

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530092

(P2017-530092A)

(43) 公表日 平成29年10月12日(2017.10.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/18 (2006.01)	C07K 16/18 ZNA	4B064
C07K 14/52 (2006.01)	C07K 14/52	4C084
C07K 19/00 (2006.01)	C07K 19/00	4C085
A61K 39/395 (2006.01)	A61K 39/395 Y	4H045
A61K 51/10 (2006.01)	A61K 51/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-504375 (P2017-504375)	(71) 出願人	507147231 フィロゲン エスピーエー
(86) (22) 出願日	平成27年7月28日 (2015.7.28)		イタリア国 アイー53100 シエナ, ラ リツァ 7
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月10日 (2017.3.10)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/067314	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 国際公開番号	W02016/016269	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)	(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫
(31) 優先権主張番号	1413357.3	(74) 代理人	100169971 弁理士 菊田 尚子
(32) 優先日	平成26年7月28日 (2014.7.28)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 治療及び診断のための抗コラーゲン抗体

(57) 【要約】

本発明は、癌及び炎症性疾患を含む疾患の診断及び治療に関する。本発明は、コラーゲンに結合する抗体を提供し、その使用を含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

コラーゲンに結合する抗体分子であって、前記抗体分子がフレームワーク及び1組の相補性決定領域HCDR1、HCDR2及びHCDR3を含むVHドメイン並びにフレームワーク及び1組の相補性決定領域LCDR1、LCDR2及びLCDR3を含むVLドメインを含み、

HCDR3が配列番号5のアミノ酸配列又は3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号5のアミノ酸配列を有する抗体分子。

【請求項 2】

LCDR3が配列番号8のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号8のアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の抗体分子。

10

【請求項 3】

HCDR1が配列番号3のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号3のアミノ酸配列を有し、

HCDR2が配列番号4のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号4のアミノ酸配列を有し、

LCDR1が配列番号6のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号6のアミノ酸配列を有し、及び/又は

LCDR2が配列番号7のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号7のアミノ酸配列を有する請求項1又は2に記載の抗体分子。

【請求項 4】

VHドメインが配列番号1のアミノ酸配列を有し、及び/又はVLドメインが配列番号2のアミノ酸配列を有する、請求項3に記載の抗体分子。

20

【請求項 5】

コラーゲンに結合する抗体分子であって、前記抗体分子がフレームワーク及び1組の相補性決定領域HCDR1、HCDR2及びHCDR3を含むVHドメイン並びにフレームワーク及び1組の相補性決定領域LCDR1、LCDR2及びLCDR3を含むVLドメインを含み、

HCDR3が配列番号13のアミノ酸配列又は3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号13のアミノ酸配列を有する抗体分子。

【請求項 6】

LCDR3が配列番号16のアミノ酸配列又は3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号16のアミノ酸配列を有する、請求項5に記載の抗体分子。

30

【請求項 7】

HCDR1が配列番号11のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号11のアミノ酸配列を有し、

HCDR2が配列番号12のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号12のアミノ酸配列を有し、

LCDR1が配列番号14のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号14のアミノ酸配列を有し、及び/又は

LCDR2が配列番号15のアミノ酸配列若しくは3個以下のアミノ酸置換を有する配列番号15のアミノ酸配列を有する請求項5又は6に記載の抗体分子。

40

【請求項 8】

VHドメインが配列番号9のアミノ酸配列を有し、及び/又はVLドメインが配列番号10のアミノ酸配列を有する、請求項7に記載の抗体分子。

【請求項 9】

1本鎖Fv(scFv)であるか若しくはscFvを含むか、小免疫タンパク質(SIP)であるか、2特異性抗体であるか、又はIgG分子である、請求項1から8のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 10】

請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子及び殺生物分子、細胞傷害性分子又は放射性同位元素を含むコンジュゲート。

50

- 【請求項 1 1】
請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子及び抗炎症薬を含むコンジュゲート。
- 【請求項 1 2】
殺生物分子、細胞傷害性分子又は抗炎症薬がサイトカインである、請求項10又は11に記載のコンジュゲート。
- 【請求項 1 3】
抗体分子及び殺生物分子、細胞傷害性分子、抗炎症薬又はサイトカインを含む融合タンパク質である、請求項10から12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。
- 【請求項 1 4】
請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子及び検出可能な標識を含むコンジュゲート。 10
- 【請求項 1 5】
ヒト又は動物の体を療法により治療するための方法における使用のための請求項1から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。
- 【請求項 1 6】
患者における炎症性疾患を治療する方法における使用のための請求項1から9、又は11から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。
- 【請求項 1 7】
患者に請求項1から9、又は11から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを含む治療有効量の医薬品を投与することを含む、患者における炎症性疾患を治療する方法。 20
- 【請求項 1 8】
患者における血管形成を阻害する方法における使用のための請求項1から10又は12から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。
- 【請求項 1 9】
患者に請求項1から10又は12から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを含む治療有効量の医薬品を投与することを含む、患者における血管形成を阻害する方法。
- 【請求項 2 0】
患者における癌を治療する方法における使用のための請求項1から10又は12から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。 30
- 【請求項 2 1】
患者に請求項1から10又は12から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを含む治療有効量の医薬品を投与することを含む、患者における癌を治療する方法。
- 【請求項 2 2】
患者における自己免疫疾患を治療する方法における使用のための請求項1から9又は11から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。
- 【請求項 2 3】
患者に請求項1から9又は11から13のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを含む治療有効量の医薬品を投与することを含む、患者における自己免疫疾患を治療する方法。 40
- 【請求項 2 4】
患者における炎症性疾患の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 2 5】
患者に請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子を投与することを含み、前記抗体分子が分子にコンジュゲートされている、患者における炎症性疾患の部位に分子を送達する方法。
- 【請求項 2 6】
前記分子が、殺生物分子、細胞傷害性分子、放射性同位元素又は抗炎症薬である、請求 50

項24に記載の使用のための抗体分子又は請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

患者における血管形成の結果である新生血管の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 28】

患者に請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子を投与することを含み、前記抗体分子が分子にコンジュゲートされている、患者において、血管形成の結果である新生血管の部位に分子を送達する方法。

【請求項 29】

患者における癌の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子。

10

【請求項 30】

患者に請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子を投与することを含み、前記抗体分子が分子にコンジュゲートされている、患者における癌の部位に分子を送達する方法。

【請求項 31】

前記分子が、殺生物分子、細胞傷害性分子又は放射性同位元素である、請求項27又は29に記載の使用のための抗体分子又は請求項28又は30に記載の方法。

【請求項 32】

患者における自己免疫疾患の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子。

20

【請求項 33】

患者に請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体分子を投与することを含み、前記抗体分子が分子にコンジュゲートされている、患者における自己免疫疾患の部位に分子を送達する方法。

【請求項 34】

前記分子が抗炎症薬である、請求項32に記載の使用のための抗体分子又は請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

患者における炎症性疾患のイメージング、検出又は診断方法における使用のための請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

30

【請求項 36】

患者に請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを投与することを含む、患者における炎症性疾患のイメージング、検出又は診断方法。

【請求項 37】

患者における血管形成のイメージング、検出又は診断方法における使用のための請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

【請求項 38】

患者に請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを投与することを含む、患者における血管形成のイメージング、検出又は診断の方法。

【請求項 39】

患者における癌のイメージング、検出又は診断方法における使用のための請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

40

【請求項 40】

患者に請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを投与することを含む、患者における癌のイメージング、検出又は診断方法。

【請求項 41】

患者における自己免疫疾患のイメージング、検出又は診断方法における使用のための請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

【請求項 42】

患者に請求項1から9又は14のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲートを投与

50

することを含み、患者における自己免疫疾患のイメージング、検出又診断の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌及び炎症性疾患を含む疾患の診断及び治療に関する。本発明は、コラーゲンに結合する抗体を提供し、その使用を含む。

【背景技術】

【0002】

癌及び炎症性疾患などの重篤な障害を治療するために現在使用されている最もありふれた医薬品は、疾患の部位に選択的に蓄積しない(Bosslet等、58、1195～1201 *Cancer Res.* (1998))。例えば、静脈内に投与された薬物は、疾患の部位に選択的に蓄積するのではなく、体の様々な器官及び組織内に均等に分配される。

10

【0003】

従来薬理学的療法の欠点を解決するための1つのアプローチは、病理学的に関連するマーカーに特異的な結合分子によって疾患部位に生物活性剤を優先的に送達することを含む(Neri & Bicknell(2005)、5、436～446、*Nature Rev. Cancer*)。疾患組織への薬物の選択的標的化は最終的に作用部位での局所的濃度の増加を引き起こし、薬理学的な利益をもたらすために使用した生物活性剤(例えば、成長因子、酵素、ホルモン、抗炎症薬、細胞傷害性薬物、サイトカイン、放射性核種、光感受性物質)の望ましくない影響を正常な器官に与えないようにする。ほとんどの場合、これによって、送達した医薬品の治療指数の改善、すなわち、最小限の副作用で高い有効性がもたらされる。実際に、部位特異的治療法の良好な毒性プロファイルは、血管形成関連疾患の療法に新たな道を開く可能性があり、現在最適以下の用量で投与しているか、又は未修飾形態で適用したときの許容できない副作用のために今まで臨床適用が遅れている非常に強力な有望な薬剤の全身投与を可能にする。

20

【0004】

リガンドをベースにした薬理学的送達戦略は、疾患組織と健康な器官とを明確に区別することができる優れた品質の病理マーカーの同定に基本的に依存している。モノクローナル抗体及びそれらの断片は、薬理学的送達適用のための好ましい薬剤となっているが(Rybak等、2、22～40 *Chem. Med. Chem* (2007); Shrama等、5、147～159 *Nat. Rev. Drug Discovery* (2006))、球状タンパク質変異体(Binz及びPluckthun、23、1257～1268 *Nature Biotechnology* (2005))、ペプチド(Sergeeva等、58、1622～1654、*Adv. Drug. Deliv. Rev.* (2006))及びさらに小さな有機リガンド(Low等、41、120～129、*Acc. Chem. Res.* (2008))も次第に使用されている。

30

【0005】

癌治療の治療戦略として、血管形成の部位への生物活性薬剤の抗体をベースにした標的化送達が記載されている。炎症性疾患の場合、抗体をベースにした標的化送達はあまり研究されていない。本出願人は以前に、血管形成の2つのマーカー、フィブロネクチンのED-Aドメイン及びフィブロネクチンのED-Bドメインがコラーゲンで誘導した関節リウマチマウスモデルの関節炎の脚部において発現していることを示した。放射活性技術及び蛍光技術の両方を使用して、ED-Aに特異的なヒトモノクローナル抗体F8及びED-Bに特異的なヒトモノクローナル抗体L19が、静脈内投与後、インビボにおいて炎症の部位に選択的に局在していることを見いだした。このような抗体を抗炎症性サイトカインインターロイキン-10に融合させると、コンジュゲートの強力な治療活性も示された(国際出願PCT/EP2007/004044、国際出願PCT/EP2008/009070)。それにも関わらず、本分野では依然として、癌及び炎症性疾患などの疾患の治療及び診断のためのリガンドをベースにした薬理学的送達適用において使用することができるさらなる抗体が必要とされている。

40

【0006】

コラーゲン

コラーゲンは、細胞外マトリックスの主要な構成成分である。異なるコラーゲンの

50

協調的な制御された発現は、脊椎動物の正しい発生に重要であり、コラーゲン変異は、幾つかの遺伝性の結合組織障害に関わる。なかでも、II型コラーゲン(COL2A1)は、軟骨で最も豊富である(Strom C.M and Upholt W.B., Nuc Acid Res (1984), 12, 1025-1038 and Cheah K.S. et al., (1985) Biochem J, 229, 287-303)。COL2A1は、胚形成の際に軟骨細胞によって、及び成人において病理的症状において新たに合成される。COL2A1は、3つの1(II)鎖で構成されるホモトリマーである。これらは、長い未熟なプロコラーゲン分子として分泌され、細胞外環境においてコラゲナーゼによってタンパク質分解性の切断を経て、それによって成熟なII型コラーゲンが形成される。COL2A1は、コラーゲンIX及びコラーゲンXIと共にヘテロポリマーを形成し、軟骨に典型的な原線維ネットワークを生じる(Eyre D., (2002) Arthritis Res, 4, 30-35)。1980年代の後半から、COL2A1遺伝子の変異が、先天性脊椎骨端異形成症(Lee B. et al., Science (1989), 244, 978-980)、脊椎骨端異形成症strudwick型及び他の多くの疾患をはじめとする骨及び軟骨の異常発達に関する幾つかの遺伝疾患の原因であることが知られている。さらに、正常及びヒト関節軟骨リウマチにおけるCOL2A1の発現を調べるために様々な技術が用いられてきた。正常なCOL2A1は、健常組織で均等に発現されるが、病気の関節では、II型コラーゲンの強い亢進を示す(Aigner T. et al., (1992) Virchows Archives B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 62, 337-345)。これは、細胞外マトリックスの組成の変化が、軟骨原線維ネットワークの恒常性を維持できないことに起因することを示している(Gouttenoire J. et al., (2004) Biorheology, 41, 535-542)。COL2A1は、マウス、ラット、及びヒトにおいて適度によく保存されている。

10

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際出願PCT/EP2007/004044

【特許文献2】国際出願PCT/EP2008/009070

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Bosslet等、58、1195~1201 Cancer Res.(1998)

【非特許文献2】Neri & Bicknell(2005), 5, 436-446, Nature Rev. Cancer

【非特許文献3】Rybak等、2、22~40 Chem. Med. Chem (2007)

【非特許文献4】Shrama等、5、147~159 Nat. Rev. Drug Discovery (2006)

【非特許文献5】Binz及びPluckthun、23、1257~1268 Nature Biotechnology (2005)

【非特許文献6】Sergeeva等、58、1622~1654, Adv. Drug. Deliv. Rev. (2006)

【非特許文献7】Strom C.M and Upholt W.B., Nuc Acid Res (1984), 12, 1025-1038 and

30

【非特許文献8】Cheah K.S. et al., (1985) Biochem J, 229, 287-303

【非特許文献9】Eyre D., (2002) Arthritis Res, 4, 30-35

【非特許文献10】Lee B. et al., Science (1989), 244, 978-980

【非特許文献11】Aigner T. et al., (1992) Virchows Archives B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 62, 337-345

40

【非特許文献12】Gouttenoire J. et al., (2004) Biorheology, 41, 535-542

【発明の概要】

【0009】

本発明は、治療的及び/又は診断的適用における使用のための新規抗体分子の提供に関する。特に、本発明の抗体分子は、薬理的送達適用における使用が見いだされる。

【0010】

具体的にいうと、本発明者らはコラーゲンに結合する新規抗体分子を単離し、これらの抗体分子が腫瘍組織の新生血管及び関節リウマチ(RA)などの炎症性疾患に関連した新生血管を含む血管構造を標的とすることができることを示した。したがって、これらの抗体分子は、治療薬及び/又は診断薬を新生血管に標的化送達するために使用することができ、

50

これには継続的な需要が存在する。

【0011】

第1の態様では、本発明は、コラーゲンに結合する抗体分子に関する。抗体は、II型コラーゲン、及び任意にI型コラーゲンに結合し得る。好ましくは、抗体は、II型コラーゲンに結合する。最も好ましくは、抗体はII型コラーゲン 1 (COL2A1) に結合する。コラーゲンは、好ましくはヒトコラーゲンである。抗体分子は、配列番号5で記載したC11抗体分子のHCDR3又は3個以下のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む配列番号5で記載したアミノ酸配列を有するHCDR3を含んでいてもよい。さらに、抗体分子は配列番号3~4及び6~8で記載したC11抗体分子のHCDR1、HCDR2、LCDR1、LCDR2及び/又はLCDR3配列を含んでいてもよい。例えば、抗体分子は配列番号1及び2でそれぞれ記載したC11抗体分子のVHドメイン及び/又はVLドメインを含んでいてもよい。或いは、抗体分子は、配列番号13で記載した抗体分子F9のHCDR3又は3個以下のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む配列番号13で記載したアミノ酸配列を有するHCDR3を含んでいてもよい。さらに、抗体分子は配列番号11~12及び14~16で記載したF9抗体分子のHCDR1、HCDR2、LCDR1、LCDR2及び/又はLCDR3配列を含んでいてもよい。例えば、抗体分子は配列番号9及び10でそれぞれ記載したF9抗体分子のVHドメイン及び/又はVLドメインを含んでいてもよい。

10

【0012】

前述のように、本発明の抗体分子は、3個以下のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む本明細書で開示したHCDR3配列を含んでいてもよい。例えば、本発明の抗体分子は、2個以下、又は1個のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む本明細書で開示したHCDR3配列を含んでいてもよい。HCDR3配列に関するように、本発明の抗体分子は、3個以下、2個以下、又は1個のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む本明細書で開示したHCDR1、HCDR2、LCDR1、LCDR2及び/又はLCDR3配列を含んでいてもよい。同様に、本発明の抗体分子は、10個以下、例えば、9個以下、8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下又は1個のアミノ酸置換、欠失若しくは挿入を含む開示したVH及び/又はVLドメイン配列を含んでいてもよい。

20

【0013】

本明細書で言及した抗体分子は、任意の適切な型であってもよい。多くの抗体分子型が本分野では知られており、IgGなどの完全な抗体分子及び1本鎖Fv(scFv)などの抗体分子断片の両方が含まれる。本明細書で使用した「抗体分子」という用語には、完全な抗体分子及び抗体分子断片、特に抗原結合断片の両方が包含される。好ましくは、抗体分子はVHドメイン及びVLドメインを含む。好ましい実施形態では、抗体分子はscFvであるか、若しくはscFvを含み、小免疫タンパク質(SIP)、2特異性抗体(ダイアボディ)、又は(完全な)IgG分子である。

30

【0014】

本発明の抗体分子は、分子にコンジュゲートしてコンジュゲートを提供することができる。抗体分子にコンジュゲートする分子の選択は、コンジュゲートの目的とする適用に応じる。例えば、コンジュゲートが疾患又は障害の治療を意図する場合、コンジュゲートは本発明の抗体分子及び殺生物分子(biocidal molecule)、細胞傷害性分子、放射性同位元素、光感受性物質、酵素、ホルモン、抗炎症薬又はサイトカインを含んでいてもよい。コンジュゲートが疾患又は障害のイメージング、検出又は診断における使用を意図する場合、コンジュゲートは本発明の抗体分子及び放射性同位元素、例えば、非治療的放射性同位元素などの検出可能な標識を含んでいてもよい。抗体分子にコンジュゲートした分子に応じて、コンジュゲートは1本鎖タンパク質であってもよく、又は1本鎖タンパク質を含んでいてもよい。コンジュゲートが1本鎖タンパク質の場合、完全なタンパク質は1本のポリペプチド又は融合タンパク質として発現させることができる。この場合、分子は、ペプチドリンカーによって抗体分子にコンジュゲートしてもよい。融合タンパク質は、単一の分子種からなるので、産生及び精製が簡単であるという利点を有する。これによって、臨床品質の材料の産生が容易になる。或いは、分子は、切断可能なリンカーによって抗体分子にコンジュゲートしてもよい。

40

50

【0015】

本発明はまた、本発明の抗体及びコンジュゲートをコードする単離された核酸を提供する。当業者であれば本分野で周知の方法を使用してこのような核酸を調製することは困難ではないだろう。単離された核酸は、例えば、細菌、酵母、昆虫又はほ乳類宿主細胞において発現させることによって、本発明の抗体分子又はコンジュゲートを発現するために使用してもよい。好ましい宿主細胞は大腸菌である。核酸は一般的に、発現のための組換えベクターの形態で提供される。このようなベクターを含むインビトロにおける宿主細胞は、本発明の抗体及びコンジュゲートを発現するために使用され、これらはその後、細胞培養物から精製し、所望により医薬組成物に製剤化することができるので、本発明の一部である。

10

【0016】

本発明の抗体分子又はコンジュゲートは、例えば、医薬組成物において提供することができ、単独で、又は1つ以上の他の治療薬と組み合わせて本明細書に記載したような医学的用途のために用いることができる。或いは、本発明の抗体分子又はコンジュゲートは、診断組成物において提供することができ、本明細書に記載したような診断用途のために用いることができる。

【0017】

第2の態様では、本発明はヒト又は動物の体を療法により治療するための方法における使用のための本発明の抗体分子又はコンジュゲートに関する。例えば、本発明の抗体分子又はコンジュゲートは、患者における炎症性疾患を治療し、血管形成を阻害し、癌を治療し、及び/又は自己免疫疾患を治療する方法において使用するためであってもよい。本発明はまた、患者における炎症性疾患を治療し、血管形成を阻害し、癌を治療し、及び/又は自己免疫疾患を治療する方法に関し、この方法は患者に本発明の抗体分子又はコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む。

20

【0018】

第3の態様では、本発明は患者における炎症性疾患の部位、血管形成の結果である新生血管の部位、癌の部位及び/又は自己免疫疾患の部位に分子を送達する方法における使用のための本発明の抗体分子に関する。本発明はまた、患者に本発明の抗体分子を投与することを含む、患者における炎症性疾患の部位、血管形成の結果である新生血管の部位、癌の部位及び/又は自己免疫疾患の部位に分子を送達する方法であって、抗体分子が分子にコンジュゲートされている、方法に関する。

30

【0019】

第4の態様では、本発明は患者における炎症性疾患、血管形成、癌及び/又は自己免疫疾患のイメージング、検出又は診断の方法における使用のための本発明の抗体分子又はコンジュゲートに関する。本発明はさらに、患者に本発明の抗体分子又はコンジュゲートを投与することを含む、患者における炎症性疾患、血管形成、癌及び/又は自己免疫疾患のイメージング、検出又は診断方法に関する。

【0020】

本明細書で言及するように、患者は好ましくはヒト患者である。

【図面の簡単な説明】

40

【0021】

【図1】図1は、抗コラーゲン抗体C11及びF9が、(示した通り)異なる組織において血管構造を染色できることを示す。ニワトリ卵リゾチームに特異的な対照抗体scFv (KSF)では染色は観察されなかった。フォンウィルブランド因子(vWf)又はCD31に特異的な抗体を、内皮マーカーとして用いた。

【図2】図2Aは、抗コラーゲン抗体F9が、I型コラーゲン及びII型コラーゲンの両方を認識する抗コラーゲン抗体C11よりもII型コラーゲンに高い特異性を有することを示すELISAの結果を示す。ペリオスチンを陰性対照として用いた。図2Bは、抗体C11及びF9のII型コラーゲンへの結合を示すピアコアデータを示す。

【図3A - B】図3は、変形性関節症のラット内側半月断裂(medial meniscus tear、MMT

50

）モデルにおける抗コラーゲン抗体C11及びF9の生物分布試験の結果を示す。図3A及びC：ラット（n=3）に抗体C11（30 µg）又はF9（30 µg）のいずれかを注入し、膝関節を実施例で記載した通りに回収した。回収した膝関節の冠状部位における抗体C11及びF9の免疫検出は、関節の軟骨内側（疾患）部位の軟骨の染色を示し、関節の軟骨側面（非疾患）部位では最小又は染色されなかった（それぞれ図3A及びCを参照されたい）。興味深いことに、C9抗体によって、滑膜の下層結合組織の最小の染色が観察された一方、F9は滑膜の下層結合組織の強い染色を示した。図3B及びDは、変形性関節症のラットMMTモデルにおける抗コラーゲン抗体C11及びF9の用量応答生物分布試験の結果をそれぞれ示す。ラット（用量群ごとにn=3）に抗体C11（0.3、3及び30 µg）又はF9（0.3、3及び30 µg）のいずれかを注入し、膝関節を実施例で記載した通りに回収した。IHCを、図3A及びCで記載した通りに実施した。図3B及びDにおける発生率は、陽性に染色した動物の数を指し、IHCスコアはスコア=0（染色なし）、スコア=1（穏やかな強度の染色）、スコア=2（中程度の強度の染色）、及びスコア=3（強い強度の染色）による染色の強度を指す。両方の抗体は、用量依存的な発生率及び染色強度を示し、これは（1）図3A及びCで観察されたシグナルは30 µg用量で再現性があること、及び（2）シグナル発生率及び強度が図3B及びDで用量依存的に消失したため、シグナルがII型コラーゲンに特異的であることを示唆している。

【図3C - D】図3A - Bの続きである。

【図4】図4A及びBは、Asterand, Detroit, MI USAから得たヒト変形性関節症患者由来の滑膜及び膝関節軟骨（図4A及びBの上部の二つの四角）、並びに変形性関節症（OA）のラット内側半月断裂（medial meniscus tear, MMT）モデル由来の膝関節の管状部位（図4A及びBの下部の二つの四角）において実施した免疫組織染色（IHC）試験の結果を示す。図3において報告した生物分布試験の場合と同じように、抗体C11（図4A）により、ヒト及びマウスの両方において、軟骨細胞及び軟骨の染色がIHC試験において観察され、最小強度の滑膜及び血管染色がIHCによって観察された。さらに、ヒト及びラットサンプルの両方において、膝関節のIHCは肋軟骨下の骨の染色を示した。抗体F9による（図4B）IHCによって観察された滑膜及び軟骨の染色はヒト及びラットサンプル間で一致し、生物分布試験で観察されたものと同様であった。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明は、記載した態様及び好ましい特徴の組み合わせを含むが、このような組み合わせが明らかに容認されないか、又は明示的に避けられる場合は除く。

【0023】

本発明は、コラーゲンに結合する抗体に関する。

【0024】

抗体分子

用語「抗体分子」は、天然であるか又は部分的若しくは全体的に合成によって産生されているかに関わらず、イムノグロブリンを意味する。この用語はまた、抗体結合ドメインであるか又は抗体結合ドメインに実質的に相同な結合ドメインを有するあらゆるポリペプチド又はタンパク質も含む。抗体の例は、イムノグロブリンアイソタイプ及びそれらのアイソタイプサブクラス、1本鎖2特異性抗体などの、抗原結合ドメインを含む断片である。抗体分子又はその断片は、ヒトであってもよく、又はヒト化されていてもよい。モノクローナル抗体及びその他の抗体を得、組換えDNA技術の技法を使用して元の抗体の特異性を保持するその他の抗体又はキメラ分子を産生することが可能である。このような技術は、イムノグロブリン可変領域又は抗体のCDRをコードするDNAを異なるイムノグロブリンの定常領域又は定常領域及びフレームワーク領域に導入することを含み得る。例えば、欧州特許出願公開第184187号、英国特許出願公開第2188638号又は欧州特許出願公開第239400号を参照のこと。抗体を産生するハイブリドーマ又はその他の細胞に遺伝子突然変異又はその他の変化を施してもよく、これによって産生する抗体の結合特異性が変化しても変化しなくてもよい。

【0025】

10

20

30

40

50

抗体は多くの方法で修飾することができるので、「抗体分子」という用語は、天然であるうと全体的に又は部分的に合成されていようと、イムノグロブリン結合ドメインを含むあらゆるポリペプチドを含めて、抗体断片、抗体の誘導體、機能的同等物及び相同体を含むと解されるべきである。したがって、別のポリペプチドに融合したイムノグロブリン結合ドメイン又は同等物を含むキメラ分子は含まれる。キメラ抗体のクローニング及び発現は、欧州特許出願公開第0120694号及び欧州特許出願公開第0125023号に記載されている。

【0026】

「特異的」という用語は、抗体分子が特異的な結合相手以外の分子に有意な結合を示さない状況を意味するために使用することができる。この用語はまた、例えば、抗体分子の抗原結合部位が多くの特異的抗原が有する特定のエピトープに特異的である場合に適用することができ、この場合、抗原結合部位を有する抗体分子はこのエピトープを有する様々な抗原に結合することができる。

10

【0027】

抗体分子は、1価又は2価であってもよく、すなわち、2個の抗原結合部位を有していてもよい。抗体分子が2価の場合、2個の抗原結合部位は同一であってもよく、又は異なってもよい。「抗原結合部位」は、抗原の一部又は全部に特異的に結合し、相補的である領域を含む抗体の部分の意味する。抗原が大きい場合、抗体分子はエピトープと呼ばれる抗原の特定の部分にのみ結合してもよい。抗原結合部位は、1個以上の抗体可変ドメイン(例えば、VHドメインからなるいわゆるFd抗体断片)によって提供されてもよい。好ましくは、抗原結合部位には、抗体軽鎖可変領域(VL)及び抗体重鎖可変領域(VH)が含まれる。

20

【0028】

本発明の抗体分子は、好ましくは、抗体C11又は抗体F9のHCDR3を含む。HCDR3は、抗体分子の特異性の決定において役割を担うことが知られている(Segal等、(1974)、PNAS、71:4298~4302;Amit等、(1986)、Science、233:747~753;Chothia等、(1987)、J. Mol. Biol.、196:901~917;Chothia等、(1989)、Nature、342:877~883;Caton等、(1990)、J. Immunol.、144:1965~1968;Sharon等、(1990a)、PNAS、87:4814~4817;Sharon等、(1990b)、J. Immunol.、144:4863~4869;Kabat等、(1991b)、J. Immunol.、147:1709~1719)。

【0029】

抗体分子にはさらに、抗体C11又は抗体F9のHCDR1、HCDR2、LCDR1、LCDR2及び/又はLCDR3を含めることができる。

30

【0030】

抗体分子にはまた、抗体C11又は抗体F9のVH及び/又はVLドメインを含めることができる。

【0031】

本発明の抗体分子は、抗体C11又は抗体F9のVHドメインに少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のうちの1つの配列同一性を有するVHドメインを有していてもよい。

【0032】

本発明の抗体分子は、抗体C11又は抗体F9のVLドメインに少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のうちの1つの配列同一性を有するVLドメインを有していてもよい。

40

【0033】

配列同一性は通常、アルゴリズムGAP(Wisconsin GCG package, Accelrys Inc, San Diego USA)を参照して規定する。GAPは、2つの完全な配列を一致の数を最大限にし、ギャップの数を最小限にしてアライメントするためにNeedleman and Wunschアルゴリズムを使用する。一般的に、初期設定パラメータを使用し、ギャップ生成ペナルティ=12及びギャップ伸張ペナルティ=4である。GAPの使用は好ましいが、その他のアルゴリズム、例えば、BLAST(Altschul等、(1990) J. Mol. Biol. 215:405~410の方法を使用する)、FASTA(Pearson及びLipman (1988) PNAS USA 85:2444~2448の方法を使用する)又はSmith-Watermanアルゴリズム(Smith及びWaterman (1981) J. Mol Biol. 147:195~197)又はAltschul等、(1

50

990)上記のTBLASTNプログラムを使用してもよく、一般的に初期設定パラメータを使用する。特に、psi-Blastアルゴリズム(Nucl. Acids Res. (1997) 25 3389~3402)を使用してもよい。

【0034】

これらのVH及びVLドメイン及びCDRの変異体はまた、本明細書で記載した使用のための抗体分子に用いることができる。適切な変異体は、配列変化、又は突然変異及びスクリーニングの方法によって得ることができる。

【0035】

本明細書で記載した使用のための特定の変異体には、1個以上のアミノ酸配列変化(アミノ酸残基の付加、欠失、置換及び/又は挿入)を含めることができ、約20個未満の変化、約15個未満の変化、約10個未満の変化又は約5個未満の変化、4、3、2又は1個であってもよい。

【0036】

変化は、1個以上のフレームワーク領域及び/又は1個以上のCDRにおいてなされてもよい。特に、変化はHCDR1、HCDR2及び/又はHCDR3においてなされてもよい。

【0037】

抗体分子は、完全な抗体又はその断片、特にその抗原結合断片であってもよい。

【0038】

完全な抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG又はIgMが含まれる。好ましくは、完全な抗体はIgGである。

【0039】

完全な抗体の抗原結合断片には、(i)VL、VH、CL及びCH1ドメインからなるFab断片;(ii)VH及びCH1ドメインからなるFd断片;(iii)単一の抗体のVL及びVHドメインからなるFv断片;(iv)VH又はVLドメインからなるdAb断片(Ward等、(1989) Nature 341、544~546;McCafferty等、(1990) Nature、348、552~554;Holt等、(2003) Trends in Biotechnology 21、484~490);(v)単離されたCDR領域;(vi)F(ab')₂断片、2個の連結されたFab断片を含む2価の断片(vii)VHドメイン及びVLドメインがペプチドリンカーによって連結され、2個のドメインを抗原結合部位の形成に関連させる1本鎖Fv分子(scFv)(Bird等、(1988)Science、242、423~426;Huston等、(1988) PNAS USA、85、5879~5883);(viii)2特異的1本鎖Fv二量体(国際出願PCT/US92/09965)及び(ix)「2特異性抗体」、遺伝子融合によって構築された多価又は多特異的断片(国際公開第2013/014149号;国際公開第94/13804号;Holliger等、(1993a) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444~6448)が含まれる。Fv、scFv又は2特異性抗体分子はVH及びVLドメインを連結するジスルフィド架橋を組み込むことによって安定化することができる(Reiter等、(1996)、Nature Biotech、14、1239~1245)。CH3ドメインに接続したscFvを含む低分子抗体(minibody)も形成することができる(Hu等、(1996)、Cancer Res.、56(13):3055~61)。結合断片のその他の例は、抗体ヒンジ領域からの1個以上のシステインを含めて、重鎖CH1ドメインのカルボキシル末端に数個の残基が付加されている点でFab断片とは異なるFab'、及び定常ドメインのシステイン残基が遊離のチオール基を有するFab'断片であるFab'-SHである。

【0040】

1本鎖Fv(scFv)は、例えば、(Li等、(1997)、Protein Engineering、10:731~736)に記載されたようなミニイムノグロブリン又は低分子免疫タンパク質(SIP)に含まれていてもよい。SIPは、ホモ二量体ミニイムノグロブリン抗体分子を形成するヒトIgE分泌型アイソフォームIgE S2のCH4ドメインに融合したscFv分子を含むことができる(s₂-CH4;Batista等、(1996)、J. Exp. Med.、184:2197~205)。

【0041】

好ましくは、抗体分子は1本鎖Fv、小免疫タンパク質、2特異性抗体、又は(完全な)IgG分子を含むか、又はこれらからなる。

【0042】

コンジュゲート

本発明のコンジュゲートは、本発明の抗体分子及び治療薬又は診断薬を含む。治療薬は、殺生物分子、細胞傷害性分子、放射性同位元素、光感受性物質、酵素、ホルモン又は抗炎症薬であってもよい。好ましくは、治療薬は、殺生物分子、細胞傷害性分子、放射性同位元素又は抗炎症薬である。殺生物分子、細胞傷害性分子又は抗炎症薬はサイトカインであってもよい。

【0043】

診断薬は、放射性同位元素、例えば、非治療的放射性同位元素であってもよい。

【0044】

本発明の結合メンバーにコンジュゲートすることができる放射性同位元素には、 ^{94m}Tc 、 ^{99m}Tc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{203}Pb 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{111}In 、 ^{97}Ru 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{86}Y 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 、 ^{121}Sn 、 ^{161}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{105}Rh 、 ^{177}Lu 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{18}F 、 ^{211}At 及び ^{225}Ac などの同位元素が含まれる。好ましくは、 ^{18}F 及び ^{124}I などのポジトロン放出体又は ^{99m}Tc 、 ^{111}In 及び ^{123}I などのガンマ放出体は診断適用(例えば、PET用)に使用され、一方、 ^{131}I 、 ^{90}Y 及び ^{177}Lu などのベータ放出体は、好ましくは、治療適用のために使用する。 ^{211}At 及び ^{225}Ac などのアルファ放出体もまた、治療用に使用することができる。1例では、特異的結合メンバーは、 ^{177}Lu 又は ^{90}Y にコンジュゲートすることができる。

10

【0045】

特異的結合メンバーは、ペプチド結合又はリンカーによって治療薬にコンジュゲートすることができるが、すなわち、融合ポリペプチド内に前記分子及び特異的結合メンバー又はそれらのポリペプチド鎖成分が含まれる。コンジュゲートのためのその他の手段には、化学的コンジュゲート、特に2官能性試薬(例えば、DOUBLE-REAGENTS(商標)Cross-linking Reagents Selection Guide、Pierceを用いる)を使用する架橋結合が含まれる。

20

【0046】

リンカー

抗体分子及び治療薬又は診断薬は、例えば、任意の適切な化学結合によって、又はリンカー、例えばペプチドリリンカーによって、互いに直接連結することができる。

【0047】

ペプチドリリンカーは短くてもよい(2~20個、好ましくは2~15個のアミノ酸残基の長さ)。ペプチドリリンカー配列の適切な例は本分野では公知である。1個以上の異なるリンカーを使用してもよい。リンカーは約5アミノ酸長であってもよい。

30

【0048】

化学結合は、例えば、共有結合又はイオン結合であってもよい。共有結合の例には、ペプチド結合(アミド結合)及びジスルフィド結合が含まれる。例えば、抗体分子及び治療薬又は診断薬は共有結合していてもよい。例えば、ペプチド結合(アミド結合)であってもよい。したがって、抗体分子及び治療薬又は診断薬は、1本鎖ポリペプチドとして産生(分泌)することができる。抗体分子又は治療薬若しくは診断薬を形成する個々の成分はまた、例えば、任意の適切な化学結合によって、又はリンカー、例えばペプチドリリンカーによって、直接連結することができる。抗体分子内の連結することができる個々の成分の例は、CD R又はVH又はVL配列である。

40

【0049】

治療方法及び診断方法

本発明の抗体分子又はコンジュゲートは、抗体分子又はコンジュゲートを患者に投与することを含む、患者(典型的にはヒト患者)における疾患又は障害の治療(予防的治療を含むことができる)の方法などのヒト又は動物の体の治療方法において使用することができる。

【0050】

したがって、本発明のこのような態様は、本発明の抗体分子又はコンジュゲートを投与することを含む治療方法、症状又は疾患を治療するためのこのような抗体分子又はコンジュゲートを含む医薬組成物、及び生理学的に許容される担体又は賦形剤と共に本発明の抗体分子又はコンジュゲートを製剤化することを含む、医薬品又は医薬組成物の製造方法を

50

提供する。

【0051】

本明細書で記載した抗体分子又はコンジュゲートは、患者における炎症性疾患を治療し、血管形成を阻害し、癌を治療し、及び/又は自己免疫疾患を治療する方法において使用することができる。この方法は、インビボにおいて新生血管に治療薬を標的化することを含むことができる。薬剤は、問題の疾患又は障害の治療に適した本明細書で論じた任意の治療薬であってもよい。

【0052】

患者における新生血管に治療薬を標的化することによって、患者における炎症性疾患を治療し、血管形成を阻害し、癌を治療し、及び/又は自己免疫疾患を治療する方法であって、患者に本発明で記載したような抗体分子又はコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む方法も企図される。

10

【0053】

本明細書で記載した抗体分子又はコンジュゲートはまた、患者における疾患又は障害のイメージング、検出又は診断の方法において使用することができる。本明細書で記載した抗体又はコンジュゲートを患者に投与することを含む疾患又は障害のイメージング、検出又は診断の方法も同様に企図される。疾患又は障害は、炎症性疾患、血管形成、癌及び/又は自己免疫疾患であってもよい。この方法は、インビボにおける新生血管に検出可能な標識などの診断薬を標的化することを含むことができる。

【0054】

炎症性疾患には、炎症性の異常を特徴とするあらゆる疾患又は障害も含まれる。このような疾患には、例えば、自己免疫疾患などの免疫系障害及び癌が含まれる。

20

【0055】

血管形成は、多くの公知の疾患及び障害の特性であり、本発明の抗体又はコンジュゲートを使用する血管形成の阻害は、このような疾患及び障害を治療するために使用することができる。同様に、血管形成を特徴とする疾患及び障害は、本明細書で記載した抗体又はコンジュゲートを使用してイメージングし、検出し、又は診断することができる。血管形成を特徴とする疾患には、例えば、関節リウマチ、糖尿病性網膜症、加齢性筋肉変性、血管腫、腫瘍及び癌が含まれる。

【0056】

前述したように、本明細書で記載した抗体又はコンジュゲートを使用して治療し、イメージングし、検出し、又は診断することができる症状には、癌並びにその他の腫瘍及び新生物症状が含まれる。癌の例としては、固形癌又は非固形癌又は悪性リンパ腫の任意の種類、特に肝臓癌、リンパ腫、白血病(例えば、急性骨髄性白血病)、肉腫、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭部及び頸部癌、食道癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌及び大脳癌が挙げられる。癌は、家族性又は孤発性であってもよい。癌は、転移性又は非転移性であってもよい。癌、腫瘍又は新生物状態は、好ましくはコラーゲンを発現する。

30

【0057】

本明細書で記載した抗体又はコンジュゲートを使用して治療し、イメージングし、検出し、又は診断することができる自己免疫疾患には、エリテマトーデス、関節リウマチ及び乾癬性関節炎が含まれる。

40

【0058】

本明細書で記載した抗体又はコンジュゲートを使用して治療し、イメージングし、検出し、又は診断することができるさらなる疾患又は障害は、変形性関節症(osteoarthritis)である。

【0059】

医薬組成物

本発明のさらなる態様は、本発明の少なくとも1つの抗体分子又はコンジュゲート及び任意に薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

50

【0060】

本発明の医薬組成物は典型的に、本発明による治療有効量の抗体分子又はコンジュゲート及び任意に薬学的に許容される賦形剤などの補助物質を含む。前記医薬組成物は、製薬分野で周知の方法で調製する。担体又は賦形剤は、活性成分の媒体又は媒質として使用できる液状物質であってもよい。適切な担体又は賦形剤は本分野では周知であり、例えば、安定化剤、抗酸化剤、pH調節物質、放出制御賦形剤が含まれる。本発明の医薬組成物は、例えば、非経口使用のために適合させることができ、溶液などの形態で患者に投与することができる。

【0061】

本発明の抗体分子又はコンジュゲートを含む医薬組成物は、患者に投与することができる。投与は好ましくは「治療有効量」であり、これは患者に利益を示すために十分である。このような利益は、少なくとも1つの症候の改善であってもよい。投与した実際の量、投与の速度及び時間経過は、治療するものの性質及び重症度に応じる。治療の指示、例えば、投薬量の決定などは、一般的な開業医及びその他の医師の責任の範囲内である。治療は医師の判断で毎日、1週間に2回、毎週、又は毎月の間隔で反復することができる。

10

【0062】

本発明の医薬組成物は、任意の適切な経路を介して、通常、血流に、及び/又は治療すべき部位に直接注射することによって、治療を必要とする患者に投与することができる。投与の正確な用量及びその頻度は、いくつかの要素、治療経路、治療すべき領域の大きさ及び位置に応じる。

20

【0063】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末又は液状の形態であってもよい。錠剤には、ゼラチンなどの固形担体又はアジュバントを含めてもよい。液状の医薬組成物は一般的に、水、石油、動物油若しくは植物油、鉱油又は合成油などの液状担体を含む。生理食塩水溶液、デキストロス若しくはその他の糖類溶液又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールを含めてもよい。

【0064】

静脈内注射又は罹患した部位への注射のために、医薬組成物は発熱性物質を含まず、適切なpH、等張性及び安定性を有する非経口的に許容される水性溶液の形態であってもよい。当業者であれば、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、乳酸リンゲル注射液などの等張媒体を使用して、適切な溶液をうまく調製することができる。保存剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤及び/又はその他の添加物は、必要であれば含めることができる。

30

【0065】

医薬組成物は、単独で、又はその他の治療と組み合わせて、治療すべき症状に応じて同時に、又は順次投与してもよい。

【0066】

キット

本発明の別の態様は、本明細書に記載した抗体分子又はコンジュゲートを含む疾患又は障害の治療における使用のための治療用キットを提供する。キットの成分は、好ましくは滅菌されており、密封されたバイアル又はその他の容器に存在する。

40

【0067】

キットはさらに、本明細書に記載した方法で成分を使用するための指示書を含んでもよい。キットの成分は、容器、例えば、袋、箱、瓶、缶又はプリスター包装内に含めるか、又は包装してもよい。

【0068】

本発明のさらなる態様及び実施形態は、以下の実験例を含む本開示があれば当業者には明らかであろう。

【0069】

本明細書で言及した全文献は、全体が参考として本明細書に組み込まれる。

50

【0070】

本明細書で使用した「及び/又は」は、その他のものと共に、又はその他のものを伴わずに、2つの特定の特徴又は成分のそれぞれの特定の開示としてとらえられる。例えば、「A及び/又はB」は、正にそれぞれが本明細書で個々に記載されているかのように、(i)A、(ii)B並びに(iii)A及びBのそれぞれの特定の開示としてとらえられる。

【0071】

特に文脈で指示していない限り、上記特徴の説明及び定義は、本発明のいかなる特定の態様又は実施形態にも限定されず、記載した全態様及び実施形態に等しく適用される。

【0072】

本発明のある種の態様及び実施形態を、例として、上記図面を参照にしてここで例示する。

10

【実施例】

【0073】

実施例1 - コラーゲンに対する2つの新規抗体の調製及び特徴付け

C11及びF9抗体を、Silacci等(Protein Engineering Design & Selection、2006、19、471~478)に記載されたスクリーニング技術に従って、国際出願PCT/EP2009/006487に記載された通りにファージライブラリーからscFvの構成で単離した。ヒトモノクローナル抗体の生成については、ヒトII型コラーゲンの市販調整品(Yo Proteins - Karolinska Institute Science Park, Cat. No. 210)を用いた。ScFv抗体フラグメントを、大腸菌TG-1細胞で発現し、プロテインA樹脂(Sino Biological Inc.)を用いて、アフィニティークロマトグラフィーによって培養上清から精製した。精製した抗体を、superdex 75 HR10/30カラム(Amersham Biosciences)によるサイズ排除クロマトグラフィーで分析し、単量体画分を示すピークを回収し、低密度コーティング抗原チップによるBIAcoreによるアフィニティー測定に用いた。

20

【0074】

抗体C11及びF9の両方が、幾つかの異なる組織及び腫瘍サンプルの免疫蛍光分析によって明らかにされたように血管構造の良好な染色を示した(図1を参照されたい)。ニワトリ卵リゾチームに特異的な対照抗体scFv(KSF)では染色は観察されなかった。

【0075】

ELISAによる特徴づけは、図2Aで示す様に、抗体F9が、I型コラーゲン及びII型コラーゲンの両方を認識する抗体C11よりもII型コラーゲンに高い特異性を有することを明らかにする。ペリオスチンを陰性対照として用いた。

30

【0076】

抗体C11及びF9のII型コラーゲンへの結合を、ピアコア分析によっても確認した。結果を図2Bに示す。

【0077】

免疫蛍光分析：

II型コラーゲン及び内皮マーカーとしてフォンウィルブランド因子(vWf)又はCD31の二重染色を、幾つかの標本：ヒト胎盤、ラット尾部、マウス脾臓、マウス子宮、マウス胃、RAモデル由来のマウス脚部、異種移植腫瘍モデル(SKRC52)及びマウス腫瘍モデル(F9奇形癌腫)について行った。凍結標本を10µmの厚さで切り分け、氷冷アセトンで処置し、PBSで再水和し、3%BSAでブロッキングした。アフィニティー精製したmycタグを有するscFv断片(終濃度5mg/ml)を切片に添加した後、ビオチン化モノクローナル抗myc抗体9E10抗体(5mg/ml)及び内皮マーカー抗体を添加した。結合したscFvをストレプトアビジンAlexa594(Molecular probes)で検出し、抗vWF(DAKO)及び抗CD31(BD Pharmingen)については、それぞれヤギ抗ウサギIgG Alexa 488又はヤギ抗ラットIgG Alexa 488を用いた。DAPIを核染色として用いた。ScFv(KSF)抗ニワトリ卵リゾチームを、染色のためのアイソタイプ陰性対照として用いた。

40

【0078】

ELISA：

50

MaxiSorp plates (NUNC) をII型コラーゲン (Yo Proteins)、I型コラーゲン (Chondrex)、又は無関係のタンパク質 (ペリオスチン) でコーティングした。

【0079】

ScFv断片を1時間インキュベートし、結合した抗体をプロテインAセイヨウワサビペルオキシダーゼ (HRP) コンジュゲート (GE Healthcare) で検出した。アッセイを、BM-Blue POD可溶性基質 (Roche) を使用して比色反応によって進めた。

【0080】

ピアコア分析:

抗体C11及びF9の単量体画分を、表面プラズモン共鳴 (ピアコア、3000系) によって分析した。ヒトII型コラーゲンを、CM-3センサーチップの表面に共有結合させた。各試料30マイクロリットルを流速10 μ L/分で注入した。チップの再生を、HCl 10mM 5 μ Lで実施した。

10

【0081】

実施例2 - 抗コラーゲン抗体を用いる生物分布試験及びIHC分析

抗コラーゲン抗体C11及びF9の生物分布を、変形性関節症 (OA) のラット内側半月断裂 (medial meniscus tear、MMT) モデルにおいて試験した。IHC分析を、ラットMMTモデル由来の組織について、及びヒト組織由来の軟骨において行った。

【0082】

OAのMMTモデルについては、体重を合わせたLewisラット (300 ~ 325g) を膝のMMT手術に供した。偽手術を、関節を暴露し、内側軟骨靭帯を切断することによって行った。その後、MMT動物では、曝露した半月板をそのもっとも狭い点で切断した。その後、関節及び皮膚を縫合で閉じた。生物分布試験のみにおいて、その後17日目にターゲティングmAb (抗体C11又はF9) をラットの膝の関節内に注射し、膝関節を20日目に回収した。膝関節を含む脛骨及び大腿骨を回収し、周囲の組織を含まずに解体し、脛骨を残りの関節から分離した。その後組織を10%中性緩衝ホルマリンで3~4日間固定し、Cal-Ex II (Fisher Scientific, Waltham, MA) で14日間脱灰した。脱水したサンプルを、通常の方法を用いてパラフィンで包埋した。管状切片を5 μ mの厚さで切断した。

20

【0083】

生物分布試験からの組織のIHC分析については、エピトープ修復 (epitope retrieval) の後に、全てのスライドをVector streptavidin blockで15分間、Vector biotin blockで15分間、Dako Dual Endogenous Enzyme blockで10分間、及びDako protein blockで20分間処置した。内在性酵素の活性及び非特異的結合のブロッキングに続いて、2 μ g/mLのウサギ抗ヒト抗体をスライド上で30分間インキュベートし、一次抗体 (C11又はF9) を検出した。Leica抗ウサギHRPポリマーを、二次抗体を標識するために用いた (10分間) 後、Leica Bond DAB Refine (ジアミノベンジジン) を2分間適用し、反応を染色した。スライドを、ヘマトキシリンで対比染色した。Leica洗浄バッファーによる三回の洗浄ステップを、各ステップ間で実施した。結果を図3に示す。

30

【0084】

ヒト変形性関節症患者の膝関節軟骨及び滑膜を、Asterand, Detroit, MI USA or NDRI, Philadelphia, PA USAから得た。ヒト関節組織のIHC分析については、エピトープ修復 (epitope retrieval) の後に、全てのスライドをVector streptavidin blockで15分間、Vector biotin blockで15分間、Dako Dual Endogenous Enzyme blockで10分間、及びDako protein blockで20分間処置した。内在性酵素の活性及び非特異的結合のブロッキングに続いて、0.3 μ g/mLのビオチン化C11抗体又は5.0 μ g/mLのビオチン化F9抗体 (一次抗体) を組織に添加し、60分間インキュベートした。Vector ABC Elite reagent (ストレプトアビジン-HRP) を30分間用いて一次抗体を検出した。Leica Bond DAB Refine (ジアミノベンジジン) を2分間適用し、反応を染色した。スライドを、ヘマトキシリンで対比染色した。Leica洗浄バッファーによる三回の洗浄ステップを、各ステップ間で実施した。結果を図4に示す。

40

【0085】

50

ラットOA膝関節組織（OAを誘導する手術の21日後のラットMMTモデル）のIHC分析については、膝関節を回収し、周囲の組織を含まずに解体し、脛骨を残りの関節から分離した。その後組織を10%中性緩衝ホルマリンで3～4日間固定し、Cal-Ex II（Fisher Scientific, Waltham, MA）で14日間脱灰した。脱水したサンプルを、通常の方法を用いてパラフィンで包埋した。管状切片を5 μ mの厚さで切断した。エピトープ修復（epitope retrieval）の後に、全てのスライドをVector streptavidin blockで15分間、Vector biotin blockで15分間、Dako Dual Endogenous Enzyme blockで10分間、及びDako protein blockで20分間処置した。内在性酵素の活性及び非特異的結合のブロッキングに続いて、0.0075 μ g/mLの非標識ヒトC11抗体又は0.027 μ g/mlの非標識F9抗体（一次抗体）を組織に添加し、60分間インキュベートした。2 μ g/mLのウサギ抗ヒト抗体をスライド上で30分間インキュベートし、一次抗体を検出した。Leica抗ウサギHRPポリマーを二次抗体を標識するのに用いた（10分間）後、Leica Bond DAB Refine（ジアミノベンジジン）を2分間適用し、反応を染色した。スライドを、ヘマトキシリンで対比染色した。Leica洗浄バッファーによる三回の洗浄ステップを、各ステップ間で実施した。結果を図4に示す。

10

20

30

【0086】

OAのラットMMTモデルでは、疾患が内側半月の断裂によって誘導されるため、関節損傷（軟骨）は、内側部位に局在し、一方関節の側面部位では損傷がない。II型コラーゲンを標的とするF9及びC11 mAbは、関節の内側（疾患）部位の軟骨の染色を示し、及び関節の側面（非疾患）部位では最小又は染色されなかった（図3A及びC）。このデータは、ターゲティングmAbが軟骨の疾患（病変）領域に維持され、非疾患（非病変）領域に維持されないことを示している。

【0087】

図3において報告した生物分布試験の場合と同じように、抗体C11により、ヒト及びマウスの両方において、軟骨細胞及び軟骨の染色がIHC試験において観察され、最小強度の滑膜及び血管染色がIHCによって観察された。さらに、ヒト及びラットサンプルの両方において、膝関節のIHCは肋軟骨下の骨の染色を示した（図4A）。抗体F9による（図4B）IHCによって観察された滑膜及び軟骨の染色はヒト及びラットサンプル間で一致し、図3で報告した生物分布試験で観察されたものと同様であった。

【0088】

要約すると、抗コラーゲン抗体C11及びF9の両方が、II型コラーゲンタンパク質（軟骨の細胞外マトリックスの主要なタンパク質）内のエピトープを標的とし、療法を変形性関節症関節に標的化する可能性を有する。C11抗体は、損傷した軟骨及び肋軟骨下の骨を染色し（肋軟骨下の骨の染色は、ヒト及びラット膝関節のIHCにおいてのみ観察された）滑膜染色は最小限であり、一方、F9抗体は、*in vivo*生物分布試験（図3）並びにヒト及びラットOA膝関節のIHC（図4）において損傷した軟骨及び滑膜を染色した。

配列表コラーゲンに特異的な抗体 C11 のアミノ酸配列

配列番号 1 (C11 - VH)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWWRQAPGKGLEQVSAISGSGGSTYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLAAFDYWGQGTLVTVSS

10

配列番号 2 (C11- VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIGFPQTFGQGTKVEIK

配列番号 3 (C11 - VH CDR1)

GFTFSSYAMS

配列番号 4 (C11 - VH CDR2)

AISGSGGSTYYADSVKG

20

配列番号 5 (C11 - VH CDR3)

TLAAFDY

配列番号 6 (C11 - VL CDR1)

RASQSVSSSYLA

30

配列番号 7 (C11 - VL CDR2)

GASSRAT

配列番号 8 (C11 - VL CDR3)

QQAIGFPQT

コラーゲンに特異的な抗体 F9 のアミノ酸配列

40

配列番号 9 (F9 - VH)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWWRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGYSLFDYWGQGTLVTVSS

配列番号 10 (F9 - VL)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDQGMPLTFGQGTKVEIK

配列番号 11 (F9 – VH CDR1)

GFTFSSYAMS

配列番号 12 (F9 – VH CDR2)

AISGSGGSTYYADSVKG

10

配列番号 13 (F9 – VH CDR3)

AGYSLFDY

配列番号 14 (F9 – VL CDR1)

RASQSVSSSYLA

配列番号 15 (F9 – VL CDR2)

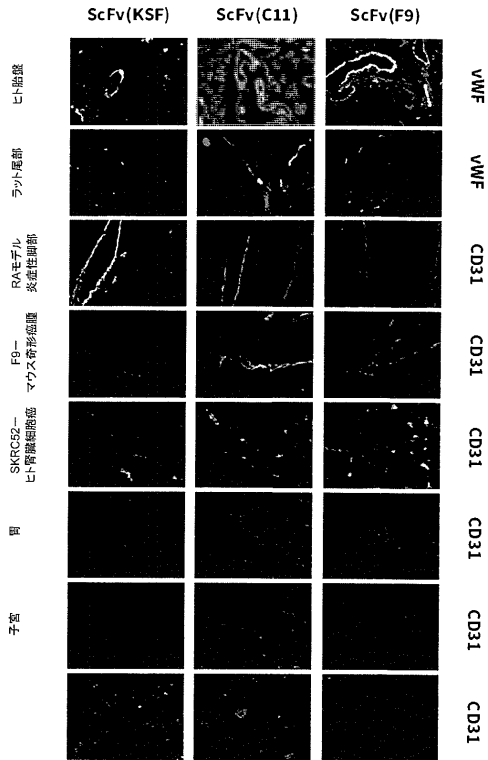
GASSRAT

20

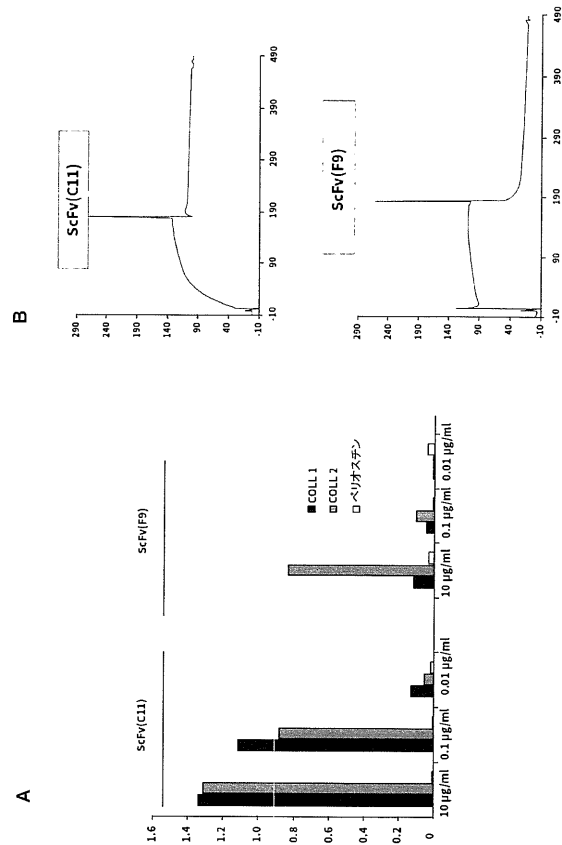
配列番号 16 (F9 – VL CDR3)

QQDQGMPLT

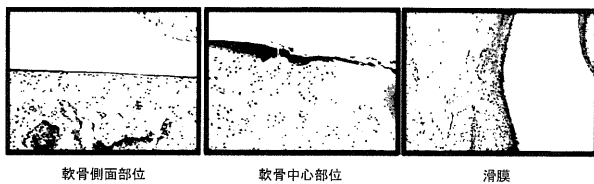
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 A - B 】

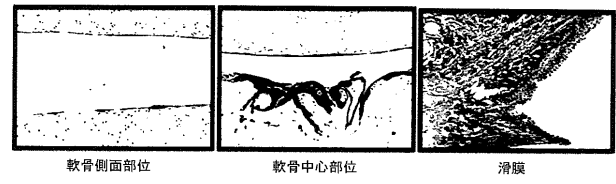


A

		0.3 μg	3 μg	30 μg
病変軟骨	発生率	0/3	2/3	3/3
	IHCスコア		1+	1-3+
非病変軟骨	発生率	0/3	2/3	3/3
	IHCスコア		1-3+	4+
関節包	発生率	0/3	2/3	3/3
	IHCスコア		1+	2+

B

【 図 3 C - D 】

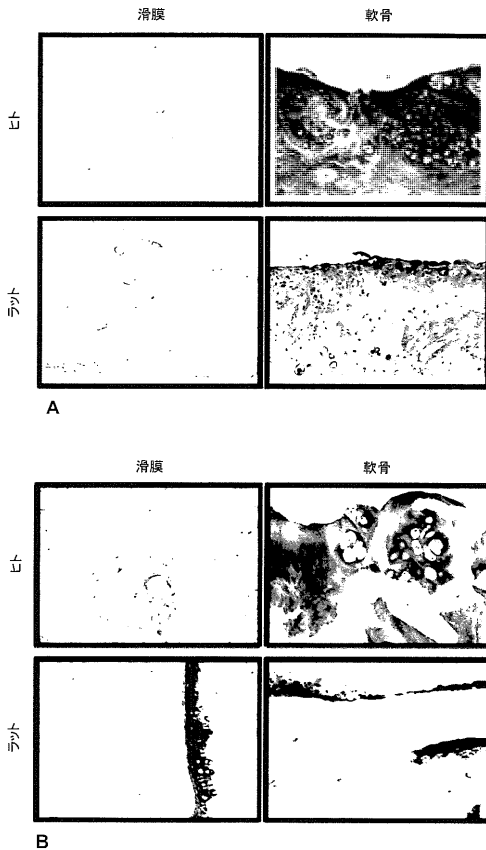


C

		0.3 μg	3 μg	30 μg
病変軟骨	発生率	1/3	2/3	3/3
	IHCスコア	1+	1-3+	3-4+
非病変軟骨	発生率	1/3	2/3	3/3
	IHCスコア	1+	2+	3+
関節包	発生率	1/3	2/3	3/3
	IHCスコア		1+	3+

D

【 図 4 】



【 配列表 】

2017530092000001.app

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成29年3月28日 (2017.3.28)

【 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 】

コラーゲンに結合する抗体分子であって、前記抗体分子がフレームワーク及び1組の相補性決定領域HCDR1、HCDR2及びHCDR3を含むVHドメイン並びにフレームワーク及び1組の相補性決定領域LCDR1、LCDR2及びLCDR3を含むVLドメインを含み、

HCDR3が配列番号5で示されるアミノ酸配列を有し、

LCDR3が配列番号8で示されるアミノ酸配列を有し、

HCDR1が配列番号3で示されるアミノ酸配列を有し、

HCDR2が配列番号4で示されるアミノ酸配列を有し、

LCDR1が配列番号6で示されるアミノ酸配列を有し、及び

LCDR2が配列番号7で示されるアミノ酸配列を有する抗体分子。

【 請求項 2 】

VHドメインが配列番号1で示されるアミノ酸配列を有し、及び/又はVLドメインが配列番号2で示されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の抗体分子。

【 請求項 3 】

コラーゲンに結合する抗体分子であって、前記抗体分子がフレームワーク及び1組の相

補性決定領域HCDR1、HCDR2及びHCDR3を含むVHドメイン並びにフレームワーク及び1組の相補性決定領域LCDR1、LCDR2及びLCDR3を含むVLドメインを含み、

HCDR3が配列番号13で示されるアミノ酸配列を有し、
LCDR3が配列番号16で示されるアミノ酸配列を有し、
HCDR1が配列番号11で示されるアミノ酸配列を有し、
HCDR2が配列番号12で示されるアミノ酸配列を有し、
LCDR1が配列番号14で示されるアミノ酸配列を有し、及び
LCDR2が配列番号15で示されるアミノ酸配列を有する抗体分子。

【請求項4】

VHドメインが配列番号9で示されるアミノ酸配列を有し、及び/又はVLドメインが配列番号10で示されるアミノ酸配列を有する、請求項3に記載の抗体分子。

【請求項5】

1本鎖Fv(scFv)であるか若しくはscFvを含むか、小免疫タンパク質(SIP)であるか、2特異性抗体であるか、又はIgG分子である、請求項1から4のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項6】

請求項1か5のいずれか一項に記載の抗体分子及び殺生物分子、細胞傷害性分子又は放射性同位元素を含むコンジュゲート。

【請求項7】

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子及び抗炎症薬を含むコンジュゲート。

【請求項8】

殺生物分子、細胞傷害性分子又は抗炎症薬がサイトカインである、請求項6又は7に記載のコンジュゲート。

【請求項9】

抗体分子及び殺生物分子、細胞傷害性分子、抗炎症薬又はサイトカインを含む融合タンパク質である、請求項6から8のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項10】

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子及び検出可能な標識を含むコンジュゲート。

【請求項11】

患者における炎症性疾患を治療する方法における使用のための請求項1から5、又は7から9のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

【請求項12】

患者における炎症性疾患の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項13】

患者における血管形成の結果である新生血管の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項14】

患者における癌の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項15】

患者における自己免疫疾患の部位に分子を送達する方法における使用のための請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項16】

前記分子が抗炎症薬である、請求項12又は15に記載の使用のための抗体分子。

【請求項17】

患者における炎症性疾患のイメージング、検出又は診断方法における使用のための請求項1から5又は10のいずれか一項に記載の抗体分子又はコンジュゲート。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/067314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/18 G01N33/53 A61K39/395 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/135734 A1 (QUEEN MARY & WESTFIELD COLLEGE [GB]; NISSIM AHUVA [GB]; CHERNAJOVSKI Y) 13 November 2008 (2008-11-13) abstract page 19 - page 21; table 3 page 3, paragraph 2 page 1, paragraph 2 - paragraph 4 ----- -/--	1,9-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 September 2015		Date of mailing of the international search report 02/10/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Malamoussi, A

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/067314

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2012/047583 A2 (JANSSEN BIOTECH INC [US]; KEHOE JOHN [US]; LEE JENNIFER [US]; ORT TATI) 12 April 2012 (2012-04-12) abstract page 17; example 1 sequences 24, 25, 27 figure 3 page 22, line 24 - line 25 page 23, line 7 - line 8 figure 4 page 24, line 1 - line 36 page 15, line 25 - line 31 -----</p>	1-42
A	<p>XU J ET AL: "Generation of monoclonal antibodies to cryptic collagen sites by using subtractive immunization", HYBRIDOMA, LIEBERT, NEW YORK, NY, US, vol. 19, no. 5, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 375-385, XP002428171, ISSN: 0272-457X, DOI: 10.1089/02724570050198893 abstract page 379, left-hand column, paragraph 1 figure 3 -----</p>	1-42
A	<p>DODGE G R ET AL: "IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION AND IMMUNOCHEMICAL ANALYSIS OF TYPE II COLLAGEN DEGRADATION IN HUMAN NORMAL, RHEUMATOID, AND OSTEOARTHRITIC ARTICULAR CARTILAGES AND IN EXPLANTS OF BOVINE ARTICULAR CARTILAGE CULTURED WITH INTERLEUKIN 1", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 83, no. 2, 1 February 1989 (1989-02-01), pages 647-661, XP000431558, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JC1113929 abstract -----</p>	1-42
A	<p>MARCEL WEBER ET AL: "A Highly Functional Synthetic Phage Display Library Containing over 40 Billion Human Antibody Clones", PLOS ONE, vol. 9, no. 6, 20 June 2014 (2014-06-20), page e1000000, XP055215910, DOI: 10.1371/journal.pone.0100000 abstract table 1 ----- -----</p>	1-42

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/067314

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CRETU ALEXANDRA ET AL: "Disruption of endothelial cell interactions with the novel HU177 cryptic collagen epitope inhibits angiogenesis", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 13, no. 10, 15 May 2007 (2007-05-15), pages 3068-3078, XP002507402, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2342 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
A	<p>EP 2 479 190 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 25 July 2012 (2012-07-25) abstract page 6, paragraph 0036 page 10, paragraph 0058</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
A	<p>WO 00/40597 A1 (UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US]) 13 July 2000 (2000-07-13) abstract page 45, line 13 - line 14 page 46; example 15 page 47; example 19</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
A	<p>D Js Hulmes: "Collagen Diversity, Synthesis and Assembly" In: "Collagen : Structure and Mechanics", 1 January 2008 (2008-01-01), Springer, XP055215960, ISBN: 978-0-38-773906-9 pages 15-47, page 16 page 17; table 2.1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
A	<p>NANDAKUMAR K S ET AL: "Efficient promotion of collagen antibody induced arthritis (CAIA) using four monoclonal antibodies specific for the major epitopes recognized in both collagen induced arthritis and rheumatoid arthritis", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 304, no. 1-2, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 126-136, XP027659206, ISSN: 0022-1759 [retrieved on 2005-09-01] abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/067314

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARALD BURKHARDT ET AL: "Epitope-Specific Recognition of Type II Collagen by Rheumatoid Arthritis Antibodies Is Shared With Recognition by Antibodies That Are Arthritogenic in Collagen-Induced Arthritis in the Mouse", ARTHRITIS & RHEUMATISM, WILEY, US, vol. 46, no. 9, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 2339-2348, XP007905790, ISSN: 0004-3591, DOI: 10.1002/ART.10472 abstract -----	1-42
A	WO 94/18563 A1 (RHODE ISLAND HOSPITAL [US]; RHODE ISLAND EDUCATION [US]) 18 August 1994 (1994-08-18) abstract page 32, line 17 - line 20 -----	1-42
A	FREIMARK B ET AL: "Targeting of humanized antibody D93 to sites of angiogenesis and tumor growth by binding to multiple epitopes on denatured collagens", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 44, no. 15, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 3741-3750, XP025320893, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2007.03.027 [retrieved on 2007-05-30] abstract -----	1-42
A	Fatemah S Amirahmadi ET AL: "An arthritogenic monoclonal antibody to type II collagen, CII-C1, impairs cartilage formation by cultured chondrocytes", Immunology and Cell Biology, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 427-434, XP055215966, DOI: 10.1111/j.1440-1711.2004.01267.x Retrieved from the Internet: URL: http://www.nature.com/icb/journal/v82/n4/pdf/icb200466a.pdf [retrieved on 2015-09-24] abstract -----	1-42
A	KAPIL CHAUDHARY ET AL: "A human monoclonal antibody against the collagen type IV [alpha]3NC1 domain is a non-invasive optical biomarker for glomerular diseases", KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 84, no. 2, 1 August 2013 (2013-08-01) , pages 403-408, XP055215968, ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1038/ki.2013.99 abstract -----	1-42

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/067314

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008135734 A1	13-11-2008	EP 2155256 A1	24-02-2010
		US 2011129415 A1	02-06-2011
		WO 2008135734 A1	13-11-2008
WO 2012047583 A2	12-04-2012	CA 2812389 A1	12-04-2012
		CN 103429616 A	04-12-2013
		EP 2621950 A2	07-08-2013
		JP 2013542722 A	28-11-2013
		US 2012108795 A1	03-05-2012
		WO 2012047583 A2	12-04-2012
EP 2479190 A1	25-07-2012	CN 102482348 A	30-05-2012
		EP 2479190 A1	25-07-2012
		KR 20120064072 A	18-06-2012
		US 2012237948 A1	20-09-2012
		WO 2011034128 A1	24-03-2011
WO 0040597 A1	13-07-2000	AT 439369 T	15-08-2009
		AU 776137 B2	26-08-2004
		AU 2603200 A	24-07-2000
		CA 2358517 A1	13-07-2000
		CN 1345331 A	17-04-2002
		CY 1109616 T1	13-08-2014
		DK 1149111 T3	14-12-2009
		EP 1149111 A1	31-10-2001
		ES 2333845 T3	02-03-2010
		JP 2002539076 A	19-11-2002
		JP 2011084566 A	28-04-2011
		PT 1149111 E	19-11-2009
		US 2003113331 A1	19-06-2003
		US 2006067932 A1	30-03-2006
		US 2006088540 A1	27-04-2006
US 2009028867 A1	29-01-2009		
WO 0040597 A1	13-07-2000		
WO 9418563 A1	18-08-1994	AU 6174994 A	29-08-1994
		CA 2155661 A1	18-08-1994
		EP 0686261 A1	13-12-1995
		US 5541295 A	30-07-1996
		WO 9418563 A1	18-08-1994

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
G 0 1 N 33/532 (2006.01)	G 0 1 N 33/532	A
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100196966

弁理士 植田 渉

(72) 発明者 グアランディ, ローラ

スイス国 ツェーハー - 8 0 5 7 チューリッヒ, エルリコナーシュトラッセ 3

(72) 発明者 カマト, ラジェシュ

アメリカ合衆国 0 1 7 7 2 マサチューセッツ州, サウスボロー, ラバーズ レーン 2 5

(72) 発明者 シュワルツ スターマン, アネット

アメリカ合衆国 0 1 5 4 1 マサチューセッツ州, プリンストン, ハバードストン ロード 1 7 5

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA02 CA19 CC24 CE12 DA01 DA13

4C084 AA01 DA01 NA13 ZA36 ZB07 ZB11 ZB26

4C085 AA25 EE01 HH03 KA04 KA29 LL20

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 BA50 BA71 BA72 CA40 DA01 DA76

DA83 EA22 EA28 EA50 EA54 FA74 GA26

专利名称(译)	用于治疗 and 诊断的抗胶原抗体		
公开(公告)号	JP2017530092A	公开(公告)日	2017-10-12
申请号	JP2017504375	申请日	2015-07-28
[标]申请(专利权)人(译)	菲洛根股份公司		
申请(专利权)人(译)	Firogen SpA公司		
[标]发明人	グアランディローラ カマトラジェシュ シュワルツスターマンアネット		
发明人	グアランディ,ローラ カマト,ラジェシュ シュワルツ スターマン,アネット		
IPC分类号	C07K16/18 C07K14/52 C07K19/00 A61K39/395 A61K51/10 A61K38/19 A61P29/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P37/02 G01N33/532 G01N33/53 C12P21/08		
CPC分类号	A61P35/00 A61K47/6843 C07K16/18 C07K16/40 C07K2317/33 C07K2317/92 G01N33/564 G01N33/574 A61K39/3955 A61K47/6803 A61K47/6851 A61K49/0004 A61K51/1018 A61K2039/505 C07K2317/565		
FI分类号	C07K16/18.ZNA C07K14/52 C07K19/00 A61K39/395.Y A61K51/10 A61K38/19 A61P29/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P37/02 G01N33/532.A G01N33/53.D C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA02 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4B064/DA13 4C084/AA01 4C084/DA01 4C084/NA13 4C084/ZA36 4C084/ZB07 4C084/ZB11 4C084/ZB26 4C085/AA25 4C085/EE01 4C085/HH03 4C085/KA04 4C085/KA29 4C085/LL20 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/BA50 4H045/BA71 4H045/BA72 4H045/CA40 4H045/DA01 4H045/DA76 4H045/DA83 4H045/EA22 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/EA54 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	荒井英一 上田亘		
优先权	2014013357 2014-07-28 GB		
其他公开文献	JP6577016B2 JP2017530092A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及包括癌症和炎性疾病在内的疾病的诊断和治疗。 本发明提供了结合胶原的抗体，包括其用途。 [选择图]无

(51) Int. Cl.	F I	テームコード (参考)
CO7K 16/18 (2006.01)	CO7K 16/18	ZNA 4B064
CO7K 14/62 (2006.01)	CO7K 14/52	4C084
CO7K 19/00 (2006.01)	CO7K 19/00	4C085
A61K 39/395 (2006.01)	A61K 39/395	Y 4H045
A61K 51/10 (2006.01)	A61K 51/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-504375 (P2017-504375)	(71) 出願人	507147231
(86) (22) 出願日	平成27年7月28日 (2015. 7. 28)	フィロゲン	エスビーエー
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月10日 (2017. 3. 10)	イタリア国	アイ-53100 シエナ、
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/067314	ラ リツァ	7
(87) 国際公開番号	W02016/016269	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016. 2. 4)	弁理士 平木 祐輔	
(31) 優先権主張番号	1413357.3	(74) 代理人	100118773
(32) 優先日	平成26年7月28日 (2014. 7. 28)	弁理士 藤田 郎	
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100122389
		弁理士 新井 栄一	
		(74) 代理人	100111741
		弁理士 田中 夏夫	
		(74) 代理人	100169971
		弁理士 菊田 尚子	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療及び診断のための抗コラーゲン抗体