

【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】 平成 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】 特表 2005-512962(P2005-512962A)
 【公表日】 平成 17 年 5 月 12 日 (2005.5.12)
 【年通号数】 公開・登録公報 2005-018
 【出願番号】 特願 2003-528864(P2003-528864)
 【国際特許分類第 7 版】

C 0 7 K 16/26
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00
 // C 1 2 N 15/09

【F I】

C 0 7 K 16/26 Z N A
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】
 【提出日】 平成 16 年 6 月 3 日 (2004.6.3)
 【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】

設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法であって、該方法は、以下：

標的に対し特異性を有する抗体のパネルを提供する工程であって、該抗体のパネルは第一種由来の複数の抗体メンバーを含む、工程；

該抗体のパネルの第一メンバーの少なくとも一部の配列を決定する工程；

該パネルの該第一メンバーの配列を、標的種由来の抗体配列または抗体断片配列の参照ライブラリーと比較する工程であって、該標的種は該第一種とは異なっている、工程；

該パネルの該第一メンバーの配列と高い相同性を示し、かつ F R 3 領域を含む、少なくとも一つの配列を、該参照ライブラリーの第一メンバーから選択する工程；

該パネルの該第一メンバーから C D R 3 領域を得る工程；および

該パネルの該第一メンバー由来の該 C D R 3 領域を、該参照ライブラリーの該第一メンバー由来の該少なくとも一つの配列の該 F R 3 領域に隣接して組み入れることで、設計抗体または設計抗体断片を形成する工程、
 を包含する、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法であって、該方法は、以下：

前記パネルの前記第一メンバーの配列を、抗体配列または抗体断片配列の参照ライブラ

リーと比較する工程；

少なくとも F R 4 配列を、該参照ライブラリーの第二メンバーから選択する工程；および

該 F R 4 配列を、該設計抗体または設計抗体断片に、該パネルの該第一メンバー由来の前記 C D R 3 領域に隣接して組み入れる工程、
をさらに包含する、方法。

【請求項 3】

前記パネルのメンバー由来の C D R 1 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 2 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 4】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 3 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 5】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 3 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 6】

前記パネルの第二メンバー由来の C D R 1 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 7】

前記パネルの前記メンバーの一つ以上に由来する C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の少なくとも一つの配列の、該 C D R 2 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 2 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 8】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 7 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 9】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 7 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 10】

前記パネルの第二メンバー由来の C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 2 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 11】

前記パネルの前記メンバーの一つ以上に由来する C D R 1 領域および C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域のそれぞれがかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 2 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 12】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 11 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 3】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 1 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 4】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 1 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 5】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 1 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 6】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域、前記 C D R 2 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルのそれぞれ異なったメンバー由来である、請求項 1 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 7】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域、前記 C D R 2 領域および前記 C D R 1 領域のすべてが、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 1 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 8】

前記パネルの一つ以上のメンバー由来の C D R 1 領域および C D R 2 領域を、それぞれ前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含し、組み込まれた該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域のうち少なくとも一つが該パネルの第二メンバー由来である、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 1 9】

前記標的が P D G F である、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 2 0】

前記抗体断片が s c F v、F a b、F (a b ') 2、F d、二重特異性抗体、抗体軽鎖、および抗体重鎖からなる群から選択される、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 2 1】

前記標的種がヒトである、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 2 2】

前記参照ライブラリーがヒト再編成抗体配列を含む、請求項 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の方法に従って、複数の設計抗体または設計抗体断片を調製する工程を包含する、設計抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 2 4】

前記ライブラリーが、設計抗体または設計抗体断片の改変体をさらに含み、該設計抗体または設計抗体断片の改変体が、前記パネルの前記メンバーの前記配列、前記参照ライブラリーの前記第一メンバーの前記配列からなる群より選択される一つ以上の配列に由来する、V H / V L 境界および／またはベルニエ領域におけるアミノ酸の組み合わせを含む、請求項 2 3 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 25】

設計抗体または設計抗体断片を提示するファージミドライブラリーまたはファージライブラリーを生成する工程をさらに包含する、請求項 23 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 26】

前記ファージミドライブラリーまたは前記ファージライブラリーを前記標的に対する活性についてパニングし、該標的に優先的に結合するファージ粒子またはファージミド粒子を単離する工程をさらに包含する、請求項 23 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 27】

抗体または抗体断片を選ぶための方法であって、該方法は、以下：

請求項 1 に記載の方法に従って複数の設計抗体を調製する工程；

標的に対する複数の抗体の結合親和性を決定する工程；および

結合親和性に基づき、前記ライブラリーから抗体を選択する工程、を包含する、方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の抗体または抗体断片を選ぶための方法であって、該方法は、以下：

前記複数抗体の免疫原性を決定する工程；および

結合親和性および免疫原性に基づき、抗体を選択する工程、をさらに包含する、方法。

【請求項 29】

設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法であって、該方法は、以下：

標的に対する特異性を有する抗体のパネルを提供する工程であって、該抗体のパネルは、第一種由来の複数の抗体メンバーを含む、工程；

該標的に関して望ましい結合特性を有する該パネルの第一メンバーを選択する工程；

該抗体のパネルの複数メンバーの少なくとも一部の配列を決定し、該複数メンバーのコンセンサス配列を決定する工程；

該コンセンサス配列を標的種由来の抗体配列または抗体断片配列の参照ライブラリーと比較する工程であって、該標的種は、該第一種と異なっている、工程；

該参照ライブラリーの第一メンバーから、該コンセンサス配列と高度の相同性を示し、かつ、F R 3 領域を含む、少なくとも一つの配列を選択する工程；

該パネルの該第一メンバーから C D R 3 領域を得る工程；および

該パネルの該第一メンバー由来の該 C D R 3 領域を、該ライブラリーの該第一メンバー由来の該少なくとも一つの配列の該 F R 3 領域に隣接して組み入れ、設計抗体または設計抗体断片を形成する工程、を包含する、方法。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法であって、該方法は、以下：

前記コンセンサス配列を、抗体配列または抗体断片配列の参照ライブラリーと比較する工程；

該参照ライブラリーの第二メンバーから、少なくとも F R 4 配列を選択する工程；および

該 F R 4 配列を、前記設計抗体または設計抗体断片に、前記パネルの前記第一メンバー由来の前記 C D R 3 領域に隣接して組み入れる工程、をさらに包含する、方法。

【請求項 31】

前記パネルのメンバー由来の C D R 1 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 30 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法。

【請求項 3 2】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 3 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 3 3】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 1 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 3 1 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 3 4】

前記パネルの第二メンバー由来の C D R 1 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 2 9 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法。

【請求項 3 5】

前記パネルの前記メンバーの一つ以上に由来する C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 2 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法。

【請求項 3 6】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの異なったメンバー由来である、請求項 3 5 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 3 7】

前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列に組み込まれている前記 C D R 3 領域および前記 C D R 2 領域が、前記パネルの同じメンバー由来である、請求項 3 5 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 3 8】

前記パネルの第二メンバー由来の C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 2 領域がかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 2 9 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供するための方法。

【請求項 3 9】

前記パネルの前記メンバーの一つ以上由来の C D R 1 領域および C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域のそれぞれがかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 4 0】

前記パネルの一つ以上のメンバー由来の C D R 1 領域および C D R 2 領域を、前記ライブラリーの前記第一メンバー由来の前記少なくとも一つの配列の、該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域のそれぞれがかつて占めていた位置に、組み入れる工程をさらに包含し、組み込まれた該 C D R 1 領域および該 C D R 2 領域のうち少なくとも一つが該パネルの第二メンバー由来である、請求項 2 9 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 4 1】

前記標的が P D G F である、請求項 2 9 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 4 2】

前記抗体断片が s c F v、F a b、F (a b ') 2、F d、二重特異性抗体、抗体軽鎖、および抗体重鎖からなる群から選択される、請求項 2 9 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 4 3】

前記標的種がヒトである、請求項 29 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 44】

前記参照ライブラリーがヒト再編成抗体配列を含む、請求項 29 に記載の設計抗体または設計抗体断片を提供する方法。

【請求項 45】

請求項 29 に記載の方法に従って、複数の設計抗体または設計抗体断片を調製する工程を包含する、設計抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 46】

前記ライブラリーが、設計抗体または設計抗体断片の改変体をさらに含み、該設計抗体または設計抗体断片の改変体が、前記パネルの前記メンバーの前記配列、前記参照ライブラリーの前記第一メンバーの前記配列からなる群より選択された一つ以上の配列に由来する、VH/VL 境界および／またはベルニエ領域におけるアミノ酸の組み合わせを含む、請求項 45 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 47】

前記設計抗体または設計抗体断片を提示するファージミドライブラリーまたはファージライブラリーを生成する工程をさらに包含する、請求項 45 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 48】

前記ファージミドライブラリーまたは前記ファージライブラリーを前記標的に対する活性についてパニングし、該標的に優先的に結合するファージ粒子またはファージミド粒子を単離する工程をさらに包含する、請求項 45 に記載の抗体ライブラリーを提供する方法。

【請求項 49】

抗体または抗体断片を選ぶための方法であって、該方法は、以下：

請求項 29 に記載の方法に従って複数の設計抗体を調製する工程；

複数の抗体の結合親和性を決定する工程；および

結合親和性に基づき、抗体を選択する工程、

を包含する、方法。

【請求項 50】

請求項 49 に記載の抗体または抗体断片を選ぶための方法であって、該方法は、以下：

前記複数抗体の免疫原性を決定する工程；および

結合親和性および免疫原性に基づき、抗体を選択する工程、

をさらに包含する、方法。

【請求項 51】

抗体または抗体断片を選択するための設計抗体または設計抗体断片の参照ライブラリーであって、該ライブラリーは、設計抗体または設計抗体断片の改変体を含み、該改変体は、標的種に対してネイティブな抗体由来のフレームワーク領域であって、該フレームワーク領域が所定の標的に対する特異性を有する第一抗体のフレームワーク領域と高度の相同性を示す、フレームワーク領域、所定の標的に対する特異性を有する該第一抗体由来の CDR3 領域、該第一抗体または該標的種に対してネイティブな抗体のいずれかに由来の CDR1 領域および CDR2 領域の組み合わせ、ならびに VH/VL 境界および／またはベルニエ領域におけるアミノ酸の組み合わせであって、該アミノ酸の組み合わせが該標的種にネイティブな抗体に存在するアミノ酸および該第一抗体に存在するアミノ酸に相当する、アミノ酸の組み合わせを有する、ライブラリー。

【請求項 52】

一つ以上のヒト抗体配列由来のフレームワーク領域、および少なくとも片方は非ヒトである 2 つの異なる起源由来の CDR 領域を含む、ヒト化複合抗体またはヒト化複合抗体の機能断片。

【請求項 53】

生殖細胞系ヒト抗体配列および再編成ヒト抗体配列の双方の由来であるフレームワーク領

域、および少なくとも片方は非ヒトである2つの異なる起源由来のCDR領域を含む、ヒト化複合抗体またはヒト化複合抗体の機能断片。

【請求項54】

一つ以上のヒト抗体配列由来のフレームワーク領域、非ヒトCDR3、ならびに非ヒト抗体配列のコンセンサス由来であるCDR1またはCDR2のうち少なくとも一つを含む、ヒト化複合抗体またはヒト化複合抗体の機能断片。

【請求項55】

ヒト化複合抗体またはヒト化複合抗体の機能断片を提供する方法であって、一つ以上のヒト抗体配列由来のフレームワーク領域を、少なくとも片方は非ヒトである2つの異なる起源由来のCDR領域と合わせる工程を包含し、該フレームワーク領域が、以下：

(i) 標的に結合する非ヒト抗体のパネルからの複数メンバーについて、抗体コンセンサス配列を確立する工程；

(ii) 該非ヒト抗体のパネルの個々のメンバー由来のCDR3を、該コンセンサス配列のCDR3の代わりに置き換え、複合配列を形成する工程；および

(iii) 該複合配列をヒト抗体配列データベースと比較し、そして、該複合配列との相同性に基づき、少なくとも一つのヒト抗体配列を選択する工程、
によって選択されるヒト抗体配列由来である、方法。

【請求項56】

ヒト化複合抗体またはヒト化複合抗体の機能断片を提供する方法であって、2つの異なるヒト抗体配列由来のフレームワーク領域を少なくとも片方は非ヒトである2つの異なる起源由来のCDR領域と合わせる工程を包含し、該フレームワーク領域が、以下：

(i) 標的に結合する非ヒト抗体のパネルからの複数のメンバーについて、抗体コンセンサス配列を確立する工程；

(ii) 該非ヒト抗体のパネルの個々のメンバー由来のCDR3を、該コンセンサス配列のCDR3の代わりに置き換え、複合配列を形成する工程；

(iii) 該複合配列の第一部分をヒト生殖細胞系抗体配列データベースと比較し、そして、該複合配列の該第一部分との相同性に基づき、少なくとも一つのヒト抗体配列を選択する工程；および

(iv) 該複合配列の第二部分をヒト再編成抗体配列データベースと比較し、そして、該複合配列の該第二部分との相同性に基づき、少なくとも一つのヒト抗体配列を選択する工程、

によって選択される2つのヒト抗体配列由来である、方法。

【請求項57】

標的配列に結合する非ヒト抗体のパネルの個々のメンバー由来のCDR3を含む設計複合抗体配列であって、該設計抗体配列の残余が、該非ヒト抗体のパネルからの複数メンバーの抗体コンセンサス配列由来である、設計複合抗体配列。

【請求項58】

非ヒトドナー抗体由来のCDR領域をヒトアクセプタ抗体由来のフレームワーク領域に組み入れる工程を包含する、ヒト化抗体を作製する方法であって、該ヒトアクセプタ抗体配列を、以下：

(i) 標的に結合する非ヒト抗体のパネルからの複数のメンバーについて、抗体コンセンサス配列を確立する工程；

(ii) 該非ヒト抗体のパネルの個々のメンバー由来のCDR3を、該コンセンサス配列のCDR3の代わりに置き換え、複合配列を形成する工程；および、

(iii) 該複合配列をヒト抗体配列データベースと比較し、そして、該複合配列との相同性に基づき、少なくとも一つのヒトアクセプタ抗体配列を選択する工程、
によって選択する工程を包含する、方法。

【請求項59】

抗体C1のCDR1、CDR2およびCDR3からなる群より選択されるCDR由来の少なくとも一つのCDRを含む抗体軽鎖。

【請求項 6 0】

抗体 C 1 の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 からなる群より選択される C D R 由来の少なくとも一つの C D R を含む抗体重鎖。

【請求項 6 1】

有効量の抗 P D G F 抗体を含む、腫瘍を処置するための薬学的組成物。

【請求項 6 2】

前記腫瘍が、神経芽腫、感覚上皮腫、髄膜腫、ユーイング肉腫、星状細胞腫、神経膠芽細胞腫、カポージ肉腫、中皮腫および中皮腫細胞株、絨毛上皮腫、膀胱癌、胃癌、骨肉腫、食道癌、線維肉腫、原発性ヒト肺癌における悪性上皮細胞、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、傍神経節腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、N O S 肉腫、滑膜肉腫、軟骨肉腫、および子宮間質肉腫、乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性線維組織球腫、平滑筋細胞腫瘍、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 6 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 3】

前記抗 P D G F 抗体が抗 P D G F B B 抗体である、請求項 6 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 4】

前記抗 P D G F 抗体が化学治療薬剤との組み合わせ治療で使用される、請求項 6 1 に記載の薬学的組成物。