

【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】令和 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【公表番号】特表 2019-510001 (P2019-510001A)

【公表日】平成 31 年 4 月 11 日 (2019.4.11)

【年通号数】公開・登録公報 2019-014

【出願番号】特願 2018-544185 (P2018-544185)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 0 7 K 14/555 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 38/21

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 14/555

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 2 月 25 日 (2020.2.25)

【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】

がんまたは腫瘍の処置において使用するための組成物であって、  
有効量の A c t R I I アンタゴニストを含み、  
P D 1 - P D L 1 アンタゴニスト（例えば、P D 1 または P D L 1 抗体）、C T L A 4 アンタゴニスト（例えば、C T L A 4 抗体）、C D 2 0 抗体、C D 5 2 抗体、インターフェロン（I F N - ガンマ）、インターロイキン（I L - 2）、C D 4 7 アンタゴニスト（例えば、C D 4 7 抗体）および G D 2 抗体 からなる群から選択される、有効量の免疫療法剤と組み合わせて使用するためのものである、組成物。

## 【請求項 2】

前記免疫療法剤が、イピリムマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリットモマブチウキセタン、トシツモマブ、オカラツズマブ（ocaratzumab）、オクレリズマブ、T R U - 0 1 5、ベルツズマブ、オフアツムマブ、アレムツズマブ、トレメリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、B G B - A 3 1 7、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブからなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 3】

前記患者が、化学療法剤で処置されている、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 4】

前記化学療法剤が、白金に基づく化学療法剤である、請求項 3 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 5】

A c t R I I アンタゴニストの量が、単独では前記がんまたは腫瘍の処置において無効である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 6】

免疫療法剤の量が、単独では前記がんまたは腫瘍の処置において無効である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 7】

前記患者が、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、メラノーマ（例えば、転移性メラノーマまたは皮膚性メラノーマ）、肺がん（例えば、転移性および非転移性小細胞肺がん、ならびに扁平上皮癌、大細胞癌または腺癌等の転移性および非転移性非小細胞肺がん）、腎細胞癌、膀胱がん、中皮腫（例えば、転移性中皮腫）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮がん）、食道がん、胃がん、結腸直腸がん（例えば、結腸直腸癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、尿路上皮癌（例えば、進行型または転移性尿路上皮癌）、リンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、乳がん、卵巣がん、子宮頸部がん、多形神経膠芽腫、前立腺がん、膵がんおよび肉腫（例えば、転移性肉腫）からなる群から選択されるがんまたは腫瘍を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 8】

前記患者が、

- a) 自己免疫疾患に罹っていない、
- b) 臓器もしくは組織移植を経ていない、または臓器もしくは組織移植を受けている、かつ/または
- c) 移植片対宿主病に罹っていない、

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 9】

前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 の配列と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I B ポリペプチドである、請求項

1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 10】**

前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I B ポリペプチドである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 11】**

前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列を含む A c t R I I B ポリペプチドである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 12】**

前記 A c t R I I アンタゴニストが、免疫グロブリン F c ドメインをさらに含む融合タンパク質である、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 13】**

前記 A c t R I I ポリペプチドが、配列番号 1 の L 79 に対応する位置に酸性アミノ酸を含まない、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 14】**

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗体または抗体の組合せであり、前記抗体または抗体の組合せが、G D F 11、G D F 8、アクチビン A、アクチビン B、B M P 10、B M P 6、G D F 3、B M P 9、A c t R I I A、A c t R I I B および A L K 4 のうち 1 種または複数に結合する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 15】**

前記患者が白血病を有する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 16】**

前記免疫療法剤がペンブロリズマブである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 17】**

前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記免疫療法剤が同じ製剤中にある、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【請求項 18】**

前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記免疫療法剤が別々の製剤中にある、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0054**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0054】**

ある特定の事例では、本明細書に記載されている障害または状態に対し本開示の A c t R I I アンタゴニストまたはアンタゴニストの組合せを投与する場合、赤血球細胞における望まれない効果を低減するために、A c t R I I アンタゴニストの投与の際に赤血球細胞における効果をモニタリングすること、または A c t R I I アンタゴニストの投薬を決定または調整することが所望され得る。例えば、赤血球細胞レベル、ヘモグロビンレベルまたはヘマトクリットレベルの増加は、血圧の所望されない増加を引き起こすであろう。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

がんまたは腫瘍を処置する方法であって、

a . A c t R I I A および A c t R I I B に結合する抗体 ( A c t R I I A / B 抗体 )、および

b . P D 1 - P D L 1 アンタゴニスト

を、がんまたは腫瘍を処置することを必要とする患者に投与する工程を含み、

前記 A c t R I I A / B 抗体および P D 1 - P D L 1 アンタゴニストが有効量で投与される、方法。

( 項目 2 )

前記 P D 1 - P D L 1 アンタゴニストが、P D 1 抗体である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記 P D 1 抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブおよび B G B - A 3 1 7 からなる群から選択される、項目 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記 P D 1 - P D L 1 アンタゴニストが、P D L 1 抗体である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記 P D L 1 抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブからなる群から選択される、項目 4 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記がんまたは腫瘍が、増加した P D L 1 発現に関連する、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 )

前記がんまたは腫瘍が、1 % の P D L 1 腫瘍比率スコア ( T P S ) を有する、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 )

前記がんまたは腫瘍が、5 0 % の P D L 1 腫瘍比率スコア ( T P S ) を有する、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 )

がんまたは腫瘍を処置する方法であって、

a . A c t R I I A / B 抗体、または A c t R I I A 抗体および A c t R I I B 抗体の組合せ、ならびに

b . 前記がんまたは腫瘍を処置するための追加的な活性剤または支持療法

を、がんまたは腫瘍を処置することを必要とする患者に投与する工程を含み、

前記 A c t R I I A / B 抗体または A c t R I I A 抗体および A c t R I I B 抗体の組合せならびに追加的な活性剤が有効量で投与される、方法。

( 項目 1 0 )

がんまたは腫瘍を処置する方法であって、

a . A c t R I I アンタゴニスト、および

b . 前記がんまたは腫瘍を処置するための追加的な活性剤または支持療法

を、がんまたは腫瘍を処置することを必要とする患者に投与する工程を含み、

前記 A c t R I I アンタゴニストおよび追加的な活性剤が有効量で投与される、方法。

( 項目 1 1 )

前記追加的な活性剤が、P D 1 - P D L 1 アンタゴニスト ( 例えば、P D 1 または P D L 1 抗体 )、C T L A 4 アンタゴニスト ( 例えば、C T L A 4 抗体 )、C D 2 0 抗体、C D 5 2 抗体、インターフェロン ( I F N - ガンマ )、インターロイキン ( I L - 2 )、C D 4 7 アンタゴニスト ( 例えば、C D 4 7 抗体 ) および G D 2 抗体からなる群から選択される免疫療法剤である、項目 9 または 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記免疫療法剤が、イビリムマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、オカラツズマブ ( ocaratuzumab )、オクレリズマブ、T R U - 0 1 5、ベルツズマブ、オフアツムマブ、アレムツズマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、B G B - A 3 1 7、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブからなる群から選択される、項目 1 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記患者におけるがんまたは腫瘍細胞負荷を減少させる、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

がんまたは腫瘍転移を阻害する、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記がんまたは腫瘍が、前記患者における免疫抑制を促進する、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

患者生存を増加させる、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記患者が、化学療法剤で処置されている、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記患者が、前記化学療法剤による処置の 1 2 ヶ月以内に疾患進行を有する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記化学療法剤が、白金に基づく化学療法剤である、項目 1 7 または 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記患者が、白金を含有する化学療法によるネオアジュバントまたはアジュバントで処置されている、項目 1 7 または 1 8 に記載の方法。

(項目 2 1)

A c t R I I A / B 抗体、A c t R I I A 抗体および A c t R I I B 抗体の組合せ、または A c t R I I アンタゴニストの量が、単独では前記がんまたは腫瘍の処置において無効である、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

P D 1 - P D L 1 アンタゴニストまたは免疫療法剤の量が、単独では前記がんまたは腫瘍の処置において無効である、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記患者が、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、メラノーマ（例えば、転移性メラノーマまたは皮膚性メラノーマ）、肺がん（例えば、転移性および非転移性小細胞肺がん、ならびに扁平上皮癌、大細胞癌または腺癌等の転移性および非転移性非小細胞肺がん）、腎細胞癌、膀胱がん、中皮腫（例えば、転移性中皮腫）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮がん）、食道がん、胃がん、結腸直腸がん（例えば、結腸直腸癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、尿路上皮癌（例えば、進行型または転移性尿路上皮癌）、リンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、乳がん、卵巣がん、子宮頸部がん、多形神経膠芽腫、前立腺がん、膵がんおよび肉腫（例えば、転移性肉腫）からなる群から選択されるがんまたは腫瘍を有する、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記患者が、自己免疫疾患に罹っていない、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記患者が、臓器もしくは組織移植を経ていない、または臓器もしくは組織移植を受けている、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記患者が、移植片対宿主病に罹っていない、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

患者における免疫応答を誘導または増強する方法であって、

a . A c t R I I アンタゴニスト、および

b . 免疫療法剤

を、免疫応答を誘導または増強することを必要とする患者に投与する工程を含み、

前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記免疫療法剤が有効量で投与される、方法。

( 項目 2 8 )

患者における免疫疲弊を処置または予防する方法であって、

a . A c t R I I アンタゴニスト、および

b . 免疫療法剤

を、免疫疲弊を処置または予防することを必要とする患者に投与する工程を含み、

前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記免疫療法剤が有効量で投与される、方法。

( 項目 2 9 )

患者における抗原に対する免疫応答を誘導または増強する方法であって、 i ) A c t R I I アンタゴニスト、 i i ) 免疫療法剤および i i i ) 前記抗原を、抗原に対する免疫応答を誘導または増強することを必要とする患者に投与する工程を含み、前記 A c t R I I アンタゴニスト、前記免疫療法剤および前記抗原が有効量で投与される、方法。

( 項目 3 0 )

病原体またはがんに対して患者にワクチン接種する方法であって、 i ) A c t R I I アンタゴニスト、 i i ) 免疫療法剤および i i i ) 病原体またはがん抗原を、ワクチン接種することを必要とする患者に投与する工程を含み、前記 A c t R I I アンタゴニスト、前記免疫療法剤および前記抗原が、前記患者のワクチン接種に有効な量で投与される、方法

。

( 項目 3 1 )

患者におけるワクチンによって誘導される免疫応答を増強する方法であって、前記患者における前記ワクチンによって誘導される免疫応答の増強に有効な量で、 i ) A c t R I I アンタゴニストおよび i i ) 免疫療法剤を患者に投与する工程を含む方法。

( 項目 3 2 )

前記免疫療法剤が、 P D 1 - P D L 1 アンタゴニスト ( 例えば、 P D 1 抗体または P D L 1 抗体 )、 C T L A 4 アンタゴニスト ( 例えば、 C T L A 4 抗体 )、 C D 2 0 抗体、 C D 5 2 抗体、インターフェロン ( I F N - ガンマ )、インターロイキン ( I L - 2 )、 C D 4 7 アンタゴニスト ( 例えば、 C D 4 7 抗体 ) および G D 2 抗体からなる群から選択される、項目 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記免疫療法剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、 B G B - A 3 1 7、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イピリムマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、 T R U - 0 1 5、ベルツズマブ、オフアツムマブ、アレムツズマブおよびトレメリムマブからなる群から選択される、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

患者における免疫応答を誘導または増強する方法であって、有効量の A c t R I I アンタゴニストを、免疫応答を誘導または増強することを必要とする患者に投与する工程を含む方法。

( 項目 3 5 )

患者における免疫疲弊を処置または予防する方法であって、有効量の A c t R I I アンタゴニストを、免疫疲弊を処置または予防することを必要とする患者に投与する工程を含む方法。

( 項目 3 6 )

患者における抗原に対する免疫応答を誘導または増強する方法であって、 i ) A c t R I I アンタゴニストおよび i i ) 前記抗原を、抗原に対する免疫応答を誘導または増強することを必要とする患者に投与する工程を含み、前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記抗原が有効量で投与される、方法。

( 項目 3 7 )

病原体またはがんに対して患者にワクチン接種する方法であって、i) A c t R I I アンタゴニストおよびii) 病原体またはがん抗原を、ワクチン接種することを必要とする患者に投与する工程を含み、前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記抗原が、前記患者のワクチン接種に有効な量で投与される、方法。

( 項目 3 8 )

患者におけるワクチンによって誘導される免疫応答を増強する方法であって、有効量の A c t R I I アンタゴニストを、免疫応答を増強することを必要とする患者に投与して、前記患者における前記ワクチンによって誘導される免疫応答を増強する工程を含む方法。

( 項目 3 9 )

前記患者が、がんまたは腫瘍を有する、項目 2 7 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 0 )

惹起または増強される免疫応答が、がんまたは腫瘍に対するものである、項目 2 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記惹起または増強される免疫応答が、前記患者におけるがんまたは腫瘍細胞の成長を阻害する、項目 2 7 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記惹起または増強される免疫応答が、前記患者におけるがんまたは腫瘍細胞負荷を減少させる、項目 2 7 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記惹起または増強される免疫応答が、がんまたは腫瘍転移を処置または予防する、項目 2 7 から 4 2 の一項に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記がんまたは腫瘍が、前記患者における免疫抑制を促進する、項目 2 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記患者が、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、メラノーマ（例えば、転移性メラノーマまたは皮膚性メラノーマ）、肺がん（例えば、転移性および非転移性小細胞肺がん、ならびに扁平上皮癌、大細胞癌または腺癌などの転移性および非転移性非小細胞肺がん）、腎細胞癌、膀胱がん、中皮腫（例えば、転移性中皮腫）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮がん）、食道がん、胃がん、結腸直腸がん（例えば、結腸直腸癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、尿路上皮癌（例えば、進行型または転移性尿路上皮癌）、リンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、乳がん、卵巣がん、子宮頸部がん、多形神経膠芽腫、前立腺がん、膵がんおよび肉腫（例えば、転移性肉腫）からなる群から選択されるがんまたは腫瘍を有する、項目 2 7 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記惹起または増強される免疫応答が、病原体に対するものである、項目 2 7 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 7 )

前記病原体が、前記患者における免疫抑制を促進する、項目 2 7 から 3 8 および 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記病原体が、細菌、ウイルス、真菌または寄生虫病原体からなる群から選択される、項目 2 7 から 3 8 、 4 6 および 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記 A c t R I I アンタゴニストが、  
a . A c t R I I A / B 抗体、ならびに

b. A c t R I I A 抗体および A c t R I I B 抗体の組合せ

からなる群から選択される、項目 10 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 50)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110、配列番号 50、配列番号 54 および配列番号 57 のうちいずれか 1 種のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I A ポリペプチドである、項目 10 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 51)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 ; 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 ; 配列番号 2 ; 配列番号 3 ; 配列番号 5 ; 配列番号 6 ; 配列番号 65 ; 配列番号 68 ; 配列番号 69 ; 配列番号 132 ; 配列番号 58 ; 配列番号 60 ; 配列番号 63 ; 配列番号 64 ; 配列番号 66 ; 配列番号 70 ; 配列番号 123 ; 配列番号 128 ; 配列番号 131 ; および配列番号 132 のうちいずれか 1 種のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I B ポリペプチドである、項目 10 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 52)

前記ポリペプチドが、配列番号 1 に関する 79 位に酸性アミノ酸を含まない、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドを含むヘテロ多量体である、項目 10 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 54)

前記 A L K 4 ポリペプチドが、配列番号 14 のアミノ酸 34 ~ 101 ; 配列番号 14 のアミノ酸 24 ~ 126 ; 配列番号 15 ; 配列番号 19 ; 配列番号 34 ; 配列番号 38 ; 配列番号 74 ; 配列番号 76 ; 配列番号 79 ; および配列番号 80 のうちいずれか 1 種のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 53 に記載の方法。

(項目 55)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 ; 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 ; 配列番号 2 ; 配列番号 3 ; 配列番号 5 ; 配列番号 6 ; 配列番号 35 ; 配列番号 39 ; 配列番号 71 ; 配列番号 73 ; 配列番号 77 ; および配列番号 78 のうちいずれか 1 種のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 53 または 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号 1 の L 79 に対応する位置に酸性アミノ酸を含まない、項目 53 から 55 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 57)

前記ヘテロ多量体が、A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ二量体である、項目 51 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 58)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗体または抗体の組合せである、項目 10 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 59)

前記抗体または抗体の組合せが、G D F 11、G D F 8、アクチビン A、アクチビン B

、BMP10、BMP6、GDF3、BMP9、ActRIIA、ActRIIBおよびALK4のうち1種または複数に結合する、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記ActRIIアンタゴニストが、小分子または小分子の組合せである、項目10から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

前記小分子または小分子の組合せが、GDF11、GDF8、アクチビンA、アクチビンB、BMP10、BMP6、GDF3、BMP9、ActRIIA、ActRIIBおよびALK4のうち1種または複数に阻害する、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記ActRIIアンタゴニストが、ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの組合せである、項目10から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

前記ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの組合せが、GDF11、GDF8、アクチビンA、アクチビンB、BMP10、BMP6、GDF3、BMP9、ActRIIA、ActRIIBおよびALK4のうち1種または複数に阻害する、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記がんまたは腫瘍または病原体を処置するための1種または複数の追加的な活性剤または支持療法を投与する工程をさらに含む、項目1から63のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

患者におけるがんまたは腫瘍の処置における使用のためのActRIIアンタゴニストおよび免疫療法剤であって、前記処置が、有効量で前記ActRIIアンタゴニストおよび前記免疫療法剤を投与する工程を含む、ActRIIアンタゴニストおよび免疫療法剤。

(項目66)

患者におけるがんまたは腫瘍を処置するための医薬の製造のためのActRIIアンタゴニストの使用であって、前記がんまたは腫瘍の前記処置が、有効量で前記ActRIIアンタゴニストおよび免疫療法剤を投与する工程を含む、使用。

(項目67)

患者におけるがんまたは腫瘍を処置するための医薬の製造のための免疫療法剤の使用であって、前記がんまたは腫瘍の前記処置が、有効量で前記免疫療法剤およびActRIIアンタゴニストを投与する工程を含む、使用。

(項目68)

前記ActRIIアンタゴニストが、ActRIIA/B抗体、またはActRIIA抗体およびActRIIB抗体の組合せである、項目65に記載のActRIIアンタゴニストおよび免疫療法剤、または項目66および67に記載の使用。

(項目69)

前記免疫療法剤が、PD1-PDL1アンタゴニスト(例えば、PD1抗体またはPDL1抗体)、CTLA4アンタゴニスト(例えば、CTLA4抗体)、CD20抗体、CD52抗体、インターフェロン(IFN-ガンマ)、インターロイキン(IL-2)、CD47アンタゴニスト(例えば、CD47抗体)およびGD2抗体からなる群から選択される、項目65に記載のActRIIアンタゴニストおよび免疫療法剤、または項目66および67に記載の使用。

(項目70)

前記免疫療法剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-A317、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イピリムマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、TRU-015、ベルツズマブ、オフアツマブ、アレムツズマブおよびトレメリ

ムマブからなる群から選択される、項目 6 9 に記載の方法。