

【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、T G F アンタゴニストと組み合わせて使用するための A c t R I I アンタゴニストを含み、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（P D - L 1）結合剤（例えば、P D - L 1 抗体）、C D 2 0 指向性細胞溶解結合剤（例えば、C D - 2 0 抗体）、細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（C T L A - 4）結合剤（例えば、C T L A - 4 抗体）、およびプログラム死受容体 1（P D - 1）結合剤（例えば、P D - 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 T G F アンタゴニストは、T G F 1、T G F 2 および／または T G F 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 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、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 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 35 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、請求項 8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記 TGFRII 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、請求項 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記融合タンパク質は、前記 TGFRII 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み、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)、TGGG (配列番号 31)、SGGG (配列番号 32)、またはGGGGG (配列番号 33) 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 12】

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、請求項 10 または 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 ActRII アンタゴニストは、ActRIIB ポリペプチドである、請求項 1 ~ 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 ActRIIB 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、請求項 13 に記載の使用のための組成物。

【請求項 15】

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、請求項 14 に記載の使用のための組成物。

【請求項 16】

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 13 ~ 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 27)、G G G G (配列番号 28)、T G G G G (配列番号 29)、S G G G G (配列番号 30)、T G G G (配列番号 31)、S G G G (配列番号 32)、または G G G G S (配列番号 33) からなる群から選択される、請求項 16 に記載の使用のための組成物。

【請求項 18】

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 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 i i i) 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 1 0)

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 i i) 前記抗原を投与することを含み、前記 T G F アンタゴニストおよび前記抗原は、有効量で投与される方法。

(項目 1 1)

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 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 1 2)

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 1 3)

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 1 4)

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 1 5)

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 1 6)

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 1 7)

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 1 8)

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 1 9)

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 2 0)

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 3 5)

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 3 6)

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 3 7)

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 3 8)

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 3 9)

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 4 0)

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 4 1)

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 4 2)

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 (P D - L 1) 結合剤 (例えば、P D - L 1 抗体)、C D 2 0 指向性細胞溶解結合剤 (例えば、C D - 2 0 抗体)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (C T L A - 4) 結合剤 (例えば、C T L A - 4 抗体)、およびプログラム死受容体1 (P D - 1) 結合剤 (例えば、P D - 1 抗体) からなる群から選択される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

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 4 4)

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 4 5)

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 4 6)

前記 T G F アンタゴニストは、T G F 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 4 7)

前記 T G F アンタゴニストは、T G F 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 4 8)

前記 T G F アンタゴニストは、細胞に基づくアッセイにて T G F 2 を阻害する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

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 を阻害し、さらに結合する、項目 4 6 ~ 4 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 0)

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 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、i i) A c t R I I B、または i i i) 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TGFR1I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65または66に記載の方法。

(項目68)

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)、SGGG(配列番号30)、TGG(配列番号31)、SGG(配列番号32)、またはGGGS(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巢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、TGFR1およびTGFR3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、TGFR1およびTGFR3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 7 9)

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 8 0)

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結合する、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

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 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記抗体は、多重特異性抗体である、項目 7 9 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記抗体は、二重特異性抗体である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

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 7 9 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

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 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

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 8 4 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記抗体または抗体の組合せは、i) A c t R I I A、i i) A c t R I I B、または i i i) 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 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 8)

前記抗体は、フレソリムマブである、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 9)

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 9 0)

前記 A c t R I I A ポリペプチドは、

a . 配列番号 1 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、

b . 配列番号 1 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

c . 配列番号 9 のアミノ酸 3 0 ~ 1 1 0 の配列と、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 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

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 9 2)

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

%、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、I g G 1 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、G G G (配列番号27)、G G G G (配列番号28)、T G G G G (配列番号29)、S G G G G (配列番号30)、T G G G (配列番号31)、S G G G (配列番号32)、またはG G G G S (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A c t R I I A - F c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A c t R I I B - F c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89～100のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

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 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

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巢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 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

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、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、項目 8 9 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

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 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

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を阻害する、項目 8 9 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 7)

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 1 0 6 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記 A c t R I I アンタゴニストは、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 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記 A L K 4 ポリペプチドは、

a . 配列番号 1 4 のアミノ酸 2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、または 3 4 のいずれか 1 つから開始し、配列番号 1 4 のアミノ酸 1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、または 1 2 6 のいずれか 1 つで終了するアミノ酸配列と、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、

b . 配列番号 1 4 のアミノ酸 3 4 ~ 1 0 1 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、

c . 配列番号 1 4 のアミノ酸 2 4 ~ 1 2 6 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 1 5 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 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

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 L 79 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 1 1 5)

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 1 0 8 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 6)

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カードメインをさらに含む、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記リンカードメインは、T G G G (配列番号 3 1)、T G G G G (配列番号 2 9)、S G G G G (配列番号 3 0)、G G G G S (配列番号 3 3)、G G G (配列番号 2 7)、G G G G (配列番号 2 8)、および S G G G (配列番号 3 2) からなる群から選択される、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記 A L K 4 融合タンパク質は、

a . 配列番号 7 4 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、

b . 配列番号 7 6 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、

c . 配列番号 7 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、

d . 配列番号 8 0 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 4 3 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 5 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 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 9)

前記 A c t R I I B 融合タンパク質は、

a . 配列番号 7 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、

b . 配列番号 7 3 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

チド、

c . 配列番号 77 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 78 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 139 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 141 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 ~ 118 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 120)

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 108 ~ 119 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 121)

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 120 に記載の方法。

(項目 122)

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ル化パターンを有する、項目 121 に記載の方法。

(項目 123)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A、アクチビン B、G D F 11、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 108 ~ 122 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 124)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A に結合する、項目 123 に記載の方法。

(項目 125)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A、アクチビン B、G D F 11、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 108 ~ 124 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 126)

前記ヘテロ多量体は、アクチビン A を阻害する、項目 125 に記載の方法。

(項目 127)

前記ヘテロ多量体は、B M P 10、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 108 ~ 126 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 128)

前記ヘテロ多量体は、対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較してより低い親和性で、B M P 1 0、B M P 9、または G D F 3 の 1 つまたは複数に結合する、項目 1 0 8 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記ヘテロ多量体は、医薬調製物中にある、項目 1 0 8 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記医薬調製物は、約 1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % 未満、または約 1 % 未満の A L K 4 ホモ多量体を含む、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記医薬調製物は、約 1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % 未満、または約 1 % 未満の A c t R I I B ホモ多量体を含む、項目 1 2 9 または 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記ヘテロ多量体は、A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ二量体である、項目 1 0 8 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 3)

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、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目 1 3 4)

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 を阻害する、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記 A c t R I I アンタゴニストは、抗体または抗体の組合せである、項目 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

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、項目 1 3 5 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記抗体は、多重特異性抗体である、項目 1 3 3 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 8)

前記抗体は、二重特異性抗体である、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

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、B M P 9、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 1 3 3 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 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 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

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 1 3 9 または 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

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 1 3 9 または 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

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 1 3 9 または 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記抗体は、フレソリムマブである、項目 1 4 3 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

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 1 4 6)

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 1 4 7)

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 1 4 8)

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 1 4 9)

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 1 5 0)

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 1 5 1)

項目 1 3 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載のように実施される、項目 1 4 5 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(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 1 5 3)

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 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

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 1 5 5)

前記ベータ - グリカンポリペプチドは、可溶性である、項目 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

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 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。