

【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28年3月3日 (2016.3.3)

【公表番号】特表2015-509091 (P2015-509091A)

【公表日】平成27年3月26日 (2015.3.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-020

【出願番号】特願2014-551426 (P2014-551426)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 4 0 B 40/08 (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)

C 4 0 B 50/06 (2006.01)

C 4 0 B 40/10 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 4 0 B 40/08

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

C 4 0 B 50/06

C 4 0 B 40/10

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 43/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月8日 (2016.1.8)

【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】

極めて長いCDR3を含むヒト化抗体またはその結合断片であって、
該極めて長いCDR3が $X^1X^2X^3X^4X^5$ モチーフを含み、
式中、 X^1 はスレオニン (T)、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、またはバリン (V) であり、 X^2 はセリン (S)、スレオニン (T)、プロリン (P)、イソロイシン (I)、アラニン (A)、バリン (V)、またはアスパラギン (N) であり、 X^3 はバリン (V)、アラニン (A)、スレオニン (T)、またはアスパラギン酸 (D) であり、 X^4 はヒスチジン (H)、スレオニン (T)、アルギニン (R)、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、またはロイシン (L) であり、かつ X^5 はグルタミン (Q) である、ヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 2】

$X^1X^2X^3X^4X^5$ モチーフが、
TTVHQ (SEQ ID NO: 153), TSVHQ (SEQ ID NO: 154), SSVTQ
(SEQ ID NO: 155), STVHQ (SEQ ID NO: 156), ATVRQ (SEQ ID NO: 157), TTVYQ
(SEQ ID NO: 158), SPVHQ (SEQ ID NO: 159), ATVYQ (SEQ ID NO: 160), TAVYQ
(SEQ ID NO: 161), TNVHQ (SEQ ID NO: 162), ATVHQ (SEQ ID NO: 163), STVYQ
(SEQ ID NO: 164), TIVHQ (SEQ ID NO: 165), AIVYQ (SEQ ID NO: 166), TTVFQ
(SEQ ID NO: 167), AAVFQ (SEQ ID NO: 168), GTVHQ (SEQ ID NO: 169), ASVHQ
(SEQ ID NO: 170), TAVFQ (SEQ ID NO: 171), ATVFQ (SEQ ID NO: 172), AAAHQ
(SEQ ID NO: 173), VVVYQ (SEQ ID NO: 174), GTVFQ (SEQ ID NO: 175), TAVHQ
(SEQ ID NO: 176), ITVHQ (SEQ ID NO: 177), ITAHQ (SEQ ID NO: 178), VTVHQ
(SEQ ID NO: 179); AAVHQ (SEQ ID NO: 180), GTVYQ (SEQ ID NO: 181), TTVLQ
(SEQ ID NO: 182), TTTHQ (SEQ ID NO: 183), または TTDYQ (SEQ ID NO: 184)

である、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 3】

極めて長いCDR3が、35アミノ酸長以上、40アミノ酸長以上、45アミノ酸長以上、50アミノ酸長以上、55アミノ酸長以上、または60アミノ酸長以上である、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 4】

極めて長いCDR3が、3個以上のシステイン残基、4個以上のシステイン残基、5個以上のシステイン残基、6個以上のシステイン残基、7個以上のシステイン残基、8個以上のシステイン残基、9個以上のシステイン残基、10個以上のシステイン残基、11個以上のシステイン残基、または12個以上のシステイン残基を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 5】

システインモチーフを含み、該システインモチーフが

CX₁₀CX₅CX₅CXCX₇C (SEQ ID NO: 41),
CX₁₀CX₆CX₅CXCX₁₅C (SEQ ID NO: 42), CX₁₁CXCX₅C (SEQ ID NO: 43),
CX₁₁CX₅CX₅CXCX₇C (SEQ ID NO: 44), CX₁₀CX₆CX₅CXCX₁₃C (SEQ ID NO: 45),
CX₁₀CX₅CXCX₄CX₈C (SEQ ID NO: 46), CX₁₀CX₆CX₆CXCX₇C (SEQ ID NO: 47),
CX₁₀CX₄CX₇CXCX₈C (SEQ ID NO: 48), CX₁₀CX₄CX₇CXCX₇C (SEQ ID NO: 49),
CX₁₃CX₈CX₈C (SEQ ID NO: 50), CX₁₀CX₆CX₅CXCX₇C (SEQ ID NO: 51),
CX₁₀CX₅CX₅C (SEQ ID NO: 52), CX₁₀CX₅CX₆CXCX₇C (SEQ ID NO: 53),
CX₁₀CX₆CX₅CX₇CX₉C (SEQ ID NO: 54), CX₉CX₇CX₅CXCX₇C (SEQ ID NO: 55),
CX₁₀CX₆CX₅CXCX₉C (SEQ ID NO: 56), CX₁₀CXCX₄CX₅CX₁₁C (SEQ ID NO: 57),
CX₇CX₃CX₆CX₅CXCX₅CX₁₀C (SEQ ID NO: 58), CX₁₀CXCX₄CX₅CXCX₂CX₃C (SEQ ID NO: 59),
CX₁₆CX₅CXC (SEQ ID NO: 60), CX₆CX₄CXCX₄CX₅C (SEQ ID NO: 61),
CX₁₁CX₄CX₅CX₆CX₃C (SEQ ID NO: 62), CX₈CX₂CX₆CX₅C (SEQ ID NO: 63),
CX₁₀CX₅CX₅CXCX₁₀C (SEQ ID NO: 64), CX₁₀CXCX₆CX₄CXC (SEQ ID NO: 65),
CX₁₀CX₅CX₅CXCX₂C (SEQ ID NO: 66), CX₁₄CX₂CX₃CXCXC (SEQ ID NO: 67),
CX₁₅CX₅CXC (SEQ ID NO: 68), CX₄CX₆CX₉CX₂CX₁₁C (SEQ ID NO: 69),
CX₆CX₄CX₅CX₅CX₁₂C (SEQ ID NO: 70), CX₇CX₃CXCX₄CX₅CX₉C (SEQ ID NO: 71),
CX₁₀CX₆CX₅C (SEQ ID NO: 72), CX₇CX₃CX₅CX₅CX₉C (SEQ ID NO: 73),
CX₇CX₅CXCX₂C (SEQ ID NO: 74), CX₁₀CXCX₆C (SEQ ID NO: 75),
CX₁₀CX₃CX₃CX₅CX₇CXCX₆C (SEQ ID NO: 76), CX₁₀CX₄CX₅CX₁₂CX₂C (SEQ ID NO: 77),
CX₁₂CX₄CX₅CXCX₉CX₃C (SEQ ID NO: 78), CX₁₂CX₄CX₅CX₁₂CX₂C (SEQ ID NO: 79),
CX₁₀CX₆CX₅CXCX₁₁C (SEQ ID NO: 80), CX₁₆CX₅CXCX₁₄C (SEQ ID NO: 81),
CX₁₀CX₅CXCX₈CX₆C (SEQ ID NO: 82), CX₁₂CX₄CX₅CX₈CX₂C (SEQ ID NO: 83),
CX₁₂CX₅CX₅CXCX₈C (SEQ ID NO: 84), CX₁₀CX₆CX₅CXCX₄CXCX₉C (SEQ ID NO: 85),
CX₁₁CX₄CX₅CX₈CX₂C (SEQ ID NO: 86), CX₁₀CX₆CX₅CX₈CX₂C (SEQ ID NO: 87),
CX₁₀CX₆CX₅CXCX₈C (SEQ ID NO: 88), CX₁₀CX₆CX₅CXCX₃CX₈CX₂C (SEQ ID NO: 89),
CX₁₀CX₆CX₅CX₃CX₈C (SEQ ID NO: 90), CX₁₀CX₆CX₅CXCX₂CX₆CX₅C (SEQ ID NO: 91),
CX₇CX₆CX₃CX₃CX₉C (SEQ ID NO: 92), CX₉CX₈CX₅CX₆CX₅C (SEQ ID NO: 93),
CX₁₀CX₂CX₂CX₇CXCX₁₁CX₅C (SEQ ID NO: 94),
CX₁₀CX₆CX₅CXCX₂CX₈CX₄C (SEQ ID NO: 95),

CCX₃CXCX₃CX₂CCXCX₅CX₉CX₅CXC

(SEQ ID NO: 96), CX₆CX₂CX₅CX₄CCXCX₄CX₆CXC (SEQ ID NO: 97),
CX₇CXCX₅CX₄CCX₄CX₆CXC (SEQ ID NO: 98), CX₉CX₃CXCX₂CXCCCX₆CX₄C
(SEQ ID NO: 99), CX₅CX₃CXCX₄CX₄CCX₁₀CX₂CC (SEQ ID NO: 100),
CX₅CXCX₁CXCX₃CCX₃CX₄CX₁₀C (SEQ ID NO: 101), CX₉CCX₃CX₄CCX₅CX₆C
(SEQ ID NO: 102), CCX₈CX₅CX₄CX₃CX₄CCXCX₁C (SEQ ID NO: 103),
CCX₆CCX₅CCX₄CX₄CX₁₂C (SEQ ID NO: 104), CX₆CX₂CX₃CCX₄CX₅CX₃CX₃C
(SEQ ID NO: 105), CX₃CX₅CX₆CX₄CCXCX₅CX₄CXC (SEQ ID NO: 106),
CX₄CX₄CCX₄CX₄CXCX₁₁CX₂CXC (SEQ ID NO: 107), CX₅CX₂CCX₅CX₄CCX₃CCX₇C
(SEQ ID NO: 108), CX₅CX₅CX₃CX₂CXCCX₄CX₇CXC (SEQ ID NO: 109),
CX₃CX₇CX₃CX₄CCXCX₂CX₅CX₂C (SEQ ID NO: 110), CX₉CX₃CXCX₄CCX₅CCX₆C
(SEQ ID NO: 111), CX₉CX₃CXCX₂CXCCX₆CX₃CX₃C (SEQ ID NO: 112),
CX₈CCXCX₃CCX₃CXCX₃CX₄C (SEQ ID NO: 113), CX₉CCX₄CX₂CXCCXCX₄CX₃C
(SEQ ID NO: 114), CX₁₀CXCX₃CX₂CXCCX₄CX₅CXC (SEQ ID NO: 115),
CX₉CXCX₃CX₂CXCCX₄CX₅CXC (SEQ ID NO: 116), CX₆CCXCX₅CX₄CCXCX₅CX₂C
(SEQ ID NO: 117), CX₆CCXCX₃CXCCX₃CX₄CC (SEQ ID NO: 118),
CX₆CCXCX₃CXCX₂CXCX₄CX₈C (SEQ ID NO: 119), CX₄CX₂CCX₃CXCX₄CCX₂CX₃C
(SEQ ID NO: 120), CX₃CX₅CX₃CCX₄CX₉C (SEQ ID NO: 121),
CCX₉CX₃CXCCX₃CX₅C (SEQ ID NO: 122), CX₉CX₂CX₃CX₄CCX₄CX₅C (SEQ ID NO:
123), CX₉CX₇CX₄CCXCX₇CX₃C (SEQ ID NO: 124), CX₉CX₃CCX₁₀CX₂CX₃C (SEQ
ID NO: 125), CX₃CX₅CX₅CX₄CCX₁₀CX₆C (SEQ ID NO: 126),
CX₉CX₅CX₄CCXCX₅CX₄C (SEQ ID NO: 127), CX₇CXCX₆CX₄CCX₁₀C (SEQ ID NO:
128), CX₈CX₂CX₄CCX₄CX₃CX₃C (SEQ ID NO: 129), CX₇CX₅CXCX₄CCX₇CX₄C (SEQ
ID NO: 130), CX₁₁CX₃CX₄CCX₈CX₂C (SEQ ID NO: 131),
CX₂CX₃CX₄CCX₄CX₅CX₁₅C (SEQ ID NO: 132), CX₉CX₅CX₄CCX₇C (SEQ ID NO:
133), CX₉CX₇CX₃CX₂CX₆C (SEQ ID NO: 134), CX₉CX₅CX₄CCX₁₄C (SEQ ID NO:
135), CX₉CX₅CX₄CCX₈C (SEQ ID NO: 136), CX₉CX₆CX₄CCXC (SEQ ID NO: 137),
CX₅CCX₇CX₄CX₁₂ (SEQ ID NO: 138), CX₁₀CX₃CX₄CCX₄C (SEQ ID NO: 139),
CX₉CX₄CCX₅CX₄C (SEQ ID NO: 140), CX₁₀CX₃CX₄CX₇CXC (SEQ ID NO: 141),
CX₇CX₇CX₂CX₂CX₃C (SEQ ID NO: 142), CX₉CX₄CX₄CCX₆C (SEQ ID NO: 143),
CX₇CXCX₃CXCX₆C (SEQ ID NO: 144), CX₇CXCX₄CXCX₄C (SEQ ID NO: 145),
CX₉CX₅CX₄C (SEQ ID NO: 146), CX₃CX₆CX₈C (SEQ ID NO: 147), CX₁₀CXCX₄C
(SEQ ID NO: 148), CX₁₀CCX₄C (SEQ ID NO: 149), CX₁₅C (SEQ ID NO: 150), CX₁₀C
(SEQ ID NO: 151), および CX₉C (SEQ ID NO: 152)

からなる群より選択される、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 6】

極めて長いCDR3が、

非ヒトVH配列もしくはその誘導体；

非ヒトDH配列もしくはその誘導体；および / または

JH配列もしくはその誘導体

を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 7】

極めて長いCDR3が非ウシ配列または非抗体配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 8】

非抗体配列が合成配列、サイトカイン配列、リンホカイン配列、ケモカイン配列、増殖因子配列、ホルモン配列、毒素配列、IL-8配列、IL-21配列、SDF-1()配列、ソマトスタチン配列、クロロトキシシン配列、Pro-TxII配列、またはジコノチド配列である、請求項7に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 9】

極めて長いCDR3が $(X^aX^b)_z$ モチーフを含み、
式中、 X^a は任意のアミノ酸残基であり、 X^b は、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、トリプトファン (W)、およびヒスチジン (H) からなる群より選択される芳香族アミノ酸であり、かつ z は1~4である、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 10】

$(X^aX^b)_z$ モチーフが、
CYTYNYEF (SEQ ID NO: 217), HYTYTYDF (SEQ ID NO: 218), HYTYTYEW
(SEQ ID NO: 219), KHRITYEW (SEQ ID NO: 220), NYIYKYSF (SEQ ID NO: 221),
PYIYTYQF (SEQ ID NO: 222), SFTYTYEW (SEQ ID NO: 223), SYIYIYQW (SEQ ID
NO: 224), SYNYTYSW (SEQ ID NO: 225), SYSYSYEF (SEQ ID NO: 226),
SYTYNYDF (SEQ ID NO: 227), SYTYNYEW (SEQ ID NO: 228), SYTYNYQF (SEQ ID
NO: 229), SYVWTHNF (SEQ ID NO: 230), TYKYVYEW (SEQ ID NO: 231),
TYTYTYEF (SEQ ID NO: 232), TYTYTYEW (SEQ ID NO: 233), VFTYTYEF (SEQ ID
NO: 234), AYTYEW (SEQ ID NO: 235), DYIYTY (SEQ ID NO: 236), IHSYEF (SEQ ID
NO: 237), SFTYEF (SEQ ID NO: 238), SHSYEF (SEQ ID NO: 239), THTYEF (SEQ ID
NO: 240), TWTYEF (SEQ ID NO: 241), TYNTEW (SEQ ID NO: 242), TYSYEF (SEQ
ID NO: 243), TYSYEH (SEQ ID NO: 244), TYTYDF (SEQ ID NO: 245), TYTYEF (SEQ
ID NO: 246), TYTYEW (SEQ ID NO: 247), AYEY (SEQ ID NO: 248), AYSF (SEQ ID
NO: 249), AYSY (SEQ ID NO: 250), CYSF (SEQ ID NO: 251), DYTEY (SEQ ID NO:
252), KYEH (SEQ ID NO: 253), KYEW (SEQ ID NO: 254), MYEF (SEQ ID NO: 255),
NWIY (SEQ ID NO: 256), NYDY (SEQ ID NO: 257), NYQW (SEQ ID NO: 258), NYSF
(SEQ ID NO: 259), PYEW (SEQ ID NO: 260), RYNW (SEQ ID NO: 261), RYTEY (SEQ
ID NO: 262), SYEF (SEQ ID NO: 263), SYEH (SEQ ID NO: 264), SYEW (SEQ ID NO:
265), SYKW (SEQ ID NO: 266), SYTY (SEQ ID NO: 267), TYDF (SEQ ID NO: 268),
TYEF (SEQ ID NO: 269), TYEW (SEQ ID NO: 270), TYQW (SEQ ID NO: 271), TYTY
(SEQ ID NO: 272), または VYEW (SEQ ID NO: 273)

である、請求項9に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 11】

極めて長いCDR3が、リンカーである付加的な配列を含む、請求項7に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 12】

極めて長いCDR3が反芻動物のCDR3である、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 13】

反芻動物がウシである、請求項12に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 4】

VH4ファミリーメンバー生殖系列配列であるヒト重鎖生殖系列配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 5】

VH4-34生殖系列配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 6】

SEQ ID NO: 461、462、463、464、465、466、467、468、または469に記載されるアミノ酸配列；およびSEQ ID NO: 470に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 7】

SEQ ID NO: 461、462、463、464、465、466、467、468、または469に記載されるアミノ酸配列；SEQ ID NO: 470に記載されるアミノ酸配列；およびSEQ ID NO: 461、462、463、464、465、466、467、468、または469とSEQ ID NO: 470との間に位置するペプチド配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 8】

軽鎖可変領域配列である軽鎖可変領域配列を含む、請求項1に記載のヒト化抗体またはその結合断片。

【請求項 1 9】

請求項1～18のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその結合断片をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 2 0】

請求項19に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 2 1】

請求項20に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 2 2】

請求項1～18のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその結合断片をコードする配列を含む複数のポリヌクレオチドを含む核酸ライブラリー。

【請求項 2 3】

請求項1～18のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその結合断片のライブラリー。

【請求項 2 4】

ヒト以外の極めて長いCDR3をコードする核酸配列を、ヒト可変領域フレームワーク (FR) 配列をコードする核酸配列と遺伝的に組み合わせる段階を含む、抗体可変領域をヒト化する方法であって、

該極めて長いCDR3が $X^1X^2X^3X^4X^5$ モチーフを含み、

式中、 X^1 はスレオニン (T)、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、またはバリン (V) であり、 X^2 はセリン (S)、スレオニン (T)、プロリン (P)、イソロイシン (I)、アラニン (A)、バリン (V)、またはアスパラギン (N) であり、 X^3 はバリン (V)、アラニン (A)、スレオニン (T)、またはアスパラギン酸 (D) であり、 X^4 はヒスチジン (H)、スレオニン (T)、アルギニン (R)、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、またはロイシン (L) であり、かつ X^5 はグルタミン (Q) である、方法。

【請求項 2 5】

以下の段階を含む、極めて長いCDR3を含むヒト化抗体のライブラリーを作製する方法であって、

該極めて長いCDR3が $X^1X^2X^3X^4X^5$ モチーフを含み、

式中、 X^1 はスレオニン (T)、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、またはバリン (V) であり、 X^2 はセリン (S)、スレオニン (T)、プロリン (P)、イソロイシン (I)、アラニン (A)、バリン (V)、またはアスパラギン (N) であり、 X^3 はバリン (V)、アラニン (A)、スレオニン (T)、またはアスパラギン酸 (D) であり、 X^4 はヒスチジン (H)、スレオニン (T)、アルギニン (R)、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、またはロイシン (L)

であり、かつ X^5 はグルタミン (Q) である、方法：

(a.) 極めて長いCDR3をコードする核酸配列を、ヒト可変領域フレームワーク (FR) 配列をコードする核酸配列と組み合わせて、極めて長いCDR3を含むヒト化抗体をコードする核酸を生成する段階；および

(b.) 極めて長いCDR3を含むヒト化抗体をコードする該核酸を発現させて、極めて長いCDR3を含むヒト化抗体のライブラリーを作製する段階。

【請求項 26】

以下の段階を含む、非抗体配列を含む極めて長いCDR3を含むヒト化抗体またはその結合断片のライブラリーを作製する方法であって、

該極めて長いCDR3が $X^1X^2X^3X^4X^5$ モチーフを含み、

式中、 X^1 はスレオニン (T)、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、またはバリン (V) であり、 X^2 はセリン (S)、スレオニン (T)、プロリン (P)、イソロイシン (I)、アラニン (A)、バリン (V)、またはアスパラギン (N) であり、 X^3 はバリン (V)、アラニン (A)、スレオニン (T)、またはアスパラギン酸 (D) であり、 X^4 はヒスチジン (H)、スレオニン (T)、アルギニン (R)、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、またはロイシン (L) であり、かつ X^5 はグルタミン (Q) である、方法：

(a.) 極めて長いCDR3をコードする核酸配列、ヒト可変領域フレームワーク (FR) 配列をコードする核酸配列、および非抗体配列をコードする核酸配列を組み合わせて、極めて長いCDR3および非抗体配列を含むヒト化抗体またはその結合断片をコードする核酸を生成する段階、ならびに

(b.) 極めて長いCDR3および非抗体配列を含むヒト化抗体またはその結合断片をコードする該核酸を発現させて、極めて長いCDR3および非抗体配列を含むヒト化抗体またはその結合断片のライブラリーを作製する段階。