

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年7月26日 (2018.7.26)

【公表番号】特表2017-523140(P2017-523140A)

【公表日】平成29年8月17日 (2017.8.17)

【年通号数】公開・登録公報2017-031

【出願番号】特願2016-572453(P2016-572453)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 35/18 (2015.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

C 0 7 K 14/495 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/16 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 35/18 Z

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/22

C 0 7 K 14/495

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月12日 (2018.6.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

貧血を有する対象において皮膚潰瘍を処置するのに使用するための組成物であって、前記組成物は、配列番号 1 のアミノ酸 29 ～ 109 の配列と少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、組成物。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ～ 109 の配列と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ～ 109 と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ～ 109 のアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 25 ～ 131 の配列と少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 25 ～ 131 の配列と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 25 ～ 131 の配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 25 ～ 131 を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが、配列番号 44 と少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ポリペプチドが、配列番号 44 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ポリペプチドが、配列番号 44 と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ポリペプチドが、配列番号 44 のアミノ酸配列を含み、ここで、前記ポリペプチドは、配列番号 1 の 79 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記ポリペプチドが、免疫グロブリン Fc ドメインをさらに含む融合タンパク質である

、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記融合タンパク質が、前記ポリペプチドと前記免疫グロブリンFcドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、PEG化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチニル化アミノ酸、および脂質部分に結合体化されたアミノ酸から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記ポリペプチドが、細胞ベースのアッセイにおいてGDF8によるシグナル伝達を阻害する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記ポリペプチドが、細胞ベースのアッセイにおいてGDF11によるシグナル伝達を阻害する、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

配列番号 1 の 7 9 位に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

配列番号 1 の 7 9 位に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記対象が、サラセミア症候群を有する、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記対象が、軽症型サラセミアを有する、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記対象が、中間型サラセミアを有する、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記対象が、重症型サラセミアを有する、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記対象が、アルファサラセミア症候群を有する、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記ポリペプチドが、GDF11に結合する、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記ポリペプチドが、GDF8に結合する、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記対象が、サラセミア症候群を有する、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 3 9 】

特許または特許出願の提出書類は、有色で作成された少なくとも1つの図面を含有する。有色の図面を有する本特許または特許出願公報のコピーは、入手を要請し、必要な手数料を支払えば、米国特許庁により提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

貧血を有する対象において皮膚潰瘍を処置または予防するための方法であって、前記対象に、A c t R I I アンタゴニストを投与する工程を含む、方法。

(項目 2)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記対象が、異常ヘモグロビン症による貧血を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記対象が、鎌状赤血球症を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記対象が、中間型サラセミアを有する、項目 5 に記載の方法。

(項目 8)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、A c t R I I A ポリペプチドである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記 A c t R I I A ポリペプチドが、

a) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 10 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 11 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 22 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 28 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、A c t R I I B ポリペプチドである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペ

プチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 の配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
から選択される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記 A c t R I I アнтаゴニストが、G D F トラップポリペプチドである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記 G D F トラップポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 の配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 の配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

e) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 6 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

f) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

g) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

h) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 4 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

i) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
から選択される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記 G D F トラップポリペプチドが、配列番号 1 に照らして、7 9 位に酸性アミノ酸を含む、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記ポリペプチドが、A c t R I I A、A c t R I I B、または G D F トラップのポリペプチドドメインに加えて、インビボ半減期、インビトロ半減期、投与、組織局在化または分布、タンパク質複合体の形成、および精製のうちの 1 つまたは複数を増強する、1 つまたは複数の異種ポリペプチドドメインを含む融合タンパク質である、項目 8 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記融合タンパク質が、免疫グロブリン F c ドメインおよび血清アルブミンから選択される異種ポリペプチドドメインを含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記免疫グロブリン F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインである、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記免疫グロブリン F c ドメインが、配列番号 1 5 および 6 4 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記融合タンパク質が、前記 A c t R I I A、A c t R I I B、または G D F トラップのポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン F c ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、項目 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記リンカードメインが、T G G G リンカーである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記ポリペプチドが、
a) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 2 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および
b) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 8 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
から選択されるポリペプチドを含む A c t R I I A - F c 融合タンパク質である、項目 1 5 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記ポリペプチドが、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む A c t R I I B - F c 融合タンパク質である、項目 1 5 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記ポリペプチドが、
a) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 6 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および
b) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
から選択されるポリペプチドを含む G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質である、項目 1 5 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 に照らして、7 9 位に酸性アミノ酸を含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、P E G 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチニル化アミノ酸、脂質部分に結合体化されたアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合体化されたアミノ酸から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 8 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、哺乳動物グリコシル化パターンを有する、項目 8 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目 8 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記ポリペプチドが、G D F 1 1 に結合する、項目 8 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記ポリペプチドが、G D F 8 に結合する、項目 8 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記ポリペプチドが、アクチビンに結合する、項目 8 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記ポリペプチドが、アクチビン A に結合する、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 1 1 抗体である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 8 抗体である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、少なくとも G D F 1 1 に結合する多特異性抗体である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記多特異性抗体が、G D F 8 にさらに結合する、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記多特異性抗体が、アクチビン A、アクチビン B、アクチビン C、アクチビン E、B M P 7、N o d a l、A c t R I I A、および A c t R I I B のうちの 1 つまたは複数にさらに結合する、項目 3 4 または 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目 3 4 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記二特異性抗体が、G D F 1 1 および G D F 8 に結合する、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である、項目 3 2 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記抗体が、単鎖抗体、F (a b ') ₂ フラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖 F v フラグメント、タンデム単鎖ダイアボディー、または単鎖ダイアボディーおよび

少なくとも一部の免疫グロブリン重鎖定常領域を含む融合タンパク質である、項目 3 2 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

潰瘍、貧血、鎌状赤血球症、および / またはサラセミア症候群のための 1 つまたは複数の支持療法を施す工程をさらに含む、項目 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記支持療法が、1 つまたは複数の鉄キレート化剤の投与を含む、項目 4 1 または 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記 1 つまたは複数の鉄キレート化剤が、

a) デフェロキサミン；

b) デフェリプロン；および

c) デフェラシロクス

から選択される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記支持療法が、EPO 受容体活性化因子を投与する工程を含む、項目 4 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記 EPO 受容体活性化因子が、EPO、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンデルタ、エポエチンオメガ、ダルベポエチンアルファ、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、および合成赤血球生成タンパク質 (SEP) から選択される、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目 4 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記支持療法が、ヘプシジンの投与を含む、項目 4 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記 ActRII アンタゴニストが、局所投与される、項目 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

貧血を有する対象における皮膚潰瘍の処置または予防に使用するための、ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 1)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目 5 0 に記載の ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 2)

前記対象が、異常ヘモグロビン症による貧血を有する、項目 5 0 に記載の ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 3)

前記対象が、鎌状赤血球症を有する、項目 5 0 に記載の ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 4)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 5 0 に記載の ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 5)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 5 4 に記載の ActRII アンタゴニスト。

(項目 5 6)

前記対象が、中間型サラセミアを有する、項目５４に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目５７)

ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目５０から５６のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目５８)

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、

a) 配列番号１０のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号１１のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号２２のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号２８のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号９のアミノ酸３０～１１０と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号９のアミノ酸３０～１１０の配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目５７に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目５９)

ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目５０から５６のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目６０)

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、

a) 配列番号１のアミノ酸２９～１０９と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１のアミノ酸２９～１０９の配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号１のアミノ酸２５～１３１と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１のアミノ酸２５～１３１の配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号２のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号３のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号２９のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目５９に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目６１)

ＧＤＦトラップポリペプチドである、項目５０から５６のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目 6 2)

前記 G D F トラップポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 の配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 2 5 ~ 1 3 1 の配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

e) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 6 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

f) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

g) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

h) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 4 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

i) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 6 1 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 3)

前記 G D F トラップポリペプチドが、配列番号 1 に照らして、7 9 位に酸性アミノ酸を含む、項目 6 2 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 4)

前記ポリペプチドが、A c t R I I A、A c t R I I B、または G D F トラップのポリペプチドドメインに加えて、インビボ半減期、インビトロ半減期、投与、組織局在化または分布、タンパク質複合体の形成、および精製のうちの 1 つまたは複数を増強する、1 つまたは複数の異種ポリペプチドドメインを含む融合タンパク質である、項目 5 7 から 6 3 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 5)

前記融合タンパク質が、免疫グロブリン F c ドメインおよび血清アルブミンから選択される異種ポリペプチドドメインを含む、項目 6 4 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 6)

前記免疫グロブリン F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインである、項目 6 5 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 7)

前記免疫グロブリン F c ドメインが、配列番号 1 5 および 6 4 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 6 5 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 8)

前記融合タンパク質が、前記 A c t R I I A、A c t R I I B、または G D F トラップのポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン F c ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、項目 6 5 から 6 7 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 9)

前記リンカードメインが、T G G G リンカーである、項目 6 8 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 0)

前記ポリペプチドが、

a) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 2 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

b) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 8 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択されるポリペプチドを含む A c t R I I A - F c 融合タンパク質である、項目 6 4 から 6 9 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 1)

前記ポリペプチドが、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む A c t R I I B - F c 融合タンパク質である、項目 6 4 から 6 9 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 2)

前記ポリペプチドが、

a) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 6 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

b) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択されるポリペプチドを含む G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質である、項目 6 4 から 6 9 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 3)

前記 G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 に照らして、7 9 位に酸性アミノ酸を含む、項目 7 2 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 4)

前記ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、P E G 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチニル化アミノ酸、脂質部分に結合体化されたアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合体化されたアミノ酸から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 5 7 から 7 3 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 5)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、哺乳動物グリコシル化パターンを有する、項目 5 7 から 7 4 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 6)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目 5 7 から 7 4 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 7)

前記ポリペプチドが、G D F 1 1 に結合する、項目 5 7 から 7 6 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 8)

前記ポリペプチドが、G D F 8 に結合する、項目 5 7 から 7 7 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 7 9)

前記ポリペプチドが、アクチビンに結合する、項目 5 7 から 7 8 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 0)

前記ポリペプチドが、アクチビン A に結合する、項目 7 9 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 1)

抗 G D F 1 1 抗体である、項目 5 0 から 5 6 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 2)

抗 G D F 8 抗体である、項目 5 0 から 5 6 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 3)

少なくとも G D F 1 1 に結合する多特異性抗体である、項目 5 0 から 5 6 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 4)

前記多特異性抗体が、G D F 8 にさらに結合する、項目 8 3 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 5)

前記多特異性抗体が、アクチビン A、アクチビン B、アクチビン C、アクチビン E、B M P 7、N o d a l、A c t R I I A、および A c t R I I B のうちの 1 つまたは複数にさらに結合する、項目 8 3 または 8 4 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 6)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目 8 3 から 8 5 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 7)

前記二特異性抗体が、G D F 1 1 および G D F 8 に結合する、項目 8 6 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 8)

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である、項目 8 1 から 8 7 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 8 9)

前記抗体が、単鎖抗体、F (a b ')₂ フラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖 F v フラグメント、タンデム単鎖ダイアボディー、または単鎖ダイアボディーおよび少なくとも一部の免疫グロブリン重鎖定常領域を含む融合タンパク質である、項目 8 1 から 8 8 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 9 0)

前記方法が、潰瘍、貧血、鎌状赤血球症、および / またはサラセミア症候群のための 1 つまたは複数の支持療法を施す工程をさらに含む、項目 5 0 から 8 9 のいずれか一項に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 9 1)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目 9 0 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 9 2)

前記支持療法が、１つまたは複数の鉄キレート化剤の投与を含む、項目９０または９１に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９３)

前記１つまたは複数の鉄キレート化剤が、

ａ) デフェロキサミン；

ｂ) デフェリプロン；および

ｃ) デフェラシロクス

から選択される、項目９２に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９４)

前記支持療法が、ＥＰＯ受容体活性化因子を投与する工程を含む、項目９０から９３のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９５)

前記ＥＰＯ受容体活性化因子が、ＥＰＯ、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンデルタ、エポエチンオメガ、ダルベポエチンアルファ、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、および合成赤血球生成タンパク質(ＳＥＰ)から選択される、項目９４に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９６)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目９０から９５のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９７)

前記支持療法が、ヘプシジンの投与を含む、項目９０から９６のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９８)

局所投与される、項目５０から９７のいずれか一項に記載のＡｃｔＲＩＩアンタゴニスト。

(項目９９)

貧血を有する対象における皮膚潰瘍の処置または予防のための医薬の製造における、ＡｃｔＲＩＩアンタゴニストの使用。

(項目１００)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目９９に記載の使用。

(項目１０１)

前記対象が、異常ヘモグロビン症による貧血を有する、項目９９に記載の使用。

(項目１０２)

前記対象が、鎌状赤血球症を有する、項目９９に記載の使用。

(項目１０３)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目９９に記載の使用。

(項目１０４)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目１０３に記載の使用。

(項目１０５)

前記対象が、中間型サラセミアを有する、項目１０３に記載の使用。

(項目１０６)

前記ＡｃｔＲＩＩアンタゴニストが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目９９から１０５のいずれか一項に記載の使用。

(項目１０７)

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、

ａ) 配列番号１０のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

ｂ) 配列番号１１のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９

9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 22 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 28 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 106 に記載の使用。

(項目 108)

前記 ActRII アンタゴニストが、ActRII B ポリペプチドである、項目 99 から 105 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 109)

前記 ActRII B ポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 29 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 108 に記載の使用。

(項目 110)

前記 ActRII アンタゴニストが、GDF トラップポリペプチドである、項目 99 から 105 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 111)

前記 GDF トラップポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 と同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 %

同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

e) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 36 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

f) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 27 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

g) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 41 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

h) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 44 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

i) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 110 に記載の使用。

(項目 112)

前記 GDF トラップポリペプチドが、配列番号 1 に照らして、79 位に酸性アミノ酸を含む、項目 111 に記載の使用。

(項目 113)

前記ポリペプチドが、ActRIIA、ActRIIB、または GDF トラップのポリペプチドドメインに加えて、インビボ半減期、インビトロ半減期、投与、組織局在化または分布、タンパク質複合体の形成、および精製のうちの 1 つまたは複数を増強する 1 つまたは複数の異種ポリペプチドドメインを含む融合タンパク質である、項目 106 から 112 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 114)

前記融合タンパク質が、免疫グロブリン Fc ドメインおよび血清アルブミンから選択される異種ポリペプチドドメインを含む、項目 113 に記載の使用。

(項目 115)

前記免疫グロブリン Fc ドメインが、IgG1 Fc ドメインである、項目 114 に記載の使用。

(項目 116)

前記免疫グロブリン Fc ドメインが、配列番号 15 および 64 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 114 に記載の使用。

(項目 117)

前記融合タンパク質が、前記 ActRIIA、ActRIIB、または GDF トラップのポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン Fc ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、項目 114 から 116 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 118)

前記リンカードメインが、TGGG リンカーである、項目 117 に記載の使用。

(項目 119)

前記ポリペプチドが、

a) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 22 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

b) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 28 のアミノ酸

配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドから選択されるポリペプチドを含む A c t R I I A - F c 融合タンパク質である、項目 113 から 118 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 120)

前記ポリペプチドが、配列番号 29 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 29 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む A c t R I I B - F c 融合タンパク質である、項目 113 から 118 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 121)

前記ポリペプチドが、

a) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 36 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

b) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 41 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択されるポリペプチドを含む G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質である、項目 113 から 118 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 122)

前記 G D F トラップポリペプチド - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 に照らして、79 位に酸性アミノ酸を含む、項目 121 に記載の使用。

(項目 123)

前記ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、P E G 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチニル化アミノ酸、脂質部分に結合体化されたアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合体化されたアミノ酸から選択される、1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 106 から 122 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 124)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、哺乳動物グリコシル化パターンを有する、項目 106 から 123 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 125)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、チャイニーズハムスター卵巢細胞株から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目 106 から 123 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 126)

前記ポリペプチドが、G D F 11 に結合する、項目 106 から 125 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 127)

前記ポリペプチドが、G D F 8 に結合する、項目 106 から 126 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 128)

前記ポリペプチドが、アクチビンに結合する、項目 106 から 127 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 129)

前記ポリペプチドが、アクチビン A に結合する、項目 128 に記載の使用。

(項目 130)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 11 抗体である、項目 99 から 105 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 131)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 8 抗体である、項目 99 から 105 のい

いずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 2)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、少なくとも G D F 1 1 に結合する多特異性抗体である、項目 9 9 から 1 0 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 3)

前記多特異性抗体が、G D F 8 にさらに結合する、項目 1 3 2 に記載の使用。

(項目 1 3 4)

前記多特異性抗体が、アクチビン A、アクチビン B、アクチビン C、アクチビン E、B M P 7、N o d a l、A c t R I I A、および A c t R I I B のうちの 1 つまたは複数にさらに結合する、項目 1 3 2 または 1 3 3 に記載の使用。

(項目 1 3 5)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目 1 3 2 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 6)

前記二特異性抗体が、G D F 1 1 および G D F 8 に結合する、項目 1 3 5 に記載の使用。

(項目 1 3 7)

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である、項目 1 3 0 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 8)

前記抗体が、単鎖抗体、F (a b ') ₂ フラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖 F v フラグメント、タンデム単鎖ダイアボディー、または単鎖ダイアボディーおよび少なくとも一部の免疫グロブリン重鎖定常領域を含む融合タンパク質である、項目 1 3 0 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 9)

前記方法が、潰瘍、貧血、鎌状赤血球症、および / またはサラセミア症候群のための 1 つまたは複数の支持療法を施す工程をさらに含む、項目 9 9 から 1 3 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 4 0)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目 1 3 9 に記載の使用。

(項目 1 4 1)

前記支持療法が、1 つまたは複数の鉄キレート化剤の投与を含む、項目 1 3 9 または 1 4 0 に記載の使用。

(項目 1 4 2)

前記 1 つまたは複数の鉄キレート化剤が、
a) デフェロキサミン ;
b) デフェリプロン ; および
c) デフェラシロクス

から選択される、項目 1 4 1 に記載の使用。

(項目 1 4 3)

前記支持療法が、E P O 受容体活性化因子を投与する工程を含む、項目 1 3 9 から 1 4 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 4 4)

前記 E P O 受容体活性化因子が、E P O、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンデルタ、エポエチンオメガ、ダルベポエチンアルファ、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、および合成赤血球生成タンパク質 (S E P) から選択される、項目 1 4 3 に記載の使用。

(項目 1 4 5)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目 1 3 9 から 1 4 4 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 4 6)

前記支持療法が、ヘプシジンの投与を含む、項目 1 3 9 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 4 7)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、局所投与される、項目 9 9 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 4 8)

貧血を有する対象において皮膚潰瘍を処置または予防するための方法であって、前記対象に、A c t R I I アンタゴニストを投与する工程を含み、前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、方法。

(項目 1 4 9)

貧血を有する対象における皮膚潰瘍の処置または予防に使用するための、A c t R I I アンタゴニストであって、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 1 5 0)

貧血を有する対象における皮膚潰瘍の処置または予防のための医薬の製造における、A c t R I I アンタゴニストの使用であって、前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、使用。

(項目 1 5 1)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。

(項目 1 5 2)

前記対象が、異常ヘモグロビン症による貧血を有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。

(項目 1 5 3)

前記対象が、鎌状赤血球症を有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。

(項目 1 5 4)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。

(項目 1 5 5)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。

(項目 1 5 6)

前記対象が、中間型サラセミアを有する、項目 1 4 8 に記載の方法、項目 1 4 9 に記載のアンタゴニスト、または項目 1 5 0 に記載の使用。