(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 1 월 5 일 (05.01.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/277514 A1

(51) 국제특허분류:
C07K 7/06 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/009207

(22) 국제출원일: 2022 년 6 월 28 일 (28.06.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0084285 2021 년 6 월 28 일 (28.06.2021) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 신민정 (**SHIN, Min Jeong**); 06285 서울특별시 강남구 영동대로 230, 3동 101호, Seoul (KR). 정인혁 (**JEONG, In Hyeok**); 10521 경기도 고양시 덕양구 무원로 63, 1002동 1201호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다나 (**DANA PATENT LAW FIRM**); 06242 서울특별시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

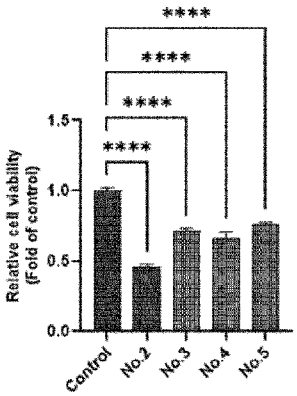
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

WO 2023/277514 A1

(54) **Title:** PEPTIDE HAVING ANTICANCER ACTIVITY, AND USE THEREOF

(54) **발명의 명칭:** 항암 활성을 갖는 펩타이드 및 이의 용도



(57) **Abstract:** The present invention relates to a novel anticancer peptide. The anticancer peptide inhibits cancer cell proliferation and metastasis, induces cell death, and relieves drug resistance, and thus may be utilized for an anticancer use and an anticancer adjuvant.

(57) **요약서:** 본 발명은 신규한 항암 펩타이드에 관한 것으로 상기 항암 펩타이드는 암세포의 증식 및 전이를 억제하고, 세포 사멸을 유도하며, 약물 내성을 개선하므로 항암 및 항암 보조제 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 항암 활성을 갖는 펩타이드 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 항암 활성을 갖는 펩타이드 및 이를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 전 세계적으로 암 발병과 사망률은 매년 증가하고 있으며 대표적인 치료법에는 외과적 수술, 방사선 조사, 화학요법 등이 있다. 암 치료제에는 전통적으로 활용되고 있는 세포독성 항암제부터 최근 개발된 표적 항암제까지 다양한 종류가 있다. 기존의 세포독성 항암제는 암세포뿐만 아니라 정상 세포에도 영향을 주어 전신 독성과 세포독성이 나타나며 이에 따라 다양한 부작용을 일으킨다. 세포독성 항암제의 한계점을 극복하고자 암세포만 표적하여 사멸시키는 단일클론항체 치료제에 대한 연구 및 개발이 지속적으로 이루어지고 있으며, 이미 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)에서 승인된 치료제들이 존재한다. 승인된 단일클론항체에는 세툭시맙 (cetuximab), 아벨루맙(avelumab), 리툭시맙 (rituximab), 트라스투주맙 (trastuzumab), 알렘투주맙 (alemtuzumab), 베바시주맙 (bevacizumab), 이필리무맙 (ipilimumab) 등이 있다.

[3] 하지만 최근 임상 결과에 의하면 일부 단일클론항체는 세포 내 신호전달 체계에서 수용체 하방에 위치한 유전자 돌연변이를 갖는 환자에서는 그 효과가 현저히 감소한다고 알려져 있다. 따라서, 신규 암 치료제에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[4] 이러한 배경 하에서 본 발명자들은 신규한 기능성 펩타이드를 발굴하였고, 이 펩타이드가 암세포의 증식 및 전이를 억제하고, 세포사멸을 유도하며, 약물 내성을 개선하는 것을 확인하였다.

[5] 따라서, 본 발명의 목적은 항암 활성을 갖는 펩타이드 및 이를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[6] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명의 일 양상은 서열번호 3 내지 5로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드("항암 펩타이드")를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[7] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 질환의 진행을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[8] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 질환의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[9] 본 발명에서, 상기 암은 고형암일 수 있고, 구체적으로는 폐암, 난소암, 대장암, 결장암, 췌장암, 간암, 자궁 경부암, 신장암, 위암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 자궁암 및 방광암으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[10] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 서열번호 1, 2 또는 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지는 펩타이드일 수 있다. 즉, 서열번호 1, 2 및 3의 아미노산 서열은 서열번호 3의 서열을 공통으로 포함한다.

[11] 또한, 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 서열번호 4 또는 5로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 서열번호 4 또는 5로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지는 펩타이드일 수 있다.

[12] 본 발명의 일 예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 서열번호 3 내지 5로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드, 상기 아미노산 서열과 80% 이상의 서열 상동성을 갖는 펩타이드 또는 그 단편인 펩타이드를 포함할 수 있다.

[13] 보다 구체적으로 본 명세서에 개시된 펩타이드는 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상의 서열 상동성을 갖는 펩타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 개시된 펩타이드는, 서열번호 1 내지 8로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드 또는 그 단편들과 1개 이상의 아미노산, 2개 이상의 아미노산, 3개 이상의 아미노산, 4개 이상의 아미노산, 5개 이상의 아미노산, 6개 이상의 아미노산 또는 7개 이상의 아미노산이 변화된 펩타이드를 포함할 수 있다.

[14] 본 발명의 일 측면에서, 아미노산 변화는 펩타이드의 물리화학적 특성이 변경되도록 하는 성질에 속한다. 예를 들어, 펩타이드의 열안정성을 향상시키고, 기질 특이성을 변경시키고, 최적의 pH를 변화시키는 등의 아미노산 변화가 수행될 수 있다.

[15] 본 명세서에서 "아미노산"이라 함은 자연적으로 펩타이드로 통합되는 22개의 표준 아미노산들 뿐만 아니라 D-아이소머 및 변형된 아미노산들을 포함한다. 이에 따라, 본 발명의 일측면에서 펩타이드는 D-아미노산을 포함하는 펩타이드일 수 있다. 한편, 본 발명의 다른 측면에서 펩타이드는 번역 후 변형(post-translational modification)된 비표준 아미노산 등을 포함할 수 있다. 번역 후 변형의 예는 인산화(phosphorylation), 당화(glycosylation), 아실화(acylation) (예컨대, 아세틸화(acetylation), 미리스토일화(myristoylation) 및 팔미토일화 (palmitoylation)를 포함), 알킬화(alkylation), 카르복실화(carboxylation), 히드록실화(hydroxylation), 당화반응(glycation), 비오티닐화(biotinylation), 유비퀴티닐화(ubiquitinylation), 화학적 성질의 변화(예컨대, 베타-제거

탈이미드화, 탈아미드화) 및 구조적 변화(예컨대, 이황화물 브릿지의 형성) 를 포함한다. 또한, 펩타이드 컨쥬게이트를 형성하기 위한 가교제(crosslinker)들과의 결합과정에서 일어나는 화학 반응들에 의해 생기는 아미노산의 변화, 예컨대 아미노기, 카르복시기 또는 사이드 체인에서의 변화와 같은 아미노산의 변화를 포함한다.

[16] 본 명세서에 개시된 펩타이드는 자연 그대로의 공급원으로부터 동정 및 분리된 야생형 펩타이드일 수 있다. 한편, 본 명세서에 개시된 펩타이드는 서열번호 1 내지 8로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 아미노산이 치환, 결실 및/또는 삽입된 아미노산 서열을 포함하는, 인공 변이체일 수 있다. 인공 변이체에서뿐만 아니라 야생형 폴리펩타이드에서의 아미노산 변화는 단백질의 폴딩(folding) 및/또는 활성에 유의한 영향을 미치지 않는 보존성 아미노산 치환을 포함한다. 보존성 치환의 예들은 염기성 아미노산(아르기닌, 리신 및 히스티딘), 산성 아미노산(글루탐산 및 아스파르트산), 극성 아미노산(글루타민 및 아스파라긴), 소수성 아미노산(루신, 이소로이신, 발린 및 메티오닌), 방향족 아미노산(페닐알라닌, 트립토판 및 티로신), 및 작은 아미노산(글리신, 알라닌, 세린 및 트레오닌)의 군의 범위 내에 있다. 일반적으로 특이적 활성을 변경시키지 않는 아미노산 치환이 본 분야에 공지되어있다. 가장 흔하게 발생하는 교환은 Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Tyr/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu, 및 Asp/Gly, 그리고 이들과 반대인 것들이다.

[17] 펩타이드의 생물학적 특성에 있어서의 실재적인 변형은 (a) 치환 영역 내의 폴리펩타이드 골격의 구조, 예를 들면 시트 또는 나선 입체 구조를 유지하는데 있어서의 이들의 효과, (b) 표적 부위에서의 상기 분자의 전하 또는 소수성을 유지하는데 있어서의 이들의 효과, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는데 있어서의 이들의 효과가 상당히 상이한 치환부를 선택함으로써 수행된다. 천연 잔기는 통상의 측쇄 특성에 기준하여 다음 그룹으로 구분된다:

[18] (1) 소수성: 노르루이신, met, ala, val, leu, ile;

[19] (2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[20] (3) 산성: asp, glu;

[21] (4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;

[22] (5) 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및

[23] (6) 방향족: trp, tyr, phe.

[24] 비-보존적 치환은 이들 부류 중의 하나의 구성원을 또다른 부류로 교환함으로써 이루어질 것이다. 펩타이드의 적당한 입체 구조를 유지하는 것과 관련이 없는 어떠한 시스테인 잔기도 일반적으로 세린으로 치환되어 상기 분자의 산화적 안정성을 향상시키고 이상한 가교결합을 방지할 수 있다. 역으로 말하면, 시스테인 결합(들)을 상기 펩타이드에 가하여 그의 안정성을 향상시킬

수 있다.

[25] 펩타이드의 다른 유형의 아미노산 변이체는 글리코실화 패턴이 변화된 것이다. 변화란 의미는 펩타이드에서 발견된 하나 이상의 탄수화물 잔기의 결실 및(또는) 펩타이드 내에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 부가를 나타낸다.

[26] 펩타이드의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된 것이다. N-연결된이란 탄수화물 잔기가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착된 것을 말한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 탄수화물 잔기를 아스파라긴 측쇄에 효소적 부착시키기 위한 인식 서열이다. 따라서, 이들 트리펩타이드 서열 중의 하나가 폴리펩타이드에 존재함으로써, 잠재적인 글리코실화 부위가 생성된다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 크실로스 중의 하나를 히드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 부착시키는 것을 의미하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신을 사용할 수도 있다.

[27] 펩타이드로의 글리코실화 부위의 부가는 하나 이상의 상기 언급된 트리펩타이드 서열을 함유하도록 아미노산 서열을 변화시킴으로써 편리하게 수행된다 (N-연결된 글리코실화 부위의 경우). 이러한 변화는 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 최초 항체의 서열에 부가하거나 이들 잔기로 치환함으로써 이루어질 수도 있다 (O-연결된 글리코실화 부위의 경우).

[28] 본 발명의 일 예에 따른 약학적 조성물은 인간, 개, 닭, 돼지, 소, 양, 기니아피그 또는 원숭이를 포함하는 모든 동물에 적용될 수 있다.

[29] 본 발명의 일 예에 따른 약학적 조성물은 필요에 따라 희석제, 부형제, 활택제, 결합제, 붕해제, 완충제, 분산제, 계면 활성제, 착색제, 향료 또는 감미제 등의 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 예에 따른 약학적 조성물은 당업계의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

[30] 본 발명에서, 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[31] 본 발명의 일 예에 따른 약학적 조성물은 경구, 직장, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 골수 내, 경막 내 또는 피하 등으로 투여될 수 있다.

[32] 경구 투여를 위한 제형은 정제, 환제, 연질 또는 경질 캅셀제, 과립제, 산제, 액제 또는 유탁제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위한 제형은 주사제, 점적제, 겔, 현탁제, 유제, 좌제, 패취 또는 분무제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[33] 상기 약학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 멸균 주사용

제제의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예, 트윈80) 및 현탁화제를 사용하여 본 분야에 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사용액 또는 현탁액(예, 1,3-부탄디올중의 용액)일 수 있다. 허용적으로 사용될 수 있는 비히클 및 용매로는 만니톨, 물, 링겔 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 불휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하여 자극성이 적은 어떠한 불휘발성 오일도 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산이 약제학적으로 허용되는 천연오일(예, 올리브유 또는 피마자유), 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 것과 마찬가지로 주사 제제에 유용하다.

[34] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 비경구 투여는 목적하는 치료가 국소 적용으로 접근이 용이한 부위 또는 기관과 관련이 있을 때 특히 유용하다. 본 발명의 조성물을 국소 투여하기 위한 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 광유, 유동 파라핀, 백색 와셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함된다.

[35] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효 성분은 투여 받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 이의 1일 투여 용량은 예를 들어 10 ng/kg/일 내지 10 mg/kg/일, 구체적으로는 0.1㎍/kg/일 내지 1mg/kg/일, 더 구체적으로는 1 ㎍/kg/일 내지 100㎍/kg/일, 보다 더 구체적으로는 2㎍/kg/일 내지 50㎍/kg/일이될 수 있으나, 용량에 따른 효과의 차이를 보이는 경우 이를 적절히 조절할 수 있다. 본 발명의 일 예에 따른 약학적 조성물은 1일 1회 내지 3회 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[36] 본 명세서에서 사용된 용어들은 특정 구체예들을 설명하기 위한 목적으로만 의도된 것이지 본 발명을 한정하고자 하는 의도가 아니다. 명사 앞에 개수가 생략된 용어는 수량을 제한하고자 하는 것이 아니라 언급된 명사 물품이 하나 이상 존재하는 것을 나타내는 것이다. 용어 "포함하는", "갖는", 및 "함유하는"은 열린 용어로 해석된다 (즉, "포함하지만 이에 한정되지는 않는"의 의미).

[37] 수치의 범위를 언급하는 것은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 별개의 수치들을 개별적으로 언급하는 것을 대신하는 쉬운 방법이기 때문이며, 그것이 아님이 명시되어 있지 않는, 각 별개의 수치는 마치 개별적으로 명세서에 언급되어 있는 것처럼 본 명세서에 통합된다. 모든 범위의 끝 값들은 그 범위 내에 포함되며 독립적으로 조합 가능하다.

[38] 본 명세서에 언급된 모든 방법들은 달리 명시되어 있거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 적절한 순서로 수행될 수 있다. 어느 한 실시예 및 모든 실시예 또는 예시적 언어 (예컨대, "~과 같은")를 사용하는 것은, 청구범위에 포함되어 있지 않는 한, 단지 본 발명을 더 잘 기술하기 위함이지 본 발명의 범위를

제한하고자 함이 아니다. 명세서의 어떤 언어도 어떤 비청구된 구성요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 해석되어서는 아니된다. 다른 정의가 없는 한, 본 명세서에 사용되는 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 갖는 사람에 의해 통상 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다.

[39] 본 발명자들은 항암 펩타이드를 암세포에 처리한 결과 암세포의 증식 및 전이가 억제되고, 세포사멸이 유도되는 것을 확인하였다. 특히, 본 발명의 항암 펩타이드를 항암제에 저항성을 나타내는 암세포에 항암제와 함께 병용 투여한 결과, 세포사멸이 증가하는 것을 확인하였다.

[40] 따라서, 본 발명의 다른 양상은 상기 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다. 상기 약학적 조성물 및 이의 투여 방법은 전술한 바와 같다.

[41]

[42] 또한, 본 발명의 또 다른 양상은 서열번호 3 내지 5로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제를 제공한다.

[43] 상기 항암 보조제에서 펩타이드와 관련한 내용은 전술한 바와 동일하며, 약학적 조성물의 일종이므로 전술한 암의 치료용 약학적 조성물과 중복되는 내용에 대해서는 기술을 생략한다.

[44] 본 발명에서, "항암 보조제"는 항암제의 활성을 보조하거나 증가시킬 수 있는 약학적 조성물을 의미한다. 본 발명에서, 상기 항암제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 아베마시클립, 소라페닙, 베무라페닙, 독소루비신, 젬시타빈, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[45] 본 발명에서, 상기 항암 보조제는 단독으로 또는 항암제와 병용 투여될 수 있으며, 병용 투여 시 투여 순서는 특별히 한정되지 않고 항암제와 동시 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[46] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 항암 보조제는 항암제 내성 암에 대해 사용될 수 있으며, 구체적으로는 삼중 음성 유방암일 수 있다.

[47]

[48] 본 발명의 다른 양상은 상기 항암 보조제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다. 상기 약학적 조성물 및 이의 투여 방법은 전술한 바와 같다.

[49]

발명의 효과

[50] 본 발명의 일 예에 따른 펩타이드는 암세포의 증식 및 전이를 억제하고, 세포사멸을 유도하며, 약물 내성을 개선하므로 항암 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[51] 도 1은 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 본 발명의 항암 펩타이드 (No. 2 내지 5)를 처리한 후 세포 생존율을 평가한 것이다 (***p<0.0001 compared with control).

[52] 도 2는 정상세포 (근육세포, 지방세포, 심근세포, 신경세포)에 항암 펩타이드 (No. 2)를 처리한 후 세포 생존율을 평가한 것이다 (Ns; Not significant).

[53] 도 3은 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암제인 파클리탁셀을 단독으로 처리하거나 또는 파클리탁셀과 항암 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 병용 처리한 후 세포 생존율을 비교한 결과이다 (* p<0.05, 및 *** p<0.0001 compared with control).

[54] 도 4은 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암제인 파클리탁셀 또는 아베마시클립을 단독으로 처리하거나 또는 항암제와 항암 펩타이드 (No. 2)를 병용 처리한 후 세포 생존율을 비교한 결과이다 (* p<0.05, 및 ** p<0.01 compared with control).

[55] 도 5는 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 처리한 후 암세포의 이동성을 확인한 세포 사진(상) 및 정량 그래프(하)이다 (* p<0.05, 및 ** p<0.01 compared with control).

[56] 도 6은 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 처리한 후 암세포 전이 및 이동성 마커인 MMP-9의 유전자 발현 변화를 확인한 것이다 (** p<0.01 compared with control).

[57] 도 7는 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 처리한 후 암세포 약물 내성, 생존능, 사멸억제의 마커인 Erk 단백질의 인산화 변화를 확인한 것이다 (* p<0.05 compared with control).

[58] 도 8는 삼중 음성 유방암 세포주 (MDA-MB-231)에 항암 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 처리한 후 라민 B1 단백질의 절단 현상을 관찰한 것이다.

[59] 도 9는 삼중 음성 유방암 세포주를 마우스에 이식한 이종이식 종양 동물모델에 항암 펩타이드 (No. 1)를 투여한 후 (A) 실험 기간 내 종양 크기 변화 추이 및 (B) 최종 종양 크기를 그래프로 나타낸 것이다 (* p<0.05 compared with control).

발명의 실시를 위한 형태

[60] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[61]

[62] **펩타이드**

[63] 본 발명에서 사용한 항암 펩타이드를 하기 표 1에 기재하였다.

[64] [표1]

	펩타이드 서열	서열번호
No. 1	EKAEEDRYFR	1
No. 2	EQAEEERYFR	2
No. 3	YFR	3
No. 4	EQAEEER	4
No. 5	AQSREQLAALKK	5

[65]

[66] **실시예 1: 시험관 내 암세포 증식 억제 및 사멸 효능**

[67] 본 발명에서 발굴한 펩타이드의 암세포 및 정상세포에 대한 세포독성 및 증식억제 효과를 확인하기 위해 MTT (3-(4,5-디메틸티아졸릴-2)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드) 분석을 실시하였다. MTT 분석법은 살아있는 세포의 생육을 측정하는 방법으로서, 살아있는 세포의 미토콘드리아 환원효소에 의한 MTT 환원을 이용하여 세포의 생존능을 측정하는 것이다.

[68] 암세포주 (MDA-MB-231) 및 정상 세포주 (L6 skeletal muscle, 3T3-L1 adipocyte, H9C2 cardiomyocyte, SH-SY5Y neuroblastoma cell line)를 96-웰 플레이트에 접종하여 37℃, 5% CO_2 인큐베이터에서 밤새 배양한 후, 다음날 무혈청 배지로 교환하여 다시 밤새 배양하였다. 이후 펩타이드 (암세포: No. 2, 3, 4 및 5; 정상세포: No. 2)를 1 uM의 농도로 48h 동안 처리하였다 (대조군에는 동일 부피의 PBS (phosphate-buffered saline) 처리). 펩타이드 처리가 끝난 플레이트는 PBS를 이용해 2번 세척하고, MTT 용액을 배지에 1:40의 비율로 섞어 각 웰에 200 ㎕씩 첨가하였다. 호일로 플레이트를 감싸 빛을 차단하고, 플레이트 바닥이 보라색이 될 때까지 37℃, 5% O_2 인큐베이터에 보관하였다. 이후, MTT 용액을 제거하고 DMSO 200 ㎕를 각 웰에 첨가하여 상온의 쉐이커에 5분간 정치하였다. 각 웰의 용액을 새로운 플레이트로 옮겨 ELISA 리더를 통해 570 ㎚에서 흡광도를 측정하였다. 대조군 (Control)의 세포 생존율을 100%로 하였을 때의 상대적인 세포 증식 억제율을 산출하였다.

[69] 그 결과, 암세포는 처리한 펩타이드 모두에 의해 증식이 유의하게 감소하나 (도 1), 정상세포는 펩타이드에 의해 생존율에 변화가 없는 것을 확인하였다 (도 2). 이 결과는 본 발명의 펩타이드가 암세포에만 독성을 나타낸다는 것을 의미한다.

[70]

[71] 또한, MDA-MB-231 삼중음성 유방암 세포주에 펩타이드와 항암제를 같이 투여하여 약물 병용 투여 및 약물 내성 관련 효과를 탐색하였다. 삼중음성 (ER-/PR-/HER2-)유방암은 기존의 호르몬 요법 및 항암제에 약물 내성을 지니는 것으로 알려져 치료에 난항을 겪고 있는 유방암의 한 종으로, 약물 내성 및

병용투여의 연구에 적합한 모델이다.

[72] MDA-MB-231 세포에 펩타이드 (No. 1 또는 2) 1 uM과 아베마시클립 9 uM 또는 파클리탁셀 5.4 nM을 같이 처리하여 상기와 같이 MTT 방법으로 세포 생존율을 평가하였다. 그 결과, 아베마시클립 또는 파클리탁셀을 단독 처리한 실험군보다 펩타이드를 같이 처리한 실험군에서 세포 증식이 더욱 억제된 것을 확인하였다 (도 3 및 도 4). 이 결과는 본 발명의 항암 펩타이드의 암세포 약물 내성 개선 및 기존 항암제와의 병용 투여 가능성을 보여준다.

[73]

[74] **실시예 2: 암세포 이동 (migration) 억제효과**

[75] 인체 내에서 암세포는 무한 증식하는 특성과 미세환경의 조성을 통해 건강한 조직에 이동하여 전이를 일으킨다. 암세포의 전이는 정상조직의 암조직화를 의미하기에, 세포 이동성 실험을 통해 항암 펩타이드가 암세포의 이동에 미치는 효과를 관찰하였다. 구체적으로 MDA-MB-231 세포를 6-웰 플레이트에서 배양한 후 각 웰마다 한 방향의 스크래치를 내고, 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 1 uM 농도로 처리하였다. 24시간 후에 광학현미경으로 스크래치 부위를 관찰하였다.

[76] 그 결과, 대조군과 비교하여 펩타이드 처리군에서는 빈 공간으로 이동한 세포의 수가 적어 결과적으로 스크래치 부위의 회복이 지연되는 것을 확인할 수 있었다 (도 5). 이러한 결과는 항암 펩타이드가 암세포의 이동을 억제하고, 결과적으로 암세포의 전이를 방지할 수 있음을 의미한다.

[77]

[78] **실시예 3: 세포 수준의 작용 및 사멸(apoptosis) 평가**

[79] 항암 펩타이드의 구체적인 세포 내 작용기전을 다음과 같이 확인하였다.

[80] MDA-MB-231 세포를 배양한 후 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 1 uM 농도로 처리하였다. 24시간 후에 세포에서 RNA를 분리하여 RT-PCR로 세포 이동성 핵심 인자인 MMP-9 (matrix metallopeptidase 9)의 발현 수준을 확인하였다. 확인 결과, 대조군과 비교하여 펩타이드 처리군에서는 MMP-9의 발현이 현저하게 감소하는 것을 알 수 있었다 (도 6).

[81] 또한, 항암 펩타이드에 의한 ERK (extracellular signal-regulated kinase) 단백질의 인산화 변화를 확인하였다. ERK 유전자는 약물 내성 및 암세포 생장, 사멸 억제의 지표이다. MDA-MB-231 세포를 배양한 후 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 1 uM 농도로 처리하였다. 24시간 후에 세포에서 단백질을 분리하여 웨스턴 블롯으로 p-ERK의 수준을 확인하였다. 확인 결과, 대조군과 비교하여 펩타이드 처리군에서는 p-ERK의 수준이 유의미하게 감소하는 것을 알 수 있었다 (도 7). 이 결과를 통해 항암 펩타이드의 약물 내성 개선과 암세포 증식 억제 효과가 ERK 단백질을 타겟으로 진행되는 것을 검증하였다.

[82] 다음으로 항암 펩타이드와 세포사멸 (apoptosis)과의 관계를 확인하기 위하여 라민 (lamin) B1 단백질의 절단 (cleavage) 정도를 확인하였다. 라민 B1은 본래 핵 단백질의 일종으로, 세포 사멸 시에 캐스페이즈 (caspase)에 의해 분해되어 세포

사멸의 생체 지표로 쓰인다. MDA-MB-231 세포를 배양한 후 펩타이드 (No. 1 또는 2)를 1 uM 농도로 처리하였다. 24시간 후에 세포를 PBS로 2회 세척하고, NP-40을 포함하는 용해 버퍼(lysis buffer)로 세포를 파쇄하였다. 원심분리로 핵과 세포질을 분리하고, 각 핵, 세포질 분획에 대해 웨스턴 블롯을 수행하였다. 이때, 핵과 세포질의 분리 정도를 판가름하고자 세포질 마커인 α-튜블린을 라민 B1과 동시 분석하였다. 그 결과, 핵 분획에서는 α-튜블린이 검출되지 않아 핵과 세포질이 성공적으로 분리된 것을 알 수 있었으며, 항암 펩타이드 처리에 의해 라민 B1이 절단되는 것을 확인하였다 (도 8). 이 결과는 항암 펩타이드의 항암 작용이 세포사멸을 포함하는 것을 보여준다.

[83]

[84] **실시예 4: 생체 내에서 항암 활성 평가**

[85] 면역-결핍 BALB/c 누드 마우스에 MDA-MB-231 세포를 주사하고, 1주일 동안 종양을 형성시켜 이종이식 (xenograft) 종양 모델을 구축하였다. 종양이 형성된 마우스를 무작위로 대조군과 실험군으로 나누고, 대조군에는 PBS (펩타이드와 동일 부피), 실험군에는 No. 1 펩타이드 (2.5 ㎎/㎏)를 매일 복강 주사하여 총 6주 동안 관찰하였다. 해당 실험기간 동안 매주 디지털 캘리퍼로 종양 크기를 측정하고, 6주가 되는 시점에서는 최종 종양 크기를 비교하였다. 그 결과, 펩타이드 투여군에서 유의미한 종양 생장 억제 효과를 확인할 수 있었다 (도 9). 이 결과는 본 발명의 항암 펩타이드가 생체 시스템에서도 잘 작동한다는 것을 보여준다.

청구범위

[청구항 1] 서열번호 3 내지 5로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 서열번호 1, 2 또는 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지는 펩타이드인 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 암세포의 전이를 억제하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 암세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 5] 제1항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법.

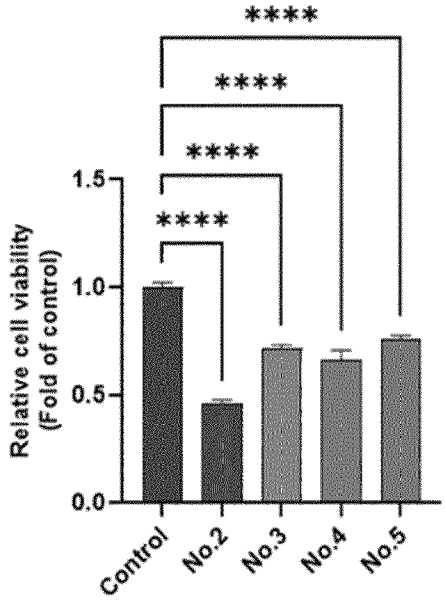
[청구항 6] 서열번호 3 내지 5로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제.

[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 서열번호 1, 2 또는 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지는 펩타이드인 것인, 항암 보조제.

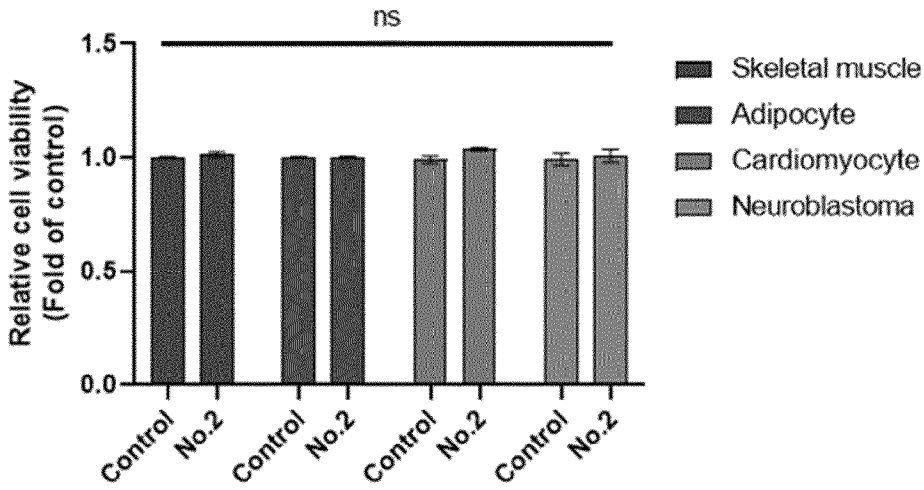
[청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 암은 항암제 내성 암인 것인, 항암 보조제.

[청구항 9] 제6항에 따른 항암 보조제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법.

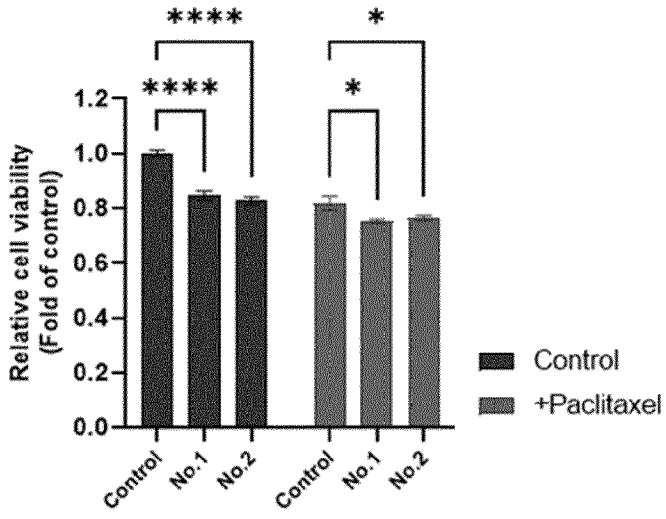
[도1]


****
****
****
****
Relative cell viability
(Fold of control)
1.5
1.0
0.5
0.0
Control
No.2
No.3
No.4
No.5

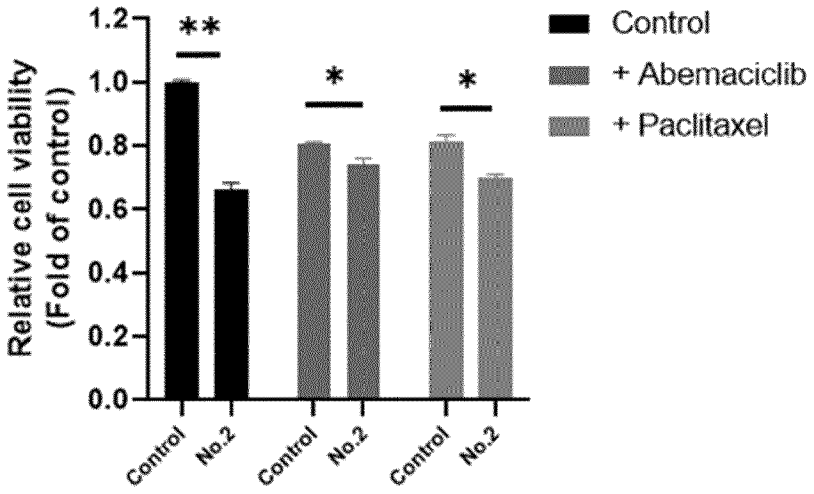
[도2]


ns
Relative cell viability
(Fold of control)
1.5
1.0
0.5
0.0
Control
No.2
Skeletal muscle
Adipocyte
Cardiomyocyte
Neuroblastoma

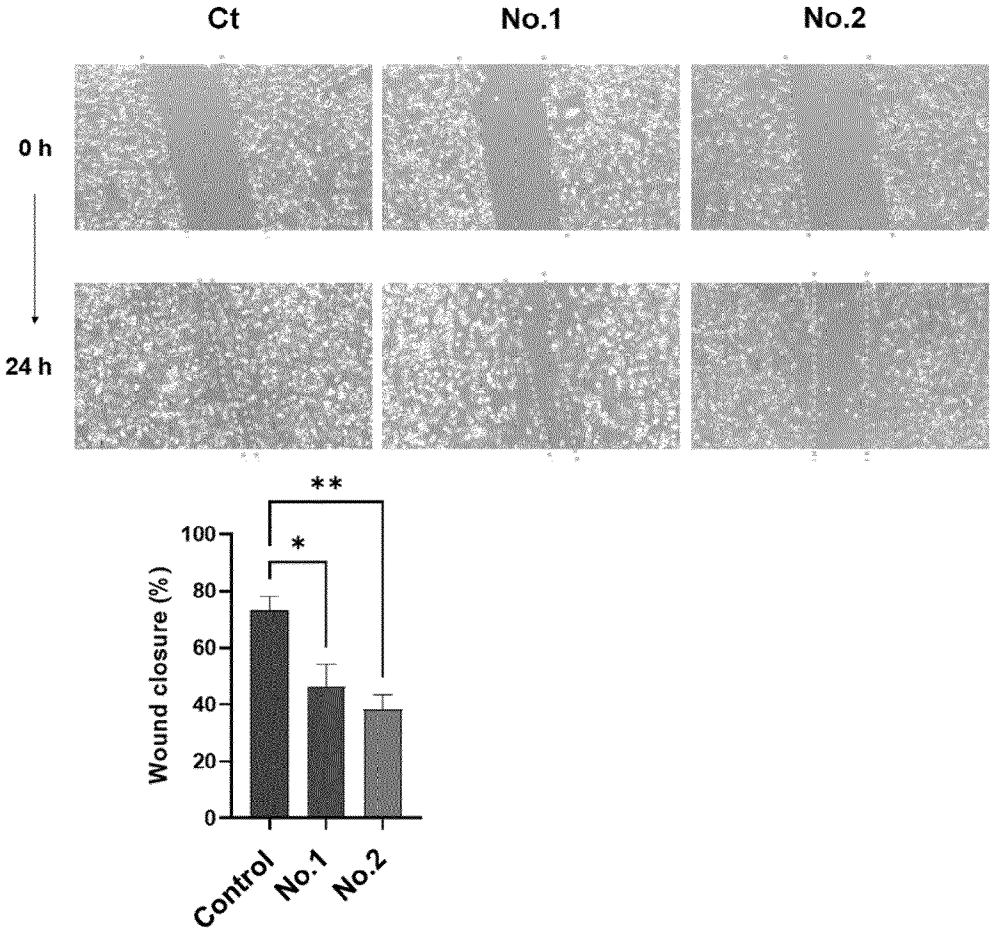
[도3]


****
****
*
*
Relative cell viability
(Fold of control)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Control
No.1
No.2
Control
+Paclitaxel

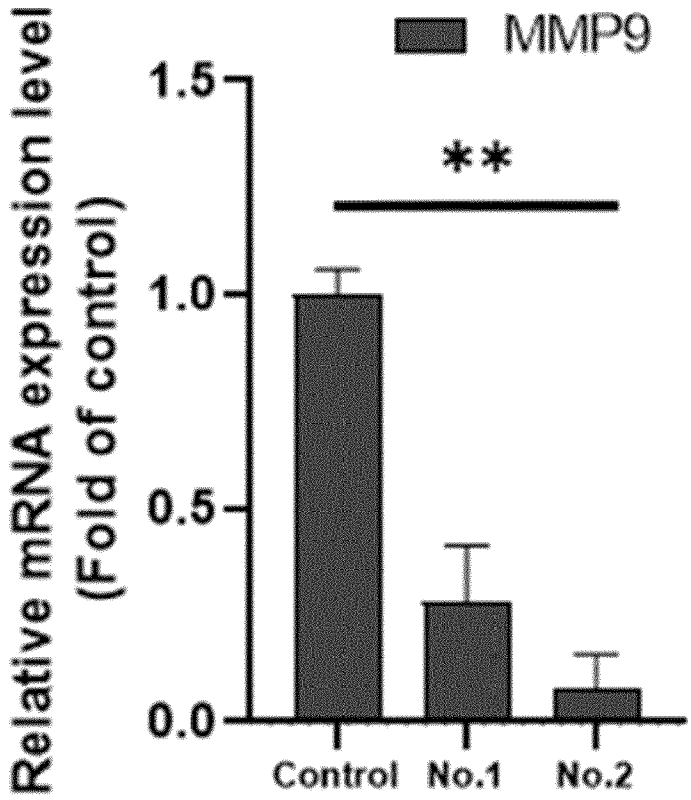
[도4]


Relative cell viability
(Fold of control)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
**
*
*
Control
+ Abemaciclib
+ Paclitaxel
Control
No.2
Control
No.2
Control
No.2

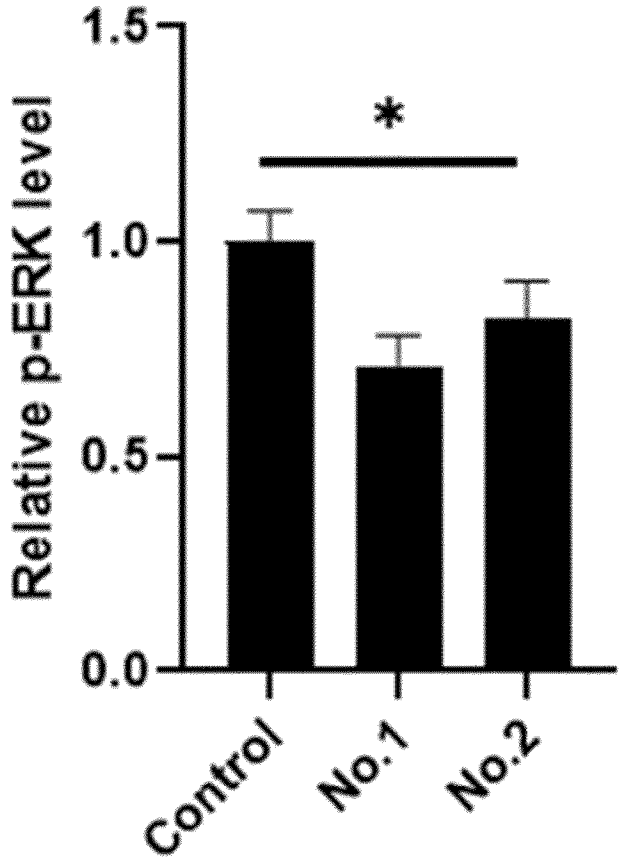
[도5]


Ct
No.1
No.2
0 h
24 h
**
*
Wound closure (%)
100
80
60
40
20
0
Control
No.1
No.2

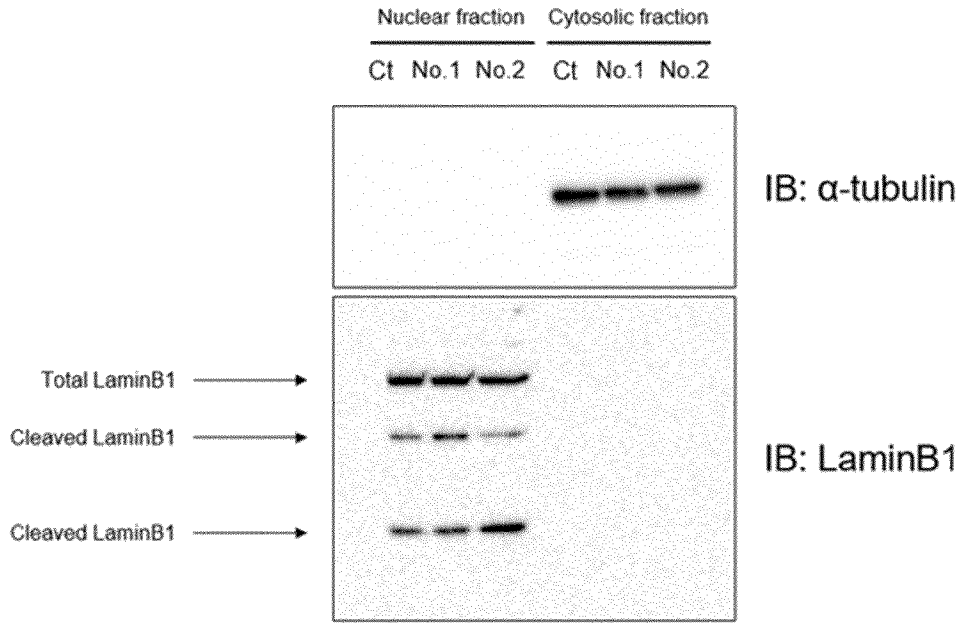
[도6]


MMP9
Relative mRNA expression level
(Fold of control)
1.5
1.0
0.5
0.0
**
Control
No.1
No.2

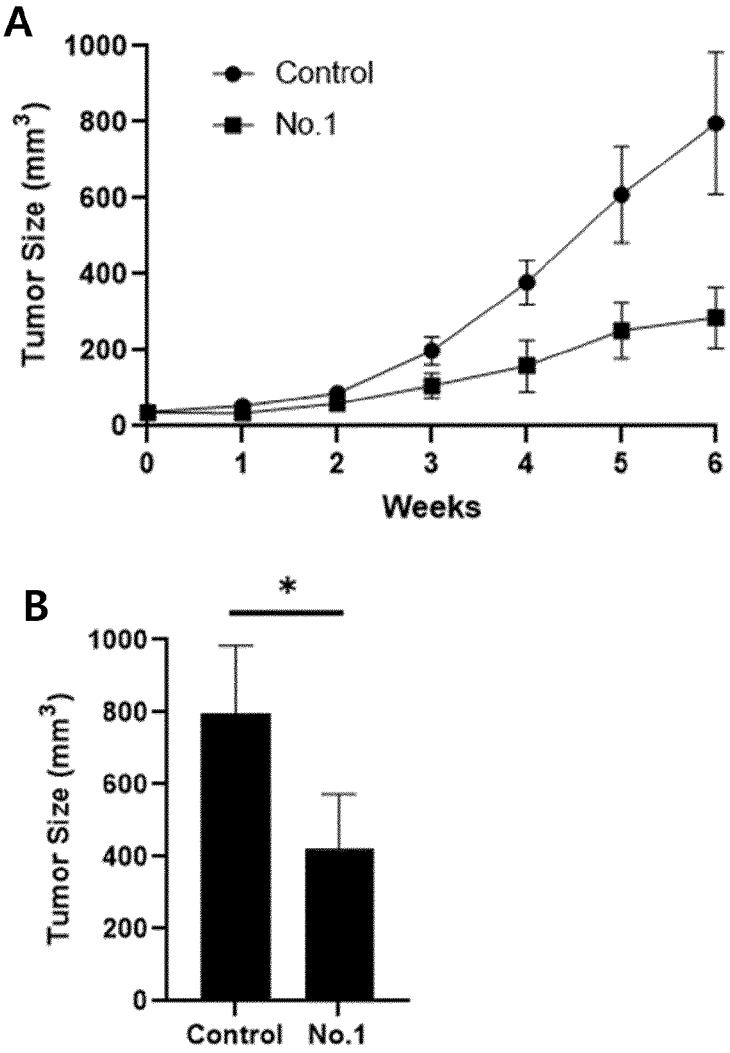
[도7]


Relative p-ERK level
1.5
1.0
0.5
0.0
*
Control
No.1
No.2

[도8]


Nuclear fraction
Cytosolic fraction
Ct
No.1
No.2
Ct
No.1
No.2
IB: α-tubulin
Total LaminB1
Cleaved LaminB1
Cleaved LaminB1
IB: LaminB1

[도9]


A
Tumor Size (mm3)
1000
800
600
400
200
0
Control
No.1
0
1
2
3
4
5
6
Weeks
B
*
Tumor Size (mm3)
1000
800
600
400
200
0
Control
No.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/009207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/06(2006.01)i; **C07K 7/08**(2006.01)i; **C07K 14/00**(2006.01)i; **A61K 38/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

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 7/06(2006.01); A61K 31/7068(2006.01); A61K 38/06(2006.01); C12Q 1/68(2006.01); C40B 40/10(2006.01); G01N 33/68(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 펩타이드(peptide), 항암(anticancer), 항암 보조제(anticancer supplement)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2017-0070152 A (RIPTIDE BIOSCIENCE, INC.) 21 June 2017 (2017-06-21) See paragraphs [0432], [0516] and [0606].	1-4,6-8
X	US 2004-0156843 A1 (PAPATHANASSIU, Adonia E.) 12 August 2004 (2004-08-12) See paragraphs [0004], [0010], [0014] and [0039].	1,3,6
A	NCBI Reference Sequence: XP_030661750.1 (17 September 2019). See entire document.	1-4,6-8
A	KR 10-1330792 B1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 18 November 2013 (2013-11-18) See entire document.	1-4,6-8
A	WO 2007-117444 A2 (HU, Yinghe et al.) 18 October 2007 (2007-10-18) See entire document.	1-4,6-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 September 2022	**29 September 2022**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/009207

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/009207

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **5,9**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 and 9 pertain to a method for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/009207

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2017-0070152 A	21 June 2017	CA 2963478 A1	21 April 2016
		CA 2964361 A1	21 April 2016
		CN 107106638 A	29 August 2017
		CN 107580502 A	12 January 2018
		CN 107580502 B	30 October 2020
		EP 3206703 A1	23 August 2017
		EP 3206703 B1	19 May 2021
		EP 3206704 A1	23 August 2017
		EP 3206704 B1	20 April 2022
		JP 2017-537141 A	14 December 2017
		JP 2018-503668 A	08 February 2018
		JP 2020-180149 A	05 November 2020
		JP 6613312 B2	27 November 2019
		JP 7023709 B2	22 February 2022
		KR 10-2017-0078689 A	07 July 2017
		US 10016480 B2	10 July 2018
		US 10149886 B2	11 December 2018
		US 2016-0101150 A1	14 April 2016
		US 2017-0020956 A1	26 January 2017
		US 2017-0252396 A1	07 September 2017
		US 2019-0046601 A1	14 February 2019
		US 2021-0077566 A1	18 March 2021
		US 9492499 B2	15 November 2016
		WO 2016-061087 A1	21 April 2016
		WO 2016-061133 A1	21 April 2016
		ZA 201702537 B	28 October 2020
US 2004-0156843 A1	12 August 2004	US 2002-0091081 A1	11 July 2002
		US 7381799 B2	03 June 2008
KR 10-1330792 B1	18 November 2013	None	
WO 2007-117444 A2	18 October 2007	CA 2570579 A1	19 January 2006
		CA 2570579 C	12 August 2014
		CA 2647246 A1	18 October 2007
		CA 2647608 A1	18 October 2007
		CN 101014487 A	08 August 2007
		CN 103956397 A	30 July 2014
		EP 1670944 A2	21 June 2006
		EP 1670945 A2	21 June 2006
		EP 1779091 A2	02 May 2007
		EP 1779091 B1	25 February 2015
		EP 2010326 A2	07 January 2009
		EP 2845175 A1	11 March 2015
		JP 2008-502830 A	31 January 2008
		JP 2008-509399 A	27 March 2008
		JP 2009-532369 A	10 September 2009
		JP 2009-532609 A	10 September 2009
		JP 2009-532868 A	10 September 2009
		JP 2009-532870 A	10 September 2009
		JP 2009-532871 A	10 September 2009
		JP 5178705 B2	10 April 2013
		US 2005-0112634 A1	26 May 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/009207

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		US	2005-0232818	A1	20 October 2005
		US	2005-0232820	A1	20 October 2005
		US	2005-0280811	A1	22 December 2005
		US	2006-0011305	A1	19 January 2006
		US	2006-0028563	A1	09 February 2006
		US	2006-0029948	A1	09 February 2006
		US	2007-0112620	A1	17 May 2007
		US	2007-0222983	A1	27 September 2007
		US	2007-0227709	A1	04 October 2007
		US	2007-0228499	A1	04 October 2007
		US	2008-0288179	A1	20 November 2008
		US	2008-0290283	A1	27 November 2008
		US	2010-0113285	A1	06 May 2010
		US	2010-0193672	A1	05 August 2010
		US	2010-0196212	A1	05 August 2010
		US	2012-0209667	A1	16 August 2012
		US	2012-0215595	A1	23 August 2012
		US	2013-0210674	A1	15 August 2013
		US	2014-0055647	A1	27 February 2014
		US	2014-0125848	A1	08 May 2014
		US	2014-0232910	A1	21 August 2014
		US	2014-0323358	A1	30 October 2014
		US	2015-0076365	A1	19 March 2015
		US	2015-0080270	A1	19 March 2015
		US	2016-0325284	A1	10 November 2016
		US	7233393	B2	19 June 2007
		US	7570443	B2	04 August 2009
		US	7586600	B2	08 September 2009
		US	7695688	B2	13 April 2010
		US	7715004	B2	11 May 2010
		US	7731088	B2	08 June 2010
		US	8274650	B2	25 September 2012
		US	8277760	B2	02 October 2012
		US	8367615	B2	05 February 2013
		US	8482730	B2	09 July 2013
		US	8638509	B2	28 January 2014
		US	9262749	B2	16 February 2016
		US	9492820	B2	15 November 2016
		US	9651495	B2	16 May 2017
		WO	2005-028109	A2	31 March 2005
		WO	2005-028109	A3	31 March 2005
		WO	2005-028110	A2	31 March 2005
		WO	2005-028110	A3	31 March 2005
		WO	2006-102297	A1	28 September 2006
		WO	2006-102298	A1	28 September 2006
		WO	2006-102352	A2	28 September 2006
		WO	2006-102352	A3	19 July 2007
		WO	2007-059192	A2	24 May 2007
		WO	2007-059192	A3	13 December 2007
		WO	2007-114913	A2	11 October 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/009207

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		WO	2007-114913	A3	20 November 2008
		WO	2007-117446	A2	18 October 2007
		WO	2007-117446	A3	10 April 2008
		WO	2007-117447	A2	18 October 2007
		WO	2007-117447	A3	27 December 2007
		WO	2007-120530	A2	25 October 2007
		WO	2007-120530	A3	21 August 2008
		WO	2013-163282	A1	31 October 2013
		WO	2013-163371	A1	31 October 2013
		WO	2013-163372	A1	31 October 2013

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07K 7/06(2006.01)i; **C07K 7/08**(2006.01)i; **C07K 14/00**(2006.01)i; **A61K 38/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07K 7/06(2006.01); A61K 31/7068(2006.01); A61K 38/06(2006.01); C12Q 1/68(2006.01); C40B 40/10(2006.01); G01N 33/68(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 펩타이드(peptide), 항암(anticancer), 항암 보조제(anticancer supplement)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2017-0070152 A (럽타이드 바이오사이언스, 인코포레이티드) 2017.06.21 단락 [0432], [0516], [0606] 참조.	1-4,6-8
X	US 2004-0156843 A1 (PAPATHANASSIU, ADONIA E.) 2004.08.12 단락 [0004], [0010], [0014], [0039] 참조.	1,3,6
A	NCBI Reference Sequence: XP_030661750.1 (2019.09.17) 전체 문헌 참조.	1-4,6-8
A	KR 10-1330792 B1 (서울대학교산학협력단) 2013.11.18 전체 문헌 참조.	1-4,6-8
A	WO 2007-117444 A2 (HU, YINGHE 등) 2007.10.18 전체 문헌 참조.	1-4,6-8

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2022년09월28일(28.09.2022)	**2022년09월29일(29.09.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2019년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

   a. ☑ 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
      - ☑ 부록 C/ST.25 텍스트 파일
      - ☐ 서면 혹은 이미지 파일

   b. ☐ PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록

   c. ☐ 국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
      - ☐ 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
      - ☐ 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).

2. ☐ 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☑ 청구항: **5,9**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 5, 9는 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0070152 A	2017/06/21	CA 2963478 A1	2016/04/21
		CA 2964361 A1	2016/04/21
		CN 107106638 A	2017/08/29
		CN 107580502 A	2018/01/12
		CN 107580502 B	2020/10/30
		EP 3206703 A1	2017/08/23
		EP 3206703 B1	2021/05/19
		EP 3206704 A1	2017/08/23
		EP 3206704 B1	2022/04/20
		JP 2017-537141 A	2017/12/14
		JP 2018-503668 A	2018/02/08
		JP 2020-180149 A	2020/11/05
		JP 6613312 B2	2019/11/27
		JP 7023709 B2	2022/02/22
		KR 10-2017-0078689 A	2017/07/07
		US 10016480 B2	2018/07/10
		US 10149886 B2	2018/12/11
		US 2016-0101150 A1	2016/04/14
		US 2017-0020956 A1	2017/01/26
		US 2017-0252396 A1	2017/09/07
		US 2019-0046601 A1	2019/02/14
		US 2021-0077566 A1	2021/03/18
		US 9492499 B2	2016/11/15
		WO 2016-061087 A1	2016/04/21
		WO 2016-061133 A1	2016/04/21
		ZA 201702537 B	2020/10/28
US 2004-0156843 A1	2004/08/12	US 2002-0091081 A1	2002/07/11
		US 7381799 B2	2008/06/03
KR 10-1330792 B1	2013/11/18	없음	
WO 2007-117444 A2	2007/10/18	CA 2570579 A1	2006/01/19
		CA 2570579 C	2014/08/12
		CA 2647246 A1	2007/10/18
		CA 2647608 A1	2007/10/18
		CN 101014487 A	2007/08/08
		CN 103956397 A	2014/07/30
		EP 1670944 A2	2006/06/21
		EP 1670945 A2	2006/06/21
		EP 1779091 A2	2007/05/02
		EP 1779091 B1	2015/02/25
		EP 2010326 A2	2009/01/07
		EP 2845175 A1	2015/03/11
		JP 2008-502830 A	2008/01/31
		JP 2008-509399 A	2008/03/27
		JP 2009-532369 A	2009/09/10
		JP 2009-532609 A	2009/09/10
		JP 2009-532868 A	2009/09/10
		JP 2009-532870 A	2009/09/10
		JP 2009-532871 A	2009/09/10
		JP 5178705 B2	2013/04/10
		US 2005-0112634 A1	2005/05/26

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2005-0232818 A1	2005/10/20
		US 2005-0232820 A1	2005/10/20
		US 2005-0280811 A1	2005/12/22
		US 2006-0011305 A1	2006/01/19
		US 2006-0028563 A1	2006/02/09
		US 2006-0029948 A1	2006/02/09
		US 2007-0112620 A1	2007/05/17
		US 2007-0222983 A1	2007/09/27
		US 2007-0227709 A1	2007/10/04
		US 2007-0228499 A1	2007/10/04
		US 2008-0288179 A1	2008/11/20
		US 2008-0290283 A1	2008/11/27
		US 2010-0113285 A1	2010/05/06
		US 2010-0193672 A1	2010/08/05
		US 2010-0196212 A1	2010/08/05
		US 2012-0209667 A1	2012/08/16
		US 2012-0215595 A1	2012/08/23
		US 2013-0210674 A1	2013/08/15
		US 2014-0055647 A1	2014/02/27
		US 2014-0125848 A1	2014/05/08
		US 2014-0232910 A1	2014/08/21
		US 2014-0323358 A1	2014/10/30
		US 2015-0076365 A1	2015/03/19
		US 2015-0080270 A1	2015/03/19
		US 2016-0325284 A1	2016/11/10
		US 7233393 B2	2007/06/19
		US 7570443 B2	2009/08/04
		US 7586600 B2	2009/09/08
		US 7695688 B2	2010/04/13
		US 7715004 B2	2010/05/11
		US 7731088 B2	2010/06/08
		US 8274650 B2	2012/09/25
		US 8277760 B2	2012/10/02
		US 8367615 B2	2013/02/05
		US 8482730 B2	2013/07/09
		US 8638509 B2	2014/01/28
		US 9262749 B2	2016/02/16
		US 9492820 B2	2016/11/15
		US 9651495 B2	2017/05/16
		WO 2005-028109 A2	2005/03/31
		WO 2005-028109 A3	2005/03/31
		WO 2005-028110 A2	2005/03/31
		WO 2005-028110 A3	2005/03/31
		WO 2006-102297 A1	2006/09/28
		WO 2006-102298 A1	2006/09/28
		WO 2006-102352 A2	2006/09/28
		WO 2006-102352 A3	2007/07/19
		WO 2007-059192 A2	2007/05/24
		WO 2007-059192 A3	2007/12/13
		WO 2007-114913 A2	2007/10/11

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/009207

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2007-114913 A3	2008/11/20
		WO 2007-117446 A2	2007/10/18
		WO 2007-117446 A3	2008/04/10
		WO 2007-117447 A2	2007/10/18
		WO 2007-117447 A3	2007/12/27
		WO 2007-120530 A2	2007/10/25
		WO 2007-120530 A3	2008/08/21
		WO 2013-163282 A1	2013/10/31
		WO 2013-163371 A1	2013/10/31
		WO 2013-163372 A1	2013/10/31