

【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3年3月11日(2021.3.11)

【公表番号】特表2020-505475(P2020-505475A)

【公表日】令和2年2月20日(2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報2020-007

【出願番号】特願2019-562229(P2019-562229)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/002	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/002	
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	15/62	

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月29日(2021.1.29)

【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】

患者の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、TGF アンタゴニストと組み合わせて使用するための ActRII アンタゴニストを含み、前記 ActRII アンタゴニストおよび前記 TGF アンタゴニストが、それぞれ有効量で存在する組成物。

【請求項2】

前記がんまたは腫瘍は、

- a) 前記患者の免疫抑制を促進する；
- b) 前記患者の免疫細胞疲弊を促進する；かつ／または
- c) T細胞疲弊を促進する、かつ／もしくは免疫療法に応答性である、
請求項1に記載の使用のための組成物。

【請求項3】

前記患者は、白血病、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）、肺がん（例えば、扁平上皮非小細胞肺がん）、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）、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、子宮頸がん、多形性神経膠芽腫、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または2に記載の使用のための組成物。

【請求項4】

前記患者は、

- a) 免疫疲弊を発症するリスクがある；かつ／または
- b) 免疫疲弊に関連した疾患または状態を有する、
請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

1つまたは複数の追加の免疫腫瘍学的作用剤と組み合わせて使用するためのものである、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項6】

前記1つまたは複数の追加の免疫腫瘍学的作用剤は、アレムツズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブ、リツキシマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、プログラム死リガンド1（PD-L1）結合剤（例えば、PD-L1抗体）、CD20指向性細胞溶解結合剤（例えば、CD-20抗体）、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4）結合剤（例えば、CTLA-4抗体）、およびプログラム死受容体1（PD-1）結合剤（例えば、PD-1抗体）からなる群から選択される、請求項5に記載の使用のための組成物。

【請求項7】

前記TGF アンタゴニストは、TGF 1、TGF 2 および／または TGF 3 に結合する抗体または抗体の組合せである、請求項1～6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TGF アンタゴニストは、TGF RII ポリペプチドである、請求項1～7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TGF RII ポリペプチドは、

- a) 配列番号34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ポリペプチド、および

b) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドからなる群から選択される、請求項 8 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 0】

前記 T G F R I I ポリペプチドは、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 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 1】

前記融合タンパク質は、前記 T G F 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 ドメインとの間に位置するリンカードメインを含み、前記リンカーは、G G G (配列番号 2 7)、G G G G (配列番号 2 8)、T G G G G (配列番号 2 9)、S G G G G (配列番号 3 0)、T G G G (配列番号 3 1)、S G G G (配列番号 3 2)、または G G G G S (配列番号 3 3)からなる群から選択される、請求項 9 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 2】

前記融合タンパク質は、

a . 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 1 5 0 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

からなる群から選択される、請求項 1 0 または 1 1 のいずれか一項に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 3】

前記 A c t R I I アンタゴニストは、A c t R I I B ポリペプチドである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 4】

前記 A c t R I I B ポリペプチドは、

a . 配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 5 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 6 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 5 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 6 8 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 6 9 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、および

j . 配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドは、配列番号 1 を基準にして 7 9 位に酸性アミノ酸を含まない、請求項 1 4 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 6】

前記 A c t R I I A または A c t R I I B ポリペプチドは、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 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 7】

前記融合タンパク質は、前記 A c t R I I A または A c t R I I B 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含み、前記リンカーは、 G G G (配列番号 2 7) 、 G G G G (配列番号 2 8) 、 T G G G G (配列番号 2 9) 、 S G G G G (配列番号 3 0) 、 T G G G (配列番号 3 1) 、 S G G G (配列番号 3 2) 、 または G G G G S (配列番号 3 3) からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 8】

前記融合タンパク質は、

a . 配列番号 5 8 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 6 0 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 6 3 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 6 4 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 6 6 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 7 0 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 1 2 3 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 1 3 1 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 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 1 3 2 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドからなる群から選択される A c t R I I B - F c 融合タンパク質である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の 使用のための組成物。

【請求項 1 9 】

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、アクチビン A 、アクチビン B 、 G D F 1 1 、 G D F 8 、 G D F 3 、 B M P 6 、 B M P 1 0 、および B M P 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合する、かつ / または前記 1 つまたは複数のリガンドを阻害する、請求項 1 3 ~ 1 8 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】0 4 9 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 9 4】

主題の特定の実施形態を考察してきたが、上記の明細書は、例示的であり、制限的ではない。多くのバリエーションが、本明細書および以下の特許請求の範囲を再検討することにより当業者に明らかとなるであろう。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲を、その、均等物の完全な範囲と共に参照して、および本明細書を、そのようなバリエーションと共に参照することによって決定すべきである。

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)

患者の免疫応答を誘導または強化するための方法であって、それを必要とする患者に
a . A c t R I I アンタゴニスト、および
b . T G F アンタゴニスト

を投与することを含み、前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記 T G F アンタゴニストは、有効量で投与される方法。

(項目 2)

患者のがんまたは腫瘍を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、
a . A c t R I I アンタゴニスト、および
b . T G F アンタゴニスト

を投与することを含み、前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記 T G F アンタゴニストは、有効量で投与される方法。

(項目 3)

患者の免疫疲弊を処置または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、
a . A c t R I I アンタゴニスト、および
b . T G F アンタゴニスト

を投与することを含み、前記 A c t R I I アンタゴニストおよび前記 T G F アンタゴニストは、有効量で投与される方法。

(項目 4)

抗原に対する患者の免疫応答を誘導または強化するための方法であって、それを必要とする患者に、 i) T G F アンタゴニスト、 i i) A c t R I I アンタゴニスト、および i i i) 前記抗原を投与することを含み、前記 T G F アンタゴニスト、前記 A c t R I I アンタゴニスト、および前記抗原は、有効量で投与される方法。

(項目 5)

病原体またはがんに対して患者にワクチン接種するための方法であって、それを必要とする患者に、 i) T G F アンタゴニスト、 i i) A c t R I I アンタゴニスト、および i i i) 病原体またはがん抗原を投与することを含み、前記 T G F アンタゴニスト、前

記 A c t R I I アンタゴニスト、および前記抗原は、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6)

ワクチンにより誘導された患者の免疫応答を強化するための方法であって、患者に、i) T G F アンタゴニストおよびii) A c t R I I アンタゴニストを、前記ワクチンにより誘導される前記患者の免疫応答を強化するために有効な量で投与することを含む方法。

(項目7)

患者の免疫応答を強化するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の形質転換増殖因子ベータ(T G F)アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目8)

患者のがんまたは腫瘍を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のT G F アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目9)

患者の免疫疲弊を処置または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のT G F アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目10)

抗原に対する患者の免疫応答を誘導または強化するための方法であって、それを必要とする患者に、i) T G F アンタゴニストおよびii) 前記抗原を投与することを含み、前記T G F アンタゴニストおよび前記抗原は、有効量で投与される方法。

(項目11)

病原体またはがんに対して患者にワクチン接種するための方法であって、それを必要とする患者に、i) T G F アンタゴニストおよびii) 病原体またはがん抗原を投与することを含み、前記T G F アンタゴニストおよび前記抗原は、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12)

ワクチンにより誘導された患者の免疫応答を強化するための方法であって、患者に、T G F アンタゴニストを、前記ワクチンにより誘導される前記患者の免疫応答を強化するために有効な量で投与することを含む方法。

(項目13)

前記患者は、がんまたは腫瘍を有する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目14)

開始または強化された免疫応答は、がんまたは腫瘍に対するものである、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目15)

前記開始または強化された免疫応答は、前記患者のがんまたは腫瘍細胞の成長を阻害する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目16)

前記開始または強化された免疫応答は、前記患者のがんまたは腫瘍細胞の負荷を減少させる、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目17)

前記開始または強化された免疫応答は、がんまたは腫瘍転移を処置または予防する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目18)

前記がんまたは腫瘍は、前記患者の免疫抑制を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目19)

前記がんまたは腫瘍は、前記患者の免疫細胞疲弊を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目20)

前記がんまたは腫瘍は、T細胞疲弊を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。
。

(項目21)

前記がんまたは腫瘍は、免疫療法に応答性である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目22)

前記患者は、白血病、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）、肺がん（例えば、扁平上皮非小細胞肺がん）、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）、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、子宮頸がん、多形性神経膠芽腫、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、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目23)

前記開始または強化された免疫応答は、病原体に対するものである、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目24)

開始、刺激または強化された免疫応答は、病原体による前記患者の感染を処置または予防する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目25)

前記病原体は、前記患者の免疫抑制を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。
。

(項目26)

前記病原体は、前記患者の免疫細胞疲弊を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目27)

前記病原体は、T細胞疲弊を促進する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目28)

前記病原体は、免疫療法に応答性である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目29)

前記病原体は、細菌性、ウイルス性、真菌性、または寄生虫性病原体からなる群から選択される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目30)

前記患者は、免疫疲弊を発症するリスクがある、いずれかの先行する項目に記載の方法。
。

(項目31)

前記患者は、免疫疲弊に関連した疾患または状態を有する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目32)

前記開始または強化された免疫応答は、T細胞免疫応答を含む、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目33)

前記抗原は、がんまたは腫瘍抗原である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目34)

前記がんまたは腫瘍抗原は、白血病、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）、肺がん（例えば、扁平上皮非小細胞肺がん）、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）、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、子宮頸がん、多形性神経膠芽腫、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に関連する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目35)

前記抗原は、病原体抗原である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目36)

前記病原体抗原は、細菌性病原体、ウイルス性病原体、真菌性病原体、または寄生虫性病原体からなる群から選択される病原体に関連する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目37)

前記がんまたは病原体抗原は、ワクチン接種プロトコールに従って投与される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目38)

前記開始または強化された免疫応答は、がんまたは病原体に対して前記患者にワクチン接種する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目39)

前記患者に、がんまたは腫瘍を処置するための1つまたは複数の追加の活性剤および/または支持療法がさらに投与される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目40)

前記患者に、病原体を処置するための1つまたは複数の追加の活性剤および/または支持療法がさらに投与される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目41)

前記患者に、1つまたは複数の追加の免疫腫瘍学的作用剤がさらに投与される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目42)

前記1つまたは複数の追加の免疫腫瘍学的作用剤は、アレムツズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブ、リツキシマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、プログラム死リガンド1（PD-L1）結合剤（例えば、PD-L1抗体）、CD20指向性細胞溶解結合剤（例えば、CD-20抗体）、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4）結合剤（例えば、CTLA-4抗体）、およびプログラム死受容体1（PD-1）結合剤（例えば、PD-1抗体）からなる群から選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記患者は、自己免疫疾患を有していない、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目44)

前記患者は、組織もしくは臓器移植を経験している最中でもなく、組織もしくは臓器移植を受けたこともない、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目45)

前記患者は、移植片対宿主疾患を有していない、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目46)

前記TGFアンタゴニストは、TGF-2に結合する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目47)

前記TGFアンタゴニストは、TGF-2を阻害する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目48)

前記TGFアンタゴニストは、細胞に基づくアッセイにてTGF-2を阻害する、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記TGFアンタゴニストは、TGF-1および/またはTGF-3を阻害し、さらに結合する、項目46～48のいずれかに記載の方法。

(項目50)

前記TGFアンタゴニストは、TGF-1および/またはTGF-3を阻害する、項

目 4 9 に記載の方法。(項目 5 1)

前記 T G F アンタゴニストは、 T G F 1 および / または T G F 3 に実質的に結合しない（例えば、 1×10^{-7} M よりも大きな K_d で T G F 1 および / または T G F 3 に結合する）、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記 T G F アンタゴニストは、抗体または抗体の組合せである、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目 5 3)

前記抗体は、 T G F 2 に結合する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記抗体または抗体の組合せは、 T G F 1 および T G F 3 に結合する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記抗体または抗体の組合せは、 T G F 1 、 T G F 2 、および T G F 3 に結合する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記抗体は、多重特異性抗体である、項目 5 2 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記抗体は、二重特異性抗体である、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビン A 、アクチビン B 、 G D F 1 1 、 G D F 8 、 G D F 3 、 B M P 6 、 B M P 1 0 、および B M P 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドにさらに結合する、項目 5 2 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビンに結合する、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビン A に結合する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記抗体または抗体の組合せは、 i) A c t R I I A 、 ii) A c t R I I B 、または iii) A c t R I I A および A c t R I I B にさらに結合する、項目 5 2 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記抗体は、フレソリムマブである、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記 T G F アンタゴニストは、 T G F R I I ポリペプチドである、項目 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記 T G F R I I ポリペプチドは、

a) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、または 1 0 0 % 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 3 5 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

からなる群から選択される、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 T G F R I I ポリペプチドは、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、項目 6 3 または 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記免疫グロブリンFcドメインは、IgG1 Fc免疫グロブリンドメインである、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記融合タンパク質は、前記TGF-RⅠI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クードメインを含む、項目65または66に記載の方法。

(項目68)

前記リンクードは、GGG(配列番号27)、GGGG(配列番号28)、TGGGG(配列番号29)、SGGGG(配列番号30)、TGGG(配列番号31)、SGGG(配列番号32)、またはGGGGS(配列番号33)からなる群から選択される、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記融合タンパク質は、

a. 配列番号148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ポリペプチド、および

b. 配列番号150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ポリペプチド

からなる群から選択される、項目65～68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、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されたアミノ酸からなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目63～69のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、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70に記載の方法。

(項目72)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から取得可能なグリコシル化パターンを有する、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記融合タンパク質のポリペプチドは、TGF-1およびTGF-3に結合する、項目63～72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、TGF-1およびTGF-3を阻害する、項目73に記載の方法。

(項目75)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、アクチビンA、アクチビンB、GDF11、GDF8、GDF3、BMP6、BMP10、およびBMP9からなる群から選択される1つまたは複数のリガンドに結合する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目76)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、アクチビンA、アクチビンB、GDF11、GDF8、GDF3、BMP6、BMP10、およびBMP9からなる群から選択される1つまたは複数のリガンドを阻害する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目77)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、アクチビンAに結合する、項目75に記載の方法。

(項目78)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、アクチビンAを阻害する、項目76に記載の方法

。
(項目 79)

前記 A c t R I I B アンタゴニストは、抗体または抗体の組合せである、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目 80)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビン A、アクチビン B、G D F 11、G D F 8、G D F 3、B M P 6、B M P 10、および B M P 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合する、項目 79 に記載の方法。

(項目 81)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビン A に結合する、項目 80 に記載の方法。

(項目 82)

前記抗体は、多重特異性抗体である、項目 79 ~ 81 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 83)

前記抗体は、二重特異性抗体である、項目 82 に記載の方法。

(項目 84)

前記抗体または抗体の組合せは、T G F 1、T G F 2、および T G F 3 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドにさらに結合する、項目 79 ~ 83 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 85)

前記抗体または抗体の組合せは、T G F 2 に結合する、項目 84 に記載の方法。

(項目 86)

前記抗体または抗体の組合せは、T G F 1 および T G F 3 に結合する、項目 84 に記載の方法。

(項目 87)

前記抗体または抗体の組合せは、i) A c t R I I A、ii) A c t R I I B、または iii) A c t R I I A および A c t R I I B にさらに結合する、項目 79 ~ 86 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 88)

前記抗体は、フレソリムマブである、項目 84 に記載の方法。

(項目 89)

前記 A c t R I I アンタゴニストは、A c t R I I A ポリペプチドである、項目 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 90)

前記 A c t R I I A ポリペプチドは、

a . 配列番号 10 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ポリペプチド、

b . 配列番号 11 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ポリペプチド、および

c . 配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 の配列と、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ポリペプチド

からなる群から選択される、項目 89 に記載の方法。

(項目 91)

前記 A c t R I I アンタゴニストは、A c t R I I B ポリペプチドである、項目 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 92)

前記 A c t R I I B ポリペプチドは、

a . 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 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ポリペプチド、

b. 配列番号1のアミノ酸25～131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ポリペプチド、

c. 配列番号2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ポリペプチド、

d. 配列番号3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ポリペプチド、

e. 配列番号5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ポリペプチド、

f. 配列番号6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ポリペプチド、

g. 配列番号65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ポリペプチド、

h. 配列番号68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ポリペプチド、

i. 配列番号69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ポリペプチド、および

j. 配列番号133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ポリペプチド

からなる群から選択される、項目91に記載の方法。

(項目93)

前記ポリペプチドは、配列番号1を基準にして79位に酸性アミノ酸を含まない、項目92に記載の方法。

(項目94)

前記ポリペプチドは、配列番号1を基準にして79位にDもEも含まない、項目93に記載の方法。

(項目95)

前記ActRIIAまたはActRIIBポリペプチドは、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、項目89～94のいずれか一項に記載の方法。

(項目96)

前記免疫グロブリンFcドメインは、IgG1 Fc免疫グロブリンドメインである、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記融合タンパク質は、前記ActRIIAまたはActRIIB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含む、項目95または96に記載の方法。

(項目98)

前記リンカーは、GGG(配列番号27)、GGGG(配列番号28)、TGGGG(配列番号29)、SGGGG(配列番号30)、TGGGG(配列番号31)、SGGG(配列番号32)、またはGGGGS(配列番号33)からなる群から選択される、項目9

7に記載の方法。

(項目99)

前記融合タンパク質は、

a . 配列番号50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ポリペプチド、

b . 配列番号54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ポリペプチド、および

c . c)配列番号57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ポリペプチド

からなる群から選択されるActRIIA-Fc融合タンパク質である、項目95～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目100)

前記融合タンパク質は、

a . 配列番号58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ポリペプチド、

b . 配列番号60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ポリペプチド、

c . 配列番号63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ポリペプチド、

d . 配列番号64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ポリペプチド、

e . 配列番号66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ポリペプチド、

f . 配列番号70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ポリペプチド、

g . 配列番号123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ポリペプチド、

h . 配列番号131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ポリペプチド、および

i . 配列番号132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ポリペプチド

からなる群から選択されるActRIIB-Fc融合タンパク質である、項目95～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目101)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、グリコシリ化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシリ化アミノ酸、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されたアミノ酸からなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目89～100のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、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101に記載の方法。

(項目103)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から取得可能なグリコシル化パターンを有する、項目102に記載の方法。

(項目104)

前記融合タンパク質のポリペプチドは、アクチビンA、アクチビンB、GDF11、GDF8、GDF3、BMP6、BMP10、およびBMP9からなる群から選択される1つまたは複数のリガンドに結合する、項目89～103のいずれか一項に記載の方法。

(項目105)

前記融合タンパク質のポリペプチドは、アクチビンAに結合する、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、アクチビンA、アクチビンB、GDF11、GDF8、GDF3、BMP6、BMP10、およびBMP9からなる群から選択される1つまたは複数のリガンドを阻害する、項目89～105のいずれか一項に記載の方法。

(項目107)

前記ポリペプチドまたは融合タンパク質は、アクチビンAを阻害する、項目106に記載の方法。

(項目108)

前記ActRIIAンタゴニストは、ALK4ポリペプチドおよびActRIIBポリペプチドを含むヘテロ多量体である、項目1～78のいずれか一項に記載の方法。

(項目109)

前記ALK4ポリペプチドは、

a. 配列番号14のアミノ酸24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、または34のいずれか1つから開始し、配列番号14のアミノ酸101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、または126のいずれか1つで終了するアミノ酸配列と、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ポリペプチド、

b. 配列番号14のアミノ酸34～101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ポリペプチド、

c. 配列番号14のアミノ酸24～126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ポリペプチド、

d. 配列番号15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ポリペプチド、

e. 配列番号19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ポリペプチド

から選択されるポリペプチドを含む、項目 108 に記載の方法。

(項目 110)

前記 A c t R I I B ポリペプチドは、

a . 配列番号 1 のアミノ酸 20、21、22、23、24、25、26、27、28、または 29 のいずれか 1 つから開始し、配列番号 1 のアミノ酸 109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、または 134 のいずれか 1 つで終了するアミノ酸配列と、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ポリペプチド、

b . 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 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ポリペプチド、

c . 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 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ポリペプチド、

d . 配列番号 2 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ポリペプチド、

e . 配列番号 3 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ポリペプチド、

f . 配列番号 5 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ポリペプチド、および

g . 配列番号 6 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ポリペプチド

から選択されるポリペプチドを含む、項目 108 または 109 に記載の方法。

(項目 111)

前記 A c t R I I B ポリペプチドは、配列番号 1 の L79 に対応する位置に酸性アミノ酸を含まない、項目 108 ~ 110 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 112)

前記 A L K 4 ポリペプチドは、相互作用対の第 1 のまたは第 2 のメンバーを含む異種性ドメインをさらに含む融合タンパク質である、項目 108 ~ 111 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 113)

前記 A c t R I I B ポリペプチドは、相互作用対の第 1 のまたは第 2 のメンバーを含む異種性ドメインをさらに含む融合タンパク質である、項目 108 ~ 112 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 114)

前記異種性ドメインは、F c 免疫グロブリンドメインである、項目 112 または 113 に記載のヘテロ多量体。

(項目115)

前記 A L K 4 ポリペプチドおよび / または A c t R I I B ポリペプチドは、ヘテロ多量体形成を促進する 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 108 ~ 114 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目116)

前記 A L K 4 および / または A c t R I I B 融合タンパク質は、前記 A L K 4 および / または A c t R I I B ドメインと前記異種性ドメインとの間に位置するリンクードメインをさらに含む、項目 112 ~ 115 のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

前記リンクードメインは、T G G G (配列番号 31)、T G G G G (配列番号 29)、S G G G G (配列番号 30)、G G G G S (配列番号 33)、G G G (配列番号 27)、G G G G (配列番号 28)、および S G G G (配列番号 32) からなる群から選択される、項目 116 に記載の方法。

(項目118)

前記 A L K 4 融合タンパク質は、

a . 配列番号 74 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ポリペプチド、

b . 配列番号 76 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ポリペプチド、

c . 配列番号 79 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ポリペプチド、

d . 配列番号 80 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ポリペプチド、

e . 配列番号 143 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ポリペプチド、および

f . 配列番号 145 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ポリペプチド

からなる群から選択されるポリペプチドを含む、項目 112 ~ 117 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目119)

前記 A c t R I I B 融合タンパク質は、

a . 配列番号 71 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ポリペプチド、

b . 配列番号 73 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ポリペプチド、

チド、

c . 配列番号 7 7 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 7 8 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 1 3 9 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 1 4 1 のアミノ酸配列と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

からなる群から選択されるポリペプチドを含む、項目 1 1 2 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 0)

前記 A L K 4 および / または A c t R I I B ポリペプチドまたは融合タンパク質は、グリコシリ化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシリ化アミノ酸、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されたアミノ酸からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 0 8 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記 A L K 4 および / または A c t R I I B ポリペプチドまたは融合タンパク質は、グリコシリ化されており、哺乳動物グリコシリ化パターンを有する、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記 A L K 4 および / または A c t R I I B ポリペプチドまたは融合タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から取得可能なグリコシリ化パターンを有する、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A 、アクチビン B 、 G D F 1 1 、 G D F 8 、および B M P 6 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合する、項目 1 0 8 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A に結合する、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A 、アクチビン B 、 G D F 1 1 、 G D F 8 、および B M P 6 からなる群から選択される 1 つまたは複数の T G F スーパーファミリーリガンドを阻害する、項目 1 0 8 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A を阻害する、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記ヘテロ多量体は、B M P 1 0 、 B M P 9 、および G D F 3 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合しないかまたは実質的に結合しない、項目 1 0 8 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記ヘテロ多量体は、対応するActRⅠIBホモ多量体と比較してより低い親和性で、BMP10、BMP9、またはGDF3の1つまたは複数に結合する、項目108～127のいずれか一項に記載の方法。

(項目129)

前記ヘテロ多量体は、医薬調製物中にある、項目108～128のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

前記医薬調製物は、約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%未満、または約1%未満のALK4ホモ多量体を含む、項目129に記載の方法。

(項目131)

前記医薬調製物は、約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%未満、または約1%未満のActRⅠIBホモ多量体を含む、項目129または130に記載の方法。

(項目132)

前記ヘテロ多量体は、ALK4：ActRⅠIBヘテロ二量体である、項目108～131のいずれか一項に記載の方法。

(項目133)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、ActRⅠIAおよび/またはActRⅠIBに結合する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目134)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、ActRⅠIAおよび/またはActRⅠIBを阻害する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目135)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、抗体または抗体の組合せである、項目133または134に記載の方法。

(項目136)

前記ActRⅠIアンタゴニストは、ActRⅠIAおよび/またはActRⅠIBに結合する、項目135に記載の方法。

(項目137)

前記抗体は、多重特異性抗体である、項目133～136のいずれか一項に記載の方法。

(項目138)

前記抗体は、二重特異性抗体である、項目137に記載の方法。

(項目139)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビンA、アクチビンB、GDF11、GDF8、GDF3、BMP6、BMP10、BMP9、TGF1、TGF2、およびTGF3からなる群から選択される1つまたは複数のリガンドにさらに結合する、項目133～138のいずれか一項に記載の方法。

(項目140)

前記抗体または抗体の組合せは、アクチビンAに結合する、項目139に記載の方法。

(項目141)

前記抗体または抗体の組合せは、TGF2に結合する、項目139または140に記載の方法。

(項目142)

前記抗体または抗体の組合せは、TGF1およびTGF3に結合する、項目139または140に記載の方法。

(項目143)

前記抗体または抗体の組合せは、TGF1、TGF2、およびTGF3に結合する、項目139または140に記載の方法。

(項目144)

前記抗体は、フレソリムマブである、項目143に記載の方法。

(項目145)

患者の免疫応答を誘導または強化するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のA c t R I I : T G F アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目146)

患者のがんまたは腫瘍を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のA c t R I I : T G F アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目147)

患者の免疫疲弊を処置または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のA c t R I I : T G F アンタゴニストを投与することを含む方法。

(項目148)

抗原に対する患者の免疫応答を誘導または強化するための方法であって、それを必要とする患者に、i) A c t R I I : T G F アンタゴニストおよびii) 前記抗原を投与することを含み、前記A c t R I I : T G F アンタゴニストおよび前記抗原は、有効量で投与される方法。

(項目149)

病原体またはがんに対して患者にワクチン接種するための方法であって、それを必要とする患者に、i) A c t R I I : T G F アンタゴニストおよびii) 病原体またはがん抗原を投与することを含み、前記A c t R I I : T G F アンタゴニストおよび前記抗原は、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150)

ワクチンにより誘導された患者の免疫応答を強化するための方法であって、患者に、A c t R I I : T G F アンタゴニストを、前記ワクチンにより誘導される前記患者の免疫応答を強化するために有効な量で投与することを含む方法。

(項目151)

項目13～144のいずれか一項に記載のように実施される、項目145～150のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

前記A c t R I I アンタゴニストは、A c t R I I A および/またはA c t R I I B に結合する抗体であり、前記T G F アンタゴニストは、T G F 2 に結合する抗体である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目153)

前記T G F 抗体は、T G F 1 および/またはT G F 3 にさらに結合する、項目152に記載の方法。

(項目154)

前記T G F アンタゴニストは、ベータ-グリカンポリペプチドである、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目155)

前記ベータ-グリカンポリペプチドは、可溶性である、項目154に記載の方法。

(項目156)

前記ベータ-グリカンポリペプチドは、F c 融合タンパク質である、項目154または155に記載の方法。