェドラチニブ及
 び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの前の84日の期間中にR B C輸血において4
 以下のR B C単位を受容しており、対象は、9.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b
)レベルを有する。別の実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非依存対象は、対象へ
 のフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの前の84日の期間中にR
 B C輸血においてR B C単位を受容しておらず、対象は、9.5 g / d L以下のヘモグロ
 ビン(H g b)レベルを有する。さらに別の実施形態では、輸血非依存又はR B C輸血非 40
 依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与
 前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72
 、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、
 86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を受容しておらず、対象は、
 9.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。

【0272】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I B
 リガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、6
 7、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80
 、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以 50

上のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～16のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

【0273】

いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～16のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～12のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～10のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～8のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4～6のRBC単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び

／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中に6～12、6～10、又は6～8のR B C単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。いくつかの実施形態では、対象が、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中に8～12又は8～10のR B C単位を受容した場合、対象は、赤血球輸血依存である。

【0274】

一実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4以上のR B C単位を受容しており、対象は、11.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。別の実施形態では、赤血球輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中に4～12のR B C単位を受容しており、対象は、11.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。

10

【0275】

一実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中に4以上の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。別の実施形態では、R B C依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日中に4～12の赤血球単位を受容しており、対象は、11.5 g / d L以下のヘモグロビン(H g b)レベルを有する。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間中にR B C輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血を伴わない4、5、6、又は7週を超える間隔を有しない。いくつかの実施形態では、R B C輸血依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血を伴わない6週を超える間隔を有しない。

30

40

【0277】

一実施形態では、R B C依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び／又はA c t R I I Bリガンドトラップの投与前の84日の期間中にR B C輸血において4以上のR B C単位

50

を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、 11.5 g/dL 以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4~12のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない2、3、4、5、6、7、又は8週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、 11.5 g/dL 以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。さらに別の実施形態では、RBC依存対象は、対象へのフェドラチニブ及び/又はActRIIBリガンドトラップの投与前の84日の期間中にRBC輸血において4以上のRBC単位を受容しており、且つRBC輸血を伴わない6週を超える間隔を有さず、RBC依存対象は、 11.5 g/dL 以下のヘモグロビン(Hgb)レベルを有する。

10

【0278】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、血小板減少症を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、1リットル当たり 1×10^{11} 以下の血小板を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、好中球減少症を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、1リットル当たり 1×10^9 以下の好中球絶対数を有する。

20

【0279】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、 $1 \mu\text{L}$ 当たり13,000個以下の白血球、 $1 \mu\text{L}$ 当たり12,000個以下の白血球、 $1 \mu\text{L}$ 当たり11,000個以下の白血球、 $1 \mu\text{L}$ 当たり10,000個以下の白血球、 $1 \mu\text{L}$ 当たり7,500個以下の白血球、又は $1 \mu\text{L}$ 当たり500個以下の白血球を有する。

【0280】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象におけるヘモグロビンレベルは、 10 g/dL 、 9 g/dL 、 8 g/dL 、又は 7 g/dL 以下である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象におけるヘモグロビンレベルは、 $7 \text{ g/dL} \sim 7.5 \text{ g/dL}$ 、 $7.5 \text{ g/dL} \sim 8 \text{ g/dL}$ 、 $8 \text{ g/dL} \sim 8.5 \text{ g/dL}$ 、 $8.5 \text{ g/dL} \sim 9.0 \text{ g/dL}$ 、 $9.0 \text{ g/dL} \sim 9.5 \text{ g/dL}$ 、又は $9.5 \text{ g/dL} \sim 10.0 \text{ g/dL}$ である。

30

【0281】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、低い輸血負荷を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される低い輸血負荷を有する対象は、8週間当たり最大で0、1、2、又は3単位の赤血球を必要とする。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される対象は、高い輸血負荷を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って治療される高い輸血負荷を有する対象は、8週間当たり少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、又は13単位の赤血球を必要とする。

40

【0282】

5.7 医薬組成物

本明細書では、本明細書で提供されるActRIIBリガンドトラップ又は本明細書で提供されるフェドラチニブ若しくはその薬学的に許容される塩若しくは水和物、及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む「医薬組成物」も提供される。特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供されるActRIIBリガンドトラップを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される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、及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む。特定の実施

50

形態では、ActRIIBリガントラップは、治療有効量で存在する。特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップは、予防有効量で存在する。医薬組成物は、本明細書で提供される方法及び使用に従って使用され得る。したがって、例えば、医薬組成物は、本明細書で提供される治療又は予防方法及び使用を実行するために対象に投与される。本明細書で提供される医薬組成物は、意図される投与の方法又は経路と適合性であるように製剤化され得る；例示的な投与経路は、本明細書に記載される。

【0283】

医薬組成物は通常、本明細書で提供されるActRIIBリガントラップ又はフェドラチニブ若しくはその薬学的に許容される塩若しくは水和物、及び薬学的に許容される担体を含む。好適な薬学的に許容される担体としては、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、p-ヒドロキシベンゾアート）、乳化剤、懸濁剤、分散剤、溶媒、緩衝液、潤滑剤、充填剤、及び/又は希釈剤が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、好適な媒体は、生理食塩水溶液であり得る。使用され得る典型的な緩衝液としては、薬学的に許容される弱酸、弱塩基、又はその混合物が挙げられるが、これらに限定されない。緩衝液成分はまた、リン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、及びその塩などの水溶性試薬を含み得る。

10

【0284】

媒体は、医薬組成物のpH、モル浸透圧濃度、粘度、又は安定性を改変するか又は維持するための他の薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。特定の実施形態では、媒体は、水性緩衝液である。特定の実施形態では、媒体は、例えば、塩化ナトリウムを含む。

20

【0285】

本明細書で提供される医薬組成物は、さらに他の薬学的に許容される製剤化剤を含有し得る。薬学的に許容される製剤化剤に関しては、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435-1712頁、及びThe Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ)を参照されたい。

【0286】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブは、本明細書に記載される組み合わせ治療のために好適に製剤化される。

30

【0287】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップは、本明細書に記載される方法による使用のための薬学的に許容される担体とともに製剤化される。例えば、ActRIIBリガントラップは、単独で又は医薬製剤（治療組成物）の成分として投与され得る。ActRIIBリガントラップは、ヒト又は獣医学における使用のための任意の簡便な方法における投与のために製剤化され得る。

【0288】

好ましい実施形態では、ActRIIBリガントラップは、皮下投与のために製剤化される。

【0289】

別の好ましい実施形態では、ActRIIBリガントラップは、無菌の保存剤を含まない凍結乾燥粉末又はケーキとして容器中に包装される。ある特定の実施形態では、容器は、25mgのActRIIBリガントラップを含む。ある特定の実施形態では、25mgのActRIIBリガントラップを含む容器は、合計で37.5mgのタンパク質を含む。ある特定の実施形態では、25mgのActRIIBリガントラップを含む容器中のActRIIBリガントラップは、0.68mLの注射用水で再構成される。ある特定の実施形態では、容器は、75mgのActRIIBリガントラップを含む。ある特定の実施形態では、75mgのActRIIBリガントラップを含む容器は、合計で87.5mgのタンパク質を含む。ある特定の実施形態では、75mgのActRIIBリガントラップを含む容器中のActRIIBリガントラップは、1.6mLの注

40

50

射用水で再構成される。ある特定の実施形態では、容器中の A c t R I I B リガンドトラップは、注射用水中の再構成された A c t R I I B リガンドトラップの最終濃度が、およそ 6.5 の pH を有して 50 mg / mL であるように、ある体積の注射用水で再構成される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、再構成の 10 時間以内に対象に投与される。ある特定の実施形態では、容器は、10 mM のクエン酸塩緩衝液に基づく溶液中の 50 mg / mL の濃度で A c t R I I B リガンドトラップを含み、10 mM のクエン酸塩緩衝液に基づく溶液は、10 mM のクエン酸塩、pH 6.5、9% スクロース、及び 0.02% のポリソルベート 80 を含む。ある特定の実施形態では、容器は、2 ~ 8 で保存される。ある特定の実施形態では、容器は、2 ~ 8 で 18 ヶ月間保存される。ある特定の実施形態では、容器は、灰色のブチルコーティングされた栓を備えた 3 mL のガラスバイアルである。ある特定の実施形態では、容器は、灰色のゴム栓を備えた 3 mL のガラスバイアルである。ある特定の実施形態では、ゴム栓は、着色されたプラスチックのボタンを備えた圧着式アルミニウムフリップキャップで固定される。ある特定の実施形態では、3 mL のガラスバイアルは、25 mg の A c t R I I B リガンドトラップを含み、着色されたプラスチックボタンは、赤色である。ある特定の実施形態では、3 mL のガラスバイアルは、75 mg の A c t R I I B リガンドトラップを含み、着色されたプラスチックボタンは、白色である。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 11 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、A c t R I I B リガンドトラップは、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である。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

【0290】

特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、無菌の保存剤を含まない凍結乾燥粉末又はケーキとして容器中に包装される。特定の実施形態では、容器は、10 mM のクエン酸塩緩衝液 pH 6.5 中に 50 mg / mL の A c t R I I B リガンドトラップを含む。特定の実施形態では、容器は、56 mg の A c t R I I B リガンドトラップ、0.19 mg のクエン酸一水和物、3.03 mg のクエン酸三ナトリウム・二水和物、0.24 mg のポリソルベート 80、及び 100.80 mg のスクロースを含む。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号 11 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、A c t R I I B リガンドトラップは、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である。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。

【0291】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される治療方法は、組成物 (A c t R I I B リガンドトラップを含む) を全身的に投与すること、又は植込錠又はデバイスとして局所的に投与することを含む。投与される時、本明細書で提供される使用のための治療組成物は、パイロジェンフリーの生理的に許容される形態中にある。上記のとおり組成物中に任意選択により含まれ得る A c t R I I B リガンドトラップ以外の治療的に有用な薬剤は、対象化合物 (例えば、第 5.4 節に記載される A c t R I I B リガンドトラップ) と同時に又は逐次的に投与され得る。

【0292】

通常、A c t R I I B リガンドトラップは、非経口的に投与されることになる。好ましい実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、皮下投与されることになる。非経口投与に好適な医薬組成物は、1 つ以上の A c t R I I B ポリペプチドを、1 つ以上の薬学的に許容される滅菌した等張の水性若しくは非水性溶液、分散体、懸濁液若しくは乳剤、又は使用直前に滅菌注射用溶液若しくは分散体に再構成され得る滅菌散剤と組み合わせて含んでもよく、これらは、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、対象とするレシピエントの血液と製剤とを等張にする溶質又は懸濁剤若しくは増粘剤を含有してもよい。本明細書に記載される方法における使用のための医薬組成物中で利用され得る好適な水性及び非水性担体の

例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、植物油、例えば、オリーブ油、並びに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性が、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散体の場合、必要な粒度の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。

【0293】

本明細書に記載される組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含によって確実にされ得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含めることが望ましい場合もある。加えて、注射可能な剤形の吸収遅延は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の包含によりもたらされ得る。

10

【0294】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントトラップは、医薬組成物中において実質的に純粋である。具体的には、医薬組成物中の最大で20%、10%、5%、2.5%、1%、0.1%、又は最大で0.05%の化合物が、ActRIIBリガントトラップ以外の化合物及び薬学的に許容される担体である。

【0295】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントトラップは、本明細書で提供される方法に従って室温で患者に投与される。

20

【0296】

ある特定の実施形態では、フェドラチニブは、本明細書に記載される方法との使用のための薬学的に許容される担体とともに製剤化される。

【0297】

ある特定の実施形態では、フェドラチニブは、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁液、シロップ、パッチ、クリーム、ローション、軟膏剤、ゲル、スプレー、溶液及び乳剤などの調製物の従来の形態において経口的に、局所的に又は非経口的に対象に投与され得る。好適な製剤は、希釈剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース又はデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム又はクエン酸カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク又はラウリル硫酸ナトリウム）、香味料（例えば、クエン酸、メントール、グリシン又はオレンジ粉末）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン又はプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム又は酢酸）、懸濁剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン（polyvinyl pyrrolidone）又はステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、水、及びベースワックス（例えば、カカオバター、白色ワセリン又はポリエチレングリコール）などの従来の有機又は無機添加剤を使用する一般的に利用される方法によって調製され得る。医薬組成物中の化合物の有効量は、経口及び非経口投与の両方に対して所望の効果を及ぼすことになるレベルで存在し得る。

30

40

【0298】

好ましい実施形態では、フェドラチニブは、経口投与のために製剤化される。

【0299】

ある特定の実施形態では、フェドラチニブは、親投与のために製剤化される。一実施形態では、フェドラチニブは、無菌の保存剤を含まない凍結乾燥粉末又はケーキとして容器

50

中に包装される。

【0300】

ある特定の実施形態では、フェドラチニブは、カプセル又は錠剤の形態において製剤化される。ある特定の実施形態では、フェドラチニブは、マイクロ錠剤又はマイクロペレットの形態において製剤化され、且つマイクロ錠剤又はマイクロペレットは、腸溶コーティングされる。ある特定の実施形態では、マイクロ錠剤又はマイクロペレットは、カプセル中に含有される。好ましい実施形態では、フェドラチニブは、カプセルの形態において製剤化される。

【0301】

5.8 用量及びレジメン

10

5.8.1 ActRIIBリガンドトラップの用量

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って対象に投与される ActRIIBリガンドトラップ（第5.5節及び第5.9節を参照のこと）は、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番号11をコードする配列番号34の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ（例えば、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番号11をコードする配列番号34の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物）の用量は、約0.3 mg/kg ~ 2.0 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ（例えば、配列番号34のヌクレオチド配列又は配列番号11をコードする配列番号34の縮重バージョンを有するオープンリーディングフレームからの発現から生じる生成物）の用量は、約0.30 mg/kg、0.35 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.45 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、又は約1.25 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.3 mg/kg、0.33 mg/kg、0.45 mg/kg、0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1.0 mg/kg、1.33 mg/kg、1.75 mg/kg、又は2.0 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.3 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.33 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.45 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.6 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約0.8 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約1.0 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約1.33 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約1.75 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約2.0 mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、薬学的に有効な量で投与される。一実施形態では、投与される ActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、1.33 mg/kgである。

20

30

40

【0302】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、初期用量である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約0.3 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約0.33 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約0.45 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約0.6 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約0.8 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの用量は、約1.0 mg/kgである。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、約1.

50

33 mg / kg である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップの初期用量は、約1.75 mg / kg である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップの初期用量は、約2.0 mg / kg である。

【0303】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップの用量は、次の用量である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.30 mg / kg、0.33 mg / kg、0.45 mg / kg、0.6 mg / kg、0.8 mg / kg、1.0 mg / kg、1.33 mg / kg、1.75 mg / kg、又は2.0 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、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。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.30 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.33 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.45 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.6 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、0.8 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、1.0 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、1.33 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、1.75 mg / kg である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、2.0 mg / kg である。

【0304】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、ActRIIBリガントラップの初期用量より約0.5 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg、約1.5 mg、約1.6 mg、約1.7 mg、約1.8 mg、約1.9 mg、約2.0 mg、約2.1 mg、約2.2 mg、約2.3 mg、約2.4 mg、約2.5 mg、約2.5 mg、約2.6 mg、約2.7 mg、約2.8 mg、約2.9 mg、約3.0 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、又は約35 mg 多い。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガントラップの次の用量は、ActRIIBリガントラップの初期用量より約0.05 mg / kg、約0.06 mg / kg、約0.07 mg / kg、約0.08 mg / kg、約0.09 mg / kg、約0.1 mg / kg、約0.11 mg / kg、約0.12 mg / kg、約0.13 mg / kg、約0.14 mg / kg、約0.15 mg / kg、約0.16 mg / kg、約0.17 mg / kg、約0.18 mg / kg、約0.19 mg / kg、約0.20 mg / kg、約0.21 mg / kg、約0.22 mg / kg、約0.23 mg / kg、約0.24 mg / kg、約0.25 mg / kg、約0.26 mg / kg、約0.27 mg / kg、約0.28 mg / kg、約0.29 mg / kg、約0.3 mg / kg、約0.35 mg / kg、約0.4 mg / kg、約0.45 mg / kg、又は約0.5 mg / kg 多い。

【0305】

ある特定の実施形態では、次の用量は、初期用量より約0.5 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg、約1.5 mg、約1.6 mg、約1.7 mg、約1.8 mg、約1.9 mg、約2.0 mg、約2.1 mg、約2.2 mg、約2.3 mg、約2.4 mg、約2.5 mg、約2.5 mg、約2.6 mg、約2.7 mg、約2.8 mg、約2.9 mg、約3.0 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約

19 mg、約20 mg、若しくは約35 mg多いか、又は初期用量より約0.05 mg / kg、約0.06 mg / kg、約0.07 mg / kg、約0.08 mg / kg、約0.09 mg / kg、約0.1 mg / kg、約0.11 mg / kg、約0.12 mg / kg、約0.13 mg / kg、約0.14 mg / kg、約0.15 mg / kg、約0.16 mg / kg、約0.17 mg / kg、約0.18 mg / kg、約0.19 mg / kg、約0.20 mg / kg、約0.21 mg / kg、約0.22 mg / kg、約0.23 mg / kg、約0.24 mg / kg、約0.25 mg / kg、約0.26 mg / kg、約0.27 mg / kg、約0.28 mg / kg、約0.29 mg / kg、約0.3 mg / kg、約0.35 mg / kg、約0.4 mg / kg、約0.45 mg / kg、若しくは約0.5 mg / kg 少ない。

10

【0306】

ある特定の実施形態では、次の用量は、初期用量より高い頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、初期用量より低い頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、初期用量と同じ頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の
 用量は、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28日毎に投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、21日毎に投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、連続的に及び/又は無期限に投与される。

【0307】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、14日に1回、21日に1回、28日に1回、35日に1回、又は42日に1回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、21日に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、治療サイクル毎に1、2、又は3回対象に投与される。好ましい実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、治療サイクル毎に1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、6サイクルの間対象に投与される。さらに別の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、7サイクルの間対象に投与される。さらに別の
 実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、8サイクルの間対象に投与される。さらに別の
 実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、9サイクルの間対象に投与される。さらに別の
 実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、10サイクルの間対象に投与される。一実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、全ての治療サイクルの開始時1回投与される。

20

30

【0308】

ある特定の実施形態では、次の用量は、初期用量より高い頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、初期用量より低い頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、初期用量と同じ頻度で投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の
 用量は、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28日毎に投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、21日毎に投与される。ある特定の
 の実施形態では、次の用量は、連続的に及び/又は無期限に投与される。

40

【0309】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、対象に皮下投与される。ある特定の
 の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、対象の上腕、腹部、又は大腿において対象に皮下投与される。ある特定の
 の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、21日毎に対象に投与される。ある特定の
 の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28日毎に対象に投与される。ある特定の
 の実施形態では、

50

ActRIIBリガンドトラップは、対象の上腕、腹部、又は大腿において21日毎に対象に皮下投与される。

【0310】

ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、第5.7節に記載されるとおりの組成物の一部である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、注射用水中で再構成された無菌の保存剤を含まない凍結乾燥粉末である。ある特定の実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの単回用量は、1 mLを超える注射用水の体積中で再構成される。そのような実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの単回用量は、再構成されたActRIIBリガンド阻害剤の同等の体積の2回の注射を介して対象に投与される。ある特定の実施形態では、2回の注射は、別々の部位、例えば、右大腿における1回の注射及び左大腿における1回の注射で対象に投与される。

10

【0311】

5.8.2 フェドラチニブの用量

ある特定の実施形態では、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は、対象に経口投与される。ある特定の実施形態では、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は、対象に毎日投与される。ある特定の実施形態では、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は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28日毎に対象に投与される。

【0312】

いくつかの実施形態では、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は、600 mg / 日、500 mg / 日、400 mg / 日、300 mg / 日、200 mg / 日、又は100 mg / 日の用量で対象に投与される。

20

【0313】

いくつかの実施形態では、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は、400 mg / 日、300 mg / 日、200 mg / 日、又は100 mg / 日の初期用量で対象に投与される。1つの好ましい実施形態では、初期用量は、400 mg / 日である。別の実施形態では、初期用量は、300 mg / 日である。さらに別の実施形態では、初期用量は、200 mg / 日である。さらに別の実施形態では、初期用量は、100 mg / 日である。

30

【0314】

いくつかの実施形態では、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は、400 mg / 日、300 mg / 日、200 mg / 日、又は100 mg / 日の次の用量で対象に投与される。ある特定の実施形態では、フェドラチニブの次の用量は、第5.5節において提供される方法に従って決定される。1つの好ましい実施形態では、次の用量は、400 mg / 日である。別の実施形態では、次の用量は、300 mg / 日である。さらに別の実施形態では、次の用量は、200 mg / 日である。さらに別の実施形態では、次の用量は、100 mg / 日である。

【0315】

5.9 組み合わせ療法

ある特定の実施形態では、フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは水和物は、ActRIIBリガンドトラップの投与前又はそれと同時に投与される。

40

【0316】

ある特定の実施形態では、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は、ActRIIBリガンドトラップの投与後に投与される。

【0317】

ある特定の実施形態では、対象は、ActRIIBリガンドトラップの投与前に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で以前に治療されている。

【0318】

ある特定の実施形態では、対象は、フェドラチニブ又はその薬学的に許容される塩若し

50

くは水和物の投与前に A c t R I I B リガンドトラップで以前に治療されている。

【 0 3 1 9 】

ある特定の実施形態では、対象は、A c t R I I B 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前に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で以前に治療されている。

【 0 3 2 0 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、同時投与である。

【 0 3 2 1 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、同時に投与される。 10

【 0 3 2 2 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効である。

【 0 3 2 3 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効であり、A c t R I I B リガンドトラップ及びフェドラチニブのそれぞれの用量は、貧血の1つ以上の症状を低減するか又は緩和するのに十分な用量である。ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、貧血を治療するのに薬学的に有効であり、A c t R I I B リガンドトラップ及びフェドラチニブのそれぞれの用量は、骨髄増殖性腫瘍関連骨髄線維症によって引き起こされるか又はそれと関連する貧血の1つ以上の症状を低減するか又は緩和するのに十分な用量である。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、貧血の少なくとも1つの症状の悪化を予防するのに薬学的に有効である。 20

【 0 3 2 4 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップ及びフェドラチニブの組み合わせ治療は、貧血を治療する際に相乗的な作用を示す。ある特定の実施形態では、フェドラチニブとの組み合わせ治療におけるA c t R I I B リガンドトラップの用量は、単剤療法におけるA c t R I I B リガンドトラップの薬学的に有効な用量より少ない。ある特定の実施形態では、組み合わせ治療におけるフェドラチニブの用量は、単剤療法におけるフェドラチニブの薬学的に有効な用量より少ない。 30

【 0 3 2 5 】

ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、ベースライン時の対象におけるヘモグロビンのレベルと比較して対象におけるヘモグロビンのレベルを増加させるのに薬学的に有効である。対象におけるヘモグロビンのレベルの増加を評価する文脈において、「ベースライン」は、対象へのフェドラチニブ及び/又はA c t R I I B リガンドトラップの最初の投与の直前の時点を指す。ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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は、対象がA c t R I I B リガンドトラップの初期用量を投与された後の任意の連続した84日にわたって対象におけるヘモグロビン(Hgb)のレベルを少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、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%、又は少なくとも100%増加させるのに薬学的に有効である。ある特定の実施形態では、A c t R I I B 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 40 50

物の共投与は、薬学的に有効であり、対象は、連続した84日の期間中に4以下の単位の赤血球単位を輸血されている。ある特定の実施形態では、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は、薬学的に有効であり、対象は、連続した84日の期間中に0単位の赤血球単位を輸血されている。ある特定の実施形態では、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は、対象がActRIIBリガンドトラップの初期用量を投与された後の任意の連続した84日の期間にわたってヘモグロビンのレベルを少なくとも0.5g/dL、少なくとも0.8g/dL、少なくとも1.0g/dL、少なくとも1.2g/dL、少なくとも1.5g/dL、少なくとも1.8g/dL、少なくとも2.0g/dL、少なくとも2.2g/dL、少なくとも2.4g/dL、少なくとも2.6g/dL、少なくとも2.8g/dL、少なくとも3.0g/dL、少なくとも3.2g/dL、少なくとも3.4g/dL、少なくとも3.6g/dL、少なくとも3.8g/dL、少なくとも4.0g/dL、少なくとも5.0g/dL、又は少なくとも6.0g/dL増加させるのに薬学的に有効である。ある特定の実施形態では、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は、ActRIIBリガンドトラップの投与後の少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも12、少なくとも18、少なくとも24又は少なくとも48ヶ月間対象におけるヘモグロビンレベルを増加させるのに薬学的に有効である。ある特定の実施形態では、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は、ベースライン時の対象における赤血球輸血の頻度と比較して、対象における赤血球輸血の頻度を減少させるのに薬学的に有効である。

10

20

【0326】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも100%低減するのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも40%低減するのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも50%低減するのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも60%低減するのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、対象のRBC輸血負荷を少なくとも70%低減するのに薬学的に有効である。

30

【0327】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)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10単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ及びフェドラチニブの共投与は、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74

40

50

、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、又は90日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも8単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、56日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、63日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、70日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、77日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、84日の期間内に対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効である。

10

20

30

40

50

【0328】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、98、又は105日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態又は輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、84日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、91日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、105日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、84日の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、91日の連続した期間にわたって輸血非依存になる。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、105日の連続した期間にわたって輸血非依存になる。

【0329】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、ベースラインと比較して、56日の期間内に対象におけるヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させるか又は対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効であり、ここで、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。

【0330】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、ベースラインから84日の期間内に、対象のRBC輸血負荷を少なくとも50%低減し且つ対象によって受容される赤血球(RBC)輸血を少なくとも4単位減少させるのに薬学的に有効であり、ここで、対象は、赤血球輸血依存である。

【0331】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、ベースラインと比較して対象におけるヘモグロビン(Hgb)レベルを少なくとも1.5g/dL増加させるのに薬学的に有効であり、且つ対象は、84日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になり、ここで、対象は、輸血非依存である。特定の实

施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、RBC輸血を伴わずに（輸血がない状態）84日の連続した期間にわたってベースラインと比較して対象におけるヘモグロビン（Hgb）レベルを少なくとも1.5g/dL増加させるのに薬学的に有効であり、ここで、対象は、輸血非依存である。

【0332】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガントラップ及びフェドラチニブの共投与は、薬学的に有効であり、対象は、84日の連続した期間にわたってRBC輸血がない状態になり、ここで、対象は、赤血球輸血依存又は輸血非依存である。

【0333】

ある特定の実施形態では、1のRBC単位は、約150mL、200mL、250mL、300mL、350mL、100~200mL、150~250mL、200~300mL、250~300mL、又は250~350mLのRBCを指す。

【0334】

5.9.1 組み合わせの臨床的有用性

JAK2阻害剤（例えば、ルキシリチニブ又はフェドラチニブ）による療法は、中程度~重度の血小板減少症及び貧血を伴う可能性がある。用量減少及び治療中断を使用して、これらの副作用に対処する（Verstovsek, 2017, J. Hematol. Oncol. 10:55）。

【0335】

本明細書では、用量減少を伴わずに対象における骨髓線維症の治療のためにJAK2阻害剤を安全に投与する方法であって、対象にアクチビン受容体IIB型（ActRIIB）リガントラップを投与すること（例えば、ラスパテルセプト）及び対象にJAK2阻害剤を投与することを含む方法も提供される。理論に束縛されることなく、ActRIIBリガントラップは、JAK2療法と関連する副作用（血小板減少症又は貧血など）の1つ以上を消失させるか又は低減する。

【0336】

ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、ルキシリチニブである。ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、フェドラチニブである。いくつかの実施形態では、JAK2阻害剤は、通常の用量で投与される。いくつかの実施形態では、JAK2阻害剤の通常の用量は、推奨される開始用量である。一実施形態では、JAK2阻害剤がルキシリチニブであるとき、通常の用量は、20mgの1日2回である。別の実施形態では、JAK2阻害剤がルキシリチニブであるとき、通常の用量は、15mgの1日2回である。一実施形態では、JAK2阻害剤がフェドラチニブであるとき、通常の用量は、400mgの1日1回である。別の実施形態では、JAK2阻害剤がフェドラチニブであるとき、通常の用量は、300mgの1日1回である。さらに別の実施形態では、JAK2阻害剤がフェドラチニブであるとき、通常の用量は、200mgの1日1回である。ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、推奨される開始用量の少なくとも75%、80%、85%、90%、又は95%が投与される。ある特定の実施形態では、同時の強力なCYP3A4阻害剤が投与されるとき、通常の用量は、調整された通常の用量である。ある特定の実施形態では、同時の強力なCYP3A4阻害剤が投与されるとき、推奨される開始用量は、調整された推奨される開始用量である。

【0337】

ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、長期間通常の用量で投与される。ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12ヶ月間通常の用量で投与される。ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10年間通常の用量で投与される。

【0338】

ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤の用量は、アクチビン受容体IIB型（ActRIIB）リガントラップが同時に投与されるとき、有害作用に起因して減らされな

い。ある特定の実施形態では、有害作用は、貧血である。ある特定の実施形態では、有害作用は、血小板減少症である。ある特定の実施形態では、有害作用は、好中球減少症である。

【0339】

ある特定の実施形態では、方法はさらに、JAK2阻害剤によって引き起こされる任意の有害作用をモニターすることを含む。ある特定の実施形態では、有害作用は、貧血である。ある特定の実施形態では、有害作用は、血小板減少症である。ある特定の実施形態では、有害作用は、好中球減少症である。ある特定の実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数がモニターされる。一実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、毎月測定される。別の実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10週毎に測定される。別の実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、週に1、2、3、又は4回測定される。

10

【0340】

ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、骨髄増殖性腫瘍(MPN)関連骨髄線維症である。ある特定の実施形態では、骨髄線維症は、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。

【0341】

本明細書では、対象における骨髄線維症の治療のためのJAK2阻害剤の投与によって引き起こされる有害作用を低減するための方法であって、対象にアクチビン受容体IIB型(ActRIIB)リガンドトラップを投与することを含む方法も提供される。ある特定の実施形態では、有害作用は、貧血である。ある特定の実施形態では、有害作用は、血小板減少症である。ある特定の実施形態では、有害作用は、好中球減少症である。ある特定の実施形態では、JAK2阻害剤の用量は、アクチビン受容体IIB型(ActRIIB)リガンドトラップが同時に投与されるとき、有害作用に起因して減らされない。ある特定の実施形態では、有害作用は、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数を測定することによってモニターされる。一実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、毎月測定される。別の実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10週毎に測定される。別の実施形態では、対象の全血球数(CBC)、赤血球数、又は血小板数は、週に1、2、3、又は4回測定される。

20

30

【0342】

いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップ(例えば、ラスパテルセプト)は、第5.5節及び第5.8節に記載されるとおりの投与の用量及びレジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、投与されるActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1mg/kg、1.33mg/kg、又は1.75mg/kgである。いくつかの実施形態では、投与されるActRIIBリガンドトラップの薬学的に有効な量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの初期用量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1.0mg/kg、1.33mg/kg、又は1.75mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップの次の用量は、1.33mg/kgである。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、全ての治療サイクルの最初に1回投与され、各サイクルは、21日である。いくつかの実施形態では、ActRIIBリガンドトラップは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルの間対象に投与される。

40

【0343】

本明細書では、対象における骨髄線維症を治療する治療する方法であって、対象にJAK2阻害剤を投与すること；

50

対象にアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップを投与することを含み；

アクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップの同時の投与が、J A K 2 阻害剤用量が有害作用に起因して調整されない有効な用量でなされる方法も提供される。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤用量は、減らされない。ある特定の実施形態では、有害作用は、貧血である。一実施形態では、有害作用は、赤血球数の減少である。一実施形態では、有害作用は、赤血球 (R B C) 輸血の単位における増加である。

【 0 3 4 4 】

本明細書では、対象における骨髓線維症を治療する方法であって、
J A K 2 阻害剤を対象に初期用量で投与すること；
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対象に投与すること；及び

J A K 2 阻害剤の初期用量を長期間維持することを含む方法も提供される。

【 0 3 4 5 】

ある特定の実施形態では、アクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップの同時の投与は、有害作用を低減するか又は軽減するのに有効な用量でなされる。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤用量は、減らされない。ある特定の実施形態では、有害作用は、貧血である。いくつかの実施形態では、J A K 2 阻害剤の初期用量は、推奨される開始用量である。一実施形態では、J A K 2 阻害剤がルキソリチニブであるとき、初期用量は、20 mg の 1 日 2 回である。別の実施形態では、J A K 2 阻害剤がルキソリチニブであるとき、初期用量は、15 mg の 1 日 2 回である。一実施形態では、J A K 2 阻害剤がフェドラチニブであるとき、初期用量は、400 mg の 1 日 1 回である。別の実施形態では、J A K 2 阻害剤がフェドラチニブであるとき、初期用量は、300 mg の 1 日 1 回である。さらに別の実施形態では、J A K 2 阻害剤がフェドラチニブであるとき、初期用量は、200 mg の 1 日 1 回である。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤は、推奨される開始用量の少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、又は 95 % が投与される。ある特定の実施形態では、同時の強力な C Y P 3 A 4 阻害剤が投与されるとき、初期用量は、調整された用量である。ある特定の実施形態では、同時の強力な C Y P 3 A 4 阻害剤が投与されるとき、推奨される開始用量は、調整された推奨される開始用量である。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は 12 ヶ月間初期用量で投与される。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 年間初期用量で投与される。

【 0 3 4 6 】

本明細書では、アクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップで対象における貧血を治療するための方法であって、治療を必要とする対象にアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップを投与することを含み、対象が、骨髓線維症の治療のための J A K 2 阻害剤の同時投与を受けている方法も提供される。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤の同時の治療は、長期間通常の用量で投与される。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は 12 ヶ月間通常の用量で投与される。ある特定の実施形態では、J A K 2 阻害剤は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 年間通常の用量で投与される。

【 0 3 4 7 】

この小節 5 . 9 . 1 における上の方法の一実施形態では、アクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップは、本明細書で開示されるアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) リガンドトラップである。

【 0 3 4 8 】

5 . 1 0 投与経路

ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、注射を介して投与される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、皮下投与される。ある特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、3週毎に1回投与される。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、配列番号11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、A c t R I I B リガンドトラップは、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である。特定の実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、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。好ましい実施形態では、A c t R I I B リガンドトラップは、ラスパテルセプトである。

【0349】

10

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投与経路は、本明細書で提供されるA c t R I I B リガンドトラップの投与経路に依存しない。1つの好ましい実施形態では、フェドラチニブは、経口投与される。別の実施形態では、フェドラチニブは、静脈内投与される。さらに別の実施形態では、フェドラチニブは、皮下投与される。

【実施例】

【0350】

6. 実施例

6.1 実施例1：骨髄増殖性腫瘍(MPN)関連骨髄線維症を有する対象における貧血の治療のための同時のラスパテルセプトを伴うフェドラチニブの第3B相、多施設、単アーム、非盲検有効性及び安全性試験

20

この実施例は、第3B相、多施設、単アーム、非盲検試験の副試験に関する。主試験は、動的国際予後スコアリングシステム(DIPSS)中間又は高リスクのMPN関連MF(PMF、PV後及びET後MFを含む)を有する対象におけるフェドラチニブの有効性及び安全性を評価することである。この副試験は、MPN関連MF及び貧血を有する対象におけるフェドラチニブと同時されるときのラスパテルセプト、A c t R I I B リガンドトラップの安全性、忍容性、及び有効性を評価することである。この副試験は、最初のフェドラチニブ投与後32週間以降に開始される。この副試験は、副試験スクリーニング期間(主試験中)、副試験治療期間(副試験治療期及び副試験24週目(副試験169日目)貧血反応評価からなる)、引き続き副試験治療後経過観察期間(42日目の安全性経過観察及び副試験長期間経過観察期間からなる)に分けられる。全体的な試験デザインは、

30

【0351】

この副試験は主に、フェドラチニブと同時に投与されるときのラスパテルセプトの安全性及び忍容性を評価し、MPN関連MF及び貧血を有する患者の2つの群における有効性を評価する：1)群A(輸血依存)：4~12のRBC単位/84日のRBCベースライン輸血負荷を有し、RBC輸血を伴わずに>6週(42日)の間隔を有しない対象；2)群B(輸血非依存)：<4のRBC単位/84日のRBCベースライン輸血負荷又は貧血(副試験サイクル1、1日目(C1D1)までの84日の期間において、投与の日を含む3の異なる日に記録された9.5g/dLのHgbレベル)を有する対象。

【0352】

40

輸血又は貧血の判定基準を満たし、且つ副試験のサイクル1、1日目(C1D1)の直前の16週間はフェドラチニブを安定投与しながら主試験中少なくとも32週間フェドラチニブを受容した対象は、副試験の参加に適格である。

【0353】

中間の安全性モニタリング審査は、およそ6名の対象が、安全性モニタリングまでに副試験におけるラスパテルセプトによる少なくとも2サイクルの治療を完了した後に実施される。安全性は、この同時の治療に関して継続的に全ての利用可能な安全性データを使用して評価され(2サイクルを受けた少なくとも6名の対象を含む)、各治療について単剤療法の安全性データと比較されることになる。重大な毒性(許容できない又は制御できない毒性として定義される)が観察されない場合、残存している対象については登録を継続

50

し、完了することになる。

【0354】

対象は、副試験の24週目（副試験の169日目）の貧血反応評価までラスパテルセプトによる同時の治療を受け、対象が進行性疾患（国際ワーキンググループ - 骨髄増殖性腫瘍研究及び治療（IWG - MRT）2013判定基準による）若しくは許容できない毒性を発症しないか、同意を撤回しないか、又は治療中断に関する任意の他の判定基準を満たさない限り、治験責任医師によって評価されるとおりの臨床的有用性（貧血、脾臓、又は症状反応）を引き出し続ける限り同時の治療を続けてもよい。評価時に、対象は、1）同時の治療で続けてもよいか、2）ラスパテルセプトを中断し且つフェドラチニブ単剤療法を続けてもよいか、又は3）両方の試験治療を続けてもよい。

10

【0355】

投与スケジュール及びイベントの表が異なるため、副試験における通院は、主試験とは異なって行われる。副試験における計画された通院は、確立されたラスパテルセプト投与スケジュールに基づいて3週周期で実行される。対象が副試験に入ってから、対象は、以下の副試験のイベントスケジュールを続ける。

【0356】

主試験からルキソリチニブで以前に治療され、PMF、PV後MF又はET後MFを有し且つ貧血を有するおよそ25名の対象が、任意選択の副試験に登録される。中間の安全性モニタリング審査は、約6名の対象が同時の治療の少なくとも2サイクルを完了した後に実施される。

20

【0357】

6.1.1 試験デザイン及び試験期間

(a) スクリーニング期間

副試験へのスクリーニングは、対象が主試験の治療を受けている間に実行される。少なくとも32週のフェドラチニブ治療を有した貧血を有する任意の対象が、適格であり、任意の時点で副試験のために選別され得る。副試験のための同意に署名する全ての対象が、最大28日のスクリーニング期間まで進行することになる。

【0358】

(b) 登録

適格な対象は、満たされる組み入れ基準に基づいて群A又は群Bのいずれかに割り当てられる。

30

・ 群A：輸血依存（4～12RBC単位 / 84日）貧血

・ 群B：輸血非依存（<4のRBC単位 / 84日を受容しているか又はHgb 9.5g / dLを有する貧血のみ）貧血

【0359】

不適格な対象は、主試験を続け、フェドラチニブのみを受容し、主試験に従う周期的な通院を完了する。

【0360】

(c) 治療期間

ラスパテルセプトの開始用量は、皮下注射として投与される1.33mg / kgである。

40

貧血反応評価（24週目（副試験の169日目））

【0361】

登録される全ての対象は、少なくとも副試験の24週目（副試験の168日目）の最後まで療法に残る。臨床的有用性（貧血、脾臓、又は症状反応）を評価する貧血反応評価は、対象が同時の治療を続けてもよいかどうかを決定するために実施される。

【0362】

対象は、それらが臨床的有用性を引き出し続け、対象が任意の治療中断判定基準（すなわち、許容できない毒性、進行性疾患、対象の離脱）を満たさない場合、副試験の24週目（副試験の169日目）の貧血反応評価後に同時の治療に残ってもよい。臨床的有用性

50

の評価は、貧血反応評価後にサイクル毎に行われる。

【0363】

6.1.2 組み入れ基準

主試験からルキシリチニブで以前に治療され、PMF、PV後MF又はET後MFを有し且つ貧血（下で定義されるとおり）を有するおよそ25名の対象が、この副試験に登録される。

【0364】

対象は、試験に登録されるために主試験に関する以下の判定基準を満たす：

1. 対象は、インフォームドコンセントフォーム（ICF）への署名時に少なくとも18歳である；

2. 対象は、0、1又は2の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）を有する；

3. 対象は、直近の局所病理レポートによって確認される、2016年の世界保健機関（World Health Organization）（WHO）判定基準に従う原発性骨髄線維症（PMF）の診断、又はIWG-MRT 2007判定基準に従うET後若しくはPV後骨髄線維症の診断を有する；

4. 対象は、中間又は高いDIPSSリスクスコアを有する；

5. 対象は、MRI又はCTスキャン評価による 450 cm^3 の脾臓体積によって又は左肋骨縁下で5cmを測定する触知できる脾臓によって実証されるとおりスクリーニング期間中に測定可能な脾腫を有する；

6. 対象は、以前にルキシリチニブに暴露されているが、MF（PMF、ET後MF又はPV後MF）と診断されており、以下の判定基準（a又はb）の少なくとも1つを満たさなければならない；

a. 3ヶ月間のルキシリチニブによる治療；

b. 以下のいずれかと合併した28日間のルキシリチニブによる治療：

i. 赤血球輸血の必要の発生（2ヶ月間少なくとも2単位/月）又は

ii. ルキシリチニブによる治療中に血小板減少症、貧血、血腫、及び/又は出血のグレード3AE；

7. 対象は、フェドラチニブ治療前の最後の療法の開始前に、以前の療法からの治療関連毒性がグレード1又は治療前ベースラインに回復していなければならない；

8. 対象は、実行される任意の試験関連評価/手順前にICFを理解し、自発的に署名しなければならない；

9. 対象は、試験通院スケジュール及び他のプロトコル要件を遵守する意思及び能力を有する；

10. 妊娠可能な女性（FCBP）は、

a. 試験療法を開始する前に治験責任医師によって検証されるとおり2回の妊娠検査で陰性でなければならない。女性は、試験の期間中、及び試験療法の終了後に持続的な妊娠試験に同意しなければならない。これは、対象が異性との接触を完全に断つこと*を実践している場合でさえ適用される；

b. 異性との接触を完全に断つことを確約するか（これは月毎に確認され、出所が文書化されなければならない）、又は治験薬開始の14日前、試験療法中（投与中断を含む）、及び試験療法中断後30日間、中断を伴わずに高度に有効な避妊を行うことに同意し、遵守できること。

11. 男性対象は、

a. 試験に参加している間、投与中断中及び治験薬中断後少なくとも30日間、又は各化合物及び/又は現地の規制により必要とされる場合はそれ以上、男性が精管切除術に成功した場合でさえ、完全な禁欲（月毎に確認されなければならない）を実践するか又は妊娠中の女性又は妊娠の可能性のある女性との性的接触中にコンドームを使用することに同意しなければならない。

【0365】

10

20

30

40

50

主試験の判定基準に加えて、副試験における登録時に、全ての対象は、以下の組み入れ基準を満たさなければならない：

- 1．対象は、実行される任意の副試験関連評価 / 手順前に任意選択の副試験 I C F を理解し、自発的に署名しなければならない
- 2．対象は、少なくとも 3 2 週間（約 8 サイクル）フェドラチニブを服用していなければならない
- 3．対象は、登録の予定日（S C 1 D 1）までの期間において少なくとも 1 6 週間（約 4 サイクル）フェドラチニブの安定な用量を投与されていなければならない [用量レベルは変化しない]
- 4．対象は、以下のいずれかとして定義される貧血を有する：

a．群 A - 輸血依存（T D）貧血

- R B C 輸血頻度*：R B C 輸血を伴わずに > 6 週（4 2 日）の間隔を有しない S C 1 D 1 の日（副試験サイクル 1 の 1 日目）までの 4 ~ 1 2 の R B C 単位 / 8 4 日。
- 対象は、ラスパテルセプト投与前の S C 1 D 1 に < 1 1 . 5 g / d L の H g b 値を有しなければならない。

b．群 B - 輸血非依存（N T D）貧血

- R B C 輸血頻度：S C 1 D 1 日までの < 4 の R B C 単位 / 8 4 日；又は
- 副試験 C 1 D 1 日までの 8 4 日の期間において、投与日を含む、3 の異なる日に記録された 9 . 5 g / d L の少なくとも 3 の H g b レベル。各 H g b 測定間に 1 4 日なければならない。ヘモグロビン測定の間 4 2 日の間隔を有する対象は、登録されない。

*「ベースライン」は、副試験サイクル 1 の 1 日目の前の 8 4 日の段階的な期間（それぞれ 2 8 日の 3 サイクル）として定義される。症状を伴う H g b 7 又は H g b 9 . 5 g / d L のいずれかで与えられるいずれかの輸血は、ベースライン輸血必要量に数えられることになる。出血又は感染症のためにのみ与えられる輸血は、適格のベースライン輸血必要量に数えられないことになる。

- 5．対象は、2 の米国東海岸癌臨床試験グループ（E C O G）パフォーマンススコアを有する

【 0 3 6 6 】

対象は、試験通院スケジュール及び他のプロトコル要件を遵守する意思及び能力を有する。

【 0 3 6 7 】

6 . 1 . 3 除外基準

- 1．以下の臨床検査値異常のいずれか：

- a．< 5 0 , 0 0 0 / μ L の血小板
- b．< 1 . 0 \times 1 0 9 / L の好中球絶対数（A N C）
- c．> 1 0 0 \times 1 0 9 / L の白血球数（W B C）
- d．末梢血液において 5 % の骨髓芽球
- e．< 3 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 の推定糸球体濾過量（腎疾患における食事の変更 [M D R D] の式に従う）
- f．> 1 . 5 \times U L N（正常範囲上限）の血清アミラーゼ又はリパーゼ
- g．> 3 \times U L N のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）
- h．> 1 . 5 \times U L N の総ビリルビン、1 . 5 ~ 3 . 0 \times U L N の対象の総ビリルビンは、直接ビリルビンの割合が総ビリルビンの < 2 5 % である場合適格である。

- 2．対象は、妊娠中又は授乳中の女性である

- 3．以前に脾臓摘出した対象

- 4．以前に造血細胞移植を有するか又は造血細胞移植の予定がある対象

- 5．ウェルニッケのものを含む脳症の履歴を有する対象

- 6．ウェルニッケのものを含む脳症（例えば、重度の運動失調、眼性麻痺又は小脳の症状

10

20

30

40

50

)の徴候又は症状を有する対象

7. チアミン欠乏症を有する対象 (全血中のチアミンレベルが施設の基準に従う正常範囲未満であり、本試験への登録前に是正されていないものと定義される)
8. チトクロム P 4 5 0 3 A 4 (C Y P 3 A 4)、又は二重 C Y P 2 C 1 9 及び C Y P 3 A 4 阻害剤の強力な又は中程度の誘発剤になることが知られる医薬品、薬草剤又は食品との同時治療又はその使用を伴う対象
9. 任意の化学療法、免疫調節剤療法 (例えば、サリドマイド、インターフェロン - アルファ)、アナグレリド、免疫抑制療法、 $> 10 \text{ mg / 日}$ のプレドニゾン又は均等物の全身性コルチコステロイドが投与されている対象。過去にヒドロキシ尿素 (例えば、ハイドレア) に対する暴露を有した対象は、それがフェドラチニブ治療開始前の 14 日以内に投与されていない限り、試験に登録されてもよい。 10
10. 対象は、フェドラチニブの開始前の 14 日以内にルキソリチニブを受容した
11. フェドラチニブ治療の開始前の 14 日以内に骨髄増殖因子 (例えば、顆粒球コロニー刺激因子 [G - C S F]) による治療中の対象
12. 以前に 2 サイクル以上の間ルキソリチニブ治療以外のヤヌスキナーゼ (J A K) 阻害剤への暴露を有する対象
13. 1 日に $> 150 \text{ mg}$ の用量を有するアスピリンによる治療中の対象
14. フェドラチニブ治療を開始する前の 28 日以内に大手術を有する対象
15. 慢性肝疾患 (例えば、慢性アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、血色素症、非アルコール性脂肪性肝炎) の診断を有する対象 20
16. 以前に研究中の疾患以外の悪性腫瘍を有した対象。ただし、登録前の少なくとも 3 年間悪性腫瘍に対する治療を必要としなかった対象を除く。しかしながら、以下の病歴 / 合併症を有する対象は、治療に成功しているという条件で登録され得るか：非侵襲性皮膚癌、生体内原位置の子宮頸癌、乳房の生体内原位置の癌腫、前立腺癌の偶発的な組織学的所見 (腫瘍、節、転移 [T N M] 臨床病期分類システムを使用して T 1 a 又は T 1 b)、又は疾患がなく且つホルモン治療のみが行われている。
17. 制御されないうつ血性心不全 (ニューヨーク心臓協会心機能分類 3 又は 4) を有する対象
18. 既知のヒト免疫不全ウイルス (H I V)、既知の活動性感症性 B 型肝炎 (H e p B)、及び / 又は既知の活動性感症性 C 型肝炎 (H e p C) を有する対象 30
19. 重篤な活動性感症を有する対象
20. 経口薬物療法の吸収を阻害することになる任意の著しい胃障害又は他の障害の存在を有する対象
21. カプセルを嚥下できない対象
22. 対象は、任意の著しい医学的状態、臨床検査値異常、又は対象の試験への参加を妨げることになる精神医学的疾患を有する
23. 対象は、臨床検査値異常の存在を含む任意の状態を有し、対象が試験に参加した場合、対象を許容できないリスクに置く
24. 対象は、試験からのデータを解釈する能力を混乱させる任意の状態を有する
25. フェドラチニブ治療の開始前の 30 日以内に治験薬 (薬物、生物製剤、デバイス) の任意の試験に参加している対象 40
26. 6 ヶ月未満の平均余命を有する対象
- 【 0 3 6 8 】
6. 1. 4 副試験の除外基準
1. M P N 関連 M F 又は J A K 2 阻害剤療法 (例えば、鉄欠乏、ビタミン B 1 2 及び / 若しくは葉酸欠乏、自己免疫若しくは溶血性貧血、感染症、又は任意の種類の既知の臨床的に意義のある出血若しくは腐骨形成) 以外の原因からの貧血を有する対象。
2. S C 1 D 1 における以下の臨床検査値異常のいずれかを有する対象：
- a. $< 1 \times 10^9 / \text{L}$ の好中球
- b. $> 100 \times 10^9 / \text{L}$ の白血球数 (W B C) 50

- c . $< 50 \times 10^9 / L$ 又は $> 1000 \times 10^9 / L$ の血小板
 - d . $> 5\%$ の末梢血液骨髓芽球
 - e . $< 40 mL / 分 / 1.73 m^2$ の推定糸球体濾過量 (4 変数の腎疾患における食事の変更 [MDRD] の式による)
 - f . $> 3.0 \times$ 正常範囲上限 (ULN) のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)
 - g . $2 \times ULN$ の直接ビリルビン (これらが骨髓内の活動性赤血球前駆体破壊 (すなわち、無効赤血球生成) に起因する可能性がある場合、より高いレベルが許容される)
- 3 . 適切な治療にもかかわらず SC1D1 前の $90 mmHg$ の拡張期血圧又は $140 mmHg$ の収縮期血圧を有する対象。
- 4 . 以前に研究中の疾患以外の悪性腫瘍を有した対象。ただし、登録前の少なくとも 3 年間悪性腫瘍に対する治療を必要としなかった対象を除く。しかしながら、以下の病歴 / 合併症を有する対象は許容される :
- a . 皮膚の基底又は扁平上皮癌
 - b . 子宮頸部の生体内原位置での癌腫
 - c . 乳房の生体内原位置での癌腫
 - d . 前立腺癌の偶発的な組織学的所見 (腫瘍、節、転移 [TNM] 臨床病期分類システムを使用して T1a 又は T1b)
- 5 . SC1D1 までの 6 ヶ月以内に脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症又は動脈塞栓症を有する対象。
- 6 . 登録日までの 2 ヶ月以内に大手術を有する対象。対象は、登録日までにいずれかの以前の手術から完全に回復していなければならない。
- 7 . 十分に制御されていない心疾患を有し且つ / 又は $< 35\%$ の既知の左室駆出率を有する対象。
- 8 . 制御されない全身性の真菌、細菌、又はウイルス感染症 (適切な抗生物質、抗ウイルス療法、及び / 又は他の治療にもかかわらず改善を伴わない感染症に関連する進行中の徴候 / 症状として定義される) を有する対象。
- 9 . 以前にラスパテルセプト又はソタテルセプトの療法を有する対象。
- 10 . 治験薬 (ラスパテルセプト IB を参照のこと) における組換えタンパク質又は賦形剤に対する重度のアレルギー若しくはアナフィラキシー反応又は過感受性の履歴を有する対象。
- 11 . 登録前の最後の 6 ヶ月において重大な出血事象 (重要部位又は器官における症候性の出血及び / 又は $2 g / dL$ の Hgb における減少を引き起こすか若しくは濃縮赤血球の 2 単位の輸血につながる出血として定義される) を有する対象。
- 12 . SC1D1 前の 56 日のエリスロポエチン刺激剤 (ESA) の使用のある対象。

10

20

30

【 0369 】

6 . 1 . 5 治療投与及びスケジュール

対象は、主試験中に投与されるものと同じ用量レベルでフェドラチニブを受容し続ける。加えて、対象はまた、対象が AML への進行、許容できない毒性、同意の撤回を経験しないか、又は 169 日目の反応評価前に任意の他の治療中断判定基準を満たさない限り、副試験のサイクル 1、1 日目 (SC1D1) 後の少なくとも 168 日目まで各 21 日の治療サイクルの 1 日目にラスパテルセプトを受容する。治療サイクルは、21 日間である。

【 0370 】

(a) フェドラチニブの投与

フェドラチニブ用量は、好ましくは夕食とともに、各日の同じ時間に外来患者に対して 1 日 1 回継続的に経口で自己投与されることになる $400 mg / 日$ の PO ($4 \times 100 mg$ のカプセル) である。しかしながら、フェドラチニブは、食事とともに又は食事に関係なく服用されてもよい。投与を忘れた場合、次の用量は、翌日に投与を忘れる前の服用と同じ時間に服用される。

【 0371 】

40

50

個々の対象の薬物毒性を最小化するために、柔軟な用量変更のレジメンが利用されてもよく、100 mg、200 mg、300 mg、又は400 mgの1日の用量が可能である。管理上の目的から、サイクルは、4週(28日)間として定義される。対象は、許容できない毒性、治療効果の欠如、疾患の進行まで、又は同意が撤回されるまで、フェドラチニブによる治療を続けてもよい。

【0372】

(b) ラスパテルセプトの投与

ラスパテルセプトは、1.33 mg/kgの初期用量レベルで全ての21日サイクルの1日目に投与される。用量は、本明細書に記載されるとおりサイクル3の開始から漸増されてもよい。ラスパテルセプトは、皮下注射として対象に投与される。対象は、各投与前にHgb、WBC、血液骨髄芽球パーセンテージ、及び血圧が評価される。

10

【0373】

用量の増加及び減少を伴うラスパテルセプト開始用量は、表1において列挙される。

【0374】

【表1】

表1. 用量減少及び用量漸増を伴うラスパテルセプト開始用量レベル

第3の用量減少	第2の用量減少	第1の用量減少	開始用量レベル	第1の用量漸増
0.6 mg/kg	0.8 mg/kg	1.0 mg/kg	1.33 mg/kg	1.75 mg/kg

20

【0375】

(c) ラスパテルセプトの用量設定

副試験のサイクル3の1日目及びその後の全ての治療サイクルの前に治験責任医師によって評価されてすぐに、対象は、副試験治療中に1.33 mg/kgの開始用量レベルから1.75 mg/kgの最大値まで増加される用量レベルを有し得る。

【0376】

対象が直近の前の治療サイクルのうち2つにおいて同じ用量レベルで評価され、且つ対象が2つの直近の治療サイクルにおいてどのプロトコル用量の遅延及び/又は減少の判定基準も満たさなかった場合、対象は用量設定に適格であり得る。用量レベルは、以下の判定基準の1つ以上が満たされる場合、1用量レベルだけ増加され得る：

30

- ・ 対象が、2つの直近の治療サイクル(約6週)の間に1のRBC輸血事象(9.5 g/dLの輸血前のHgbのために)を有する
- ・ 1 g/dLのHgb減少が、およそ6週の輸血がない期間において観察され、この減少が、RBC輸血によって先行されない(Hgbの減少は、最後のRBC輸血後から14日に生じる)
- ・ Hgb値が、ベースライン平均輸血前Hgb値から1 g/dLの増加を上回らない

【0377】

用量レベルは、各対象について個別に設定されるべきである。

【0378】

40

6.1.6 評価項目

主要目的は、ラスパテルセプトと同時に投与されるフェドラチニブの安全性及び忍容性を評価することである。サンプルサイズが25の場合、奏効率及び有害事象率の推定値に関する標準誤差は、0.1以下になる。改訂された8週の血液学的改善に関連する貧血反応(赤血球反応(HI-E))の副次的評価項目に関して、推定される奏効率は、12週の平均でヘモグロビンの1.5 g/dLの増加又は任意の12週の期間にわたる50%のRBC輸血の減少(少なくとも4単位)の予測される割合に基づいて、少なくとも50%である。

【0379】

この副試験の主要評価項目及び副次的評価項目は、下の表2に列挙される。脾臓体積、

50

触診による脾臓サイズ、MFSAF v 4.0（骨髄線維症症状評価フォーム）、及びチアミン（及びミニメンタルステート検査 [MMSE]）モニタリングを含むがこれらに限定されない副試験中に収集される任意のデータが、主試験分析のために使用され得る。

【0380】

【表2】

表2. 試験評価項目

評価項目	名称	説明	評価時間枠	
主要	フェドラチニブと同時に投与されるラスパテルセプトの安全性及び忍容性	NCI CTCAEに従って全てのグレードのAE及びグレード3-4のAEの発生率及び重症度	登録(SC1D1)から、ラスパテルセプトの最後の投与から42日後まで又はフェドラチニブの最後の投与から30日後まで(いずれか遅い方) フェドラチニブ又はラスパテルセプト関連AEに関して、最後の試験通院まで常に	10
副次的	改訂された血液学的改善-赤血球反応(HI-E)に関連する貧血反応(群A及びB)	≥ 1.5 g/dLのHgb増加 又は RBC輸血の単位のベースラインと比較して少なくとも4のRBC輸血の絶対数/56日の減少(8週)。	SC1D1から副試験の24週目(169日目)までの連続した“段階的な”56日の期間 さらにSC1D1からEOTまで	20
	輸血負荷の低減に関連する貧血反応(群A)	ベースラインからいずれかの連続した12週の期間にわたって対象の輸血負荷を≥ 50%及び≥ 4単位/12週低減するRBC輸血依存対象の割合	SC1D1から副試験の24週目(169日目)まで さらにSC1D1からEOTまで	
	平均ヘモグロビン増加に関連する貧血反応(群B)	RBC輸血を伴わずにいずれかの連続した84日の期間にわたってベースラインから平均≥ 1.5 g/dLヘモグロビン増加を達成する対象の割合	SC1D1から副試験の24週目(169日目)までのいずれかの連続した“段階的な”84日の期間 さらにSC1D1からEOTまで	30
	RBC輸血非依存に関連する貧血反応(群A及びB)	いずれかの連続した84日の期間にわたってRBC輸血がない状態になる対象の割合	SC1D1から副試験の24週目(169日目)までのいずれかの連続した“段階的な”84日の期間、 さらにSC1D1からEOTまで	
	貧血反応の持続時間	評価項目及び群の各々における貧血反応の最大持続時間	SC1D1からEOTまで	
	ベースラインからの血清エリスロポエチンの平均変化	血清エリスロポエチンの変化	SC1D1からEOT及び24週目(169日目)まで SC1D1からEOTまで	40
	ベースラインからの血清フェリチンの平均変化	血清フェリチンの変化	SC1D1からEOT及び24週目(169日目)まで SC1D1からEOTまで	

【0381】

6.1.7 RBC輸血

Hgbレベル及び症状に基づく赤血球輸血の実施は、スクリーニング期間及び治療期間に個々の対象について変更されるべきではない。

【0382】

試験中に受容される任意の R B C 輸血（試験場所又は外部の施設のいずれかで）のために、輸血直前の H g b 値が、いくつかの他のパラメーター（すなわち、輸血される単位数、輸血される体積、輸血の日）とともに収集されるべきである。

【 0 3 8 3 】

各対象は、試験中に輸血を要求するための「輸血前ヘモグロビン閾値」を有し、これは輸血歴に基づいて決定される。ベースラインの輸血前ヘモグロビン閾値は、副試験のサイクル 1 の 1 日目の前の 1 2 週間の全ての文書化された輸血前ヘモグロビン値の平均となる。治療の間、輸血前ヘモグロビンレベルが、対象に関する輸血前ヘモグロビン閾値と比較して 1 g / d L 増加する場合（次の予測される輸血事象時）、輸血は、最短で 7 日遅延されるべきであり且つ / 又は輸血される単位数は、1 以上の R B C 単位を減らされるべきである。

10

【 0 3 8 4 】

この試験のために、R B C 又は全血輸血は、同等とみなされる。

【 0 3 8 5 】

7 . 配列の説明

【 0 3 8 6 】

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 配列情報。

配列番号	説明	配列
1	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、ECDメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDメインのC末端の4アミノ酸が欠失し(配列番号14のアミノ酸25-130)且つL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVY FCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEP
2	ヒトActRIIB前駆体タンパク質配列 (A64)	MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNANWE LERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERF THLPEAGGPEVTYEPPTAPTLLTVLAYSLPIGGLSLIVL LAFWMYRHRKPPYGHVDIHEDPGPPPSPLVGLKPLQLL EIKARGRFGCVWKAQLMNDFVAVKIFPLQDKQSWQSER EIFSTPGMKHENLLQFIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKG SLTDYLGNIITWNELCHVAETMSRGLSYLHEDVPWCR GEGHKPSIAHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVRFEP GKPPGDTHGQVGTRRYMAPEVLEGAINFORDAFLRIDM YAMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEEEEIGQHPSL EELQEVVVHKKMRPTIKDHWLKHPLAQLCVTIEECWD HDAEARLSAGCVEERVSLIRRSVNGTTSDCLVSLVTSVT NVDLPPKESSI
3	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、加工されたポリペプチド配列(配列番号2のアミノ酸19-134)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
4	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、C末端の15アミノ酸が欠失した加工されたポリペプチド配列(配列番号2のアミノ酸19-119)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA

10

20

30

【 0 3 8 7 】

40

50

【表 4】

配列番号	説明	配列
5	ヒトActR11B (A64)前駆体タンパク質をコードする核酸配列	ATGACGGCGCCCTGGGTGGCCCTCGCCCTCCTCTGGG GATCGCTGTGGCCCGGCTCTGGGCGTGGGGAGGCTGA GACACGGGAGTGCATCTACTACAACGCCAACTGGGAG CTGGAGCGCACCAACCAGAGCGGCCTGGAGCGCTGCG AAGGCGAGCAGGACAAGCGGCTGCACTGCTACGCCCTC CTGGGCCAACAGCTCTGGCACCATCGAGCTCGTGAAG AAGGGCTGCTGGCTAGATGACTTCAACTGCTACGATA GGCAGGAGTGTGTGGCCACTGAGGAGAACCCCCAGGT GACTTCTGCTGCTGTGAAGGCAACTTCTGCAACGAGC GCTTCACTCATTTGCCAGAGGCTGGGGGCCCCGGAAGT CACGTACGAGCCACCCCCGACAGCCCCCACCCTGCTC ACGGTGCTGGCCTACTACTGCTGCCCATCGGGGGCCT TTCCCTCATCGTCCTGCTGGCCTTTTGGATGTACCGGC ATCGCAAGCCCCCTACGGTCATGTGGACATCCATGA GGACCCTGGGCCTCCACCACCATCCCCTCTGGTGGGCC TGAAGCCACTGCAGCTGCTGGAGATCAAGGCTCGGGG GCGCTTTGGCTGTGTCTGGAAGGCCAGCTCATGAAT GACTTTGTAGCTGTCAAGATCTTCCCCTCCAGGACAA GCAGTCGTGGCAGAGTGAACGGGAGATCTTCAGCACA CCTGGCATGAAGCACGAGAACCTGCTACAGTTTATTG CTGCCGAGAAGCGAGGCTCCAACCTCGAAGTAGAGCT GTGGCTCATCACGGCCTTCCATGACAAGGGCTCCCTCA CGGATTACCTCAAGGGGAACATCATCACATGGAACGA ACTGTGTCATGTAGCAGAGACGATGTCACGAGGCCTC TCATACCTGCATGAGGATGTGCCCTGGTGCCGCTGCG AGGGCCACAAGCCGTCTATTGCCACAGGGACTTTAA AAGTAAGAATGTATTGCTGAAGAGCGACCTCACAGCC GTGCTGGCTGACTTTGGCTTGGCTGTTTCGATTTGAGCC AGGGAAACCTCCAGGGGACACCCACGGACAGGTAGG CACGAGACGGTACATGGCTCCTGAGGTGCTCGAGGGA GCCATCAACTTCCAGAGAGATGCCTTCCTGCGCATTGA CATGTATGCCATGGGGTTGGTGCTGTGGGAGCTTGTGT CTCGCTGCAAGGCTGCAGACGGACCCGTGGATGAGTA CATGCTGCCCTTTGAGGAAGAGATTGGCCAGCACCCCT TCGTTGGAGGAGCTGCAGGAGGTGGTGGTGACAAGA AGATGAGGCCACCATTAAAGATCACTGGTTGAAACA CCCGGCCTGGCCCAGCTTTGTGTGACCATCGAGGAG TGCTGGGACCATGATGCAGAGGCTCGCTTGTCCGCGG GCTGTGTGGAGGAGCGGGTGTCCCTGATTCGGAGGTC GGTC AACGGCACTACCTCGGACTGTCTCGTTTCCCTGG TGACCTCTGTCACCAATGTGGACCTGCCCCCTAAAGA GTCAAGCATCTAA

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

50

【表 5】

配列番号	説明	配列
6	Fcドメインに融合されたActRIIBの可溶性細胞外ドメイン (A64; 配列番号3)を含む融合タンパク質	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT GGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
7	Fcドメインに融合されたC末端の15アミノ酸が欠失されたActRIIBの可溶性細胞外ドメイン (A64)を含む融合タンパク質(配列番号4)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPVP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
8	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、ECDドメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDドメインのC末端の5アミノ酸が欠失し(配列番号14のアミノ酸25-129)且つL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVY FCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT
9	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、ECDドメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDドメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号14のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVY FCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT

10

20

30

【 0 3 8 9 】

40

50

【表 6】

配列番号	説明	配列
10	ECドメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECドメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号14のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有し且つTPAリーダー配列を有する未加工のActRIIB-Fc融合タンパク質	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAETRECIYYNANW ELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERF THLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
11	ECドメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECドメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号14のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有する加工されたActRIIB-Fc融合タンパク質 (ラスバテルセプト)	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVY FCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
12	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、加工されたポリペプチド配列 (配列番号2のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
13	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、C末端の15アミノ酸が欠失した加工されたポリペプチド配列 (配列番号2のアミノ酸20-119)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA

10

20

30

【 0 3 9 0 】

40

50

【表 7】

配列番号	説明	配列
14	ヒトActRIIB前駆体タンパク質配列 (R64)	MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTLLTVLAYSLLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHEDPGPPPSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLMNDVAVKIFPLQDKQSWQSEREIFSTPGMKHENLLQFIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLGKNIITWNECHVAETMSRGLSYLHEDVPWCRGEGHKPSIAHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFLAVRFEPGKPPGDTHGQVGTTRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMYAMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEIEIGQHPSELELQEVVHKKMRPTIKDHWLKHPGLAQLCVTIEECWDHDAEARLSAGCVEERVSLIRRSVNGTTSCLVSLVTSVTNVDLPPKESSI
15	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸19-134)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
16	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、C末端の15アミノ酸が欠失した加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸19-119)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA
17	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
18	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、C末端の15アミノ酸が欠失した加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸20-119)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA

10

20

30

【 0 3 9 1 】

40

50

【表 8】

配列番号	説明	配列
19	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、ECDメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号2のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQV YFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT
20	ECDメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号2のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有し且つTPAリーダー配列を有する未加工のActRIIB-Fc融合タンパク質	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAETRECIYYNANW ELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKK GCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERF THLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
21	ECDメインのN末端の6アミノ酸が欠失し、ECDメインのC末端の3アミノ酸が欠失し(配列番号2のアミノ酸25-131)且つL79D変異を有する加工されたActRIIB-Fc融合タンパク質	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQV YFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、L79D変異を有する加工されたポリペプチド配列(配列番号14のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
23	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、L79D変異を有する加工されたポリペプチド配列(配列番号2のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT

10

20

30

40

【 0 3 9 2 】

50

【表 9】

配列番号	説明	配列
24	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、GGGリンカーでFcドメインに融合されたL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT GGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、Fcドメインに融合されたL79D変異を有する加工されたポリペプチド配列 (配列番号2のアミノ酸20-134)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT GGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、Fcドメインに融合されたL79D変異及びTPAリーダー配列を有する加工されたポリペプチド配列 (配列番号14のアミノ酸20-134)	MDAMKRGGLCCVLLCGAVFVSPGASGRGEAETRECIYY NANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTI ELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGN FCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
27	ヒトActRIIB可溶性 (細胞外)、Fcドメインに融合されたL79D変異及びTPAリーダー配列を有する加工されたポリペプチド配列 (配列番号2のアミノ酸20-134)	MDAMKRGGLCCVLLCGAVFVSPGASGRGEAETRECIYY NANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTI ELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGN FCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

【 0 3 9 3 】

40

50

【表 1 0】

配列番号	説明	配列
28	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、バリエーションC末端配列を有する加工されたポリペプチド配列(国際公開第2007/053775号パンフレットに開示される)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEGPWASTTIPSG GPEATAAAGDQGGSGALWLCLEGAHE
29	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、L79D変異を有するバリエーションC末端配列を有する加工されたポリペプチド配列(国際公開第2007/053775号パンフレットに開示される)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEGPWASTTIPSG GPEATAAAGDQGGSGALWLCLEGAHE
30	ヒトActRIIB可溶性(細胞外)、TGGGリンカーでFcドメインに融合されたL79D変異を有するバリエーションC末端配列を有する加工されたポリペプチド配列(国際公開第2007/053775号パンフレットに開示される)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEGPWASTTIPSG GPEATAAAGDQGGSGALWLCLEGAHETGGGTHTCPPCP APELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHGDWLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

【 0 3 9 4】

30

40

50

【表 1 1】

配列番号	説明	配列
31	配列情報10をコードする 核酸配列	ATGGATGCAATGAAGAGAGGGCTCTGCTGTGTGCTGC TGCTGTGTGGAGCAGTCTTCGTTTCGCCCGGCGCCGCC GAAACCCGCGAATGTATTTATTACAATGCTAATTGGG AACTCGAACGGACGAACCAATCCGGGCTCGAACGGTG TGAGGGGGAACAGGATAAACGCCTCCATTGCTATGCG TCGTGGAGGAACTCCTCCGGGACGATTGAACTGGTCA AGAAAGGGTGCTGGGACGACGATTTCAATTGTTATGA CCGCCAGGAATGTGTCGCGACCGAAGAGAATCCGCAG GTCTATTTCTGTTGTTGCGAGGGGAATTTCTGTAATGA ACGGTTTACCCACCTCCCCGAAGCCGGCGGGCCCCGAG GTGACCTATGAACCCCCGCCACCGGTGGTGGAACTC ACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGT CTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACC ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGC TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
32	Fcドメインに融合された ActRIIBの可溶性細胞外 ドメイン (R64; 配列番号15) を含む融合タンパク質	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCDYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT GGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

10

20

30

【 0 3 9 5 】

40

50

【表 1 2】

配列番号	説明	配列
33	Fcドメインに融合されたC末端の15アミノ酸が欠失されたActRIIBの可溶性細胞外ドメイン (R64)(配列番号16)を含む融合タンパク質	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATE ENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGGTHTCPPCAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPVIIEKTKSKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	配列情報11及び組織 プラスミノーゲン活性化因子 (TPAシグナルペプチド配列) をコードする核酸配列 (TPAシグナルペプチド配列 は下線が引かれ太字で 示される)。	<u>ATGGATGCAATGAAGAGA</u> <u>GGGCTCTGCTGTGTGCTG</u> <u>CTGCTGTGTGGAGCAGTC</u> <u>TTCGTTTCGCCCGCGCC</u> GCCGAAACCCGCGAATGT ATTTATTACAATGCTAAT TGGGAACTCGAACGGACG AACCAATCCGGGCTCGAA CGGTGTGAGGGGGAACAG GATAAACGCCTCCATTGC TATGCGTCGTGGAGGAAC TCCTCCGGGACGATTGAA CTGGTCAAGAAAGGGTGC TGGGACGACGATTTCAAT TGTATGACCGCCAGGAA TGTGTCGCGACCGAAGAG AATCCGCAGGTCTATTTTC TGTGTTGCGAGGGGAAT TTCTGTAATGAACGGTTT ACCCACCTCCCCGAAGCC GGCGGGCCCGAGGTGACC TATGAACCCCGCCACC GGTGGTGGAACTCACACA TGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGA CCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTC AAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTG CACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCCTGGTC AAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAA TGA

10

20

30

40

50

【0396】

8. 均等物

本発明は、その特定の実施形態を参照して詳細に記載されるが、機能的に同等な変更形態は、本発明の範囲内にあることが理解されよう。実際に、本明細書中に示され、記載されるものに加えた本発明の様々な変更形態が、上記及び添付の図面から当業者に明らかになるであろう。そのような変更形態は、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。当業者であれば、単なる通例的な実験により、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識することになるか、又は確認することができるであろう。このような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図される。

【0397】

本明細書において言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各々の個々の刊行

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/26816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 38/00; A61K 31/44; C07D 239/69 (2021.01) CPC - A61K 38/16; C07K 14/47; A61P 7/00; A61K 31/506; C07D 239/69		10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0050085 A1 (ACCELERON PHARMA INC.) 22 February 2018 (22.02.2018), Abstract, para [0005], [0006], [0007], [0009], [0010], [0027], [0069], [0092], [0222], [0226], [0227], [0228], [0235], [0239], [0249], [0255], [0316], and [0330]	1-3
A	VERMA et al., Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes. J Clin Invest. 2020 Feb 3, Vol. 130(2), p. 582-589. Entire documentation especially Abstract; pg 582, col 1, up para, and col 2, middle para; pg 583, Fig 1 and Fig 2; pg 584, Fig 3; pg 585, col 2, para 1; and pg 587, col 2, para 1	1-3
A	YAMAWAKI et al., Adult-Specific Systemic Over-Expression Reveals Novel In Vivo Effects of the Soluble Forms of ActRIIA, ActRIIB and BMPRII. PLoS One. 2013, Vol. 8(10):e78076. PDF File: pg 1-10. Entire documentation especially Abstract; pg 2, col 1, middle para; and pg 3, Fig 1	1-3
A	GAO et al., Computational methods for designing potential inhibitors for activin type IIb (ActRIIB) receptor for treatment of anaemia. Bio Res 2017, Vol. 28 (8), p. 3369-3376. Entire documentation especially Abstract	1-3
A	PARDANANI et al., Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis. JAMA Oncol. 2015, Vol. 1(5), p. 643-51. Entire documentation especially Abstract; pg 644, col 1, para 1 and para 2; and pg 645, Fig 1	1-3
A	US 2019/0358295 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 28 November 2019 (28.11.2019), Abstract, para [0003], [0027], [0030], and [0126]-[0129]	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 June 2021		Date of mailing of the international search report AUG 12 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodríguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/26816

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/0125928 A1 (CELGENE CORPORATION et al.) 10 May 2018 (10.05.2018), Abstract, para [0003], [0008], [0033], [0078], [0247], [0364], [0366], and SEQ ID NO: 17	1-3

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/26816

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

10

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

20

3. Additional comments:

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/26816

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 4-63
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	Z N A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 呉 英燦

- (72)発明者 ラーデム , アブデラーマン
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、マッシューズ・ファーム・ロード 1 2
- (72)発明者 リットランド , スティーブ
アメリカ合衆国 0 7 0 5 2 ニュージャージー州ウエスト・オレンジ、ジャガー・コート 8
- (72)発明者 バックストーム , ジェイ ティ
アメリカ合衆国 0 2 8 0 6 ロードアイランド州バーリントン、クラーク・ロード 7 0

F ターム (参考) 4C076 BB01 BB16 CC14 EE59
4C084 AA02 AA19 BA01 BA02 BA08 BA21 BA23 BA42 CA18 MA02
MA52 MA66 NA05 ZA55 ZC01 ZC20 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC42 MA02 MA04 MA52 MA66 NA05 ZA55 ZC01
ZC19 ZC41 ZC75