

【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 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

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ソードメインをさらに含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

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 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

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 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

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 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

配列番号 1 の 79 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 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

配列番号 1 の 79 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 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記対象が、サラセミア症候群を有する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記対象が、軽症型 サラセミアを有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記対象が、中間型 サラセミアを有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記対象が、重症型 サラセミアを有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 24】

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 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記ポリペプチドが、GDF11 に結合する、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記ポリペプチドが、GDF8 に結合する、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記対象が、サラセミア症候群を有する、請求項 1 ~ 19 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】

【0039】

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、ActRII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ActRIIアンタゴニストが、ActRIIA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8に記載の方法。

(項目10)

前記ActRIIアンタゴニストが、ActRIIB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 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記 Ac t R I I アンタゴニストが、GDF 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 13)

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 12 に記載の方法。

(項目14)

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13に記載の方法。

(項目15)

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8から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

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15に記載の方法。

(項目17)

前記免疫グロブリンFcドメインが、IgG1Fcドメインである、項目16に記載の方法。

(項目18)

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16に記載の方法。

(項目19)

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16から18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記リンカードメインが、TGGGリンカーである、項目19に記載の方法。

(項目21)

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ActRIIA-Fc融合タンパク質である、項目15から20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

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ActRIIB-Fc融合タンパク質である、項目15から20のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

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GDFトラップポリペプチド-Fc融合タンパク質である、項目15から20のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

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 ア 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 テ 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 巢 細 胞 株 か ら 得 さ れ こ と が で き る グ リ コ シ ル 化 パ テ 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 异 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 异 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 异 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 1 、 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 异 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 异 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 、 单 鎮 抗 体 、 F (a b ') 2 フ ラ グ メ ン ト 、 单 鎮 ダ イ ア ボ デ イ 、 タ ネ デ ム 单 鎮 F v フ ラ グ メ ン ト 、 タ ネ デ ム 单 鎮 ダ イ ア ボ デ イ 、 ま た は 单 鎮 ダ イ ア ボ デ イ 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32から39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

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40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目41に記載の方法。

(項目43)

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41または42に記載の方法。

(項目44)

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) デフェリブロン；および

c) デフェラシロクス

から選択される、項目43に記載の方法。

(項目45)

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41から44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

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、ダルベボエチンアルファ、メトキシポリエチレン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45に記載の方法。

(項目47)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目41から46のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

前記支持療法が、ヘプシジンの投与を含む、項目41から47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記ActRIIアンタゴニストが、局所投与される、項目1から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

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51)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目50に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目52)

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50に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目53)

前記対象が、鎌状赤血球症を有する、項目50に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目54)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目50に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目55)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目54に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目56)

前記対象が、中間型 サラセミアを有する、項目 5 4 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 5 7)

A c t R I I A ポリペプチドである、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 5 8)

前記 A c t R I I A ポリペプチドが、

a) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号 1 0 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；

b) 配列番号 1 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 1 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；

c) 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；

d) 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；および

e) 配列番号 9 のアミノ酸 3 0 ~ 1 1 0 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 3 0 ~ 1 1 0 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

から選択される、項目 5 7 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 5 9)

A c t R I I B ポリペプチドである、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 6 0)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、

a) 配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 と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；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 5 9 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 6 1)

G D F トランプポリペプチドである、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 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 68)

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 65 から 67 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 69)

前記リンカードメインが、T G G G リンカーである、項目 68 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 70)

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 64 から 69 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 71)

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 64 から 69 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 72)

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 64 から 69 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 73)

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 72 に記載の A c t R I I アンタゴニスト。

(項目 74)

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 57 から 73 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 75)

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 57 から 74 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 76)

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ができるグリコシル化パターンを有する、項目 57 から 74 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 77)

前記ポリペプチドが、GDF11に結合する、項目57から76のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 78)

前記ポリペプチドが、GDF8に結合する、項目57から77のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 79)

前記ポリペプチドが、アクチビンに結合する、項目57から78のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 80)

前記ポリペプチドが、アクチビンAに結合する、項目79に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 81)

抗GDF11抗体である、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 82)

抗GDF8抗体である、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 83)

少なくともGDF11に結合する多特異性抗体である、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 84)

前記多特異性抗体が、GDF8にさらに結合する、項目83に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 85)

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、BMP7、Nodal1、ActRIIA、およびActRIIBのうちの1つまたは複数にさらに結合する、項目83または84に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 86)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目83から85のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 87)

前記二特異性抗体が、GDF11およびGDF8に結合する、項目86に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 88)

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81から87のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 89)

前記抗体が、単鎖抗体、F(ab')_nフラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖Fv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81から88のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 90)

前記方法が、潰瘍、貧血、鎌状赤血球症、および/またはサラセニア症候群のための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50から89のいずれか一項に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 91)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目90に記載のActRIIアンタゴニスト。

(項目 92)

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、ダルベボエチンアルファ、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、鐸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99%

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、ActRIIB 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 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 108 に記載の使用。

(項目 110)

前記 ActRII アンタゴニストが、GDF トランプ 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 トランプ 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 1 1 3 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 0)

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 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 1 1 3 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 1)

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 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 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 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 1 1 3 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 2)

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 1 2 1 に記載の使用。

(項目 1 2 3)

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 1 0 6 から 1 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 4)

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 1 0 6 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 5)

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 1 0 6 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 6)

前記ポリペプチドが、G D F 1 1 に結合する、項目 1 0 6 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 7)

前記ポリペプチドが、G D F 8 に結合する、項目 1 0 6 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 8)

前記ポリペプチドが、アクチビンに結合する、項目 1 0 6 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 2 9)

前記ポリペプチドが、アクチビン A に結合する、項目 1 2 8 に記載の使用。

(項目 1 3 0)

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 9 9 から 1 0 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 3 1)

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 9 9 から 1 0 5 のい

すれか一項に記載の使用。

(項目132)

前記ActRIIアンタゴニストが、少なくともGDF11に結合する多特異性抗体である、項目99から105のいずれか一項に記載の使用。

(項目133)

前記多特異性抗体が、GDF8にさらに結合する、項目132に記載の使用。

(項目134)

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、BMP7、Nodal1、ActRIIA、およびActRIIBのうちの1つまたは複数にさらに結合する、項目132または133に記載の使用。

(項目135)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目132から134のいずれか一項に記載の使用。

(項目136)

前記二特異性抗体が、GDF11およびGDF8に結合する、項目135に記載の使用。

(項目137)

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130から136のいずれか一項に記載の使用。

(項目138)

前記抗体が、単鎖抗体、F(ab')₂フラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖Fv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130から137のいずれか一項に記載の使用。

(項目139)

前記方法が、潰瘍、貧血、鐸状赤血球症、および/またはサラセニア症候群のための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99から138のいずれか一項に記載の使用。

(項目140)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目139に記載の使用。

(項目141)

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139または140に記載の使用。

(項目142)

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141に記載の使用。

(項目143)

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139から142のいずれか一項に記載の使用。

(項目144)

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143に記載の使用。

(項目145)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目139から144のいずれか一項に記載の使用。

(項目146)

前記支持療法が、ヘプシジンの投与を含む、項目139から145のいずれか一項に記載の使用。

(項目147)

前記ActRIIアンタゴニストが、局所投与される、項目99から146のいずれか一項に記載の使用。

(項目148)

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、ActRIIアンタゴニストを投与する工程を含み、前記ActRIIアンタゴニストが、配列番号41のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、方法。

(項目149)

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アンタゴニストであって、配列番号41のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、ActRIIアンタゴニスト。

(項目150)

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であって、前記ActRIIアンタゴニストが、配列番号41のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、使用。

(項目151)

前記対象が、溶血性貧血を有する、項目148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。

(項目152)

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148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。

(項目153)

前記対象が、鐸状赤血球症を有する、項目148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。

(項目154)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。

(項目155)

前記対象が、サラセミア症候群を有する、項目148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。

(項目156)

前記対象が、中間型サラセミアを有する、項目148に記載の方法、項目149に記載のアンタゴニスト、または項目150に記載の使用。