

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2024年2月29日(29.02.2024)



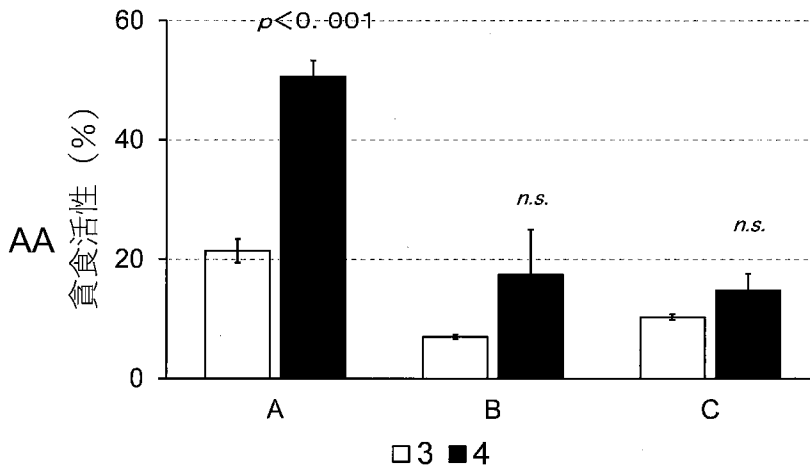
(10) 国際公開番号  
**WO 2024/043257 A1**

- (51) 国際特許分類:  
A61K 39/395 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4995 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/030237
- (22) 国際出願日: 2023年8月23日(23.08.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2022-133050 2022年8月24日(24.08.2022) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 和才 宇慧 (WASAI Ukei); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 岡野 文義 (OKANO Fumiyoshi); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 齋藤 孝則 (SAITO Takanori); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,

(54) Title: MEDICAMENT FOR TREATMENT AND/OR PREVENTION OF CANCER

(54) 発明の名称: 癌の治療及び/又は予防のための医薬品

【図3】



AA Phagocytic activity

(57) Abstract: This medicament is useful for treatment and/or prevention of a cancer, said medicament containing a RET kinase inhibitor and an antibody or fragment thereof together or separately, said antibody or fragment thereof having immunological reactivity with a CAPRIN-1 protein.

(57) 要約: CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤とを、一緒に又は別々に組み合わせて含む医薬品は、癌の治療及び/又は予防に有用である。



WO 2024/043257 A1

CO, CR, CU, CV, 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, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, 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).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

## 明 細 書

発明の名称： 癌の治療及び／又は予防のための医薬品

### 技術分野

[0001] 本発明は、CAPRIN-1タンパク質に対する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤を用いた、癌の治療及び／又は予防のための医薬品に関する。

### 背景技術

[0002] 癌細胞上の特異的抗原タンパク質を標的にした各種抗体医薬は、その癌特異性から副作用が少ない癌治療薬として癌治療に適用されている。例えば、多くの固形癌の細胞膜表面には、Cytoplasmic-activation and proliferation-associated protein 1 (CAPRIN-1) が発現しており、このCAPRIN-1タンパク質に対する抗体が癌の治療及び／又は予防用医薬用途として有望であることが知られている（特許文献1）。

[0003] 近年臨床においては、癌治療薬の有効性を高めるため、複数の癌治療薬を併用する治療法が標準的治療法として用いられている。例えば、乳癌に対してはドキソルビシンとシクロフォスファミドを組み合わせた治療法、あるいはパクリタキセルとトラスツズマブとペルツズマブなどの、複数の抗癌剤を用いて治療することが一般的となっている。抗CAPRIN-1抗体を有効成分とする癌治療薬についても、化学療法剤と併用することによる優れた癌治療効果が確認されている（特許文献2）。しかし、化学療法剤の組合せによる癌の治療は、適用されるすべての癌に対して有効であるわけではなく、また、治療効果を相加的に高めることはあっても、相乗的に大幅に治療効果を高めるものは数少ない。

[0004] また、近年では癌治療薬として分子標的治療薬の開発が盛んに進められており、その標的のひとつとして注目されているのがRET (Rearranged During Transfection) キナーゼである。RE

Tキナーゼは、GDNF（グリア細胞株由来神経栄養因子；G l i a l c e l l l i n e - d e r i v e d n e u r o t o p h i c f a c t o r）ファミリーの細胞外シグナル伝達分子を結合する受容体型チロシンキナーゼであり、ヒトではRET遺伝子にコードされる。肺癌の一部で融合型RET遺伝子が検出され、肺癌発症にも関与していることが明らかになった（非特許文献1）。RET融合遺伝子とは、10番染色体上にある遺伝子であり、この遺伝子が途中で切れ、主にKIF5BやCCDC6などのパートナー遺伝子と融合することで活性化し、異常なタンパクを生み出すことが知られている。RET融合は肺癌だけでなく多くの癌種にわたり存在していることが確認されている。RET融合遺伝子陽性の肺癌にはRETを阻害する分子標的治療薬が有効である可能性が示され、RET肺癌患者さんに対する新たな分子標的治療の開発に注目が集まった（非特許文献2）。また、ゲートキーパー変異（阻害薬の結合部位に生じる遺伝子変異）を獲得することでRET阻害剤に耐性化した肺癌であっても、次世代のRET阻害薬セルパークチニブに対しては治療効果があることが報告され、肺癌治療に有望であることが期待されている（非特許文献3）。しかしながら、RET融合タンパク質の薬剤の結合部位から離れた位置に存在する活性化ループ上に耐性化をもたらす二次変異などの原因による、癌細胞が獲得する分子標的治療薬への耐性の獲得が、治療効果の大きな障壁となっている（非特許文献4）。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0005] 特許文献1：WO2010/016526号  
特許文献2：WO2011/096535号

### 非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Nature Medicine, 2012, 18, 375  
- 377.  
非特許文献2：Lancet Respir Med. 2017, 5 (1) :  
42 - 50.

非特許文献3：JCO Precis Oncol. 2019, 3:PO. 19. 00189.

非特許文献4：Nat Commun. 2018, 9(1):625.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、CAPRIN-1タンパク質を細胞表面に特異的に発現する癌を治療及び／又は予防するための医薬品を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は鋭意研究の結果、癌細胞と免疫学的反応性を有するCAPRIN-1タンパク質に対する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤との併用（combination）が、極めて強い抗腫瘍効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] 具体的には、本発明は以下の（1）～（14）の実施形態に関する。

[0010] （1）CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントと、RET（Rearranged During Transfection）キナーゼ阻害剤とを、一緒に又は別々に組み合わせて含む、癌の治療及び／又は予防のための医薬品。

[0011] （2）前記RETキナーゼ阻害剤がセルパーカチニブ（Selpercatinib）である、（1）に記載の医薬品。

[0012] （3）前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2～30のうち偶数の配列番号のいずれかで表されるアミノ酸配列、又は該アミノ酸配列と80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する、（1）又は（2）に記載の医薬品。

[0013] （4）前記抗体又はそのフラグメントが、癌細胞表面上に存在するCAPRIN-1タンパク質の細胞外領域と免疫学的反応性を有する、（1）～（3）のいずれかに記載の医薬品。

[0014] （5）前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号31～35、296～299、308、309のいずれかで表されるアミノ酸配列、又は該アミノ

酸配列と80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する、(1)～(4)のいずれかに記載の医薬品。

[0015] (6) 前記抗体がモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体である、(1)～(5)のいずれかに記載の医薬品。

[0016] (7) 前記抗体又はそのフラグメントが以下の(A)～(M)のいずれかである、(1)～(6)のいずれかに記載の医薬品。

(A) 配列番号36、37及び38の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号40、41及び42の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(B) 配列番号44、45及び46の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号48、49及び50の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(C) 配列番号52、53及び54の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号56、57及び58の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(D) 配列番号60、61及び62の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号64、65及び66の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(E) 配列番号170、171及び172の相補性決定領域(それぞれCD

R 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 173、174 及び 175 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(F) 配列番号 176、177 及び 178 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 179、180 及び 181 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(G) 配列番号 182、183 及び 184 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 185、186 及び 187 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(H) 配列番号 188、189 及び 190 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 191、192 及び 193 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(I) 配列番号 146、147 及び 148 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 149、150 及び 151 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(J) 配列番号 272、273 及び 274 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む重鎖可変領域と配列番号 275、276 及び 277 の相補性決定領域 (それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3) を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫

学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(K) 配列番号290、291及び292の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号293、294及び295の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(L) 配列番号301、302及び303の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号305、306及び307の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(M) 配列番号134、135及び136の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号137、138及び139の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。

[0017] (8) 前記抗体又はそのフラグメントが以下の(a)～(a1)のいずれかである、(1)～(7)のいずれかに記載の医薬品。

(a) 重鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号43のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(b) 重鎖可変領域が配列番号47のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号51のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(c) 重鎖可変領域が配列番号55のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号59のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(d) 重鎖可変領域が配列番号63のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号67のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(e) 重鎖可変領域が配列番号68のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号69のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

- (f) 重鎖可変領域が配列番号70のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号71のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (g) 重鎖可変領域が配列番号72のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号73のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (h) 重鎖可変領域が配列番号74のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号75のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (i) 重鎖可変領域が配列番号76のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号77のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (j) 重鎖可変領域が配列番号78のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号79のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (k) 重鎖可変領域が配列番号80のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号81のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (l) 重鎖可変領域が配列番号82のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号83のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (m) 重鎖可変領域が配列番号84のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号85のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (n) 重鎖可変領域が配列番号86のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号87のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (o) 重鎖可変領域が配列番号88のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号89のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (p) 重鎖可変領域が配列番号90のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号91のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (q) 重鎖可変領域が配列番号92のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号93のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (r) 重鎖可変領域が配列番号94のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号95のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント
- (s) 重鎖可変領域が配列番号96のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号97のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(t) 重鎖可変領域が配列番号98のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号99のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(u) 重鎖可変領域が配列番号100のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号101のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(v) 重鎖可変領域が配列番号102のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号103のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(w) 重鎖可変領域が配列番号104のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号105のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(x) 重鎖可変領域が配列番号106のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号107のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(y) 重鎖可変領域が配列番号108のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号109のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(z) 重鎖可変領域が配列番号110のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号111のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a a) 重鎖可変領域が配列番号112のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号113のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a b) 重鎖可変領域が配列番号114のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号115のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a c) 重鎖可変領域が配列番号116のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号117のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

メント

(a d) 重鎖可変領域が配列番号 1 1 8 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a e) 重鎖可変領域が配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a f) 重鎖可変領域が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a g) 重鎖可変領域が配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a h) 重鎖可変領域が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a i) 重鎖可変領域が配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a j) 重鎖可変領域が配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a k) 重鎖可変領域が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a l) 重鎖可変領域が配列番号 3 0 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 3 0 4 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

- [0018] (9) 前記抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体又は単鎖抗体である、(1)～(8)のいずれかに記載の医薬品。
- [0019] (10) 前記癌がCAPRIN-1タンパク質を細胞膜表面に発現する癌である、(1)～(9)のいずれかに記載の医薬品。
- [0020] (11) 前記癌が、大腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、腎癌、乳癌、胃癌、胆管癌、甲状腺癌、メラノーマ、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、中皮腫、結腸・直腸癌、食道癌、胃食道接合部癌、肝細胞癌、膠芽腫、尿路上皮癌、膀胱癌、子宮癌、中枢神経系原発リンパ腫、精巣原発リンパ腫、胆道癌、脳腫瘍、白血病、肝臓癌、肉腫、線維肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、睾丸癌、基底細胞癌、リンパ腫、多発性骨髄腫、パジェット病又は皮膚癌である、(1)～(10)のいずれかに記載の医薬品。
- [0021] (12) RETキナーゼ阻害剤を有効成分とする、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントを有効成分とする癌の治療及び／又は予防用医薬組成物の薬効増強剤。
- [0022] (13) CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントを有効成分とする、RETキナーゼ阻害剤を有効成分とする癌の治療及び／又は予防用医薬組成物の薬効増強剤。
- [0023] (14) CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤とを、一緒に又は別々に、被験者に投与することを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための方法。

### 発明の効果

- [0024] 本発明に係るCAPRIN-1タンパク質に対する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤との併用は、CAPRIN-1タンパク質に対する抗体単独又は既存化学療法剤単独に比べて強い抗腫瘍効果を発揮する。特に、RETキナーゼ阻害剤の標的となるシグナル伝達系は免疫系とは直接的な関連性はないにも関わらず、本発明によって免疫細胞による癌細胞の貪食活性が増強されるという効果が得られる。したがって、CAPRIN-

1 タンパク質に対する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤との併用は、癌の治療や予防に有効である。

### 図面の簡単な説明

[0025] [図1]ヒト大腸癌細胞株 (HCT116) に対する抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブとの併用による、ヒト単球細胞 (THP-1) を介した貪食活性を示す図である。参照番号1 ; 併用薬剤非添加試験区。参照番号2 ; セルパーカチニブ併用試験区 (5  $\mu$ M)。グラフは、各サンプルにつきN=3で取得したデータの平均値を示す。エラーバーは標準偏差 (S. D.) を示す。Student's t testを行った結果、薬剤併用試験区の貪食活性が併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった ( $p < 0.001$  ; 有意水準5%)。

[図2]ヒト大腸癌細胞株 (HCT116) に対する抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブとの併用による、ヒト単球細胞 (THP-1) を介した貪食活性を示す図である。参照番号1 ; 併用薬剤非添加試験区。参照番号2 ; セルパーカチニブ併用試験区 (5  $\mu$ M)。参照番号A ; コントロールIgG抗体処理群 ; 参照番号B ; 抗CAPRIN-1抗体処理群。グラフは、各サンプルにつきN=3で取得したデータの平均値を示す。エラーバーは標準偏差 (S. D.) を示す。Dunnett's testを行った結果、抗CAPRIN-1抗体処理群において、薬剤併用試験区の貪食活性が併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった ( $p < 0.001$  ; 有意水準5%)。

[図3]ヒト大腸癌細胞株 (HCT116) に対する抗CAPRIN-1抗体、抗CD20抗体および抗HER-2抗体単独、或いは、セルパーカチニブ (Selpercatinib) との併用による、ヒト単球細胞 (THP-1) を介した貪食活性を示す図である。参照番号3 ; 併用薬剤非添加試験区。参照番号4 ; セルパーカチニブ (Selpercatinib) 併用試験区 (5  $\mu$ M)。A ; 抗CAPRIN-1抗体試験区 (1  $\mu$ M)、B ; 抗CD20抗体試験区 (1  $\mu$ M)、C ; 抗HER-2抗体試験区 (1  $\mu$ M)。グラフは、各サンプルにつきN=3で取得したデータの平均値を示す。エラーバー

は標準偏差 (S. D. ) を示す。Dunnett' s testを行った結果、抗CAPRIN-1抗体試験区では薬剤併用試験区の貪食活性が併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった (いずれも  $p < 0.001$  ; 有意水準5%)。抗CD20抗体又は抗HER-2抗体試験区では薬剤併用試験区の貪食活性が併用薬剤非添加試験区に比べて有意な変動が見られなかった。  
n. s. ; Not Significant.

[図4]ヒト大腸癌細胞株 (HCT116) に対する抗CAPRIN-1抗体単独、或いは、セルパーカチニブ (Selpercatinib) 又はシスプラチンとの併用による、ヒト単球細胞 (THP-1) を介した貪食活性を示す図である。参照番号5 ; 併用薬剤非添加試験区。参照番号6 ; セルパーカチニブ (Selpercatinib) (5  $\mu$ M)、参照番号7 ; シスプラチン併用試験区 (1  $\mu$ M)。グラフは、各サンプルにつきN=3で取得したデータの平均値を示す。エラーバーは標準偏差 (S. D. ) を示す。検定 ; Dunnett' s test、 $p < 0.001$ 、有意水準5%。n. s. ; Not Significant.

### 発明を実施するための形態

[0026] 本発明で用いられるCAPRIN-1タンパク質に対する抗体又はそのフラグメント (以下、「抗CAPRIN-1抗体」という。) 及びRETキナーゼ阻害剤との併用による抗腫瘍効果は、後述するように、インビトロにおいて癌細胞と免疫細胞とを共培養した際の免疫細胞による癌細胞の貪食活性を調べることによって好ましく評価される。ここで、インビトロで抗腫瘍効果を評価する際に用いる免疫細胞は、貪食活性を有する血球細胞であればいかなる細胞でもよく、好ましくは、ヒト単球細胞 (THP-1又はU937) である。抗体は癌細胞に結合すると免疫細胞によってそれが認識され、免疫細胞による貪食活性を介して癌細胞を殺傷することから、前記インビトロにおける抗腫瘍効果を評価することにより、インビボにおける抗腫瘍効果を予測することが可能である。

[0027] 本明細書において、「併用」あるいは「組合せ」とは、抗CAPRIN-

1 抗体とRETキナーゼ阻害剤とを同一の生体又は細胞へと同時あるいは所定の間隔においてそれぞれ独立した有効成分として投与又は添加されることを指す。その間隔は、同時投与であってもよく、30分後、あるいは1時間後、3時間後、6時間後、12時間後、1日後、2日後、3日後、5日後、7日後、2週間後、3週間後、4週間後であってもよい。抗CAPRIN-1抗体あるいはRETキナーゼ阻害剤がその抗腫瘍効果を示すときに、いずれかが投与又は添加されればよい。

[0028] 本明細書で使用する「一緒に又は別々に組み合わせて含む」という用語は、複数の薬剤が患者に同時に又は別々に投与し得る形態で含まれていることの意味を有し、当該形態は、例えば、複数の薬剤が混合された、いわゆる混合製剤の形態であってもよいし、或いは、複数の薬剤を個々の製剤として含む、いわゆるキット製剤（製薬キット）の形態であってもよい。当該形態はまた、複数の薬剤を2個以上の製剤中に任意の組合せで含む、キット製剤の形態を包含する。

[0029] 本発明に係るそのようなキット製剤は、例えば、抗CAPRIN-1抗体を含む製剤（又は医薬組成物）と、RETキナーゼ阻害剤を含む製剤（又は医薬組成物）とを含む、キット製剤であってもよい。

[0030] 本発明に係る抗CAPRIN-1抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であってもよく、好ましくはモノクローナル抗体であり、本発明の抗体が、抗腫瘍効果を発揮しうる限り、いかなる種類の抗体であってもよく、抗体は組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、非ヒト動物抗体である。

[0031] また、本発明における癌の治療及び／又は予防の対象である被験者は、霊長類、ペット動物、家畜類、競技用動物等の哺乳動物であり、好ましくは、イヌ及びネコ、より好ましくはヒトである。

[0032] 以下に本発明に関する、抗CAPRIN-1抗体、RETキナーゼ阻害剤を有効成分として含む医薬品並びに癌の治療及び／又は予防方法について説明する。

[0033] <抗CAPRIN-1抗体>

本発明で用いられる抗CAPRIN-1抗体と免疫学的反応性を有する抗原の具体例である、配列番号2~30のうち偶数の配列番号のいずれかで表されるアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質のうち、配列番号6、8、10、12及び14で示されるアミノ酸配列はイヌのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列であり、配列番号2及び4で示されるアミノ酸配列はヒトのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列であり、配列番号16で示されるアミノ酸配列はウシのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列であり、配列番号18で示されるアミノ酸配列はウマのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列であり、配列番号20、22、24、26及び28で示されるアミノ酸配列はマウスのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列であり、配列番号30で示されるアミノ酸配列はニワトリのCAPRIN-1タンパク質のアミノ酸配列である。

[0034] また、本発明で用いられる抗CAPRIN-1抗体は、前記配列番号2~30のうち偶数の配列番号のいずれかで表されるアミノ酸配列と80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、さらに好ましくは99%以上の配列同一性を有するCAPRIN-1タンパク質のバリエーションと免疫学的反応性を有するものであってもよい。ここでいう「%配列同一性」は、2つの配列を、ギャップを導入するか又はギャップを導入しないで、最大の類似度となるようにアラインメント（整列）したとき、アミノ酸（又は塩基）の総数に対する同一アミノ酸（又は塩基）のパーセンテージ（%）を意味する。

[0035] 本発明において抗CAPRIN-1抗体とは、CAPRIN-1タンパク質の全長又はその断片と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント（抗原結合フラグメント）を意味する。ここで、「免疫学的反応性」とは、生体内で抗体とCAPRIN-1タンパク質又はその部分ポリペプチドとが特異的に結合する特性を意味する。

[0036] 本発明に用いる抗CAPRIN-1抗体は、モノクローナル抗体あるいは

ポリクローナル抗体であってもよい。

[0037] CAPRIN-1タンパク質の全長又はその断片と免疫学的反応性を有するポリクローナル抗体（抗CAPRIN-1ポリクローナル抗体）は、例えば天然のCAPRIN-1タンパク質、あるいはGSTなどとの融合タンパク質、又はその部分ペプチドを用いてマウス、ヒト抗体産生マウス、ラット、ウサギ、ニワトリなどを免疫した後、血清を取得し、得られた血清から硫酸沈殿、プロテインA、プロテインG、DEAEイオン交換カラム、CAPRIN-1タンパク質や部分ペプチドを結合させたアフィニティーカラムなどで精製することにより得ることができる。

[0038] 上記免疫に用いるCAPRIN-1及びそのホモログの塩基配列及びアミノ酸配列は、例えば、GenBank（米国NCBI）にアクセスし、BLAST、FASTA等のアルゴリズム（Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997）を利用することによって入手することができる。また、そのCAPRIN-1タンパク質の作製方法はWO2014/012479を参照することによって得ることができるし、CAPRIN-1タンパク質を発現する細胞等を用いることもできる。

[0039] CAPRIN-1タンパク質の全長又はその断片と免疫学的反応性を有するモノクローナル抗体（抗CAPRIN-1モノクローナル抗体）は、例えば、CAPRIN-1を発現する乳癌細胞SK-BR-3やCAPRIN-1タンパク質の全長あるいはその断片などをマウスに投与して免疫し、同マウスより分離した脾臓細胞とミエローマ細胞を融合し、得られた融合細胞（ハイブリドーマ）から抗CAPRIN-1モノクローナル抗体を産生するクローンを選択することで得ることができる。選択されたハイブリドーマから産生される抗体は、前述したポリクローナル抗体の精製方法と同様の方法で得ることができる。

- [0040] 本発明に用いる抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、非ヒト動物抗体、単鎖抗体が含まれる。
- [0041] ヒト抗体は、EBウイルスに感染したヒトリンパ球を、タンパク質、タンパク質発現細胞又はその溶解物で感作し、感作リンパ球をヒト由来のU266細胞などのミエローマ細胞と細胞融合させ、得られた融合細胞からCAPRIN-1タンパク質の全長又はその断片と免疫学的反応性を有する抗体を得ることができる。
- [0042] ヒト化抗体とは、再構成 (reshaped) ヒト抗体とも称される改変抗体である。ヒト化抗体は、免疫動物由来の抗体の相補性決定領域を、ヒト抗体の相補性決定領域へ移植することによって構築される。その一般的な手法としての遺伝子組換え手法もよく知られた技術である。具体的には、例えば、マウス抗体、ウサギ抗体の相補性決定領域とヒト抗体のフレームワーク領域を連結するように設計したDNA配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドからPCR法により合成する。得られたDNAを、ヒト抗体の定常領域をコードするDNAと連結して、発現ベクターに組み込んで、これを宿主に導入して産生させることによって得られる (欧州特許出願公開第EP239400、国際公開番号WO96/02576を参照)。相補性決定領域を介して連結されるヒト抗体のフレームワーク領域は、相補性決定領域が良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成ヒト抗体の相補性決定領域が適切な抗原結合部位を形成するように抗体の可変領域におけるフレームワーク領域のアミノ酸を置換してもよい (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53:851-856)。また、様々なヒト抗体由来のフレームワーク領域に置換してもよい (WO99/51743を参照)。
- [0043] 抗体は、通常少なくとも2本の重鎖及び2本の軽鎖を含むヘテロ多量糖タンパク質である。抗体は、2本の同一の軽鎖及び、2本の同一の重鎖で構成される。重鎖は一方の端に重鎖可変領域を有し、それにいくつかの定常領域

が続く。軽鎖は一方の端に軽鎖可変領域を有し、それにいくつかの定常領域が続く。可変領域は相補性決定領域（CDR）と呼ばれる特定の可変領域を有し、抗体に結合特異性を付与する。可変領域において相対的に保存されている部分はフレームワーク領域（FR）と呼ばれている。完全な重鎖及び軽鎖の可変領域は、それぞれ3つのCDR（CDR1～CDR3）により連結された4つのFRを含む。

[0044] なお、ヒト由来重鎖及び軽鎖の定常領域及び可変領域の配列は、例えばNCBI（米国：GenBank、UniGene等）から入手可能であり、例えば、ヒトIgG1の重鎖定常領域は、登録番号J00228、ヒトIgG2の重鎖定常領域は、登録番号J00230、ヒト軽鎖κ定常領域については登録番号V00557、X64135、X64133等、ヒト軽鎖λ定常領域については、登録番号X64132、X64134等の配列を参照することができる。

[0045] キメラ抗体は、異なる動物由来の配列を組み合わせて作製される抗体であり、例えば、マウス抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域と、ヒト抗体の重鎖定常領域と軽鎖定常領域からなる抗体等である。キメラ抗体の作製は公知の方法を用いて行うことができ、例えば、抗体V領域をコードするDNAとヒト抗体のC領域をコードするDNAを連結し、これを発現ベクターに組み込んで宿主に導入し産生させることにより得られる。

[0046] 非ヒト動物抗体は、公知の方法に従って、感作抗原を非ヒト動物に免疫する、一般的な方法として、感作抗原をマウスなどの動物の腹腔内又、皮内あるいは皮下に注射することにより得られる。感作抗原を注射する際には、CFA（フロイント完全アジュバント）をはじめとする各種アジュバントと適量混合して動物に複数回投与する。動物を免疫し、血清中に抗CAPRIN-1抗体が含まれていることを確認した後に血清を得て、前述の通り、硫酸沈殿、プロテインA、プロテインG、DEAEイオン交換カラム、CAPRIN-1タンパク質や部分ペプチドを結合させたアフィニティーカラムなどで精製することにより非ヒト動物抗体を得ることができる。また、非ヒト動

物からモノクローナル抗体を得る場合には、免疫した動物から免疫細胞を採取し、ミエローマ細胞と細胞融合に付することで得ることができる。前記免疫細胞とミエローマ細胞との細胞融合は公知の方法に準じて行うことができる (Kohler, G. and Milstein, C. *Methods Enzymol.* (1981) 73, 3-46を参照)。

[0047] 本発明で用いる抗体は、抗体遺伝子をハイブリドーマからクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入して、遺伝子組換え技術を用いて産生させた遺伝子組換え型抗体としても得ることができる (Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990を参照)。

[0048] 本発明に用いる抗CAPRIN-1抗体は、可変領域 (例えばFR) や定常領域中のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたものであってもよい。アミノ酸置換は、1もしくは複数個、例えば15未満、10未満、8以下、6以下、5以下、4以下、3以下、又は2以下のアミノ酸、好ましくは1~9アミノ酸の置換であり、置換された抗体は、未置換抗体に比べて、抗原へ特異的に結合する性質、抗原への結合親和性が同等あるいはそれ以上であり、ヒトへの適用時に拒絶反応を起こさない抗体であるべきである。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換が望ましく、これは、電荷、側鎖、極性、芳香族性などの性質の類似するアミノ酸間の置換である。性質の類似したアミノ酸は、例えば、塩基性アミノ酸 (アルギニン、リジン、ヒスチジン)、酸性アミノ酸 (アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性アミノ酸 (グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン)、無極性アミノ酸 (ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン)、分枝鎖アミノ酸 (トレオニン、バリン、イソロイシン)、芳香族アミノ酸 (フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン) などに分類しうる。

- [0049] 本発明で用いる抗CAPRIN-1抗体は、癌細胞表面上のCAPRIN-1タンパク質との結合親和性が高いほうが、より強い抗腫瘍効果が期待できる。結合定数（親和定数） $K_a$  ( $k_{on}/k_{off}$ ) が、好ましくは、少なくとも $10^7M^{-1}$ 、少なくとも $10^8M^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^8M^{-1}$ 、少なくとも $10^9M^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^9M^{-1}$ 、少なくとも $10^{10}M^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^{10}M^{-1}$ 、少なくとも $10^{11}M^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^{11}M^{-1}$ 、少なくとも $10^{12}M^{-1}$ 、あるいは、少なくとも $10^{13}M^{-1}$ であることが望ましい。
- [0050] 本発明に用いる抗CAPRIN-1抗体は、化学的に修飾されていてもよく、そのような抗体修飾物としては、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、抗腫瘍性化合物（例えば、下記に例示の抗腫瘍剤）等の各種分子と結合した抗体を挙げることができる。本発明の抗体修飾物においては、結合される物質は限定されない。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこの分野において既に確立されている。
- [0051] 本発明に用いる抗CAPRIN-1抗体は、抗体の重鎖定常領域のアミノ酸を1個、2個もしくは数個置換する、あるいは、重鎖定常領域に結合するN-グリコシド結合型糖鎖中のN-アセチルグルコサミンに結合しているフコースを除去することで、抗CAPRIN-1抗体のエフェクター細胞に対する結合力を向上させることができる。上記はアミノ酸置換単独であってもよいし、また、フコースが結合している抗体との組成物であってもよい。
- [0052] 重鎖定常領域のアミノ酸を1個、2個もしくは数個置換された抗体は、例えばWO2004/063351、WO2011/120135、米国特許8388955、WO2011/005481、米国特許6737056、WO2005/063351を参照して作製することができる。
- [0053] 重鎖定常領域中のN-グリコシド結合型糖鎖中のN-アセチルグルコサミンに付加しているフコースが除去された抗体又はその産生細胞は、米国特許6602684号、欧州特許1914244、米国特許7579170を参

照して作製することができる。重鎖定常領域に結合するN-グリコシド結合型糖鎖中のN-アセチルグルコサミンに結合しているフコースを除去した抗体とフコースが結合している抗体の組成物又はその産生細胞は、例えば米国特許8642292号を参照して作製することができる。

[0054] 本発明で用いられる抗CAPRIN-1ポリクローナル抗体、抗CAPRIN-1モノクローナル抗体、抗体の作製方法、精製方法ならびに免疫に用いるCAPRIN-1タンパク質あるいはその部分ポリペプチドの作製方法は、WO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013/018892、WO2013/018891、WO2013/018889、WO2013/018883、WO2013/125636、WO2013/125654、WO2013/125630、WO2013/125640、WO2013/147169、WO2013/147176ならびにWO2015/020212を参照して得ることができる。

[0055] 本発明における抗CAPRIN-1抗体の具体例としては、前述のWO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013/018892、WO2013/018891、WO2013/018889、WO2013/018883、WO2013/125636、WO2013/125654、WO2013/125630、WO2013/125640、WO2013/147169、WO2013/147176ならびにWO2015/020212に記載の抗CAPRIN-1抗体が挙げられるが、好ましい抗CAPRIN-1抗体としては以下のものが挙げられる。

[0056] 配列番号2又は配列番号4で表されるアミノ酸配列あるいは該アミノ酸配

列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上、よりさらに好ましくは99%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。

[0057] 配列番号31で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号36、37及び38の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号40、41及び42の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント、あるいは、配列番号140、141及び142の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号143、144及び145の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント、あるいは、配列番号164、165及び166の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号167、168及び169の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号43のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント、あるいは、重鎖可変領域が配列番号70のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号71のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント、あるいは、重鎖可変領域が配列番号78のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号79のアミノ酸配列を含んでなる

抗体又はそのフラグメント。

[0058] 配列番号33で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは、配列番号60、61及び62の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号64、65及び66の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号63のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号67のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0059] 配列番号32で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは、配列番号52、53及び54の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号56、57及び58の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号55のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号59のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0060] 配列番号34で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは、配列番号170、171及び172の相補性決定領域（

それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む重鎖可変領域と配列番号173、174及び175の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント、あるいは、配列番号176、177及び178の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む重鎖可変領域と配列番号179、180及び181の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号80のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号81のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント、あるいは、重鎖可変領域が配列番号82のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号83のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0061] 配列番号35で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上(好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上)の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは、配列番号182、183及び184の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む重鎖可変領域と配列番号185、186及び187の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント、あるいは、配列番号188、189及び190の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む重鎖可変領域と配列番号191、192及び193の相補性決定領域(それぞれCDR 1、CDR 2及びCDR 3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号84のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号85のA

ミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント、あるいは、重鎖可変領域が配列番号 86 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 87 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0062] 配列番号 44、45 及び 46 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3）を含む重鎖可変領域と配列番号 48、49 及び 50 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは、重鎖可変領域が配列番号 47 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 51 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0063] 配列番号 296 で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と 80% 以上（好ましくは 85% 以上、より好ましくは 90% 以上、さらに好ましくは 95% 以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する CAPRIN-1 タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号 146、147 及び 148 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3）を含む重鎖可変領域と配列番号 149、150 及び 151 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号 72 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 73 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0064] 配列番号 297 で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と 80% 以上（好ましくは 85% 以上、より好ましくは 90% 以上、さらに好ましくは 95% 以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する CAPRIN-1 タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号 272、273 及び 274 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2 及び CDR 3）を含む重鎖可変領域と配列番号 275、276 及び 277 の相補性決定領域（それぞれ CDR 1、CDR 2

及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号114のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号115のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0065] 配列番号298で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上(好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上)の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号290、291及び292の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号293、294及び295の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号120のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号121のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0066] 配列番号299で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上(好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上)の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号301、302及び303の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号305、306及び307の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号300のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号304のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

ト。

[0067] 配列番号308で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号134、135及び136の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号137、138及び139の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号68のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号69のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0068] 配列番号309で表されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列と80%以上（好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。好ましくは配列番号134、135及び136の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号137、138及び139の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント。より好ましくは、重鎖可変領域が配列番号68のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号69のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0069] また、以下の抗CAPRIN-1抗体も好ましく用いられる。

[0070] 重鎖可変領域が配列番号68のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号69のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

[0071] 重鎖可変領域が配列番号70のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号71のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

- [0072] 重鎖可変領域が配列番号72のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号73のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0073] 重鎖可変領域が配列番号74のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号75のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0074] 重鎖可変領域が配列番号76のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号77のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0075] 重鎖可変領域が配列番号78のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号79のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0076] 重鎖可変領域が配列番号80のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号81のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0077] 重鎖可変領域が配列番号82のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号83のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0078] 重鎖可変領域が配列番号84のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号85のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0079] 重鎖可変領域が配列番号86のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号87のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0080] 重鎖可変領域が配列番号88のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号89のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0081] 重鎖可変領域が配列番号90のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号91のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0082] 重鎖可変領域が配列番号92のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号93のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0083] 重鎖可変領域が配列番号94のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号95のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0084] 重鎖可変領域が配列番号96のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号97のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0085] 重鎖可変領域が配列番号98のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号99のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。

- [0086] 重鎖可変領域が配列番号100のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号101のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0087] 重鎖可変領域が配列番号102のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号103のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0088] 重鎖可変領域が配列番号104のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号105のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0089] 重鎖可変領域が配列番号106のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号107のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0090] 重鎖可変領域が配列番号108のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号109のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0091] 重鎖可変領域が配列番号110のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号111のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0092] 重鎖可変領域が配列番号112のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号113のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0093] 重鎖可変領域が配列番号114のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号115のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0094] 重鎖可変領域が配列番号116のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号117のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント。
- [0095] 重鎖可変領域が配列番号118のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域

域が配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0096] 重鎖可変領域が配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0097] 重鎖可変領域が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0098] 重鎖可変領域が配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0099] 重鎖可変領域が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0100] 重鎖可変領域が配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0101] 重鎖可変領域が配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0102] 重鎖可変領域が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0103] 重鎖可変領域が配列番号 3 0 0 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 3 0 4 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント  
。

[0104] 後述の実施例では、CAPRIN-1 タンパク質の全長、癌細胞の細胞膜表面に発現する領域の一部のポリペプチドに対する上記ポリクローナル抗体

もしくはモノクローナル抗体は、複数のヒト癌細胞の細胞膜表面への反応性を示すことが確認されており、また、ヒト癌患者において、奏効を示す結果が得られており、一部の癌部位では、腫瘍を完全に消失させる顕著な抗腫瘍効果が得られている。

[0105] <RETキナーゼ阻害剤>

RETキナーゼ阻害剤とは、以下に詳述するRET (Rearranged During Transfection) キナーゼの活性を阻害する作用をもった薬剤である。

[0106] RETキナーゼは、GDNF (グリア細胞株由来神経栄養因子; Glial cell line-derived neurotrophic factor) ファミリーの細胞外シグナル伝達分子を結合する受容体型チロシンキナーゼであり、ヒトではRET遺伝子にコードされる。RETキナーゼは膜貫通型糖タンパク受容体であり、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通部ドメイン、細胞内チロシンキナーゼドメインの3つの主要ドメインによって構成されている。RETはGDNFファミリーリガンド (GFL) に対する受容体であり、RETを活性化するためには、GFLはまずGPIアンカーで膜に固定されたコレセプターと複合体を形成する必要がある。コレセプター自身はGFR $\alpha$  (GDNF receptor- $\alpha$ ) タンパク質ファミリーに分類される。様々なGFR $\alpha$ ファミリーのメンバー (GFR $\alpha$ 1、GFR $\alpha$ 2、GFR $\alpha$ 3、GFR $\alpha$ 4) は、それぞれ特定のGFLに対して特異的な結合活性を示す。GFL-GFR $\alpha$ 複合体が形成されると、複合体は2つのRET分子を結合させ、各RET分子のチロシンキナーゼドメイン内の特定のチロシン残基のトランス自己リン酸化を開始させる。活性化されたRETキナーゼは、PI3K-Akt経路やMAPK経路などのシグナル伝達経路を活性化し、細胞の増殖などを制御する。

RETキナーゼ阻害剤は、RETキナーゼの二量体形成阻害、リガンドの中和、リガンドの結合阻害又はRETキナーゼの内在化などによってシグナル伝達経路を阻害することによって癌治療効果を発揮することが知られている

が、本発明では、癌免疫治療そのものの薬効、具体的には、本願明細書の実施例に示されるような免疫細胞による癌細胞の貪食活性を増強することができる。RETキナーゼによって活性化されるシグナル伝達経路は免疫系とは直接的な関連性はないことから、本発明による癌免疫治療そのものの薬効の増強は、現時点における当業者の技術水準からは予想できない新知見である。

[0107] RETキナーゼ阻害剤の具体例としては、ソラフェニブ (Sorafenib) (BAY 43-9006/NSC-724772/Nexavar)、スニチニブ (Sunitinib) (SU11248/Sutent)、バンデタニブ (Vandetanib) (ZD6474/CH 331/Caprelsa)、レゴラフェニブ (Regorafenib) (BAY 73-4506/Stivarga)、レンバチニブ (Lenvatinib) (E7080/ER-203492-00/Kispix/Lenvima)、セルパーカチニブ (Selpercatinib) (LOXO-292/LOXO292/LY3527723/Retevmo/WO2018071447A1、Compound Example 163)、アゲラフェニブ (Agerafenib) (RXDX-105)、アムバチニブ (Amuvatinib) (MP-470)、カボザンチニブ (Cabozantinib)、ダヌセルティブ (Danusertib) (PHA-739358)、エンベゾチニブ (Enbezotinib)、エルダフィチニブ (Erdafitinib) (JNJ-42756493)、フェドラチニブ (Fedratinib) (TG101348)、イロラセルチブ (Ilorasertib)、プラルセチニブ (Pralsetinib) (BLU-667)、trans-Pralsetinib (US20170121312A1、Compound Example 129)、Regorafenib Monohydrate、ベパフェスティニブ (Vepafestinib) (WO2019039439)、ゼテレチニブ (Zeteletinib)、タフェチニブ (Tafetinib) (SIM

-010603)、Zeteletinib hemiadipate、AD80、AST-487 (NVP-AST487)、BAW2881 (NVP-BAW2881)、BBT594、CS-2660 (JNJ-38158471)、GSK3179106、JNJ-38158471、ML786 dihydrochloride、ON123300、PF 477736、Pz-1、RET V804M-IN-1、RET-IN-1 (WO 2018071447A1、Compound Example 552)、RET-IN-10 (WO2021135938A1、compound 18)、RET-IN-11、RET-IN-12、RET-IN-13、RET-IN-14、RET-IN-15 (WO2021115457A1、compound 51)、RET-IN-16、RET-IN-17 (WO2016038552A1、compound 1)、RET-IN-18 (WO2022017524A1、compound 1)、RET-IN-3、RET-IN-4、RET-IN-5 (WO2021213476A1、compound 18)、RET-IN-6 (CN113461670A、compound 321)、RET-IN-7、RET-IN-8 (WO2021093720A1、compound 1-1)、RET-IN-9 (WO2021115457A1、compound 29)、RPI-1、SPP-86、TG101209、TPX-0046、WF-47-JS03、WHI-P180及びそれらの薬学的に許容可能な（公知の）塩又は（公知の）誘導体が挙げられる。

[0108] これらRETキナーゼ阻害剤の中でも、好ましくはソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、セルパーカチニブ、アゲラフェニブ、アムバチニブ、カボザンチニブ、ダヌセルティブ、エンベゾチニブ、エルダフィチニブ、フェドラチニブ、プラルセチニブ、イロラセルチブ、ベパフェスティニブ、ゼテレチニブ、タフェチニブ又はそれらの薬学的に許容可能な（公知の）塩又は（公知の）誘導体であり、より好ましくはソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ

ブ、セルパーカチニブ又はその薬学的に許容可能な（公知の）誘導体であり、さらに好ましくはセルパーカチニブ又はその薬学的に許容可能な（公知の）塩もしくは（公知の）誘導体である。

[0109] セルパーカチニブ (Selpercatinib) (別名; LOXO-292、ARRY-192) は、c-RETの活性を選択的に阻害する。CASナンバーは2152628-33-4で表され、IUPAC名は6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-[6-[6-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]pyridin-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrileと表される。分子式は $C_{29}H_{31}N_7O_3$ 、分子量は525.6である。

[0110] <その他薬剤>

本発明の医薬品の有効成分としては、本発明の医薬品としての効果を阻害しない範囲において前記抗CAPRIN-1抗体及びRETキナーゼ阻害剤の他に、文献等で公知の抗腫瘍剤を含んでいてもよい。公知の抗腫瘍剤としては特に制限はないが、具体例としては、5-フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ナブパクリタキセル、イミキモド、免疫チェックポイント阻害剤、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、シクロフォスファミド、メトトレキサート、チオテパ、ブスルファン、インプロスルファン、ピポスルファン、ベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、ウレドーパ (uredopa)、アルトレートアミン (altretamine)、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド (triethylenethiophosphoramidate)、トリメチロロメラミン (trimethylolomelamine)、ブラタシン、ブラタシノン、カンプトセシン、ブリオスタチン、カリスタチン (callystat

in)、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、ズオカルマイシン、エレウテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン (sarcodictyin)、スポンジスタチン、クロランブシル、クロロナファジン (chlornaphazine)、コロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン (prednimustine)、トロフォスファミド (trofosfamide)、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン (chlorozotocin)、フォテムスチン (fotemustine)、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、カリケアマイシン (calicheamicin)、ダイネマイシン、クロドロネート、エスペラマイシン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin)、カラビシン (carabicin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン (carzinophilin)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、デトルビシン (detorbicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン (adriamycin)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マーセロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシンC、マイコフェノール酸 (mycophenolic acid)、ノガラマイシン (nogalamycin)、オリボマイシン (olivomycins)、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン (rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン (tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン (zinostatin)、ゾルビシン (zorubicin)、デノプテリン (denopterin)、プテロプテリン (pteropterin)、ト

リメトレキサート (trimetrexate)、フルダラビン (fludarabine)、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタビン、アザシチジン (azacitidine)、6-アザウリジン (azauridine)、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン (enocitabine)、フロキシウリジン (floxuridine) ; アンドロゲン類、例えばカルステロン (calusterone)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン (testolactone)、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フロリン酸 (frolinic acid)、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン (amsacrine)、ベストラブシル (bestrabucil)、ビスアントレン (bisantrene)、デフォファミン (defofamine)、デメコルシン (demecolcine)、ジアジコン (diaziquone)、エフロルニチン (eflornithine)、酢酸エリプチニウム (elliptinium)、エポチロン (epothilone)、エトグルシド (etoglucid)、レンチナン、ロニダミン (lonidamine)、メイタンシン (maytansine)、アンサミトシン (ansamitocine)、ミトグアゾン (mitoguazone)、ミトキサントロン、モピダンモール (mopidanmol)、ニトラエリン (nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット (phenamet)、ピラルビシン、ロソキサントロン (losoxantrone)、ポドフィリン酸 (podophyllinic acid)、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン (razoxane)、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム (spirogermanium)、テニユアゾン酸 (tenuazonic acid)、トリアジコン (triaziquone)、ロリジン (roridine) A、アングイジン (anguidine)、ウレタン、ピンデシン、ダカーバジン、マンノムスチン (ma

nnomustine)、ミトブロニトール、ミトラクトール (mitolactol)、ピポブロマン (pipobroman)、ガシトシン (gacytosine)、ドセタキセル、ゲムシタビン (gemcitabine)、6-チオグアニン、メルカプトプリン、ビンブラスチン、エトポシド、ピンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン (novantrone)、テニポシド、エダトレキセート (edatrexate)、ダウノマイシン、アミノプテリン、キセローダ (xeloda)、イバンドロナート (ibandronate)、ジフルオロメチロールニチン (DMFO)、トポイソメラーゼ阻害剤、レチノイン酸、フォリン酸及びそれらの薬学的に許容可能な (公知の) 塩又は (公知の) 誘導体を包含する。

[0111] <本発明の抗腫瘍効果>

本発明の抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤との併用による抗腫瘍効果は、インビボ又はインビトロにおいて評価することができる。インビボにおける抗腫瘍効果は、癌を有する生体へ抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤を投与し、投与後の腫瘍の大きさを計測して、癌の大きさを経時的に調べる事によって評価できる。また、インビボにおける抗腫瘍効果は、生体の生存率を調べる事によっても評価できる。また、サイトカインあるいはケモカインの産生能を調べる事によっても評価できる。さらに、癌の予防、転移の予防、あるいは再発の予防を調べる事によっても評価できる。

[0112] インビトロにおける抗腫瘍効果は、癌細胞と免疫細胞とを共培養した際の免疫細胞による癌細胞の傷害活性や貪食活性を調べる事によって評価することができる。したがって、抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤との併用による抗腫瘍効果は、癌細胞と免疫細胞との共培養系へ抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤を併用にて添加し、免疫細胞による癌細胞の傷害活性又は貪食活性を調べる事によって評価することができる。ここで用いる免疫細胞は、傷害活性や貪食活性を有する血球細胞であればいかなる細胞でもよく、好ましくは傷害活性を評価する場合にはヒトNK細

胞、貪食活性を評価する場合にはヒト単球細胞（THP-1又はU937）である。抗体は癌細胞に結合すると免疫細胞によってそれが認識され、免疫細胞による傷害活性や貪食活性を介して癌細胞を殺傷することから、前記インビトロにおける抗腫瘍効果を評価することにより、インビボにおける抗腫瘍効果を予測することが可能である。

[0113] 本発明で用いられる抗CAPRIN-1抗体がCAPRIN-1に結合する能力は、例えば、ELISA法、ウエスタンブロット法、免疫蛍光及びフローサイトメトリー法等を用いた結合アッセイを利用して特定することができる。

[0114] 本発明の抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤との組合せは、抗CAPRIN-1抗体単独に比べて、インビトロにおける抗腫瘍効果を増強する。その増強率は、好ましくは1.5倍以上、より好ましくは2倍以上、さらに好ましくは3倍以上である。

[0115] <癌の治療及び／又は予防のための医薬品>

本発明の医薬品は癌の治療及び／又は予防を目的とする。本発明の医薬品が標的とする癌は、CAPRIN-1タンパク質を発現する癌（細胞）、特に、CAPRIN-1タンパク質を細胞膜表面に発現する癌（細胞）であれば特に限定されない。

[0116] 本明細書で使用される「治療」とは前述の抗腫瘍効果に基づく癌の治療を意味する。また、本明細書で使用される「予防」とは、癌の発生の予防だけでなく、癌の転移又は再発の予防も意味する。

[0117] 本明細書で使用される「腫瘍」及び「癌」という用語は、悪性新生物を意味し、互換的に用いられる。

[0118] 本発明において対象となる癌としては、CAPRIN-1タンパク質を細胞膜表面上に発現している癌であればいかなる癌であってもよい。好ましくは、大腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、腎癌、乳癌、胃癌、胆管癌、甲状腺癌、メラノーマ、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、中皮癌、結腸・直腸癌、食道癌、胃食道接合物癌、肝細胞癌、膠芽腫、尿路上皮癌

、膀胱癌、子宮癌、中枢神経系原発リンパ腫、精巣原発リンパ腫、胆道癌、脳腫瘍、白血病、肝臓癌、肉腫、線維肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、睾丸癌、基底細胞癌、リンパ腫、多発性骨髄腫、パジェット病又は皮膚癌である。また、これら上記癌は、原発の癌、転移性の癌、転移した癌あるいは再発した癌、術後の癌、あるいは切除不能の癌であってもよい。なお、メラノーマは、しばしば悪性のメラノーマあるいは悪性黒色腫 (m a l i g n a n t m e l a n o m a) と同義に用いられる。

[0119] 前記癌は、より具体的には、例えば、皮膚T/NK細胞リンパ腫、末梢血T細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、ボーエン病、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、菌状息肉症、Sezary症候群、皮膚のみに病変を有するT細胞白血病・リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫 (i n d o l e n t 群)、皮膚T細胞リンパ乳線癌、複合型乳腺癌、乳腺悪性混合腫瘍、乳管内乳頭状腺癌、肺腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌、神経上皮組織性腫瘍である神経膠腫、膠芽腫、神経芽腫、脳室上衣腫、神経細胞性腫瘍、胎児型の神経外胚葉性腫瘍、神経鞘腫、神経線維腫、髄膜腫、慢性型リンパ球性白血病、リンパ腫、消化管型リンパ腫、消化器型リンパ腫、小～中細胞型リンパ腫、盲腸癌、上行結腸癌、下行結腸癌、横行結腸癌、S状結腸癌、直腸癌、卵巣上皮癌、胚細胞腫瘍、間質細胞腫瘍、膵管癌、浸潤性膵管癌、膵臓癌の腺癌、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性嚢胞腺癌、膵芽腫、膵頭細胞腫、Frantz腫瘍、漿液性嚢胞腺癌、固体乳頭状癌、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、インスリノーマ、多発性内分泌腺腫症 1 (W e r m e r 症候群)、非機能性島細胞腫、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍、子宮頸癌、子宮体癌、線維肉腫、骨・関節肉種、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、軟部肉腫、急性白血病、慢性白血病、脊髄腫瘍、軟部悪性腫瘍、奇形腫群腫瘍、頭頸部癌には、下咽頭癌、中咽頭癌、舌癌、上咽頭癌、口腔癌、口唇癌、副鼻腔癌、喉頭癌、腎盂尿路管癌、膀胱癌、尿道癌、精巣腫瘍、悪性胸膜中皮腫、悪性骨腫瘍、子宮体癌、小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫、髄芽腫、腎芽腫、網膜芽腫、中枢

神経系胚細胞腫瘍、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍)等が包含されるが、これらに限定されない。また上記癌を原発とする触診可能な癌、皮下に存在する癌、皮内に存在する癌、表在性の癌、真皮に存在する癌あるいは非実質臓器に存在する癌、進行性の癌が包含される。また上記癌を原発として、転移や再発することによって、触診可能な癌、皮下に存在する癌、皮内に存在する癌、表在性の癌、真皮に存在する癌あるいは非実質臓器に存在する癌が包含される。

[0120] また、対象となる好ましい被験者（患者）は、哺乳動物であり、例えば霊長類、ペット動物、家畜類、競技用動物等を含む哺乳動物であり、特にヒト、イヌ及びネコが好ましい。

[0121] 本発明の医薬品は、当業者に公知の方法で製剤化することが可能である。本発明の医薬品は、例えば水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液中の無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用できる。本発明の医薬品において、製剤又は医薬組成物ごとに、その有効成分（抗CAPRI N-1抗体、及びRETキナーゼ阻害剤のうちの少なくとも1つ）を、例えば、薬理学上許容される担体、媒体、又は添加剤、具体的には、滅菌水や生理食塩水、等張液、緩衝剤（緩衝液等）、植物油、油性液、酸化防止剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、芳香剤、賦形剤、結合剤等と適宜組み合わせてもよく、好ましくは、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態でそれらと混和することによって製剤化してもよい。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

[0122] 注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界

面活性剤、例えばポリソルベート80 (TM)、HCO-60と併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

[0123] 投与は、経口又は非経口であり、好ましくは非経口投与であり、具体的には、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型の例としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、腫瘍内注射などにより全身又は局部的に投与することができる。経皮投与型の例としては、例えば、塗布剤あるいは外用薬と呼ばれるものである。外用薬としては、固形剤、液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、あるいはゲル剤が挙げられる。

[0124] また、患者の年齢、体重、性別、症状などにより適宜投与方法を選択することができる。抗CAPRIN-1抗体、及びRETキナーゼ阻害剤のうちの少なくとも1つを含有する医薬組成物の投与量としては、各有効成分の量で、例えば、一回につき体重1kgあたり0.0001mgから1000mgの範囲で選ぶことが可能である。あるいは、例えば、患者あたり0.001~100000mg/bodyの範囲、あるいは、例えば患者の体重1kgあたり、0.1~300mg、又は1mgから30mgで有効成分の投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重、年齢、性別、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

[0125] <投与方法>

本発明の癌の治療及び／又は予防のための医薬品による癌の治療及び／又は予防は、前述の医薬品として投与することの他に様々な形式を含む。例えば、本発明の医薬品の各有効成分は、同時に、並行して、又は順序に従って個別に投与することができる。具体例として、約3週間までの時間間隔内で

、すなわち1番目の有効成分を投与した直後から約3週間までに2番目の有効成分を投与することができる。その際、外科的処置に引き続いて実施してもよいし、1番目の薬剤と2番目の薬剤の投与間に外科的処置を実施してもよい。また、本発明の癌の治療及び／又は予防のための医薬品を、複数の投与サイクルに従って投与してもよい。例えば、本発明の癌の治療及び／又は予防のための医薬品の各有効成分の同時投与を実施した場合、両方の有効成分を含む医薬組成物を約2日から約3週間で1サイクルとして投与する。その後は該治療サイクルを担当する医師の判断に従って、必要に応じて繰り返すことも可能である。同様に順序に従った処方計画する場合、それぞれの個々の薬剤の投与期間が同じ期間に及ぶように調節する。サイクル間の間隔は0～2ヶ月まで変えることができる。本発明の癌の治療及び／又は予防のための医薬品の各有効成分の投与量は、上記の医薬組成物での各有効成分の投与量と同様に設定することができる。

[0126] <製薬キット>

本発明の癌の治療及び／又は予防用の医薬品は、製薬キットの形態であってもよい。製薬キットとは、癌を治療及び／又は予防する方法において、有効成分を別個の医薬組成物（製剤）の形態で使用するためのパッケージであり、該パッケージには各有効成分を投与するための指示書が含まれていてもよい。製薬キットに含まれる癌の治療及び／又は予防用の上記医薬組成物の各有効成分は、各有効成分を一緒に又は別々に投与できるようにそれぞれが上記の通り製剤化された医薬組成物の形態でありうる。また、製薬キットには、各有効成分を上記投与方法に従って投与できるよう、1つ又は複数回の用量に十分な量の有効成分が含まれる。

[0127] <治療及び／又は予防方法>

上で具体的に説明した内容に基づいて、本発明は、本発明の上記医薬品、又は、本発明の抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤とを、被験者（患者）に投与することを含む、癌の治療及び／又は予防のための方法を提供する。例えば、本発明はさらに、本発明の上記医薬品等を、癌をもつと

疑われる被験者（患者）に投与することを含む、癌の治療及び／又は予防のための方法を提供する。また、その実施形態において、例えば上記医薬品に含まれる、本発明の抗CAPRIN-1抗体（抗体又はそのフラグメント）、RETキナーゼ阻害剤、及び任意で抗腫瘍剤は、同時に又は別々に、上記被験者（患者）に投与され得る。

## 実施例

[0128] 以下、本発明を実施例に基づき具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの具体例によって制限されないものとする。

[0129] （実施例1）抗CAPRIN-1抗体の作製

WO2010/016526の実施例3に従って作製したヒトCAPRIN-1組換えタンパク質100 $\mu$ gを等量のMPL+TDMアジュバント（シグマ社製）と混合し、これをマウス1匹当たりの抗原溶液とした。抗原溶液を6週齢のBalb/cマウス（日本SLC社製）の腹腔内に投与後、1週間毎にさらに3回及び24回投与を行い免疫を完了した。最後の免疫から3日後に摘出したそれぞれの脾臓を滅菌した2枚のスライドガラスに挟んで擦り潰し、PBS（-）（日水社製）を用いて洗浄し1500rpmで10分間遠心して上清を除去する操作を3回繰り返して脾臓細胞を得た。得られた脾臓細胞とマウスミエローマ細胞SP2/0（ATCCから購入）とを10:1の比率にて混和し、そこに37 $^{\circ}$ Cに加熱した10%FBSを含むRPMI1640培地200 $\mu$ lとPEG1500（ベーリンガー社製）800 $\mu$ lを混和して調製したPEG溶液を加えて5分間静置して細胞融合を行った。1700rpmで5分間遠心し、上清を除去後、Gibco社製のHAT溶液を2%当量加えた15%FBSを含むRPMI1640培地（HAT選択培地）150mlで細胞を懸濁し、96穴プレート（ヌンク社製）の1ウェル当たり100 $\mu$ lずつ、プレート15枚に播種した。7日間、37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>の条件で培養することで、脾臓細胞とミエローマ細胞が融合したハイブリドーマを得た。作製したハイブリドーマが産生する抗体のCAPRIN-1タンパク質に対する結合親和性を指標にハイブリドーマを選抜した

。CAPRIN-1タンパク質溶液 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ を96穴プレート1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加し、 $4^{\circ}\text{C}$ にて18時間静置した。各ウェルをPBS-Tで3回洗浄後、0.5% Bovine Serum Albumin (BSA) 溶液 (シグマ社製) を1ウェル当たり $400\mu\text{l}$ 添加して室温にて3時間静置した。溶液を除いて、1ウェル当たり $400\mu\text{l}$ のPBS-Tでウェルを3回洗浄後、上記で得られたハイブリドーマの各培養上清を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加し、室温にて2時間静置した。PBS-Tで各ウェルを3回洗浄した後、PBSで5000倍に希釈したHRP標識抗マウスIgG (H+L) 抗体 (インビトロジェン社製) を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加して室温にて1時間静置した。PBS-Tでウェルを3回洗浄した後、TMB基質溶液 (Thermo社製) を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加して15~30分間静置して発色反応を行った。発色後、1規定硫酸を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加して反応を停止させ吸光度計を用いて $450\text{nm}$ と $595\text{nm}$ の吸光度値を測定した。その結果、吸光度値が高かった抗体を産生するハイブリドーマを複数個選抜した。選抜したハイブリドーマを96穴プレート1ウェル当たり $0.5$ 個となるようにプレートに添加し培養した。1週間後、ウェル中に単一のコロニーを形成しているハイブリドーマが観察された。それらウェルの細胞をさらに培養して、クローニングされたハイブリドーマが産生する抗体のCAPRIN-1タンパク質に対する結合親和性を指標にハイブリドーマを選抜した。CAPRIN-1タンパク質溶液 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ を96穴プレート1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加し、 $4^{\circ}\text{C}$ にて18時間静置した。各ウェルをPBS-Tで3回洗浄後、0.5%BSA溶液を1ウェル当たり $400\mu\text{l}$ 添加して室温にて3時間静置した。溶液を除いて、1ウェル当たり $400\mu\text{l}$ のPBS-Tでウェルを3回洗浄後、上記で得られたハイブリドーマの各培養上清を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加し、室温にて2時間静置した。PBS-Tで各ウェルを3回洗浄後、PBSで5000倍に希釈したHRP標識抗マウスIgG (H+L) 抗体 (インビトロジェン社製) を1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 添加して室温にて1時間静置し

た。PBS-Tでウェルを3回洗浄した後、TMB基質溶液（Thermo社製）を1ウェル当たり100 $\mu$ l添加して15～30分間静置して発色反応を行った。発色後、1規定硫酸を1ウェル当たり100 $\mu$ l添加して反応を停止させ吸光度計を用いて450nmと595nmの吸光度値を測定した。その結果、CAPRIN-1タンパク質に反応性を示すマウスモノクローナル抗体を複数個得た。

[0130] さらにフローサイトメトリー法により、CAPRIN-1タンパク質が細胞膜表面で発現していることが確認されているヒト癌細胞への反応性を確認した。陰性コントロールとして前記癌細胞に反応性を示さないマウスIgGコントロール抗体を用いた。確認の結果、前記癌細胞に対して、マウスIgGコントロール抗体に比べて蛍光強度が強く、細胞膜表面にCAPRIN-1が発現している上記癌細胞の細胞膜表面に強く反応するモノクローナル抗体を数個得た。その中から、CAPRIN-1タンパク質に反応性を示すモノクローナル抗体として、WO2013/125630に記載されているCAPRIN-1に対するモノクローナル抗体であって、配列番号114で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列と、配列番号115で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列とを含む抗体を選抜した。

[0131] 上記選抜した抗体の重鎖可変領域のCDR1～3を特定し、フレームワーク領域がヒト抗体の配列を含む重鎖可変領域を発現できるように、塩基配列を設計し、これをヒトIgG1の重鎖定常領域が挿入された哺乳類発現用ベクターに挿入した。同様にして、軽鎖可変領域のCDR1～3を特定し、フレームワーク領域がヒト抗体の配列を含む軽鎖可変領域を発現できるように、塩基配列を設計し、これをヒトIgG1の軽鎖定常領域が挿入された哺乳類発現用ベクターに挿入した。上記2つの組換え発現ベクターを常法に従って哺乳類細胞に導入して、CAPRIN-1に対するヒト化モノクローナル抗体#1（ヒト化抗体#1）を含む培養上清を得た。ヒト化モノクローナル抗体#1の重鎖のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号272、273、274に示される。ヒト化モノクローナル

抗体#1の軽鎖のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号275、276、277に示される。

[0132] 得られたヒト化抗CAPRIN-1モノクローナル抗体#1を含む培養上清を常法に従ってHitrap Protein A Sepharose FF (GEヘルスケア社製)を用いて精製し、PBS(-)に置換して0.22 $\mu$ mのフィルター(ミリポア社製)で濾過したものを調製した。

[0133] 上記抗CAPRIN-1抗体のCAPRIN-1タンパク質への特異的な反応性は、CAPRIN-1タンパク質をプレートに固相してELISA法を用いて検出して確認された。

[0134] なお、上記抗CAPRIN-1抗体を用いてフローサイトメトリー法により、細胞膜の透過処理を行っていない癌細胞との反応性を調べることによって、以下の実施例に示すとおり、CAPRIN-1タンパク質の一部が癌細胞の細胞膜表面に発現していることが確認された。

[0135] フローサイトメトリー法によって、CAPRIN-1の遺伝子の発現が確認されているヒト癌細胞である、乳癌細胞(BT-474)、大腸癌細胞(HT-29, HCT116)、肺癌細胞(QG56, H1650, A549)、胃癌細胞(NCI-N87)、子宮癌細胞(HEC-1-A)、前立腺癌細胞(22Rv1, DU145)、膵臓癌細胞(Panc10.5)、肝臓癌細胞(Hep3B)、卵巣癌細胞(SKOV3)、腎癌細胞(Caki-2)、脳腫瘍細胞(U-87MG)、膀胱癌細胞(T24)、食道癌細胞(OE33)、白血病細胞(OCI-AML5)、リンパ腫細胞(Ramos)、胆嚢癌細胞(TGBC14TKB)、線維肉腫細胞(HT-1080)、メラノーマ細胞(G-361, A375)、CAPRIN-1の遺伝子の発現が確認されているマウス腎癌細胞(Renca)、マウス乳癌細胞(4T1)のいずれの癌細胞に対してもヒト化抗体#1は、陰性コントロールである癌細胞に対して反応性を示さないヒトIgGコントロール抗体ならびにウサギIgG抗体に比べて蛍光強度が強く、CAPRIN-1が発現している上記癌細胞の細胞膜表面に強く反応することが確認された。

[0136] また、WO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013/018892、WO2013/018891、WO2013/018889、WO2013/018883、WO2013/125636、WO2013/125654、WO2013/125640、WO2013/147169、WO2013/147176及びWO2015/020212に記載の抗CAPRIN-1抗体についても同様に上記癌細胞膜表面に強く反応することが確認された。

[0137] (実施例2A) 抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブとの併用におけるインビトロでの抗腫瘍効果1

抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤であるセルパーカチニブとの併用における抗腫瘍効果をインビトロで評価した。セルパーカチニブは、セレック社から購入したもの(Cat. No. : S8781)を使用した。

[0138] 具体的には、RETキナーゼ阻害剤併用試験区にて、事前に各併用薬剤作用させたヒト癌細胞を、抗CAPRIN-1抗体の存在下でヒト単球細胞(THP-1)と共培養し、THP-1による抗体を介した癌細胞の貪食活性を評価した。

[0139] ヒト由来癌細胞としては、大腸癌細胞株であるHCT116を用いた。6-well plate上で、セルパーカチニブ併用試験区ではヒト由来癌細胞をセルパーカチニブ(5 μM)の存在下で2日間培養した。また、コントロールとして抗CAPRIN-1抗体のみを添加した併用薬剤非添加試験区を設け、事前に各併用薬剤無添加の状態です2日間癌細胞を培養した。

[0140] 前記培養後の癌細胞株を“TrypLE Express”(Thermo)で剥離し、終濃度0.04 μg/mLのCalcein-AMを加えて37℃にて10分間インキュベートすることにより、癌細胞を染色した。次

にこの細胞を1wellあたり $5 \times 10^3$ 個の癌細胞となるように96-well plateへ分注し、終濃度 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の抗CAPRIN-1抗体及び $1.25 \times 10^5$ 個のTHP-1を添加して、 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$ の条件にて1時間培養した。その後、 $1\% \text{FBS}$ （ウシ胎児血清）含有PBS（リン酸緩衝液）で細胞を洗浄し、終濃度 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ のAPC（Allophycocyanin）標識抗ヒトCD45抗体を反応させてヒト単球細胞を染色した。さらに終濃度 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ のPropidium iodide（PI）にて死細胞を染色した後、フローサイトメトリー法によって各細胞の蛍光を測定した。分析の際にはPI陽性の死細胞を除外した。ヒト単球細胞であるTHP-1は癌細胞上に結合した抗体を認識して癌細胞を貪食する。この際、癌細胞がCalcein-AMで染色されていれば、それを貪食によって取り込んだ単球細胞もCalcein-AM陽性となる。したがって、本評価系における貪食活性は、全Calcein-AM陽性集団のうちのAPC陽性/Calcein-AM陽性の割合（%）にて算出した。

[0141] 抗CAPRIN-1抗体として実施例1にて作製した抗CAPRIN-1抗体（抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1）を用いて評価した結果、併用薬剤非添加試験区のHCT116にて39%以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では、76%以上の癌細胞貪食活性がみられた。Student's t testを行った結果、セルパーカチニブ併用試験区の貪食活性は併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ；有意水準5%）（図1）。したがって、上記のヒト癌細胞に対する抗CAPRIN-1抗体の抗腫瘍効果は、セルパーカチニブとの併用によって約1.9倍有意に増強された。

[0142] また、WO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013

／018892、WO2013／018891、WO2013／018889、WO2013／018883、WO2013／125636、WO2013／125654、WO2013／125640、WO2013／147169、WO2013／147176及びWO2015／020212に記載の抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブとの併用においても、上記のヒト癌細胞に対する抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1とセルパーカチニブの併用と同様の癌細胞貪食活性の増強が見られる。

[0143] (実施例2B) 抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブとの併用におけるインビトロでの抗腫瘍効果2

抗CAPRIN-1抗体とRETキナーゼ阻害剤であるセルパーカチニブとの併用における抗腫瘍効果をインビトロで評価した。セルパーカチニブは、セレック社から購入したもの(Cat. No. : S8781)を使用した。

[0144] 具体的には、RETキナーゼ阻害剤併用試験区にて、事前に各併用薬剤作用させたヒト癌細胞を、抗CAPRIN-1抗体の存在下でヒト単球細胞(THP-1)と共培養し、THP-1による抗体を介した癌細胞の貪食活性を評価した。コントロール抗体としてヒトIgG抗体を用いた(シグマ社Cat. No. : 4506)。

[0145] ヒト由来癌細胞としては、大腸癌細胞株であるHCT116を用いた。6-well plate上で、セルパーカチニブ併用試験区ではヒト由来癌細胞をセルパーカチニブ(5 μM)の存在下で2日間培養した。また、コントロールとして抗CAPRIN-1抗体のみを添加した併用薬剤非添加試験区を設け、事前に各併用薬剤無添加の状態では2日間癌細胞を培養した。

[0146] 前記培養後の癌細胞株を“TrypLE Express”(Thermo)で剥離し、終濃度0.04 μg/mLのCalcein-AMを加えて37℃にて10分間インキュベートすることにより、癌細胞を染色した。次にこの細胞を1wellあたり $5 \times 10^3$ 個の癌細胞となるように96-well plateへ分注し、終濃度1 μg/mLの抗CAPRIN-1抗体

(或いは、同濃度のコントロール I g G 抗体) 及び  $1.25 \times 10^5$  個の THP-1 を添加して、 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$  の条件にて 1 時間培養した。その後、 $1\% \text{FBS}$  (ウシ胎児血清) 含有 PBS (リン酸緩衝液) で細胞を洗浄し、終濃度  $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$  の APC (Allophycocyanin) 標識抗ヒト CD45 抗体を反応させてヒト単球細胞を染色した。さらに終濃度  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$  の Propidium iodide (PI) にて死細胞を染色した後、フローサイトメトリー法によって各細胞の蛍光を測定した。分析の際には PI 陽性の死細胞を除外した。ヒト単球細胞である THP-1 は癌細胞上に結合した抗体を認識して癌細胞を貪食する。この際、癌細胞が Calcein-AM で染色されていれば、それを貪食によって取り込んだ単球細胞も Calcein-AM 陽性となる。したがって、本評価系における貪食活性は、全 Calcein-AM 陽性集団のうち APC 陽性 / Calcein-AM 陽性の割合 (%) にて算出した。

[0147] 抗 CAPRIN-1 抗体として実施例 1 にて作製した抗 CAPRIN-1 抗体 (抗 CAPRIN-1 ヒト化抗体 # 1) を用いて評価した結果、併用薬剤非添加試験区の HCT 116 にて  $39\%$  以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では、 $76\%$  以上の癌細胞貪食活性がみられた。Dunnett's test を行った結果、セルパーカチニブ併用試験区の貪食活性は併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった ( $p < 0.001$ ; 有意水準  $5\%$ ) (図 2)。したがって、上記のヒト癌細胞に対する抗 CAPRIN-1 抗体の抗腫瘍効果は、セルパーカチニブとの併用によって約  $1.9$  倍有意に増強された。

[0148] (実施例 3) 抗体単独、或いは、抗体とセルパーカチニブとの併用におけるインビトロでの抗腫瘍効果

抗 CAPRIN-1 抗体、抗 CD20 抗体および抗 HER-2 抗体単独、或いは、これら抗体とセルパーカチニブとの併用における抗腫瘍効果をインビトロで評価した。セルパーカチニブは、セレック社から購入したもの (Cat. No. : S8781) を使用した。抗 CD20 抗体 (“リツキサン”

)と抗HER-2抗体(“ハーセプチン”)は中外製薬株式会社から購入したものを使用した。

[0149] 具体的には、セルパーカチニブ併用試験区にて、事前にセルパーカチニブに作用させたヒト癌細胞を、1  $\mu$ Mの抗CAPRIN-1抗体、抗CD20抗体、或いは、抗HER-2抗体の存在下でヒト単球細胞(THP-1)と共培養し、THP-1による抗体を介した癌細胞の貪食活性を評価した。

[0150] ヒト由来癌細胞としては、大腸癌細胞株であるHCT116を用いた。6-well plate上で、セルパーカチニブ併用試験区ではヒト由来癌細胞をそれぞれの併用薬剤の存在下で2日間培養した。具体的には、HCT116にはセルパーカチニブ(5  $\mu$ M)の濃度で添加した。また、コントロールとして抗CAPRIN-1抗体、抗CD20抗体、或いは、抗HER-2抗体のみを添加した併用薬剤非添加試験区を設け、事前にセルパーカチニブ無添加の状態ですら2日間癌細胞を培養した。

[0151] 前記培養後の癌細胞株を“TrypLE Express”(Thermo)で剥離し、終濃度0.04  $\mu$ g/mLのCalcein-AMを加えて37°Cにて10分間インキュベートすることにより、癌細胞を染色した。次にこの細胞を1wellあたり $1 \times 10^4$ 個の癌細胞となるように96-well plateへ分注し、終濃度1  $\mu$ g/mLの抗CAPRIN-1抗体、抗CD20抗体、或いは、抗HER-2抗体及び $10 \times 10^5$ 個のTHP-1を添加して、37°C、5% CO<sub>2</sub>の条件にて1時間培養した。その後、1% FBS(ウシ胎児血清)含有PBS(リン酸緩衝液)で細胞を洗浄し、終濃度0.25  $\mu$ g/mLのAPC(Allophycocyanin)標識抗ヒトCD45抗体を反応させてヒト単球細胞を染色した。さらに終濃度0.1  $\mu$ g/mLのPropidium iodide(PI)にて死細胞を染色した後、フローサイトメトリー法によって各細胞の蛍光を測定した。分析の際にはPI陽性の死細胞を除外した。ヒト単球細胞であるTHP-1は癌細胞上に結合した抗体を認識して癌細胞を貪食する。この際、癌細胞がCalcein-AMで染色されていれば、それを貪食によって取り込んだ

単球細胞もCalcein-AM陽性となる。したがって、本評価系における貪食活性は、全Calcein-AM陽性集団のうちのAPC陽性/Calcein-AM陽性の割合(%)にて算出した。

[0152] 抗CAPRIN-1抗体として実施例1にて作製した抗CAPRIN-1抗体(抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1)を用いて評価した結果、併用薬剤非添加試験区のHCT116にて21%以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では50%以上の癌細胞貪食活性がみられた。Dunnett's testを行った結果、セルパーカチニブ併用試験区の貪食活性は併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.001$ ; 有意水準5%) (図3)。

[0153] 一方で、抗CD20抗体、或いは、抗HER-2抗体を用いて評価した結果、抗CD20抗体では、併用薬剤非添加試験区のHCT116にて7%以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では18%以下の癌細胞貪食活性を示し、併用による薬効の増強が有意に見られなかった。抗HER-2抗体では、併用薬剤非添加試験区のHCT116にて10%以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では15%以下の癌細胞貪食活性を示し、併用による薬効の増強が有意に見られなかった(図3)。

[0154] 以上のことから、セルパーカチニブと併用による抗腫瘍効果の増強は抗CAPRIN-1抗体特異的な効果であることが示唆された。

[0155] また、WO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013/018892、WO2013/018891、WO2013/018889、WO2013/018883、WO2013/125636、WO2013/125654、WO2013/125640、WO2013/147169、WO2013/147176及びWO2015/020212に記

載の抗CAPRIN-1抗体は各種薬剤との併用においても、上記のヒト癌細胞に対する抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1と同様な貪食活性の増強が見られる。

[0156] (実施例4) 抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブ又はシスプラチンとの併用におけるインビトロでの抗腫瘍効果

抗CAPRIN-1抗体とセルパーカチニブ又はシスプラチンとの併用における抗腫瘍効果をインビトロで評価した。セルパーカチニブは、セレック社から購入したもの(Cat. No. : S8781)を使用した。シスプラチンはファイザーから購入したものをを使用した。

[0157] 具体的には、各阻害剤併用試験区にて、事前に各併用薬剤作用させたヒト癌細胞を、抗CAPRIN-1抗体の存在下でヒト単球細胞(THP-1)と共培養し、THP-1による抗体を介した癌細胞の貪食活性を評価した。

[0158] ヒト由来癌細胞としては、大腸癌細胞株であるHCT116を用いた。6-well plate上で、セルパーカチニブ併用試験区ではヒト由来癌細胞をそれぞれの併用薬剤の存在下で2日間培養した。具体的には、HCT116にはセルパーカチニブを5  $\mu$ M、シスプラチンを1  $\mu$ Mの濃度で添加した。また、コントロールとして抗CAPRIN-1抗体のみを添加した併用薬剤非添加試験区を設け、事前に各併用薬剤無添加の状態では2日間癌細胞を培養した。

[0159] 前記培養後の癌細胞株を“TrypLE Express”(Thermo)で剥離し、終濃度0.04  $\mu$ g/mLのCalcein-AMを加えて37°Cにて10分間インキュベートすることにより、癌細胞を染色した。次にこの細胞を1wellあたり $1 \times 10^4$ 個の癌細胞となるように96-well plateへ分注し、終濃度1  $\mu$ g/mLの抗CAPRIN-1抗体及び $10 \times 10^5$ 個のTHP-1を添加して、37°C、5% CO<sub>2</sub>の条件にて1時間培養した。その後、1% FBS(ウシ胎児血清)含有PBS(リン酸緩衝液)で細胞を洗浄し、終濃度0.25  $\mu$ g/mLのAPC(Allophycocyanin)標識抗ヒトCD45抗体を反応させてヒト単球

細胞を染色した。さらに終濃度 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ のPropidium iodide (PI)にて死細胞を染色した後、フローサイトメトリー法によって各細胞の蛍光を測定した。分析の際にはPI陽性の死細胞を除外した。ヒト単球細胞であるTHP-1は癌細胞上に結合した抗体を認識して癌細胞を貪食する。この際、癌細胞がCalcein-AMで染色されていれば、それを貪食によって取り込んだ単球細胞もCalcein-AM陽性となる。したがって、本評価系における貪食活性は、全Calcein-AM陽性集団のうちのAPC陽性/Calcein-AM陽性の割合(%)にて算出した。

[0160] 抗CAPRIN-1抗体として実施例1にて作製した抗CAPRIN-1抗体(抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1)を用いて評価した結果、併用薬剤非添加試験区のHCT116にて21%以下の癌細胞貪食活性がみられたのに対し、セルパーカチニブ併用試験区では50%以上の癌細胞貪食活性がみられた。一方で、シスプラチン併用試験区では23%以下癌細胞貪食活性がみられた。Dunnett's testを行った結果、セルパーカチニブ併用試験区の貪食活性は併用薬剤非添加試験区に比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.001$ ; 有意水準5%)。一方で、シスプラチン併用試験区の貪食活性は併用薬剤非添加試験区に比べて有意な変動がみられなかった(図4)。

[0161] 以上のことから、薬剤併用による抗腫瘍効果の増強はRET阻害剤特異的な効果であることが示唆された。

[0162] また、WO2010/016526、WO2011/096517、WO2011/096528、WO2011/096519、WO2011/096533、WO2011/096534、WO2011/096535、WO2013/018886、WO2013/018894、WO2013/018892、WO2013/018891、WO2013/018889、WO2013/018883、WO2013/125636、WO2013/125654、WO2013/125640、WO2013/147

169、WO2013/147176及びWO2015/020212に記載の抗CAPRIN-1抗体は各種薬剤との併用においても、上記のヒト癌細胞に対する抗CAPRIN-1ヒト化抗体#1と同様な食欲活性の変動が見られる。本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

## 請求の範囲

- [請求項1] CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントと、RET (Rearranged During Transfection) キナーゼ阻害剤とを、一緒に又は別々に組み合わせて含む、癌の治療及び／又は予防のための医薬品。
- [請求項2] 前記RETキナーゼ阻害剤がセルパーカチニブ (Selipercatinib) である、請求項1に記載の医薬品。
- [請求項3] 前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号2～30のうち偶数の配列番号のいずれかで表されるアミノ酸配列、又は該アミノ酸配列と80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する、請求項1又は2に記載の医薬品。
- [請求項4] 前記抗体又はそのフラグメントが、癌細胞表面上に存在するCAPRIN-1タンパク質の細胞外領域と免疫学的反応性を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬品。
- [請求項5] 前記抗体又はそのフラグメントが、配列番号31～35、296～299、308、309のいずれかで表されるアミノ酸配列、又は該アミノ酸配列と80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCAPRIN-1タンパク質の部分ポリペプチドと免疫学的反応性を有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬品。
- [請求項6] 前記抗体がモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬品。
- [請求項7] 前記抗体又はそのフラグメントが以下の(A)～(M)のいずれかである、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬品。
- (A) 配列番号36、37及び38の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む重鎖可変領域と配列番号40、41及び42の相補性決定領域(それぞれCDR1、CDR2及びCDR3)を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タン

パク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(B) 配列番号44、45及び46の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号48、49及び50の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(C) 配列番号52、53及び54の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号56、57及び58の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(D) 配列番号60、61及び62の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号64、65及び66の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(E) 配列番号170、171及び172の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号173、174及び175の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(F) 配列番号176、177及び178の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号179、180及び181の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(G) 配列番号182、183及び184の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号185、186及び187の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(H) 配列番号188、189及び190の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号191、192及び193の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(I) 配列番号146、147及び148の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号149、150及び151の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(J) 配列番号272、273及び274の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号275、276及び277の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(K) 配列番号290、291及び292の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号293、294及び295の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI

I N-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(L) 配列番号301、302及び303の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号305、306及び307の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

(M) 配列番号134、135及び136の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む重鎖可変領域と配列番号137、138及び139の相補性決定領域（それぞれCDR1、CDR2及びCDR3）を含む軽鎖可変領域とを含み、かつ、CAPRI N-1 タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメント

[請求項8]

前記抗体又はそのフラグメントが以下の(a)～(a1)のいずれかである、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬品。

(a) 重鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号43のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(b) 重鎖可変領域が配列番号47のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号51のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(c) 重鎖可変領域が配列番号55のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号59のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(d) 重鎖可変領域が配列番号63のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号67のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(e) 重鎖可変領域が配列番号68のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号69のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(f) 重鎖可変領域が配列番号70のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号71のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(g) 重鎖可変領域が配列番号72のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号73のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(h) 重鎖可変領域が配列番号74のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号75のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(i) 重鎖可変領域が配列番号76のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号77のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(j) 重鎖可変領域が配列番号78のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号79のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(k) 重鎖可変領域が配列番号80のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号81のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(l) 重鎖可変領域が配列番号82のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号83のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(m) 重鎖可変領域が配列番号84のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号85のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(n) 重鎖可変領域が配列番号86のアミノ酸配列を含み、かつ、軽

鎖可変領域が配列番号 87 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(o) 重鎖可変領域が配列番号 88 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 89 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(p) 重鎖可変領域が配列番号 90 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 91 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(q) 重鎖可変領域が配列番号 92 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 93 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(r) 重鎖可変領域が配列番号 94 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 95 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(s) 重鎖可変領域が配列番号 96 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 97 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(t) 重鎖可変領域が配列番号 98 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 99 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(u) 重鎖可変領域が配列番号 100 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 101 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(v) 重鎖可変領域が配列番号 102 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 103 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(w) 重鎖可変領域が配列番号 104 のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号 105 のアミノ酸配列を含んでなる抗体又は

そのフラグメント

(x) 重鎖可変領域が配列番号106のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号107のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(y) 重鎖可変領域が配列番号108のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号109のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(z) 重鎖可変領域が配列番号110のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号111のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(aa) 重鎖可変領域が配列番号112のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号113のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(ab) 重鎖可変領域が配列番号114のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号115のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(ac) 重鎖可変領域が配列番号116のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号117のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(ad) 重鎖可変領域が配列番号118のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号119のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(ae) 重鎖可変領域が配列番号120のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号121のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(af) 重鎖可変領域が配列番号122のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号123のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a g) 重鎖可変領域が配列番号124のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号125のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a h) 重鎖可変領域が配列番号126のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号127のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a i) 重鎖可変領域が配列番号128のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号129のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a j) 重鎖可変領域が配列番号130のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号131のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a k) 重鎖可変領域が配列番号132のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号133のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

(a l) 重鎖可変領域が配列番号300のアミノ酸配列を含み、かつ、軽鎖可変領域が配列番号304のアミノ酸配列を含んでなる抗体又はそのフラグメント

[請求項9] 前記抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体又は単鎖抗体である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬品。

[請求項10] 前記癌がCAPRIN-1タンパク質を細胞膜表面に発現する癌である、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬品。

[請求項11] 前記癌が、大腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、腎癌、乳癌、胃癌、胆管癌、甲状腺癌、メラノーマ、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、中皮腫、結腸・直腸癌、食道癌、胃食道接合部癌、肝細胞癌、膠芽腫、尿路上皮癌、膀胱癌、子宮癌、中枢神経系原発リンパ腫、精巣原発リンパ腫、胆道癌、脳腫瘍、白血病、肝臓癌、肉腫、線維肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、睾丸癌、基底

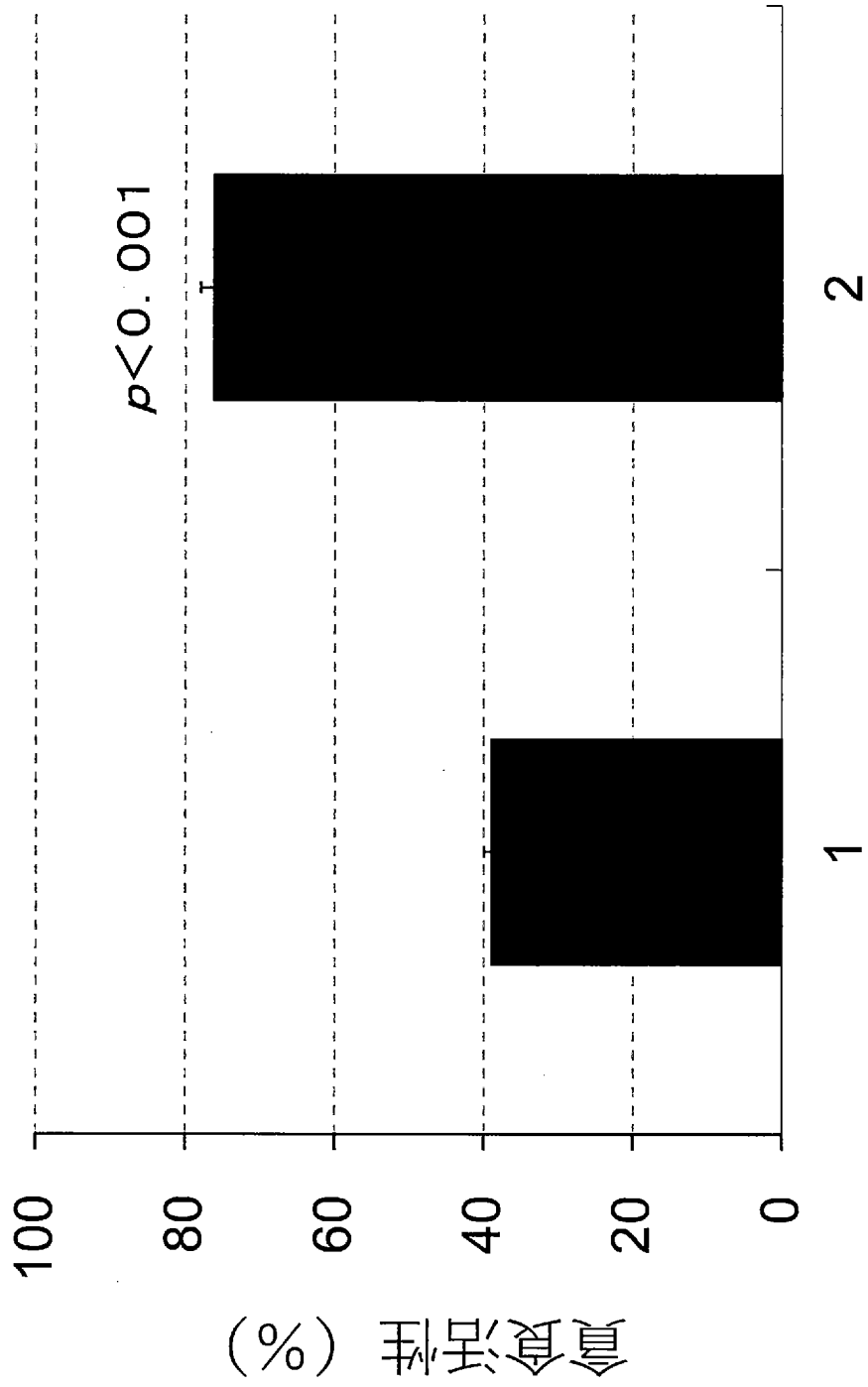
細胞癌、リンパ腫、多発性骨髄腫、パジェット病又は皮膚癌である、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬品。

[請求項12] RETキナーゼ阻害剤を有効成分とする、CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントを有効成分とする癌の治療及び／又は予防用医薬組成物の薬効増強剤。

[請求項13] CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントを有効成分とする、RETキナーゼ阻害剤を有効成分とする癌の治療及び／又は予防用医薬組成物の薬効増強剤。

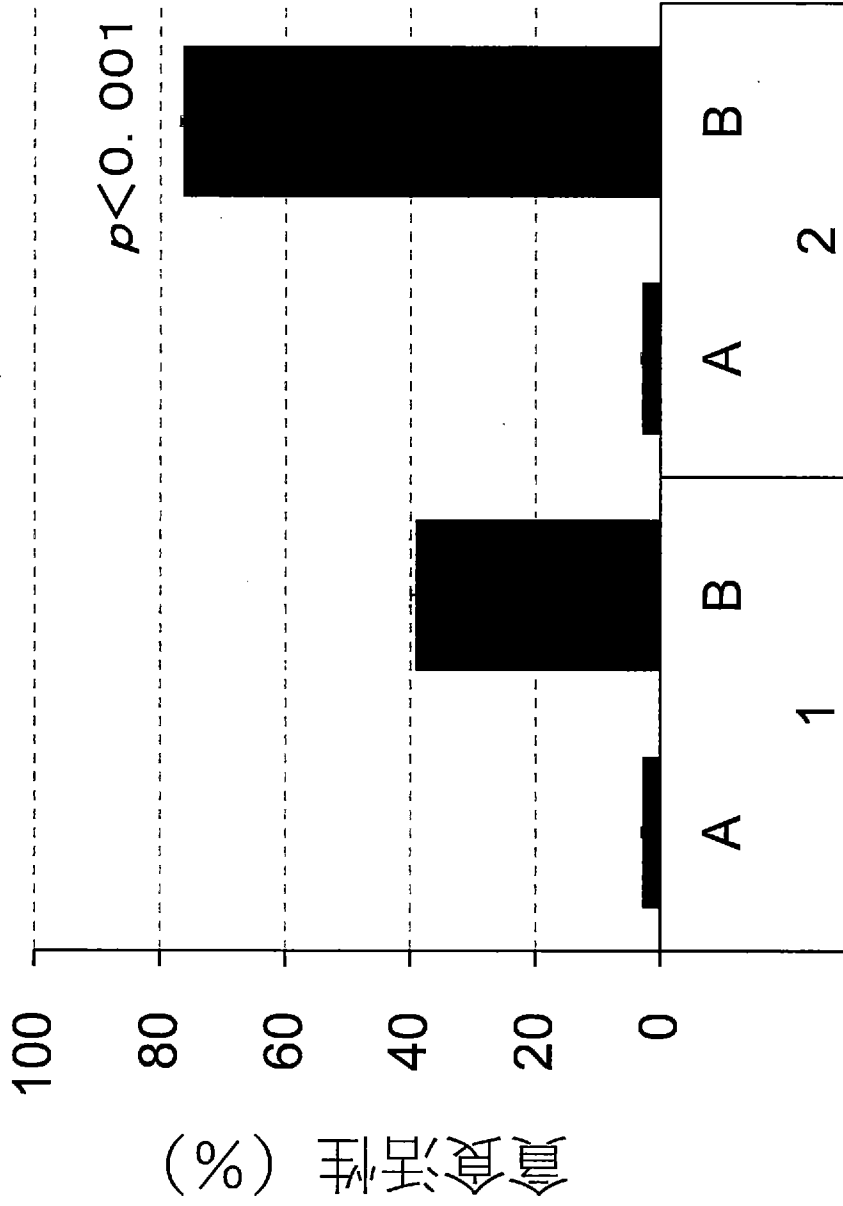
[請求項14] CAPRIN-1タンパク質と免疫学的反応性を有する抗体又はそのフラグメントと、RETキナーゼ阻害剤とを、一緒に又は別々に、被験者に投与することを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための方法。

【図1】



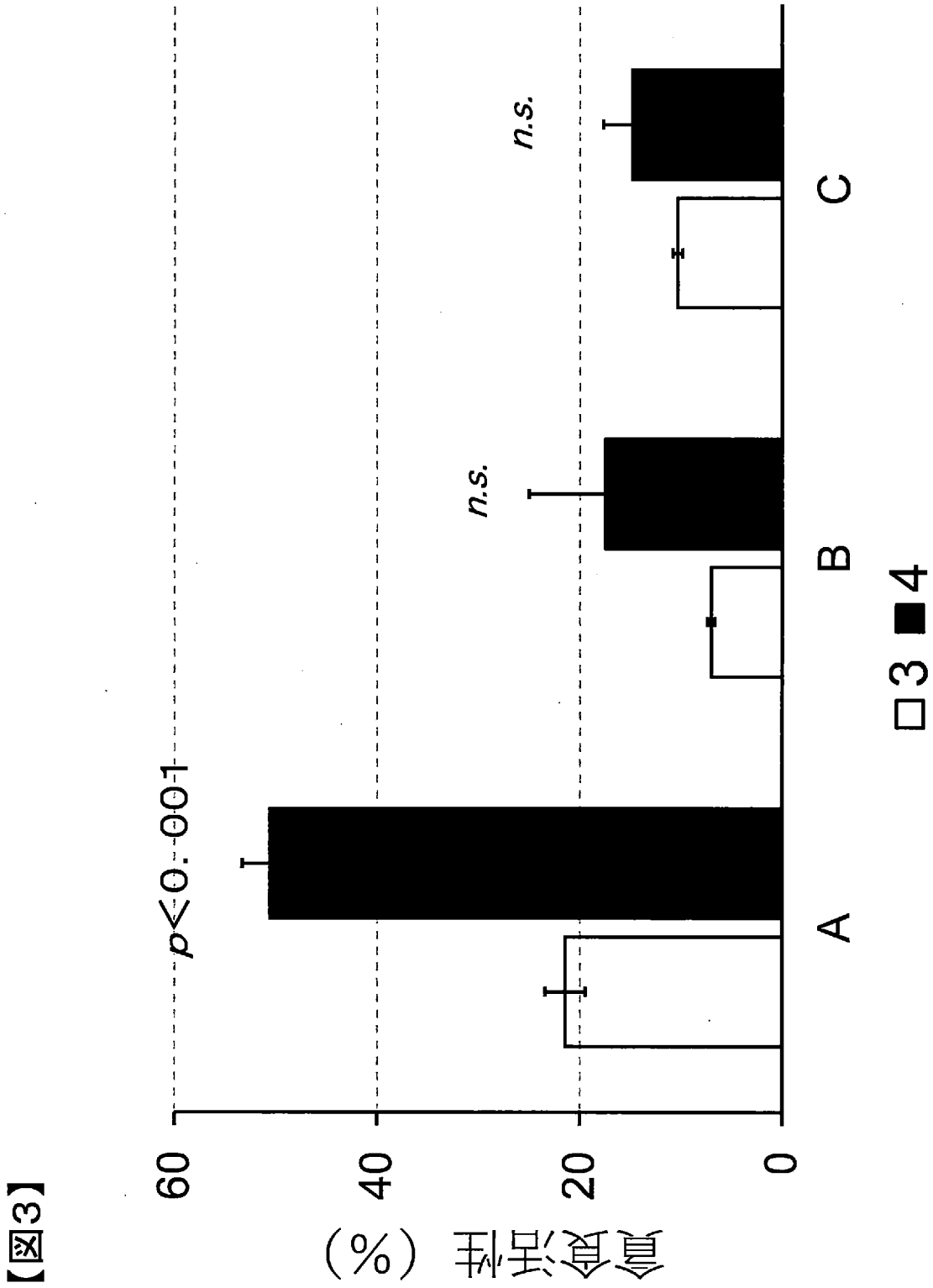
【図1】

【図2】



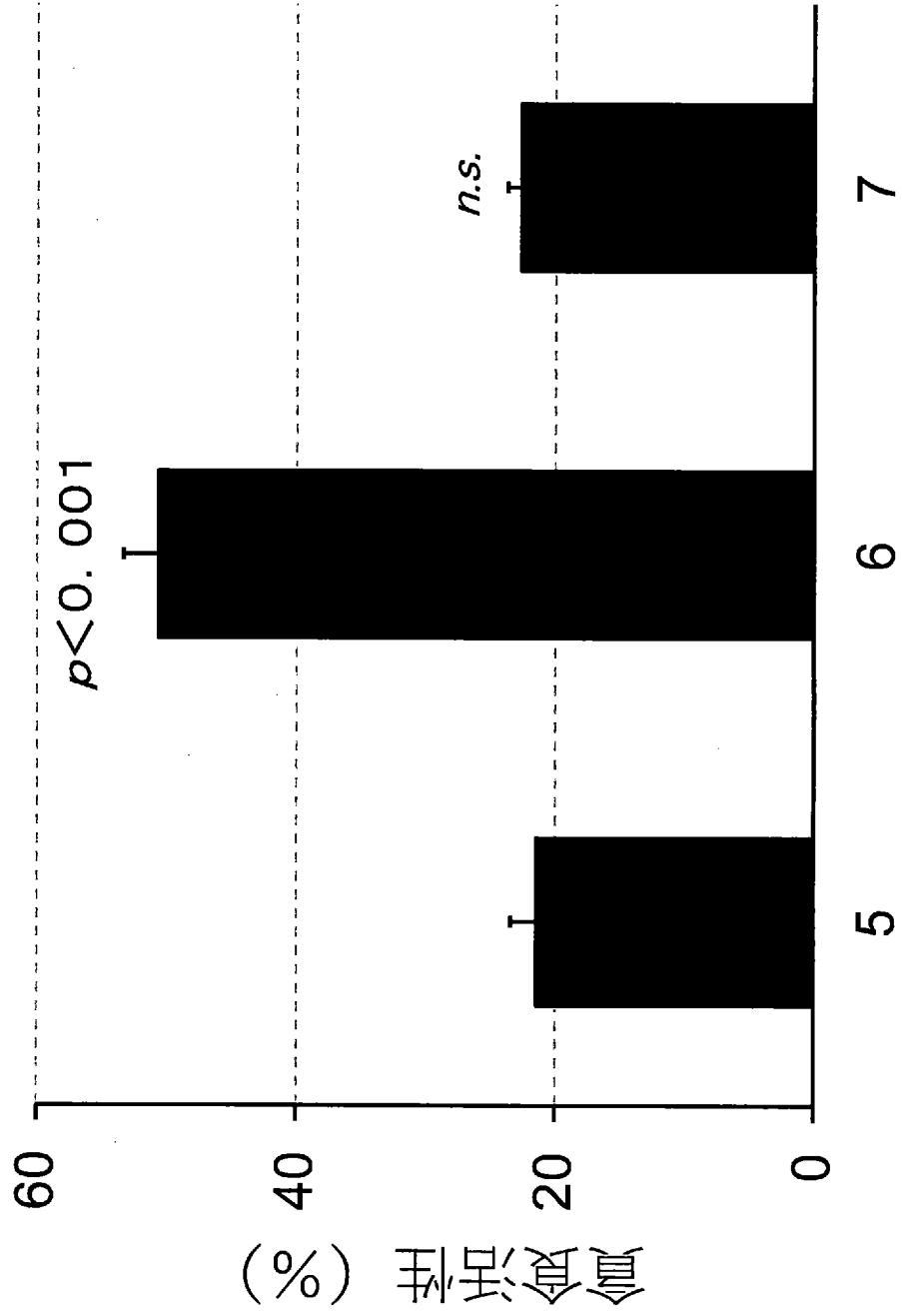
【図2】

【図3】



【図3】

【図4】



【図4】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/030237

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 39/395</b>(2006.01)i; <b>A61K 45/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 35/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 35/02</b>(2006.01)i; <b>A61P 43/00</b>(2006.01)i; <b>C07K 16/28</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/4995</b>(2006.01)i</p> <p>FI: A61K39/395 E ZNA; A61K31/4995; A61K39/395 T; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111; A61P43/00 121; C07K16/28</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K39/395; A61K31/4995; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07K16/28		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2023</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2023</p>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed; 医中誌Web		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/182573 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 16 September 2021 (2021-09-16) claims 1, 2, 4, 7-15, paragraph [0111], example 2	1, 3-14
Y		1-14
Y	山田 一彦, 多標的分子標的治療薬, 日本臨牀, 2009, vol. 67, 増刊号1 (がん薬物療法学), pp. 301-305, ISSN 0047-1852 (YAMADA, Kazuhiko. Multi-targeted agents. Japanese Journal of Clinical Medicine. Supplemental edition 1 (Chemotherapy) in particular, table 1	1, 3-14
Y	西岡 安彦, 曾根 三郎, 複数分子を標的とした分子標的治療薬, 医学のあゆみ, 2008, vol. 224, no. 13, pp. 1114-1117, ISSN 0039-2359 non-official translation (NISHIOKA, Yasuhiko, SONE, Saburo. Targeted agents with multiple targets. Igaku no ayumi.) in particular, p. 1115, "Sunitinib", p. 116, "Sorafenib", table 1	1, 3-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 November 2023		28 November 2023
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		
		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/030237

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	西尾 誠人, 肺癌における新薬開発  新しい分子標的, 肺癌, 2015, vol. 55, no. 6, pp. 885-888, ISSN 0386-9628 (NISHIO, Makoto. Targeting RET Fusion Genes: Translation to Personalized Lung Cancer Therapy. Japanese Journal of Lung Cancer.) in particular, table 2	1, 3-14
Y	西尾 誠人 ほか, RET融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対するセルベルカチニブの有効性・安全性 国際共同第1/2相試験における日本人コホートの解析結果, 癌と化学療法, June 2022, vol. 49, no. 6, pp. 669-675, ISSN 0385-0684 non-official translation (NISHIO, Makoto et al. Efficacy and safety of selpercatinib on non-small cell lung cancer with positive RET fusion genes: Analysis and results of Japanese cohort in joint international phase I and phase II clinical trials. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy.) in particular, p. 669, "Summary", pp. 669, 670, "Abstract"	1-14

**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 13ter.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 13ter.1(a)).
    - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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:

"In the form of an Annex C/ST.25 text file" above should be understood as "in ST.26 format".

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/030237**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2021/182573 A1	16 September 2021	EP 4119156 A1 claims 1, 2, 4, 7-15, paragraph [0093], example 2 US 2023/0129035 A1 KR 10-2022-0152318 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i;                  A61P 43/00(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 31/4995(2006.01)i                  FI: A61K39/395 E ZNA; A61K31/4995; A61K39/395 T; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111;                  A61P43/00 121; C07K16/28</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K39/395; A61K31/4995; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07K16/28</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); PubMed; 医中誌Web</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年										
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																			
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																			
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021/182573 A1 (東レ株式会社) 16.09.2021 (2021-09-16) 請求項1, 2, 4, 7-15, 段落[0111], 実施例2</td> <td>1, 3-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>山田 一彦, 多標的分子標的治療薬, 日本臨床, 2009, 第67巻, 増刊号1 (がん薬物 療法学), p.301-305, ISSN 0047-1852 特に, 表1</td> <td>1, 3-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>西岡 安彦, 曾根 三郎, 複数分子を標的とした分子標的治療薬, 医学のあゆみ, 2008, 第224巻, 第13号, p.1114-1117, ISSN 0039-2359 特に, p.1115 [Sunitinib], p.116 [Sorafenib], 表1</td> <td>1, 3-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>西尾 誠人, 肺癌における新薬開発 新しい分子標的, 肺癌, 2015, 第55巻, 第6号, p.885-888, ISSN 0386-9628 特に, Table 2</td> <td>1, 3-14</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2021/182573 A1 (東レ株式会社) 16.09.2021 (2021-09-16) 請求項1, 2, 4, 7-15, 段落[0111], 実施例2	1, 3-14	Y		1-14	Y	山田 一彦, 多標的分子標的治療薬, 日本臨床, 2009, 第67巻, 増刊号1 (がん薬物 療法学), p.301-305, ISSN 0047-1852 特に, 表1	1, 3-14	Y	西岡 安彦, 曾根 三郎, 複数分子を標的とした分子標的治療薬, 医学のあゆみ, 2008, 第224巻, 第13号, p.1114-1117, ISSN 0039-2359 特に, p.1115 [Sunitinib], p.116 [Sorafenib], 表1	1, 3-14	Y	西尾 誠人, 肺癌における新薬開発 新しい分子標的, 肺癌, 2015, 第55巻, 第6号, p.885-888, ISSN 0386-9628 特に, Table 2	1, 3-14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																		
X	WO 2021/182573 A1 (東レ株式会社) 16.09.2021 (2021-09-16) 請求項1, 2, 4, 7-15, 段落[0111], 実施例2	1, 3-14																		
Y		1-14																		
Y	山田 一彦, 多標的分子標的治療薬, 日本臨床, 2009, 第67巻, 増刊号1 (がん薬物 療法学), p.301-305, ISSN 0047-1852 特に, 表1	1, 3-14																		
Y	西岡 安彦, 曾根 三郎, 複数分子を標的とした分子標的治療薬, 医学のあゆみ, 2008, 第224巻, 第13号, p.1114-1117, ISSN 0039-2359 特に, p.1115 [Sunitinib], p.116 [Sorafenib], 表1	1, 3-14																		
Y	西尾 誠人, 肺癌における新薬開発 新しい分子標的, 肺癌, 2015, 第55巻, 第6号, p.885-888, ISSN 0386-9628 特に, Table 2	1, 3-14																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																				
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>																				
<p>国際調査を完了した日</p> <p>15. 11. 2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28. 11. 2023</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>春田 由香 4U 4147</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>																			

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	西尾 誠人 ほか, RET融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対するセルベルカチニブの有効性・安全性 国際共同第1/2相試験における日本人コホートの解析結果, 癌と化学療法, 2022.06, 第49巻, 第6号, p.669-675, ISSN 0385-0684 特に, p.669「Summary」, p.669-670「要旨」	1-14

## 第 I 欄      ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a.  出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b.  国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c.  国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2.  さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:
- 上記「附属書C/ST.25テキストファイル形式」は「ST.26形式」と読み替える。

国際調査報告  
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/030237

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2021/182573 A1	16.09.2021	EP 4119156 A1 請求項1, 2, 4, 7-15, 段落 [0093], 実施例2 US 2023/0129035 A1 KR 10-2022-0152318 A	