

【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1部門第1区分  
 【発行日】令和6年3月12日(2024.3.12)

【国際公開番号】WO2021/174198  
 【公表番号】特表2023-516028(P2023-516028A)  
 【公表日】令和5年4月17日(2023.4.17)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-071  
 【出願番号】特願2022-552175(P2022-552175)  
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 9/14(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/14

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/68

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月1日(2024.3.1)

【手続補正1】

40

【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】

少なくとも

骨形成タンパク質受容体(BMPR)I型(BMPRI)に結合する第一の抗原結合ドメイン;および

骨形成タンパク質受容体(BMPR)II型(BMPRII)に結合する第二の抗原結合

50

## ドメイン

を含む多重または二重特異性抗体分子であって、  
前記第一および第二の抗原結合ドメインは、可動性リンカーにより互いに連結され、任意の順序であってよく、  
それぞれの抗原結合ドメインは、それが結合する前記 B M P R に対してアゴニストとして作用することができ、  
好ましくは、それぞれの抗原結合ドメインは、s c F v である、  
抗体分子。

## 【請求項 2】

前記抗体分子の細胞への結合が、B M P / T G F - ベータ / アクチビン / G D F シグナル伝達を開始する、請求項 1 に記載の抗体分子。 10

## 【請求項 3】

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 1 ( A C V R L 1 ) ; A L K 2 ( A C V R 1 A ) ; A L K 3 ( B M P R 1 A ) ; A L K 4 ( A C V R 1 B ) ; A L K 5 ( T G F B R 1 ) ; A L K 6 ( B M P R 1 B ) ; または A L K 7 ( A C V R 1 C ) からなる群から選択される B M P R I に結合する、請求項 1 に記載の抗体分子。

## 【請求項 4】

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 1 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 4 6、1 4 8、1 5 0、もしくは 1 5 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 4 6、1 4 8、1 5 0、もしくは 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または 20

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 2 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 6 0、1 6 2、1 6 4、1 6 6、もしくは 1 6 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 6 0、1 6 2、1 6 4、1 6 6、もしくは 1 6 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 3 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、請求項 3 に記載の抗体分子。 30

## 【請求項 5】

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 4 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または 40

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 6 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 0 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 8 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

前記第一の抗原結合ドメインが、A L K 7 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 2、1 8 4、1 8 6、もしくは 1 8 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H 50

および/もしくはV L配列を含む；または配列番号182、184、186、もしくは188と少なくとも95%同一の配列を含む、請求項3に記載の抗体分子。

【請求項6】

前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIA (ACVR2A)；ACTRIIB (ACVR2B)；BMPRII (BMPR2)；TGFBRII (TGFBR2)；またはAMHRII (AMHR2)からなる群から選択されるBMPRIIに結合する、請求項1から3に記載の抗体分子。

【請求項7】

前記第二の抗原結合ドメインが、BMPR2に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；配列番号154もしくは212における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む；図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む；または配列番号154もしくは212と少なくとも95%同一の配列を含む；または前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIA (ACVR2A)に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；配列番号170および172における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む；図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む；または配列番号170もしくは172と少なくとも95%同一の配列を含む；または

前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIB (ACVR2B)に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；配列番号174もしくは176における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む；図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む；または配列番号174もしくは176と少なくとも95%同一の配列を含む、請求項6に記載の抗体分子。

【請求項8】

(i) 前記第一の抗原結合ドメインが、BMPR2に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む、ならびに/または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、およびALK7に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；

(ii) 前記第一の抗原結合ドメインが、ACVR2Aに結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む、ならびに/または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、およびALK7に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；

(iii) 前記第一の抗原結合ドメインが、ACVR2Bに結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む、ならびに/または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、およびALK7に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；

(iv) 前記第一の抗原結合ドメインが、TGFBR2に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む、ならびに/または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、およびALK7と結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む；

(v) 前記第一の抗原結合ドメインが、AMHR2に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む、ならびに/または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、およびALK7に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一の

C D R 配列を含む、請求項 1 から 7 に記載の抗体分子。

【請求項 9】

( i ) A L K 1 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 4 6、1 4 8、1 5 0、もしくは 1 5 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 4 6、1 4 8、1 5 0、もしくは 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( i i ) A L K 2 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 6 0、1 6 2、1 6 4、1 6 6、もしくは 1 6 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 6 0、1 6 2、1 6 4、1 6 6、もしくは 1 6 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( i i i ) A L K 3 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( i v ) A L K 4 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( v ) A L K 6 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 0 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 8 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( v i ) A L K 7 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 2、1 8 4、1 8 6、もしくは 1 8 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 8 2、1 8 4、1 8 6、もしくは 1 8 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( v i i ) B M P R 2 に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 5 4 もしくは 2 1 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 5 4 もしくは 2 1 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( v i i i ) A C T R I I A ( A C V R 2 A ) に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 0 もしくは 1 7 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 0 および 1 7 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む；または

( i x ) A C T R I I B ( A C V R 2 B ) に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 4 もしくは 1 7 6 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 4 もしくは 1 7 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、

10

20

30

40

50

抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 10】

対象における血管の状態を処置する方法において使用するための、請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を含む組成物であって、任意選択で、前記血管の状態が、肺動脈性肺高血圧症または遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）症候群である、組成物。

【請求項 11】

肺血管性漏出症候群を処置する方法において使用するための、請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を含む組成物であって、任意選択で、前記肺血管性漏出症候群が、急性呼吸促進症候群（ARDS）または急性肺傷害（ALI）である、組成物。

10

【請求項 12】

肝臓内 BMP9 シグナル伝達欠損を有する対象における肝線維症を処置する方法において使用するための、請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を含む組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分をコードする核酸。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の核酸を含み、任意選択で、請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を発現する宿主細胞。

20

【請求項 15】

請求項 1 から 8 に記載の抗体分子、または請求項 9 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0449

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0449】

30

他の実施形態

本発明は、その詳細な記載と合わせて記載されている一方、前述の記載は、説明することを意図しており、添付の特許請求の範囲によって定義される、本発明の範囲を制限しないことは理解されるべきである。他の態様、利点、および修飾は、以下の請求の範囲内にある。

本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. 少なくとも

骨形成タンパク質受容体（BMPR）I 型（BMPRI）に結合する第一の抗原結合ドメイン；および

骨形成タンパク質受容体（BMPR）II 型（BMPRII）に結合する第二の抗原結合ドメイン

40

を含む多重または二重特異性抗体分子であって、

前記第一および第二の抗原結合ドメインは、可動性リンカーにより互いに連結され、任意の順序であってよく、

それぞれの抗原結合ドメインは、それが結合する前記 BMPR に対してアゴニストとして作用することができ、

好ましくは、それぞれの抗原結合ドメインは、scFv である、

抗体分子。

2. 前記抗体分子の細胞への結合が、BMP/TGF-ベータ/アクチビン/GDF シグナル伝達を開始する、上記 1 に記載の抗体分子。

50

3. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK1(ACVRL1); ALK2(ACVR1A); ALK3(BMPR1A); ALK4(ACVR1B); ALK5(TGFR1); ALK6(BMPR1B); またはALK7(ACVR1C)からなる群から選択されるBMPRIに結合する、上記1に記載の抗体分子。

4. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK1に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号146、148、150、もしくは152における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号146、148、150、もしくは152と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

5. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK2に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号160、162、164、166、もしくは168における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号160、162、164、166、もしくは168と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

6. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK3に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号156もしくは158における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号156もしくは158と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

7. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK4に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号178における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号178と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

8. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK6に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号180における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号180と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

9. 前記第一の抗原結合ドメインが、ALK7に結合し、任意選択で、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号182、184、186、もしくは188における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号182、184、186、もしくは188と少なくとも95%同一の配列を含む、上記3に記載の抗体分子。

10. 前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIA(ACVR2A); ACTRIIB(ACVR2B); BMPRII(BMPR2); TGFRII(TGFR2); またはAMHRII(AMHR2)からなる群から選択されるBMPRIIに結合する、上記1に記載の抗体分子。

11. 前記第二の抗原結合ドメインが、BMPR2に結合し、表1もしくは図7におけるCDR配列と少なくとも95%同一のCDR配列を含む; 配列番号154もしくは212における相補性決定領域と同一であるVH CDR1、2、3およびVL CDR1、2、3を含む; 図7における配列と少なくとも95%同一のVHおよび/もしくはVL配列を含む; または配列番号154もしくは212と少なくとも95%同一の配列を含む、上

10

20

30

40

50

記 10 に記載の抗体分子。

12. 前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIA (ACVR2A) に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；配列番号 170 および 172 における相補性決定領域と同一である VH CDR 1、2、3 および VL CDR 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 95% 同一の VH および / もしくは VL 配列を含む；または配列番号 170 もしくは 172 と少なくとも 95% 同一の配列を含む、上記 10 に記載の抗体分子。

13. 前記第二の抗原結合ドメインが、ACTRIIB (ACVR2B) に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；配列番号 174 もしくは 176 における相補性決定領域と同一である VH CDR 1、2、3 および VL CDR 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 95% 同一の VH および / もしくは VL 配列を含む；または配列番号 174 もしくは 176 と少なくとも 95% 同一の配列を含む、上記 10 に記載の抗体分子。

14. (i) 前記第一の抗原結合ドメインが、BMPR2 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、ならびに / または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、および ALK7 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；

(ii) 前記第一の抗原結合ドメインが、ACVR2A に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、ならびに / または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、および ALK7 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；

(iii) 前記第一の抗原結合ドメインが、ACVR2B に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、ならびに / または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、および ALK7 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；

(iv) 前記第一の抗原結合ドメインが、TGFR2 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、ならびに / または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、および ALK7 と結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；

(v) 前記第一の抗原結合ドメインが、AMHR2 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、ならびに / または前記第二の抗原結合ドメインが、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、ALK5、ALK6、および ALK7 に結合し、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む、上記 1 に記載の抗体分子。

15. ALK1 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；配列番号 146、148、150、もしくは 152 における相補性決定領域と同一である VH CDR 1、2、3 および VL CDR 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 95% 同一の VH および / もしくは VL 配列を含む；または配列番号 146、148、150、もしくは 152 と少なくとも 95% 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

16. ALK2 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における CDR 配列と少なくとも 95% 同一の CDR 配列を含む；配列番号 160、162、164、166、もしくは 168 における相補性決定領域と同一である VH CDR 1、2、3 および VL CDR 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 95% 同一の VH および / もしくは VL 配列を含む；または配列番号 160、162、164、166、もしくは 168 と少なくとも 95% 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

10

20

30

40

50

17. A L K 3 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 5 6 もしくは 1 5 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

18. A L K 4 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

10

19. A L K 6 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 0 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 8 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

20. A L K 7 に結合し、任意選択で、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 8 2、1 8 4、1 8 6、もしくは 1 8 8 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 8 2、1 8 4、1 8 6、もしくは 1 8 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

20

21. B M P R 2 に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 5 4 もしくは 2 1 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 5 4 もしくは 2 1 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

22. A C T R I I A ( A C V R 2 A ) に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 0 もしくは 1 7 2 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 0 および 1 7 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

30

23. A C T R I I B ( A C V R 2 B ) に結合し、表 1 もしくは図 7 における C D R 配列と少なくとも 9 5 % 同一の C D R 配列を含む；配列番号 1 7 4 もしくは 1 7 6 における相補性決定領域と同一である V H C D R 1、2、3 および V L C D R 1、2、3 を含む；図 7 における配列と少なくとも 9 5 % 同一の V H および / もしくは V L 配列を含む；または配列番号 1 7 4 もしくは 1 7 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む、抗体またはその抗原結合部分。

24. 対象における血管の状態を処置する方法において使用するための、上記 1 から 1 4 に記載の抗体分子、または上記 1 5 から 2 3 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分であって、任意選択で、前記血管の状態が、肺動脈性肺高血圧症または遺伝性出血性末梢血管拡張症 ( H H T ) 症候群である、抗体分子または抗体もしくはその抗原結合部分。

40

25. 肺血管性漏出症候群を処置する方法において使用するための、上記 1 から 1 4 に記載の抗体分子、または上記 1 5 から 2 3 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分であって、任意選択で、前記肺血管性漏出症候群が、急性呼吸促迫症候群 ( A R D S ) または急性肺傷害 ( A L I ) である、抗体分子または抗体もしくはその抗原結合部分。

26. 肝臓内 B M P 9 シグナル伝達欠損を有する対象における肝線維症を処置する方法において使用するための、上記 1 から 1 4 に記載の抗体分子、または上記 1 5 から 2 3 に記載の抗体もしくはその抗原結合部分。

50



27. 上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分をコードする核酸。

28. 上記11に記載の核酸を含み、任意選択で、上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を発現する宿主細胞。

29. 上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を含む医薬組成物。

30. 対象における血管の状態を処置する方法であって、任意選択で、前記血管の状態が、肺動脈性肺高血圧症または遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）症候群であり、前記方法が、治療有効量の、上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

10

31. 肺血管性漏出症候群を処置する方法であって、任意選択で、前記肺血管性漏出症候群が、急性呼吸促迫症候群（ARDS）または急性肺傷害（ALI）であり、前記方法が、治療有効量の、上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

32. 肝臓内BMP9シグナル伝達欠損を有する対象における肝線維症を処置する方法であって、治療有効量の、上記1から14に記載の抗体分子、または上記15から23に記載の抗体もしくはその抗原結合部分を、それを必要とする対象に投与することを含む方法

—

20

30

40

50