

【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】平成27年7月23日(2015.7.23)

【公表番号】特表2014-518064(P2014-518064A)

【公表日】平成26年7月28日(2014.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-040

【出願番号】特願2014-513760(P2014-513760)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(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 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/22	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	

A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	19/04
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	27/12
A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	39/395 D
A 6 1 P	27/02

【手続補正書】**【提出日】**平成27年6月1日(2015.6.1)**【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】**

形質転換成長因子 (TGF) 1、TGF 2 および TGF 3 に結合する抗体であつて、

(a) 表1もしくは配列番号19、13および25に記載の重鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(b) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号20、14および26に記載の重鎖CDR2アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(c) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号21、15および27に記載の重鎖CDR3アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と

を含む、抗体。

【請求項2】

形質転換成長因子 (TGF) 1、TGF 2 および TGF 3 に結合する抗体であつて、

(a) 表1もしくは配列番号19、13および25に記載の重鎖CDR1アミノ酸

配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と、

(b) 独立して選択される、表 1 もしくは配列番号 20、14 および 26 に記載の重鎖 CDR2 アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と、

(c) 独立して選択される、表 1 もしくは配列番号 21、15 および 27 に記載の重鎖 CDR3 アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と

を含む、抗体。

【請求項 3】

前記重鎖 CDR1、CDR2 または CDR3 アミノ酸配列の少なくとも 2 つが、表 1 または配列番号 19～21、13～15 および 25～27 に記載されている、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

表 1 または配列番号 6、2 および 10 に記載の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 5】

重鎖可変領域における 3 つ全ての HCDR である HCDR1、HCDR2 および HCDR3 の配列番号 19～21、13～15 および 25～27 に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも 70% 同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 6】

1 つ以上の重鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列由来の 1 つまたは複数の対応するアミノ酸で置き換えられている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 7】

表 1 または配列番号 22～24、16～18 および 28～30 に記載の軽鎖 CDR アミノ酸配列のいずれか 1 つをさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 8】

表 1 または配列番号 22～24、16～18 および 28～30 に記載の軽鎖 CDR アミノ酸配列の少なくとも 2 つを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 9】

(a) 表 1 もしくは配列番号 22、16 および 28 に記載の軽鎖 CDR1 アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と、

(b) 独立して選択される、表 1 もしくは配列番号 23、17 および 29 に記載の軽鎖 CDR2 アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と、

(c) 独立して選択される、表 1 もしくは配列番号 24、18 および 30 に記載の軽鎖 CDR3 アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と

を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 10】

前記軽鎖 CDR1、CDR2 または CDR3 アミノ酸配列の少なくとも 2 つが、表 1 または配列番号 22～24、16～18 および 28～30 に記載されている、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 11】

表 1 または配列番号 8、4 および 12 に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 70% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 12】

表 1 または配列番号 8、4 および 12 に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

軽鎖可変領域の3つ全てのLCDRであるLCDR1、LCDR2およびLCDR3の配列番号22～24、16～18、および28～30に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む、請求項9または10に記載の抗体。

【請求項 1 4】

(i) 軽鎖可変領域の3つ全てのLCDRであるLCDR1、LCDR2およびLCDR3の配列番号22～24、16～18および28～30に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも70%同一であるアミノ酸配列、ならびに(iii)重鎖可変領域の3つ全てのHCDRであるHCDR1、HCDR2およびHCDR3の配列番号19～21、13～15および25～27に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項9または10に記載の抗体。

【請求項 1 5】

軽鎖可変領域および/または重鎖可変領域を含む、形質転換成長因子(TGF)1、TGF2およびTGF3に結合する抗体であって、

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号22、16および28もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR1、配列番号23、17および29もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR2、ならびに/または配列番号24、18および30もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR3を少なくとも含み；かつ/あるいは

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号19、13および25もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR1、配列番号20、14および26もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR2、ならびに/または配列番号21、15および27もしくはそれと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、抗体。

【請求項 1 6】

重鎖定常領域をさらに含み、前記重鎖定常領域が、改変もしくは非改変のIgG、IgM、IgA、IgD、IgE、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 7】

1つ以上の軽鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列由来の1つまたは複数の対応するアミノ酸で置き換えられている、請求項9から16のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 8】

前記軽鎖可変領域に結合したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、請求項9から17のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 9】

10^{-6} M以下の親和性KdでTGF1、TGF2およびTGF3に結合する、請求項1～18のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 2 0】

(i) TGF3に対してよりも高い親和性でTGF1およびTGF2に結合する、および/または

(ii) TGF3よりも高い程度までTGF1およびTGF2の活性を中和する、請求項1から19のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 2 1】

請求項1から20のいずれか一項に記載の重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離核酸分子。

【請求項 2 2】

発現制御配列に作用可能に結合した請求項21に記載の核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項 2 3】

請求項2 2に記載のベクターまたは請求項2 1に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項 2 4】

重鎖および軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含み、重鎖および軽鎖核酸が、別々の核酸で発現されるか、または同じ核酸上で発現される、請求項2 3に記載の宿主細胞。

【請求項 2 5】

請求項2 3または2 4に記載の宿主細胞を使用して抗体を生成する方法であつて、好適な条件下で請求項2 3または2 4に記載の宿主細胞を培養する工程と、前記抗体を回収する工程とを含む、方法。

【請求項 2 6】

請求項2 5に記載の方法により生成される、抗体。

【請求項 2 7】

請求項1～2 0および2 6のいずれか一項に記載の抗体ならびに薬学的に許容される担体を含む、無菌薬学的組成物。

【請求項 2 8】

請求項1から2 0のいずれか一項に記載の抗体または請求項2 7に記載の無菌薬学的組成物を含む、T G F 発現に関連した疾患、状態または障害を治療するための薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記疾患、状態または障害が、癌、眼の疾患、状態または障害、眼線維症または目の線維症、肺線維症、特発性肺線維症、細気管支周囲線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、末梢気道疾患（例えば閉塞性細気管支炎）、肺気腫、成人または急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、急性肺損傷（A L I）；病原菌または毒物に起因する肺線維症；腎臓線維症、全ての病因の糸球体腎炎（G N）、メサンギウム増殖性G N、免疫性G N、および半月体形成性G N、糸球体硬化症、尿細管間質損傷、腎間質線維症、腎線維症および腎間質線維症の全ての原因、薬物暴露の合併症からもたらされる腎線維症、移植レシピエントのシクロスボリン処置、H I V関連ネフロパシー、移植ネクロパシー、糖尿病性腎臓疾患（糖尿病性ネフロパシー）、腎性全身性線維症、糖尿病、特発性後腹膜線維症、強皮症、肝線維症、過度の瘢痕および進行性硬化に関連した肝疾患、肝硬変、胆管の障害、感染症に起因する肝機能異常、線維囊胞症、心血管疾患、鬱血性心不全、拡張型心筋症；心筋炎；血管狭窄心線維症（梗塞後心線維症）、心筋梗塞後、左心室肥大、静脈閉塞症、再狭窄、血管形成後の再狭窄、動静脈移植不全、アテローム性動脈硬化、高血圧、高血圧性心疾患、心臓肥大、肥大型心筋症、心不全、大動脈疾患、全身性進行性硬化症、多発性筋炎、全身性紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、ファシスト、レイノー症候群、関節リウマチ、ペイロニー病、全身性硬化症、脊髄損傷後、骨粗しょう症、カムラチ・エンゲルマン病、クローン病、瘢痕、マルファン症候群、早発閉経、アルツハイマー病およびパーキンソン病、外科的切開または機械的外傷に起因する線維症、眼科手術に関連した線維症；ならびに、外傷または外科的創傷からもたらされる創傷治癒中に生じる真皮における過度または肥大性の瘢痕またはケロイド形成からなる群から選択される、請求項2 8に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記疾患、状態または障害が、線維増殖性障害、目の線維症、網膜機能不全、網膜機能不全に関連した線維症、滲出型または乾燥黄斑変性、増殖性硝子体網膜症、任意の病因の硝子体網膜症、緑内障の処置、網膜再付着術、水晶体摘出術、または任意の種類のドレナージ術などの眼科手術に関連した線維症、角膜および結膜における瘢痕、角膜内皮における線維症、アルカリ熱傷（例えば、角膜へのアルカリ熱傷）、白内障手術後の水晶体囊の線維症、斜視手術における外眼筋周囲組織における過度の瘢痕、前囊下白内障および後囊混濁、前眼部線維症、角膜実質の線維症（例えば角膜混濁に関連）、小柱網の線維症（例えば緑内障に関連）、後眼部線維症、線維血管性瘢痕（例えば、目の網膜血管または脈絡膜血管における）、網膜線維症、網膜上線維症、網膜グリオーシス、網膜下線

維症（例えば、加齢黄斑変性に関連）、網膜手術および網膜内障手術後に関連した線維症、ならびに糖尿病性網膜症における組織の収縮に関連した牽引性網膜剥離からなる群から選択される眼の疾患、状態または障害である、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記疾患、状態または障害が、線維増殖性の眼疾患、状態もしくは障害、目の線維症、または眼線維症である、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項32】

請求項1から20のいずれか一項に記載の抗体または請求項27に記載の無菌薬学的組成物を含む、癌を治療するための薬学的組成物。

【請求項33】

(i)腫瘍内のナチュラルキラー（NK）細胞の数を増加させ、かつ／もしくはNK細胞の細胞溶解活性を改善する、

(ii)腫瘍内の調節性T細胞の数を減少させ、かつ／もしくは調節性T細胞機能を阻害する、

(iii)腫瘍内の細胞傷害性T細胞（CTL）の数を増加させ、かつ／もしくはCTL機能を向上させる、

(iv)腫瘍内の骨髄由来サブレッサー細胞（MDSC）の数を減少させ、かつ／もしくはMDSC機能を阻害する、および／または

(v)腫瘍内の樹状細胞（DC）の数を減少させ、かつ／または樹状細胞の寛容原性機能を阻害する、

請求項32に記載の薬学的組成物。

【請求項34】

請求項1から20のいずれか一項に記載の抗体または請求項27に記載の無菌薬学的組成物を含む、線維症を治療するための薬学的組成物。

【請求項35】

TGF 発現に関連した状態または障害の治療における使用のための、請求項1から20のいずれか一項に記載の抗体または請求項27に記載の無菌薬学的組成物を含む、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】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

本明細書に記載のそれぞれの特徴もしくは実施形態、または組み合わせは、非限定的であり、本発明の態様のいずれかの実例であり、したがって、本明細書に記載される他の特徴もしくは実施形態、または組み合わせと組み合わせができることを意図することを理解される。例えば、「一実施形態」、「いくつかの実施形態」、「ある特定の実施形態」、「さらなる実施形態」、「具体的な例示的実施形態」、および／または「別の実施形態」等の言葉とともに特徴が説明される場合、これらの種類の実施形態のそれぞれは、全ての可能な組み合わせを列挙する必要なく、本明細書に記載の任意の他の特徴、または特徴の組み合わせと組み合わされることが意図される特徴の限定されない例である。そのような特徴または特徴の組み合わせは、本発明の態様のいずれにも適用される。範囲内に含まれる値の例が開示される場合、これらの例のいずれも、範囲の可能な端点として企図され、そのような端点の間のありとあらゆる数値が企図され、上の端点および下の端点のありとあらゆる組み合わせが想定される。

[本発明1001]

形質転換成長因子（TGF）1、TGF 2およびTGF 3に結合する抗体であつて、

(a)表1もしくは配列番号13、19および25に記載の重鎖CDR1アミノ酸配列、また

は1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(b) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号14、20および26に記載の重鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(c) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号15、21および27に記載の重鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

を含む、抗体。

[本発明1002]

形質転換成長因子(TGF)1、TGF2およびTGF3に結合する抗体であつて、

(a) 表1もしくは配列番号13、19および25に記載の重鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(b) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号14、20および26に記載の重鎖CDR2アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(c) (a)と同じ重鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号15、21および27に記載の重鎖CDR3アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

を含む、抗体。

[本発明1003]

形質転換成長因子(TGF)1、TGF2およびTGF3に結合する抗体であつて、

(a) 表1もしくは配列番号13、19および25に記載の重鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(b) 独立して選択される、表1もしくは配列番号14、20および26に記載の重鎖CDR2アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(c) 独立して選択される、表1もしくは配列番号15、21および27に記載の重鎖CDR3アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

[本発明1004]

前記重鎖CDR1、CDR2またはCDR3アミノ酸配列の少なくとも2つが、表1または配列番号13～15、19～21および25～27に記載されている、本発明1001から1003のいずれかの抗体。

[本発明1005]

前記重鎖CDR1、CDR2およびCDR3アミノ酸配列の3つが、表1または配列番号13～15、19～21および25～27に記載されている、本発明1001から1003のいずれかの抗体。

[本発明1006]

表1または配列番号2、6および10に記載の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1001から1005のいずれかの抗体。

[本発明1007]

表1または配列番号2、6および10に記載の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1001から1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

重鎖可変領域における3つ全てのHCDRであるHCDR1、HCDR2およびHCDR3の配列番号13～15、19～21および25～27に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む、本発明1001から1003のいずれかの抗体。

[本発明1009]

1つ以上の重鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列由来の1つまたは複数の対応するアミノ酸で置き換えられている、本発明1001から1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

表1または配列番号16～18、22～24および28～30に記載の軽鎖CDRアミノ酸配列のいずれか1つをさらに含む、本発明1001から1009のいずれかの抗体。

[本発明1011]

表1または配列番号16～18、22～24および28～30に記載の軽鎖CDRアミノ酸配列の少なくとも2つを含む、本発明1001から1010のいずれかの抗体。

[本発明1012]

表1または配列番号16～18、22～24および28～30に記載の軽鎖CDRアミノ酸配列の少なくとも3つを含む、本発明1001から1011のいずれかの抗体。

[本発明1013]

(a) 表1もしくは配列番号16、22および28に記載の軽鎖CDR1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(b) (a)と同じ軽鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号17、23および29に記載の軽鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(c) (a)と同じ軽鎖可変領域に由来する、表1もしくは配列番号18、24および30に記載の軽鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と

を含む、本発明1001から1009のいずれかの抗体。

[本発明1014]

(a) 表1もしくは配列番号16、22および28に記載の軽鎖CDR1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(b) 独立して選択される、表1もしくは配列番号17、23および29に記載の軽鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と、

(c) 独立して選択される、表1もしくは配列番号18、24および30に記載の軽鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されたその変異体と

を含む、本発明1001から1009のいずれかの抗体。

[本発明1015]

前記軽鎖CDR1、CDR2またはCDR3アミノ酸配列の少なくとも2つが、表1または配列番号16～18、22～24および28～30に記載されている、本発明1013または1014の抗体。

[本発明1016]

表1または配列番号4、8および12に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1010から1015のいずれかの抗体。

[本発明1017]

表1または配列番号4、8および12に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1016の抗体。

[本発明1018]

表1または配列番号4、8および12に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1016の抗体。

[本発明1019]

表1または配列番号4、8および12に記載の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、本発明1018の抗体。

[本発明1020]

軽鎖可変領域の3つ全てのLCDRであるLCDR1、LCDR2およびLCDR3の配列番号16～18、22～24および28～30に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む、本発明1013から1015のいずれかの抗体。

[本発明1021]

(i) 軽鎖可変領域の3つ全ての L C D R である L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 の配列番号 16~18、22~24 および 28~30 に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも 70% 同一であるアミノ酸配列、ならびに (i i) 重鎖可変領域の3つ全ての H C D R である H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 の配列番号 13~15、19~21 および 25~27 に記載のアミノ酸配列にわたり少なくとも 70% 同一であるアミノ酸配列を含む、本発明 1013 から 1015 のいずれかの抗体。

[本発明 1022]

軽鎖可変領域および / または重鎖可変領域を含む、形質転換成長因子 (T G F) 1 、 T G F 2 および T G F 3 に結合する抗体であって、

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号 16、22 および 28 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 17、23 および 29 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 2、ならびに / または配列番号 18、24 および 30 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含み；かつ / あるいは

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号 13、19 および 25 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 14、20 および 26 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 2、ならびに / または配列番号 15、21 および 27 もしくはそれと少なくとも 80% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、抗体。

[本発明 1023]

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号 16 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 17 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 18 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含み；かつ / または

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号 13 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 14 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 15 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、本発明 1022 の抗体。

[本発明 1024]

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号 22 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 23 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 24 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含み；かつ / または

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号 19 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 20 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 21 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、本発明 1022 の抗体。

[本発明 1025]

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号 28 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 29 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 30 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含み；かつ / または

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号 25 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 1、配列番号 26 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 2、および配列番号 27 もしくはそれと少なくとも 90% 同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、本発明 1022 の抗体。

[本発明 1026]

重鎖定常領域をさらに含み、前記重鎖定常領域が、改変もしくは非改変の I g G 、 I g M 、 I g A 、 I g D 、 I g E 、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、本発明 1001 から 1025 のいずれかの抗体。

[本発明1027]

1つ以上の軽鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列由来の1つまたは複数の対応するアミノ酸で置き換えられている、本発明1013から1026のいずれかの抗体。

[本発明1028]

XPA . 42 . 089、XPA . 42 . 068およびXPA . 42 . 681から選択される、本発明1001から1003、1013から1014、または1022のいずれかの抗体。

[本発明1029]

前記軽鎖可変領域に結合したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、本発明1013から1028のいずれかの抗体。

[本発明1030]

前記軽鎖定常領域が、改変もしくは非改変のラムダ軽鎖定常領域、カッパ軽鎖定常領域、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、本発明1029の抗体。

[本発明1031]

10^{-6} M以下の親和性KdでTGF 1、TGF 2およびTGF 3に結合する、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1032]

TGF 3に対してよりも高い親和性でTGF 1およびTGF 2に結合する、本発明1001から1031のいずれかの抗体。

[本発明1033]

TGF 3よりも高い程度までTGF 1およびTGF 2の活性を中和する、本発明1001から1032のいずれかの抗体。

[本発明1034]

本発明1001から1033のいずれかの重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離核酸分子。

[本発明1035]

発現制御配列に作用可能に結合した本発明1034の核酸分子を含む、発現ベクター。

[本発明1036]

本発明1035のベクターまたは本発明1034の核酸分子を含む、宿主細胞。

[本発明1037]

重鎖および軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含み、重鎖および軽鎖核酸が、別々の核酸で発現されるか、または同じ核酸上で発現される、本発明1036の宿主細胞。

[本発明1038]

本発明1036または1037の宿主細胞を使用して抗体を生成する方法であって、好適な条件下で本発明1036または1037の宿主細胞を培養する工程と、前記抗体を回収する工程とを含む、方法。

[本発明1039]

本発明1038の方法により生成される、抗体。

[本発明1040]

本発明1001～1033および1039のいずれかの抗体ならびに薬学的に許容される担体を含む、無菌薬学的組成物。

[本発明1041]

TGF 発現に関連した疾患、状態または障害を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療上効果的な量の本発明1001から1033のいずれかの抗体または本発明1040の薬学的組成物を投与するステップを含む方法。

[本発明1042]

前記疾患、状態または障害が、癌、眼の疾患、状態または障害、眼線維症または目の線維症、肺線維症、特発性肺線維症、細気管支周囲線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、末梢気道疾患(例えば閉塞性細気管支炎)、肺気腫、成人または急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)；病原菌または毒物に起因する肺線維症；腎臓線維症、全ての病因の糸球体腎炎(GN)、メサンギウム増殖性GN、免疫性G

N、および半月体形成性G N、糸球体硬化症、尿細管間質損傷、腎間質線維症、腎線維症および腎間質線維症の全ての原因、薬物暴露の合併症からもたらされる腎線維症、移植レシピエントのシクロスボリン処置、H I V関連ネフロパシー、移植ネクロパシー、糖尿病性腎臓疾患（糖尿病性ネフロパシー）、腎性全身性線維症、糖尿病、特発性後腹膜線維症、強皮症、肝線維症、過度の瘢痕および進行性硬化に関連した肝疾患、肝硬変、胆管の障害、感染症に起因する肝機能異常、線維囊胞症、心血管疾患、鬱血性心不全、拡張型心筋症；心筋炎；血管狭窄心線維症（梗塞後心線維症）、心筋梗塞後、左心室肥大、静脈閉塞症、再狭窄、血管形成後の再狭窄、動脈移植不全、アテローム性動脈硬化、高血圧、高血圧性心疾患、心臓肥大、肥大型心筋症、心不全、大動脈疾患、全身性進行性硬化症、多発性筋炎、全身性紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、ファシスト、レイノー症候群、関節リウマチ、ペイロニー病、全身性硬化症、脊髄損傷後、骨粗しょう症、カムラチ・エンゲルマン病、クローン病、瘢痕、マルファン症候群、早発閉経、アルツハイマー病およびパーキンソン病、外科的切開または機械的外傷に起因する線維症、眼科手術に関連した線維症；ならびに、外傷または外科的創傷からもたらされる創傷治癒中に生じる真皮における過度または肥大性の瘢痕またはケロイド形成からなる群から選択される、本発明1041の方法。

[本発明1043]

前記疾患、状態または障害が、線維増殖性障害、目の線維症、眼線維症、網膜機能不全、網膜機能不全に関連した線維症、滲出型または乾燥黄斑変性、増殖性硝子体網膜症、任意の病因の硝子体網膜症、緑内障の処置、網膜再付着術、水晶体摘出術、または任意の種類のドレナージ術などの眼科手術に関連した線維症、角膜および結膜における瘢痕、角膜内皮における線維症、アルカリ熱傷（例えば、角膜へのアルカリ熱傷）、白内障手術後の水晶体囊の線維症、斜視手術における外眼筋周囲組織における過度の瘢痕、前囊下白内障および後囊混濁、前眼部線維症、角膜実質の線維症（例えば角膜混濁に関連）、小柱網の線維症（例えば緑内障に関連）、後眼部線維症、線維血管性瘢痕（例えば、目の網膜血管または脈絡膜血管における）、網膜線維症、網膜上線維症、網膜グリオーシス、網膜下線維症（例えば、加齢黄斑変性に関連）、網膜手術および緑内障手術後に関連した線維症、ならびに糖尿病性網膜症における組織の収縮に関連した牽引性網膜剥離からなる群から選択される眼の疾患、状態または障害である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記疾患、状態または障害が、線維増殖性の眼疾患、状態もしくは障害、目の線維症、または眼線維症である、本発明1042の方法。

[本発明1045]

癌を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療上効果的な量の本発明1001から1033のいずれかの抗体または本発明1040の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1046]

前記抗体または組成物が、腫瘍内のナチュラルキラー（NK）細胞の数を増加させ、かつ／またはNK細胞の細胞溶解活性を改善する、本発明1045の方法。

[本発明1047]

前記抗体または組成物が、腫瘍内の調節性T細胞の数を減少させ、かつ／または調節性T細胞機能を阻害する、本発明1045の方法。

[本発明1048]

前記抗体または組成物が、腫瘍内の細胞傷害性T細胞（CTL）の数を増加させ、かつ／またはCTL機能を向上させる、本発明1045の方法。

[本発明1049]

前記抗体が、腫瘍内の骨髄由来サブレッサー細胞（M D S C）の数を減少させ、かつ／またはM D S C機能を阻害する、本発明1045の方法。

[本発明1050]

前記抗体が、腫瘍内の樹状細胞（D C）の数を減少させ、かつ／または樹状細胞の寛容性機能を阻害する、本発明1044の方法。

[本発明1051]

前記癌が、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝細胞癌、食道癌、直腸結腸癌、脾臓癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、胃癌、線維性癌、神経膠腫および黒色腫からなる群から選択される、本発明1045から1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

線維症を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療上効果的な量の本発明1001から1033のいずれかの抗体または本発明1040の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1053]

TGF 発現に関連した状態または障害の治療における使用のための、本発明1001から1033のいずれかの抗体または本発明1040の薬学的組成物を含む、組成物。