

【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31年1月17日(2019.1.17)

【公表番号】特表2017-537921(P2017-537921A)

【公表日】平成29年12月21日(2017.12.21)

【年通号数】公開・登録公報2017-049

【出願番号】特願2017-529349(P2017-529349)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

C 0 7 K 14/71 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 38/22

C 0 7 K 14/71 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月3日(2018.12.3)

【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】

ヒト患者における鉄芽球性貧血の処置または予防において使用するための組成物であって、前記組成物は配列番号 44 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、前記組成物は前記患者に、 $0.75 \sim 1.75 \text{ mg/kg}$ の投薬スケジュールで投与されるためのものである、組成物。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが配列番号 44 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 に記載の使用するための組成物。

【請求項 3】

前記患者が望ましくないほど高いレベルの内因性 EPO を有する、請求項 1 または 2 に記載の使用するための組成物。

【請求項 4】

前記患者が 1 つまたは複数の EPO 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 5】

前記患者が前記 EPO 受容体アゴニストに対して不十分な応答を有するか、または前記 EPO 受容体アゴニストに対してもはや応答性でない、請求項 4 に記載の使用するための組成物。

【請求項 6】

前記 EPO 受容体アゴニストが EPO である、請求項 4 または 5 に記載の使用するための組成物。

【請求項 7】

患者への前記組成物の投与が、

a) 赤血球レベルを増加させるか；

b) ヘモグロビンレベルを増加させるか；

c) 前記患者が前記組成物を投与される前に 1 回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある場合、血液細胞輸血負荷を減少させるか；

d) 好中球レベルを増加させるか；および／または

e) 鉄過負荷を減少させる、

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 8】

前記患者への前記組成物の投与が 2 週以上の間 1.5 g/dL 以上のヘモグロビンの増加をもたらすか、または 8 週以上の間 1.5 g/dL 以上のヘモグロビンの増加をもたらす、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 9】

前記患者が前記組成物の投与の開始の前に 1 回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 10】

前記患者が低輸血負荷患者であるか、または高輸血負荷患者である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 11】

前記組成物の投与が組成物の投与の前の等しい時間と比べて少なくとも 4 週間または少なくとも 8 週間、50% 以上血液細胞輸血を減少させる、請求項 7 または 10 に記載の使用するための組成物。

【請求項 12】

前記患者が骨髓異形成症候群を有する、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 13】

前記患者が低または中間の国際予後スコアリングシステム (IPSS) または IPSS-R スコアを有する、請求項 12 に記載の使用するための組成物。

【請求項 14】

前記鉄芽球性貧血患者が、自身の骨髓において骨髓赤血球前駆体の百分率として少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%の環状芽球を有する、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 15】

前記患者が S F 3 B 1、D N M T 3 A および／または T E T 2 の1つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【請求項 16】

前記ポリペプチドが配列番号44のアミノ酸配列からなるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の使用するための組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0428

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0428】

本主題の特定の実施形態が考察されてきたが、上記明細書は、例示的であり、限定的なものではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を精査すれば、多くの変更が当業者には明らかとなる。本発明の完全な範囲は、その等価物の完全な範囲と共に特許請求の範囲を、そして、このような変更と共に明細書を参照することによって決定されるべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

ヒト患者において鉄芽球性貧血を処置または予防するための方法であって、配列番号44のアミノ酸配列を含むポリペプチドの投与を必要とする患者に配列番号44のアミノ酸配列を含むポリペプチドを投与する工程を含み、前記患者が、0.75～1.75mg/kgの前記ポリペプチドを前記患者に投与する工程を含む投薬スケジュール中である、方法。

(項目2)

前記ポリペプチドが配列番号44のアミノ酸配列からなる、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記ポリペプチドがダイマーである、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記ポリペプチドがG D F 1 1に結合する、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記ポリペプチドがG D F 8に結合する、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記ポリペプチドがG D F 1 1およびG D F 8に結合する、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

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、ビオチン化アミノ酸および脂質部分にコンジュゲートしたアミノ酸から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、項目1～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記ポリペプチドがグリコシル化されており、哺乳動物のグリコシル化パターンを有す

る、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記ポリペプチドが、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 に記載の方法。

(項目 10)

前記ポリペプチドが前記患者に皮下投与される、項目 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記投薬スケジュールが前記ポリペプチドを前記患者に 3 週おきに 1 回投与する工程をさらに含む、項目 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記患者が望ましくないほど高いレベルの内因性 EPO を有する、項目 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記患者が 1 つまたは複数の EPO 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、項目 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記患者が前記 EPO 受容体アゴニストに対して不十分な応答を有する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記患者が前記 EPO 受容体アゴニストに対してもはや応答性でない、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記 EPO 受容体アゴニストが EPO である、項目 13 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記処置が赤血球レベルを増加させる、項目 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記処置がヘモグロビンレベルを増加させる、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記処置が 2 週以上の間 1.5 g/dL 以上のヘモグロビンの増加をもたらす、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記処置が 8 週以上の間 1.5 g/dL 以上のヘモグロビンの増加をもたらす、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

前記患者が処置の開始の前に 1 回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある、項目 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記患者が低輸血負荷患者である、項目 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記患者が高輸血負荷患者である、項目 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記処置が血液細胞輸血負荷を減少させる、項目 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記処置が処置の開始の前の等しい時間と比べて少なくとも 4 週間、50% 以上血液細胞輸血を減少させる、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記処置が処置の開始の前の等しい時間と比べて少なくとも8週間、50%以上血液細胞輸血を減少させる、項目24に記載の方法。

(項目27)

前記患者が骨髓異形成症候群を有する、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記患者が低または中間の国際予後スコアリングシステム (IPSS) またはIPSS-Rスコアを有する、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記鉄芽球性貧血患者が、自身の骨髓において骨髓赤血球前駆体の百分率として少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%の環状芽球を有する、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記処置が好中球レベルを増加させる、項目1～29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記患者がSF3B1の1つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有する、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記患者がDNMT3Aの1つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有する、項目1～31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記患者がTET2の1つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有する、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記処置が鉄過負荷を減少させる、項目1～33のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

骨髓障害を処置または予防することを必要とする対象において骨髓障害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、前記対象がSF3B1変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有し、必要に応じて、SF3B1遺伝子の変異がエクソン、イントロンまたは5'もしくは3'非翻訳領域にあり、必要に応じて、SF3B1の変異が、前記遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸配列の変化を引き起こすか、またはアミノ酸配列の変化を引き起こさず、必要に応じて、前記SF3B1遺伝子の変異が、K182E、E491G、R590K、E592K、R625C、R625G、N626D、N626S、H662Y、T663A、K666M、K666Q、K666R、Q670E、G676D、V701I、I704N、I704V、G740R、A744P、D781G、A1188V、N619K、N626H、N626Y、R630S、I704T、G740E、K741N、G742D、D894G、Q903R、R1041H、I1241T、G347V、E622D、Y623C、R625H、R625L、H662D、H662Q、T663I、K666E、K666N、K666T、K700EおよびV701Fの変化から選択される、前記遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸変化を引き起こす、方法。

(項目36)

前記対象が、鉄芽球性貧血、慢性リンパ球性白血病 (CLL) および急性骨髓性白血病 (AML) から選択される障害を有する、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記ActRIIアンタゴニストの投与が鉄芽球性貧血の1つまたは複数の合併症を処置または予防する、項目35または36に記載の方法。

(項目38)

前記対象がMDSを有する、項目35に記載の方法。

(項目 3 9)

前記対象が環状芽球を有する、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記対象が S F 3 B 1、S R S F 2、D N M T 3 A および T E T 2 のうちの 1 つまたは複数に体細胞性変異を有する、項目 3 5 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記対象が低または中間の国際予後スコアリングシステム (I P S S) または I P S S - R スコアを有する、項目 3 8 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記対象が、自身の骨髄において骨髄赤血球前駆体の百分率として少なくとも 5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % または 9 5 % の環状芽球を有する、項目 3 5 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記対象が 1 つまたは複数の E P O 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、項目 3 5 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストに対して不十分な応答を有する、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストにもはや応答性でない、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記 E P O 受容体アゴニストが E P O である、項目 4 3 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

M D S を処置または予防することを必要とする対象において M D S 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、前記対象が E P O 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、方法。

(項目 4 8)

前記対象が、単一系統異形成を有する不応性血球減少症を伴う M D S (R C U D) ; 多系統異形成および環状鉄芽球を有する不応性血球減少症を伴う M D S (R C M D - R S) ; S F 3 B 1、S R S F 2、D N M T 3 A および T E T 2 のうちの 1 つまたは複数の体細胞性変異を伴う M D S ; A S X L 1 または Z R S R 2 の体細胞性変異のない M D S ; 鉄過負荷を伴う M D S ; ならびに好中球減少症を伴う M D S から選択される M D S のサブタイプを有する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記対象が低または中間の国際予後スコアリングシステム (I P S S) または I P S S - R スコアを有する、項目 4 7 または 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記対象が環状芽球を有する、項目 4 7 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記対象が、自身の骨髄において骨髄赤血球前駆体の百分率として少なくとも 5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % または 9 5 % の環状芽球を有する、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記対象が前記 S F 3 B 1 遺伝子の変異について陽性反応を示す骨髄細胞を有する、項

目 4 7 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記対象が 1 つまたは複数の E P O 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、項目 4 7 ～ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストに対して不十分な応答を有する、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストにもはや応答性でない、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 E P O 受容体アゴニストが E P O である、項目 5 3 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記処置が赤血球レベルを増加させる、項目 4 7 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記対象が前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前に 1 回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある、項目 4 7 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記処置が血液細胞輸血負荷を減少させる、項目 4 7 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記処置が、前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前の等しい時間と比べて 4 ～ 8 週間、血液細胞輸血を 5 0 % を超えて減少させる、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記処置が鉄過負荷を減少させる、項目 4 7 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記処置が肝臓の鉄含有量を減少させる、項目 4 7 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記処置が好中球レベルを増加させる、項目 4 7 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記処置が急性骨髄性白血病 (A M L) への変換を遅延させる、項目 4 7 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

対象において骨髄障害を処置または予防するための方法であって、A c t R I I アンタゴニストの有効量の投与を必要とする対象に A c t R I I アンタゴニストの有効量を投与する工程を含み、前記対象が、S F 3 B 1、D N M T 3 A および T E T 2 からなる群から選択される遺伝子の 1 つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髄細胞を有する、方法。

(項目 6 6)

前記対象が 1 つまたは複数の S F 3 B 1 変異について陽性反応を示す、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数が S F 3 B 1 エクソンにある、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数が S F 3 B 1 イントロンにある、項目 6 6 または 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数の S F 3 B 1 の 5 ' および / または 3 ' 領域にある、項目 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数の、前記変異した S F 3 B 1 遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および / または置換を引き起こす、項目 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

前記 1 つまたは複数の S F 3 B 1 変異が、K 1 8 2 E、E 4 9 1 G、R 5 9 0 K、E 5 9 2 K、R 6 2 5 C、R 6 2 5 G、N 6 2 6 D、N 6 2 6 S、H 6 6 2 Y、T 6 6 3 A、K 6 6 6 M、K 6 6 6 Q、K 6 6 6 R、Q 6 7 0 E、G 6 7 6 D、V 7 0 1 I、I 7 0 4 N、I 7 0 4 V、G 7 4 0 R、A 7 4 4 P、D 7 8 1 G、A 1 1 8 8 V、N 6 1 9 K、N 6 2 6 H、N 6 2 6 Y、R 6 3 0 S、I 7 0 4 T、G 7 4 0 E、K 7 4 1 N、G 7 4 2 D、D 8 9 4 G、Q 9 0 3 R、R 1 0 4 1 H、I 1 2 4 1 T、G 3 4 7 V、E 6 2 2 D、Y 6 2 3 C、R 6 2 5 H、R 6 2 5 L、H 6 6 2 D、H 6 6 2 Q、T 6 6 3 I、K 6 6 6 E、K 6 6 6 N、K 6 6 6 T、K 7 0 0 E、V 7 0 1 F および E 7 8 3 K からなる群から選択される、1 つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記 1 つまたは複数の S F 3 B 1 変異が、エクソン 1 4、エクソン 1 5 およびエクソン 1 6 からなる群から選択される S F 3 B 1 エクソンにある、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記対象が 1 つまたは複数の D N M T 3 A 変異について陽性反応を示す、項目 6 5 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

前記 D N M T 3 A 変異のうちの 1 つまたは複数の D N M T 3 A エクソンにある、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記 D N M T 3 A 変異の 1 つまたは複数の D N M T 3 A イントロンにある、項目 7 3 または 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記 D N M T 3 A 変異の 1 つまたは複数の D N M T 3 A の 5 ' および / または 3 ' 領域にある、項目 7 3 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

前記 D N M T 3 A 変異のうちの 1 つまたは複数の、前記変異した D N M T 3 A 遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および / または置換を引き起こす、項目 7 3 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記 1 つまたは複数の D N M T 3 A 変異が、R 8 8 2 C、R 8 8 2 H、P 9 0 4 L および P 9 0 5 P からなる群から選択される、1 つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記 1 つまたは複数の D N M T 3 A 変異が、エクソン 1 0、エクソン 1 8 およびエクソン 2 2 からなる群から選択される D N M T 3 A エクソンにある、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記 1 つまたは複数の D N M T 3 A 変異が中途の終止コドンを導入する、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記 1 つまたは複数の D N M T 3 A 変異が、Y 4 3 6 X および W 8 9 3 X からなる群から選択される、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記対象が 1 つまたは複数の T E T 2 変異について陽性反応を示す、項目 6 5 ~ 8 1 の

いずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記 T E T 2 変異のうちの 1 つまたは複数が T E T 2 エクソンにある、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記 T E T 2 変異のうちの 1 つまたは複数が T E T 2 イントロンにある、項目 8 2 または 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記 T E T 2 変異のうちの 1 つまたは複数が T E T 2 の 5 ' および / または 3 ' 領域にある、項目 8 2 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記 T E T 2 変異のうちの 1 つまたは複数が、前記変異した T E T 2 遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および / または置換を引き起こす、項目 8 2 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

前記 1 つまたは複数の T E T 2 変異が、E 4 7 Q、Q 1 2 7 4 R、W 1 2 9 1 R、G 1 3 7 0 R、G 1 3 7 0 E、N 1 3 8 7 S および Y 1 7 2 4 H からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記 1 つまたは複数の T E T 2 変異が、エクソン 1、エクソン 4、エクソン 5、エクソン 6、エクソン 7、エクソン 8 およびエクソン 9 からなる群から選択される T E T 2 エクソンにある、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記 1 つまたは複数の T E T 2 変異が中途の終止コドンを導入する、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 1 つまたは複数の T E T 2 変異が、R 5 5 0 X、Q 1 0 0 9 X、Y 1 3 3 7 X、R 1 4 0 4 X、R 1 5 1 6 X および Q 1 6 5 2 X からなる群から選択される、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記対象が貧血を有する、項目 6 5 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記対象が望ましくないほど高いレベルの内因性 E P O を有する、項目 6 5 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 3)

前記対象が 1 つまたは複数の E P O 受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、項目 6 5 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストに対して不十分な応答を有する、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記対象が前記 E P O 受容体アゴニストにもはや応答性でない、項目 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 6)

前記 E P O 受容体アゴニストが E P O である、項目 9 3 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

処置が白血病への変換を遅延させる、項目 6 5 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記処置が急性骨髄性白血病への変換を遅延させる、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 99)

前記対象が前白血病患者である、項目 65～98 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 100)

前記処置が前記対象において赤血球レベルおよび／またはヘモグロビンレベルを増加させる、項目 65～99 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 101)

前記対象が前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前に 1 回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある、項目 65～100 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 102)

前記処置が血液細胞輸血負荷を減少させる、項目 65～101 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 103)

前記処置が前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前の等しい時間と比べて 4～8 週間、血液細胞輸血を約 30% を超えて、約 40% を超えて、約 50% を超えて、約 60% を超えて、約 70% を超えて、約 80% を超えて、約 90% を超えてまたは 100% 減少させる、項目 102 に記載の方法。

(項目 104)

前記処置が、前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前の等しい時間と比べて 4～8 週間、血液細胞輸血を約 50% を超えて減少させる、項目 102 に記載の方法。

(項目 105)

前記処置が鉄過負荷を減少させる、項目 65～104 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 106)

前記処置が肝臓および／または脾臓で鉄含有量を減少させる、項目 65～105 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 107)

骨髓異形成症候群 (MDS) および／または MDS の 1 つまたは複数の合併症を処置または予防するための方法であって、A c t R I I アンタゴニストの有効量の投与を必要とする対象に A c t R I I アンタゴニストの有効量を投与する工程を含み、前記対象が、S F 3 B 1、D N M T 3 A および T E T 2 からなる群から選択される遺伝子の 1 つまたは複数の変異について陽性反応を示す骨髓細胞を有する、方法。

(項目 108)

前記対象が 1 つまたは複数の S F 3 B 1 変異について陽性反応を示す、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

前記変異のうちの 1 つまたは複数が S F 3 B 1 エクソンにある、項目 108 に記載の方法。

(項目 110)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数が S F 3 B 1 イントロンにある、項目 107 または 108 に記載の方法。

(項目 111)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数が S F 3 B 1 の 5' および／または 3' 領域にある、項目 107～110 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 112)

前記 S F 3 B 1 変異のうちの 1 つまたは複数が、前記変異した S F 3 B 1 遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および／または置換を引き起こす、項目 107～111 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 113)

前記 1 つまたは複数の S F 3 B 1 変異が、K 182 E、E 491 G、R 590 K、E 592 K、R 625 C、R 625 G、N 626 D、N 626 S、H 662 Y、T 663 A、K 666 M、K 666 Q、K 666 R、Q 670 E、G 676 D、V 701 I、I 704

N、I 7 0 4 V、G 7 4 0 R、A 7 4 4 P、D 7 8 1 G、A 1 1 8 8 V、N 6 1 9 K、N 6 2 6 H、N 6 2 6 Y、R 6 3 0 S、I 7 0 4 T、G 7 4 0 E、K 7 4 1 N、G 7 4 2 D、D 8 9 4 G、Q 9 0 3 R、R 1 0 4 1 H、I 1 2 4 1 T、G 3 4 7 V、E 6 2 2 D、Y 6 2 3 C、R 6 2 5 H、R 6 2 5 L、H 6 6 2 D、H 6 6 2 Q、T 6 6 3 I、K 6 6 6 E、K 6 6 6 N、K 6 6 6 T、K 7 0 0 E、V 7 0 1 FおよびE 7 8 3 Kからなる群から選択される、1つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目112に記載の方法。

(項目114)

前記1つまたは複数のS F 3 B 1変異が、エクソン14、エクソン14およびエクソン16からなる群から選択されるS F 3 B 1エクソンにある、項目109に記載の方法。

(項目115)

前記対象が1つまたは複数のD N M T 3 A変異について陽性反応を示す、項目107～114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

前記D N M T 3 A変異のうちの1つまたは複数がD N M T 3 Aエクソンにある、項目115に記載の方法。

(項目117)

前記D N M T 3 A変異のうちの1つまたは複数がD N M T 3 Aイントロンにある、項目115または116に記載の方法。

(項目118)

前記D N M T 3 A変異のうちの1つまたは複数がD N M T 3 Aの5'および／または3'領域にある、項目115～117のいずれか一項に記載の方法。

(項目119)

前記D N M T 3 A変異のうちの1つまたは複数が、前記変異したD N M T 3 A遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および／または置換を引き起こす、項目115～118のいずれか一項に記載の方法。

(項目120)

前記1つまたは複数のD N M T 3 A変異が、R 8 8 2 C、R 8 8 2 H、P 9 0 4 LおよびP 9 0 5 Pからなる群から選択される、1つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目119に記載の方法。

(項目121)

前記1つまたは複数のD N M T 3 A変異が、エクソン10、エクソン18およびエクソン22からなる群から選択されるD N M T 3 Aエクソンにある、項目116に記載の方法。

(項目122)

前記1つまたは複数のD N M T 3 A変異が中途の終止コドンを導入する、項目115に記載の方法。

(項目123)

前記1つまたは複数のD N M T 3 A変異が、Y 4 3 6 XおよびW 8 9 3 Xからなる群から選択される、項目122に記載の方法。

(項目124)

前記対象が1つまたは複数のT E T 2変異について陽性反応を示す、項目107～123のいずれか一項に記載の方法。

(項目125)

前記T E T 2変異のうちの1つまたは複数がT E T 2エクソンにある、項目124に記載の方法。

(項目126)

前記T E T 2変異のうちの1つまたは複数がT E T 2イントロンにある、項目124または125に記載の方法。

(項目127)

前記T E T 2変異のうちの1つまたは複数がT E T 2の5'および／または3'領域に

ある、項目124～126のいずれか一項に記載の方法。

(項目128)

前記TET2変異のうちの1つまたは複数の、前記変異したTET2遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸の欠失、付加および／または置換を引き起こす、項目124～127のいずれか一項に記載の方法。

(項目129)

前記1つまたは複数のTET2変異が、E47Q、Q1274R、W1291R、G1370R、G1370E、N1387SおよびY1724Hからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸の置換を引き起こす、項目128に記載の方法。

(項目130)

前記1つまたは複数のTET2変異が、エクソン1、エクソン4、エクソン5、エクソン6、エクソン7、エクソン8およびエクソン9からなる群から選択されるTET2エクソンにある、項目125に記載の方法。

(項目131)

前記1つまたは複数のTET2変異が中途の終止コドンを導入する、項目124に記載の方法。

(項目132)

前記1つまたは複数のTET2変異が、R550X、Q1009X、Y1337X、R1404X、R1516XおよびQ1652Xからなる群から選択される、項目131に記載の方法。

(項目133)

前記対象が貧血を有する、項目107～132のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記対象が望ましくないほど高いレベルの内因性EPOを有する、項目107～133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記対象が1つまたは複数のEPO受容体アゴニストによって以前に処置されたことがある、項目107～134のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

前記対象が前記EPO受容体アゴニストに対して不十分な応答を有する、項目135に記載の方法。

(項目137)

前記対象が前記EPO受容体アゴニストにもはや応答性でない、項目136のいずれか一項に記載の方法。

(項目138)

前記EPO受容体アゴニストがEPOである、項目135～137のいずれか一項に記載の方法。

(項目139)

処置が白血病への変換を遅延させる、項目107～138のいずれか一項に記載の方法。

(項目140)

前記処置が急性骨髄性白血病への変換を遅延させる、項目139に記載の方法。

(項目141)

前記処置が前記対象において赤血球レベルおよび／またはヘモグロビンレベルを増加させる、項目107～140のいずれか一項に記載の方法。

(項目142)

前記対象が前記ActRIIアンタゴニスト処置の開始の前に1回または複数回の血液細胞輸血を投与されたことがある、項目107～141のいずれか一項に記載の方法。

(項目143)

前記処置が血液細胞輸血負荷を減少させる、項目107～142のいずれか一項に記載

の方法。

(項目 1 4 4)

前記処置が前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前の等しい時間と比べて 4 ～ 8 週間、血液細胞輸血を約 3 0 % を超えて、約 4 0 % を超えて、約 5 0 % を超えて、約 6 0 % を超えて、約 7 0 % を超えて、約 8 0 % を超えて、約 9 0 % を超えてまたは 1 0 0 % 減少させる、項目 1 4 3 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記処置が、前記 A c t R I I アンタゴニスト処置の開始の前の等しい時間と比べて 4 ～ 8 週間、血液細胞輸血を約 5 0 % を超えて減少させる、項目 1 4 3 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記処置が鉄過負荷を減少させる、項目 1 0 7 ～ 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記処置が肝臓および／または脾臓で鉄含有量を減少させる、項目 1 0 7 ～ 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記対象が、単一系統異形成を有する不応性血球減少症を伴う M D S (R C U D) ; 多系統異形成および環状鉄芽球を有する不応性血球減少症を伴う M D S (R C M D - R S) ; S F 3 B 1、S R S F 2、D N M T 3 A および T E T 2 のうちの 1 つまたは複数における体細胞性変異を伴う M D S ; A S X L 1 または Z R S R 2 の体細胞性変異のない M D S ; 鉄過負荷を伴う M D S ; ならびに好中球減少症を伴う M D S から選択される M D S のサブタイプを有する、項目 1 0 7 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記対象が、低、中間 1 または中間 2 から選択される国際予後スコアリングシステム (I P S S) スコアを有する、項目 1 0 7 ～ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記対象が環状芽球を有する、項目 1 0 7 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記対象が、自身の骨髓において骨髓赤血球前駆体の百分率として少なくとも 5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % または 9 5 % の環状芽球を有する、項目 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 2)

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 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

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か、または配列番号 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 % 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；

b) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；

c) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；

d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 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 % 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；

e) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 8 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；および

f) 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か、または配列番号 9 のアミノ酸 30～110 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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から選択される、項目 152 に記載の方法。

(項目 154)

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 1～151 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 155)

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か、または配列番号 1 のアミノ酸 29～109 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

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か、または配列番号 1 のアミノ酸 25～131 の配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

e) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 4 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；

f) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 5 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；

g) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 6 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；

h) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 36 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

i) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 37 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；

j) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 38 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；

k) 配列番号 49 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 49 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；

l) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 50 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；

m) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 51 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；

n) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 41 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

o) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 44 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；

p) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；および

q) 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

から選択される、項目 154 に記載の方法。

(項目 156)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが配列番号 1 に関して 79 位に酸性アミノ酸を含む、項目 155 に記載の方法。

(項目 157)

前記 A c t R I I アンタゴニストが G D F トラップポリペプチドである、項目 1～156 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 158)

前記ポリペプチドが、A c t R I I ポリペプチドドメインに加えて、i n v i v o 半減期、i n v i t r o 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 152～157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 159)

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 158 に記載の方法。

(項目 160)

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 159 に記載の方法。

(項目 161)

前記免疫グロブリン F c ドメインが配列番号 15 または 16 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 159 に記載の方法。

(項目 162)

前記融合タンパク質が、前記 A c t R I I ポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン F c ドメインとの間に配置されるリンカードメインをさらに含む、項目 158～161 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 163)

前記リンカードメインが T G G G または G G G リンカーである、項目 162 に記載の方法。

(項目 164)

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か、または配列番号 22 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 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；および

b) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 26 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

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 158 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記ポリペプチドが、

a) 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；

b) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；

c) 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；

d) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 3 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 % 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；

e) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；

f) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；

g) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 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 % 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；および

h) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 5 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 % 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

から選択される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 8 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が配列番号 1 に関して 7 9 位に酸性アミノ酸を含む、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

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、ビオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートしたアミノ酸および有機誘導体化剤にコンジュゲートしたアミノ酸から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸改変を含む、項目 1 5 2 ～ 1 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 8)

前記ポリペプチドがグリコシル化されており、哺乳動物のグリコシル化パターンを有する、項目 1 6 7 に記載の方法。

(項目 1 6 9)

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 1 6 8 に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記ポリペプチドが G D F 1 1 に結合する、項目 1 5 2 ～ 1 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記ポリペプチドが G D F 8 に結合する、項目 1 5 2 ～ 1 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

前記ポリペプチドがアクチビンに結合する、項目 1 5 2 ～ 1 7 1 のいずれか一項に記載

の方法。

(項目 1 7 3)

前記ポリペプチドがアクチビン A に結合する、項目 1 7 2 に記載の方法。

(項目 1 7 4)

前記ポリペプチドがアクチビン B に結合する、項目 1 7 2 または 1 7 3 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

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 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 6)

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 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 7)

前記 A c t R I I アンタゴニストが抗アクチビン抗体である、項目 1 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

前記 A c t R I I アンタゴニストがアクチビン A に結合する、項目 1 7 7 に記載の方法

。

(項目 1 7 9)

前記 A c t R I I アンタゴニストがアクチビン B に結合する、項目 1 7 7 に記載の方法

。

(項目 1 8 0)

前記 A c t R I I アンタゴニストがアクチビン A およびアクチビン B に結合する、項目 1 7 7 に記載の方法。

(項目 1 8 1)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、G D F 1 1、G D F 8、アクチビン A、アクチビン A B、アクチビン C、アクチビン E、B M P 7、G D F 3 および B M P 6 のうちの 1 つまたは複数にさらに結合する多特異性抗体である、項目 1 7 5 ～ 1 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

前記 A c t R I I アンタゴニストが抗 A c t R I I 抗体である、項目 1 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 3)

前記抗 A c t R I I 抗体が A c t R I I A に結合する、項目 1 8 2 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

前記抗 A c t R I I 抗体が A c t R I I B に結合する、項目 1 8 2 に記載の方法。

(項目 1 8 5)

前記抗 A c t R I I 抗体が A c t R I I A および A c t R I I B に結合する、項目 1 8 2 に記載の方法。

(項目 1 8 6)

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 7 5 ～ 1 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 7)

前記抗体が単鎖抗体、F (a b ') ₂ 断片、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖 F v 断片、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、および免疫グロブリン重鎖定常領域の少なくとも一部を含む融合タンパク質である、項目 1 7 5 ～ 1 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 8)

鉄芽球性貧血のために 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 ～ 1 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 9)

MDSのために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1～187のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

前記支持療法が赤血球、顆粒球および栓球のうちの1つまたは複数の輸血である、項目188または189に記載の方法。

(項目191)

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188～190のいずれか一項に記載の方法。

(項目192)

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191に記載の方法。

(項目193)

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188～192のいずれか一項に記載の方法。

(項目194)

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、ダーベエチンアルファ、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193に記載の方法。

(項目195)

前記支持療法が、G-CSF類似体、GM-CSF類似体、鉄キレート化剤、ヘプシジンまたはヘプシジン受容体活性化因子、レナリドマイド、サリドマイド、ボマリドマイド、アザシチジン、デシタビン、抗胸腺細胞グロブリンおよびトロンボ模倣剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、p38MAPK阻害剤、グルタチオンSトランスフェラーゼ阻害剤、アレムツズマブ、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤からなる群から選択される1つまたは複数の作用因子の投与を含む、項目188～194のいずれか一項に記載の方法。