

【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21年1月8日(2009.1.8)

【公表番号】特表2008-520586(P2008-520586A)

【公表日】平成20年6月19日(2008.6.19)

【年通号数】公開・登録公報2008-024

【出願番号】特願2007-541495(P2007-541495)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 4 0 B 40/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 P 21/08 Z C C

C 4 0 B 40/10

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 39/395 W

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月13日(2008.11.13)

【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】

以下の段階を含む、標的抗原に対する参照抗体の結合特異性を保持する抗体を設計する方法：

(a) 参照抗体由来の可変領域を得る段階；

(b) 交換カセットが3個未満のフレームワーク領域を有することを条件として、参照抗体の可変領域のV遺伝子セグメントの少なくとも一つの交換カセットを、ヒトV遺伝子セグメント由来の対応する交換カセットのライブラリに置き換えて、それによってハイブリッドV領域のライブラリを生成する段階；

(c) (b) のハイブリッドV領域のライブラリを相補的V領域と対を形成させる段階；および

(d) 標的抗原に対して結合親和性を有する少なくとも一つの交換カセットを有するハイブリッドV領域を含む抗体を選択する段階。

【請求項2】

以下の段階をさらに含む、請求項1記載の方法：

(e) 参照抗体のV領域の第二の交換カセットを、ヒトV遺伝子セグメント由来の対応する交換カセットのライブラリと置き換えて、ハイブリッドV領域の第二のハイブリッドライブラリを作製する段階；

(f) ハイブリッドV領域の第二のライブラリを相補的V領域と対を形成させる段階；

(g) 標的抗原に対して結合親和性を有する、第二のハイブリッドV領域を含む抗体を選択する段階；および

(h) (d) の設計された抗体のヒト交換カセットを(g)の抗体の第二のヒト交換カセッ

トと組み合わせて、少なくとも二つのヒト交換カセットを含むハイブリッドV領域を有し、参照抗体の結合特異性を有する抗体を得る段階。

【請求項 3】

ハイブリッドV領域のCDR3-FR4をCDR3-FR4領域のライブラリに置き換える段階、可変領域を相補的可変領域と対を形成させる段階、および標的抗原に対する結合特異性を保持する抗体を選択する段階をさらに含む、請求項2記載の方法。

【請求項 4】

ハイブリッドV領域のFR4をFR4配列のライブラリに置き換える段階をさらに含む、請求項2記載の方法。

【請求項 5】

(b) もしくは (e) の交換カセットのCDRの少なくとも一つが部分的CDR配列であるか、または (b) もしくは (e) の交換カセットのFRの少なくとも一つが部分的FR配列である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

(c) もしくは (f) の相補的V領域が天然に存在するVセグメントを有するか、または生殖系列Vセグメントを有するか、またはハイブリッドV領域であるか、または、異なるハイブリッドV領域を含むライブラリのメンバーであるハイブリッドV領域である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

交換カセットが、FR1-CDR1、FR1-CDR1-FR2、FR2-CDR2-FR3、およびCDR2-FR3からなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

以下の段階を含む、標的抗原に対する参照抗体の結合特異性を保持する抗体を設計する方法：

- (a) 望ましい結合特異性を有する参照抗体の可変領域を得る段階；
- (b) 参照抗体の可変領域のFR1-CDR1-FR2を、ヒトFR1-CDR1-FR2領域のライブラリに置き換えて、ハイブリッド可変領域のライブラリを作製し、ハイブリッド可変領域を相補的可変領域と対を形成させ、標的抗原に対する検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階；
- (c) 参照抗体の可変領域のFR2-CDR2-FR3を、ヒトFR2-CDR2-FR3領域のライブラリに置き換えて、ハイブリッド可変領域のライブラリを作製し、ハイブリッド可変領域を相補的可変領域と対を形成させ、標的抗原に対する検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階；
- (d) (b) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のFR1-CDR1-FR2を、(c) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のFR2-CDR2-FR3と組み合わせて、参照抗体の結合特異性を有し、ヒト可変領域Vセグメントを有する抗体を得る段階。

【請求項 9】

(b) および (c) が連続的に行われる、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

(b) もしくは (c) の相補的可変領域が天然に存在するVセグメントを含むか、またはハイブリッドV領域であるか、または生殖系列Vセグメントであるか、またはハイブリッドV領域のライブラリのメンバーである、請求項8または9記載の方法。

【請求項 11】

参照抗体の可変領域が重鎖可変領域である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

参照抗体の可変領域が軽鎖可変領域である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

FR1-CDR1-FR2をFR2-CDR2-FR3と組み合わせる段階が、FR2領域を相同的な領域において組み合わせる段階を含む、請求項8または9記載の方法。

【請求項 14】

FR1-CDR1-FR2をFR2-CDR2-FR3と組み合わせる段階が、FR1-CDR1-FR2からのFR2を、FR2-CDR2-FR3からのFR2に置き換える段階、またはFR2-CDR2-FR3からのFR2を、FR1-CDR1-FR2からのFR2に置き換える段階を含む、請求項8または9記載の方法。

【請求項 15】

ハイブリッド可変領域のCDR3-FR4をヒトCDR3-FR4領域のライブラリに置き換える段階、可変領域を相補的可変領域と対を形成させる段階、および標的抗原に結合する抗体を選択する段階をさらに含む、請求項8または9記載の方法。

【請求項 16】

ヒトCDR3-FR4領域のライブラリのCDR3領域が部分的CDR3領域である、請求項15記載の方法。

【請求項 17】

以下の段階をさらに含む、請求項8または9記載の方法：

(e) (d) のヒトVセグメントを含む可変領域のFR3-CDR3-FR4をFR3-CDR3-FR4領域のライブラリに置き換え、可変領域を相補的可変領域と対を形成させ、標的抗原に対する検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階；および

(f) (e) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のFR3-CDR3-FR4を、(d) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のFR2-CDR2-FR3と組み合わせて、参照抗体の結合特異性を有し、ヒト可変領域Vセグメントを有する抗体を得る段階。

【請求項 18】

ヒト交換カセットの一つまたは複数が生殖系列である、請求項8または9記載の方法。

【請求項 19】

以下の段階を含む、標的抗原に対する参照抗体の結合特異性を保持する抗体を設計する方法：

(a) 望ましい結合特異性を有する参照抗体の可変領域を得る段階；

(b) 参照抗体の可変領域のFR1-CDR1-FR2を、ヒトFR1-CDR1-FR2領域のライブラリに置き換えて、ハイブリッド可変領域のライブラリを作製し、ハイブリッド可変領域を相補的可変領域と対を形成させ、標的抗原に対する検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階；

(c) 参照抗体の可変領域のCDR2-FR3を、ヒトCDR2-FR3領域のライブラリに置き換えて、ハイブリッド可変領域のライブラリを作製する段階であって、参照抗体のCDR2-FR3のCDR2が部分的CDR2であり、ヒトCDR2-FR3配列のライブラリが対応する部分的CDR2-FR3配列を含む、段階、

ハイブリッド可変領域を相補的可変領域と対を形成させる段階、および

標的抗原に対して検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階；ならびに

(d) (b) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のFR1-CDR1-FR2を、(c) において選択された抗体のハイブリッド可変領域のCDR2-FR3と組み合わせて、参照抗体の結合特異性を有し、ヒト可変領域Vセグメントを有する抗体を得る段階。

【請求項 20】

参照抗体のCDR3-FR4をヒトCDR3-FR4領域のライブラリに置き換える段階、可変領域を相補的可変領域と対を形成させる段階、および標的抗原に結合する抗体を選択する段階をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

ヒトCDR3-FR4領域のライブラリのCDR3領域が部分的CDR3領域である、請求項20記載の方法。

【請求項 22】

以下の段階をさらに含む、請求項19記載の方法：

(e) 参照抗体の可変領域のFR4をFR4領域のライブラリに置き換える段階、可変領域を相補的可変領域と対を形成させる段階、および標的抗原に対して検出可能な親和性を有する抗体を選択する段階。

【請求項 23】

ヒト交換カセットの一つまたは複数が生殖系列である、請求項19記載の方法。

【請求項24】

抗体がFv断片、Fab、Fab'、F(ab')₂、またはscFvである、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項25】

抗体が発現されて宿主細胞から可溶型で分泌され、抗原に結合する、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項26】

抗体が細胞、孢子、またはウイルスの表面上に提示される、請求項1~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

参照抗体の結合特異性を有する、設計された抗体であって、
それぞれの交換カセットが3個未満のフレームワーク領域を有することを条件として、
一つのヒト抗体遺伝子由来のヒト交換カセット、および異なるヒト抗体遺伝子由来の第二の交換カセットを有するV遺伝子セグメントを含む、可変ドメイン；ならびに
参照抗体由来のCDR配列またはCDR配列の一部
を含む、抗体。

【請求項28】

第一および第二の交換カセットがヒト生殖系列配列である、請求項27記載の抗体。

【請求項29】

CDR配列またはCDR配列の一部が、CDR3配列または部分的CDR3配列である、請求項27記載の抗体。

【請求項30】

ヒトFR4配列を含む、請求項29記載の抗体。

【請求項31】

部分的CDR3配列が、参照抗体由来のMEBSDまたは参照抗体由来のCDR3のDセグメント配列である、請求項29記載の抗体。

【請求項32】

CDR3が非ヒトCDR3である、請求項29記載の抗体。

【請求項33】

V領域の多様性を有するメンバーを含む、ハイブリッドV領域のライブラリであって、交換カセットが3個未満のフレームワーク領域を有することを条件として、メンバーが少なくとも参照抗体由来のCDRのMEBSDおよび抗体レパートリー由来の少なくとも一つの交換カセットを有する、ライブラリ。

【請求項34】

交換カセットが、FR1-CDR1、FR1-CDR1-FR2、FR2-CDR2-FR3、およびCDR2-FR3からなる群より選択される、請求項33記載のライブラリ。

【請求項35】

交換カセットのCDRの少なくとも一つが部分的CDRである、請求項33記載のライブラリ。

【請求項36】

ライブラリのメンバーがヒトレパートリー由来の少なくとも二つの交換カセットを有する、請求項33記載のライブラリ。

【請求項37】

交換カセットがヒト生殖系列配列である、請求項33記載のライブラリ。

【請求項38】

MEBSDが参照抗体のCDR3由来のものである、請求項33記載のライブラリ。

【請求項39】

ライブラリのメンバーが参照抗体由来のCDR3を有する、請求項38記載のライブラリ。

【請求項40】

メンバーが参照抗体由来のCDR3およびヒトFR4を有する、請求項39記載のライブラリ。

【請求項 41】

メンバーが、Dセグメントが参照抗体由来であるCDR3を有する、請求項39記載のライブラリ。