

【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), TTHHQ (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

CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 41),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>15</sub>C (SEQ ID NO: 42), CX<sub>11</sub>CXCX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 43),  
CX<sub>11</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 44), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>13</sub>C (SEQ ID NO: 45),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 46), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>6</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 47),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>7</sub>CXCX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 48), CX<sub>10</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>7</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 49),  
CX<sub>13</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 50), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 51),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 52), CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>6</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 53),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 54), CX<sub>9</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 55),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 56), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>11</sub>C (SEQ ID NO: 57),  
CX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>5</sub>CX<sub>10</sub>C (SEQ ID NO: 58), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 59), CX<sub>16</sub>CX<sub>5</sub>CXC (SEQ ID NO: 60), CX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 61),  
CX<sub>11</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 62), CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 63),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>10</sub>C (SEQ ID NO: 64), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CXC (SEQ ID NO: 65),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 66), CX<sub>14</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>CXCXC (SEQ ID NO: 67),  
CX<sub>15</sub>CX<sub>5</sub>CXC (SEQ ID NO: 68), CX<sub>4</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>9</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>11</sub>C (SEQ ID NO: 69),  
CX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>12</sub>C (SEQ ID NO: 70), CX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 71), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 72), CX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 73),  
CX<sub>7</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 74), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 75),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>7</sub>CXCX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 76), CX<sub>10</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>12</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 77), CX<sub>12</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 78), CX<sub>12</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>12</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 79), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>11</sub>C (SEQ ID NO: 80), CX<sub>16</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>14</sub>C (SEQ ID NO: 81), CX<sub>10</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>8</sub>CX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 82), CX<sub>12</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 83),  
CX<sub>12</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 84), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>4</sub>CXCX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 85), CX<sub>11</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 86), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 87), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 88), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>3</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 89), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 90), CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>2</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 91), CX<sub>7</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 92), CX<sub>9</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 93), CX<sub>10</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>7</sub>CXCX<sub>11</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 94),  
CX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>2</sub>CX<sub>8</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 95),

CCX<sub>3</sub>CXCX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>CCXCX<sub>5</sub>CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CXC

(SEQ ID NO: 96), CX<sub>6</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>4</sub>CX<sub>6</sub>CXC (SEQ ID NO: 97), CX<sub>7</sub>CXCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCCX<sub>4</sub>CX<sub>6</sub>CXC (SEQ ID NO: 98), CX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>CXCX<sub>2</sub>CXCCCCX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 99), CX<sub>5</sub>CX<sub>3</sub>CXCX<sub>4</sub>CX<sub>10</sub>CX<sub>2</sub>CC (SEQ ID NO: 100), CX<sub>5</sub>CXCX<sub>1</sub>CXCX<sub>3</sub>CCX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>10</sub>C (SEQ ID NO: 101), CX<sub>9</sub>CCCX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCCX<sub>5</sub>CX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 102), CCX<sub>8</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>1</sub>C (SEQ ID NO: 103), CCX<sub>6</sub>CCX<sub>5</sub>CCCX<sub>4</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>12</sub>C (SEQ ID NO: 104), CX<sub>6</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>CCCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 105), CX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CXC (SEQ ID NO: 106), CX<sub>4</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>4</sub>CX<sub>4</sub>CXCX<sub>11</sub>CX<sub>2</sub>CXC (SEQ ID NO: 107), CX<sub>5</sub>CX<sub>2</sub>CCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>3</sub>CCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 108), CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>CXCCX<sub>4</sub>CX<sub>7</sub>CXC (SEQ ID NO: 109), CX<sub>3</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>2</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 110), CX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>CXCX<sub>4</sub>CCX<sub>5</sub>CCCX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 111), CX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>CXCX<sub>2</sub>CXCCX<sub>6</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 112), CX<sub>8</sub>CCXCX<sub>3</sub>CCX<sub>3</sub>CXCX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 113), CX<sub>9</sub>CCX<sub>4</sub>CX<sub>2</sub>CXCCX<sub>4</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 114), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>CXCCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CXC (SEQ ID NO: 115), CX<sub>9</sub>CXCX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>CXCCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CXC (SEQ ID NO: 116), CX<sub>6</sub>CCXCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>5</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 117), CX<sub>6</sub>CCXCX<sub>3</sub>CXCCX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CC (SEQ ID NO: 118), CX<sub>6</sub>CCXCX<sub>3</sub>CXCX<sub>2</sub>CXCCX<sub>4</sub>CX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 119), CX<sub>4</sub>CX<sub>2</sub>CCX<sub>3</sub>CXCX<sub>4</sub>CCX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 120), CX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>3</sub>CCCX<sub>4</sub>CX<sub>9</sub>C (SEQ ID NO: 121), CCX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>CXCCX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 122), CX<sub>9</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>C (SEQ ID NO: 123), CX<sub>9</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 124), CX<sub>9</sub>CX<sub>3</sub>CCCX<sub>10</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 125), CX<sub>3</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>10</sub>CX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 126), CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCXCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 127), CX<sub>7</sub>CXCX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CCCX<sub>10</sub>C (SEQ ID NO: 128), CX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>4</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 129), CX<sub>7</sub>CX<sub>5</sub>CXCX<sub>4</sub>CCX<sub>7</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 130), CX<sub>11</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCCX<sub>8</sub>CX<sub>2</sub>C (SEQ ID NO: 131), CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>4</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>15</sub>C (SEQ ID NO: 132), CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>7</sub>C (SEQ ID NO: 133), CX<sub>9</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 134), CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>14</sub>C (SEQ ID NO: 135), CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 136), CX<sub>9</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>4</sub>CCXC (SEQ ID NO: 137), CX<sub>5</sub>CCX<sub>7</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 138), CX<sub>10</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 139), CX<sub>9</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 140), CX<sub>10</sub>CX<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>7</sub>CXC (SEQ ID NO: 141), CX<sub>7</sub>CX<sub>7</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>C (SEQ ID NO: 142), CX<sub>9</sub>CX<sub>4</sub>CX<sub>4</sub>CCX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 143), CX<sub>7</sub>CXCX<sub>3</sub>CXCX<sub>6</sub>C (SEQ ID NO: 144), CX<sub>7</sub>CXCX<sub>4</sub>CXCX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 145), CX<sub>9</sub>CX<sub>5</sub>CX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 146), CX<sub>3</sub>CX<sub>6</sub>CX<sub>8</sub>C (SEQ ID NO: 147), CX<sub>10</sub>CXCX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 148), CX<sub>10</sub>CCX<sub>4</sub>C (SEQ ID NO: 149), CX<sub>15</sub>C (SEQ ID NO: 150), CX<sub>10</sub>C (SEQ ID NO: 151), および CX<sub>9</sub>C (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、ソマトステチン配列、クロロトキシン配列、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 $(X^a X^b)_z$ 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】

$(X^a X^b)_z$ モチーフが、CYTYNYEF (SEQ ID NO: 217), HYTYTYDF (SEQ ID NO: 218), HYTYTYEW (SEQ ID NO: 219), KHYTYYEW (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), TYNYEW (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), AYEF (SEQ ID NO: 248), AYSF (SEQ ID NO: 249), AYSY (SEQ ID NO: 250), CYSF (SEQ ID NO: 251), DTYT (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), RYTY (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 14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

請求項20に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 22】

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 23】

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 24】

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 25】

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 2 6】

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。