



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0042415
(43) 공개일자 2024년04월02일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7002781</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년07월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년01월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/028877</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/008461
국제공개일자 2023년02월02일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2021-122071 2021년07월27일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
도레이 카부시키가이샤
일본국 도오교오도 주우오오구 니혼바시 무로마찌 2조메 1-1</p> <p>(72) 발명자
쿠메 마사히코
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6초메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센터 나이
오카노 후미요시
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6초메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센터 나이
사이토 타카노리
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6초메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센터 나이</p> <p>(74) 대리인
하영옥</p> |
|--|--|

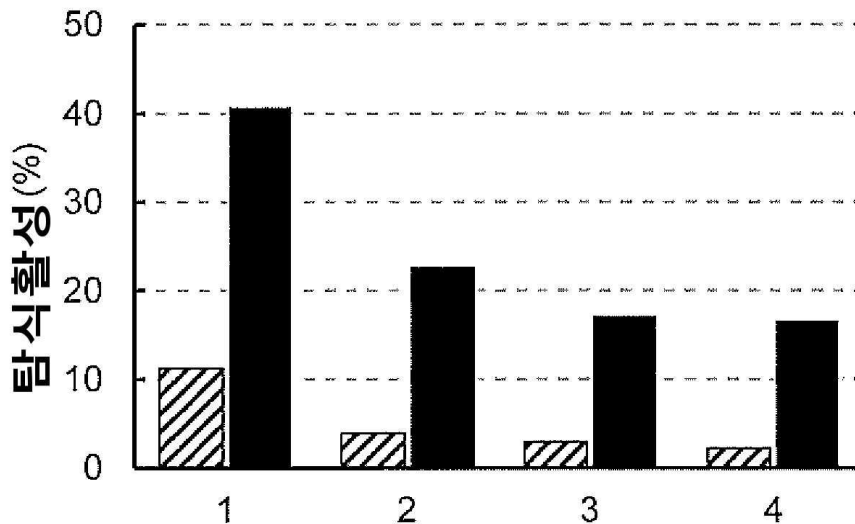
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품

(57) 요약

본 발명은 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 함께 또는 각각 조합하여 포함하는 것을 특징으로 하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/28 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 함께 또는 각각 조합해서 포함하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제가 튜니카마이신 또는 그 약학적으로 허용 가능한 유도체인 의약품.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 항체 또는 그 프래그먼트가 서열 번호 2~30 중 짝수의 서열 번호 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 의약품.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그 프래그먼트가 암세포 표면 상에 존재하는 CAPRIN-1 단백질의 세포외 영역과 면역학적 반응성을 갖는 의약품.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그 프래그먼트가 서열 번호 31~35, 296~299, 308, 309 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 의약품.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체인 의약품.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그 프래그먼트가 이하의 (A)~(M) 중 어느 하나인 의약품.

(A) 서열 번호 36, 37 및 38의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 40, 41 및 42의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(B) 서열 번호 44, 45 및 46의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 48, 49 및 50의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(C) 서열 번호 52, 53 및 54의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열

번호 56, 57 및 58의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(D) 서열 번호 60, 61 및 62의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 64, 65 및 66의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(E) 서열 번호 170, 171 및 172의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 173, 174 및 175의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(F) 서열 번호 176, 177 및 178의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 179, 180 및 181의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(G) 서열 번호 182, 183 및 184의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 185, 186 및 187의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(H) 서열 번호 188, 189 및 190의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 191, 192 및 193의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(I) 서열 번호 146, 147 및 148의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 149, 150 및 151의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(J) 서열 번호 272, 273 및 274의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 275, 276 및 277의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(K) 서열 번호 290, 291 및 292의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 293, 294 및 295의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(L) 서열 번호 301, 302 및 303의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 305, 306 및 307의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

(M) 서열 번호 134, 135 및 136의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 137, 138 및 139의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그 프래그먼트가 이하의 (a)~(a1) 중 어느 하나인 의약품.

(a) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

(b) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

(c) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

(d) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

- [illegible]

- (z) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (aa) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ab) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ac) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ad) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ae) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (af) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ag) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ah) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ai) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (aj) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (ak) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- (al) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 300의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 304의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체 또는 단쇄 항체인 의약품.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 CAPRIN-1 단백질을 세포막 표면에 발현하는 암인 의약품.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 대장암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 난소암, 신장암, 유방암, 위암, 췌장암, 담관암, 신장세포암, 호지킨 림프종, 두경부암, 중피암, 결장·직장암, 식도암, 위식도 접합부암, 간세포암, 교아종, 요로 상피암, 방광암, 자궁암, 중추 신경계 원발 림프종, 정소 원발 림프종, 담도암, 뇌종양, 백혈병, 림프종, 간장암, 육종, 섬유 육종, 비만 세포종, 부신 피질암, 유잉 종양, 다발성 골수종, 고환암, 갑상선암, 기저세포암, 파제트병 또는 피부암인 의약품.

청구항 12

당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 유효 성분으로 하는, CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트를 유효 성분으로 하는 암의 치료 및/또는 예방용 의약 조성물의 약효 증강제.

청구항 13

CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트를 유효 성분으로 하는, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 유효 성분으로 하는 암의 치료 및/또는 예방용 의약 조성물의 약효 증강제.

청구항 14

CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 함께 또는 각각 피험자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 사용한 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암세포 상의 특이적 항원 단백질을 표적으로 한 각종 항체 의약품은 그 암 특이성으로부터 부작용이 적은 암 치료 약으로서 암 치료에 적용되고 있다. 예를 들면, 많은 고형암의 세포막 표면에는 Cytoplasmic-activation and proliferation-associated protein 1(CAPRIN-1)이 발현되어 있고, 이 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체가 암의 치료 및/또는 예방용 의약 용도로서 유망한 것이 알려져 있다(특허문헌 1).

[0003] 최근, 임상에 있어서는 암 치료약의 유효성을 높이기 위해서 복수의 암 치료약을 병용하는 치료법이 표준적 치료법으로서 사용되고 있다. 유방암에 대해서는 독소루비신과 시클로포스파미드를 조합한 치료법, 또는 파클리탁셀과 트라스투주맵과 퍼투주맵 등의 복수의 항암제를 사용하여 치료하는 것이 일반적으로 되어 있다. 항CAPRIN-1 항체를 유효 성분으로 하는 암 치료약에 대해서도 화학 요법제와 병용하는 것에 의한 우수한 암 치료 효과가 확인되고 있다(특허문헌 2). 그러나, 화학 요법제끼리의 조합에 의한 암의 치료는 적용되는 모든 암에 대하여 유효한 것은 아니고, 또한 치료 효과를 상가적으로 높이는 것은 있어도 상승적으로 대폭적으로 치료 효과를 높이는 것은 드물다.

[0004] 단백질로의 당쇄 수식의 이상은 암의 중요한 특징으로서 널리 인식되어 있고, 이상한 당쇄 수식의 항진은 암의 발생, 진행, 전이, 약제내성, 면역회피에 밀접하게 관련되는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1). 이들의 점에서, 암에 있어서의 당쇄 수식은 암 치료의 중요한 타겟으로서 고려되고 있고, 당쇄 수식의 저해제가 암 치료약의 후보로서 포착되어 있다. 선행 연구에 있어서, 단백질로의 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식의 합성을 저해하는 천연물 유래의 화합물의 하나인 튜니카마이신(Tunicamycin)이 암세포의 증식을 저하시켜서 아포토시스를 촉진시키는 것이 시사되고 있다(비특허문헌 2). 또 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식은 암세포의 약제 저항성에 기여하는 약제 운반체 P-GP(P-glycoprotein) 및 BCRP(Breast cancer resistance protein)의 기능에도 중요한 것이 시사되고 있다(비특허문헌 3). 최근, PD-1(Programmed death-1)이나 PD-L1(Programmed death-ligand 1)이라는 면역 조정 분자를 타겟으로 하는 면역 체크 포인트 저해제가 암 치료에 적용되기 시작하고 있다. N-글리코시드 결합형 당쇄 수식은 이들 PD-1이나 PD-L1의 면역 조정 기능에도 중요하며, PD-1 또는 PD-L1의 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식을 저해하면 암세포에 의한 면역회피가 억제되는 것이 시사되고 있다(비특허문헌 4, 비특허문헌 5). 그러나 이러한 기초적인 지견이 있는 한편, N-글리코시드 결합형 당쇄 수식 저해제의 암 치료약으로서의 실용성은 아직 충분히 나타내어져 있지 않고, 어떤 약제와 조합하면 저명한 치료 효과가 얻어지는지는 불분명하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) W02010/016526호
(특허문헌 0002) W02011/096535호

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Cancer cell, 2019, 36(1), 6-16
(비특허문헌 0002) J. Clin. Cancer Res, 2018, 37(1), 272
(비특허문헌 0003) Biomed. Pharmacother, 2015, 74, 49-56
(비특허문헌 0004) Cancer Res, 2020, 80(11), 2298-2310
(비특허문헌 0005) Nat. Commun, 2016, 7, 12632

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 CAPRIN-1 단백질을 세포 표면에 특이적으로 발현하는 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명자는 예의 연구의 결과, 암세포와 면역학적 반응성을 갖는 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 병용(combination)이 매우 강한 항종양 효과를 발휘하는 것을 찾아내어 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0009] 구체적으로는 본 발명은 이하의 (1)~(14)의 실시형태에 관한 것이다.
- [0010] (1) CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 함께 또는 각각 조합하여 포함하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품.
- [0011] (2) 상기 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제가 튜니카마이신 또는 그 약학적으로 허용 가능한 유도체인 (1)에 기재된 의약품.
- [0012] (3) 상기 항체 또는 그 프래그먼트가 서열 번호 2~30 중 짝수의 서열 번호 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 (1) 또는 (2)에 기재된 의약품.
- [0013] (4) 상기 항체 또는 그 프래그먼트가 암세포 표면 상에 존재하는 CAPRIN-1 단백질의 세포외 영역과 면역학적 반응성을 갖는 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0014] (5) 상기 항체 또는 그 프래그먼트가 서열 번호 31~35, 296~299, 308, 309 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0015] (6) 상기 항체가 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체인 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0016] (7) 상기 항체 또는 그 프래그먼트가 이하의 (A)~(M) 중 어느 하나인 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0017] (A) 서열 번호 36, 37 및 38의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 40, 41 및 42의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0018] (B) 서열 번호 44, 45 및 46의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 48, 49 및 50의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한

CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트

- [0019] (C) 서열 번호 52, 53 및 54의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 56, 57 및 58의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0020] (D) 서열 번호 60, 61 및 62의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 64, 65 및 66의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0021] (E) 서열 번호 170, 171 및 172의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 173, 174 및 175의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0022] (F) 서열 번호 176, 177 및 178의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 179, 180 및 181의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0023] (G) 서열 번호 182, 183 및 184의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 185, 186 및 187의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0024] (H) 서열 번호 188, 189 및 190의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 191, 192 및 193의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0025] (I) 서열 번호 146, 147 및 148의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 149, 150 및 151의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0026] (J) 서열 번호 272, 273 및 274의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 275, 276 및 277의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0027] (K) 서열 번호 290, 291 및 292의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 293, 294 및 295의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0028] (L) 서열 번호 301, 302 및 303의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 305, 306 및 307의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0029] (M) 서열 번호 134, 135 및 136의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 137, 138 및 139의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0030] (8) 상기 항체 또는 그 프래그먼트가 이하의 (a)~(a1) 중 어느 하나인 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0031] (a) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0032] (b) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0033] (c) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0034] (d) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트

- [illegible]

- [0056] (z) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0057] (aa) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0058] (ab) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0059] (ac) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0060] (ad) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0061] (ae) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0062] (af) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0063] (ag) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0064] (ah) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0065] (ai) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0066] (aj) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0067] (ak) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트
- [0068] (al) 중쇄 가변 영역이 서열 번호 300의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 304의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0069] (9) 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체 또는 단쇄 항체인 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0070] (10) 상기 암이 CAPRIN-1 단백질을 세포막 표면에 발현하는 암인 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0071] (11) 상기 암이 대장암, 멜라노마, 폐암, 전립선암, 난소암, 신장암, 유방암, 위암, 췌장암, 담관암, 신장세포암, 호지킨 림프종, 두경부암, 중피암, 결장·직장암, 식도암, 위식도 접합부암, 간세포암, 교아종, 요로 상피암, 방광암, 자궁암, 중추 신경계 원발 림프종, 정소 원발 림프종, 담도암, 뇌종양, 백혈병, 림프종, 간장암, 육종, 섬유 육종, 비만 세포종, 부신 피질암, 유잉 종양, 다발성 골수종, 고환암, 갑상선암, 기저세포암, 파제트병 또는 피부암인 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 의약품.
- [0072] (12) 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 유효 성분으로 하는 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트를 유효 성분으로 하는 암의 치료 및/또는 예방용 의약 조성물의 약효 증강제.
- [0073] (13) CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트를 유효 성분으로 하는 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 유효 성분으로 하는 암의 치료 및/또는 예방용 의약 조성물의 약효 증강제.
- [0074] (14) CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 함께 또는 각각 피험자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법.

[0075] 본 명세서에서는 본원의 우선권의 기초가 되는 일본국 특허 출원 번호 2021-122071호의 개시 내용을 포함한다.

발명의 효과

[0076] 본 발명에 따른 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체 또는 그 프래그먼트와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 병용은 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체 단독 및 기존 화학 요법제 단독에 비해서 강한 항종양 효과를 발휘한다. 따라서, CAPRIN-1 단백질에 대한 항체와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 병용은 암의 치료나 예방에 유효하다.

도면의 간단한 설명

[0077] 도 1은 인간 암세포주에 대한 항CAPRIN-1 항체와 튜니카마이신의 병용에 의한, 인간 단구세포(THP-1)를 통한 탐식 활성을 나타내는 도면이다. 참조 번호 1;인간 대장암 세포주(HCT116)에 대한 탐식 활성, 참조 번호 2;인간 멜라노마 세포주(A375)에 대한 탐식 활성, 참조 번호 3;인간 폐암 세포주(A549)에 대한 탐식 활성, 참조 번호 4;인간 전립선암 세포주(DU145)에 대한 탐식 활성을 나타낸다. 사선 막대 그래프;병용 약제 비첨가 시험구(약제 대신에 DMSO를 첨가). 흑색 막대 그래프;튜니카마이신 병용 시험구.

도 2는 인간 대장암 세포주 HCT116에 대한 항CAPRIN-1 항체와 각종 약제의 병용에 의한, 인간 단구세포(THP-1)를 통한 탐식 활성을 나타내는 도면이다. 참조 번호 5;병용 약제 비첨가 시험구(약제 대신에 DMSO를 각 세포에 첨가), 참조 번호 6;튜니카마이신 병용 시험구($0.5 \mu\text{M}$), 참조 번호 7;플루오로우라실(5-FU) 병용 시험구($0.4 \mu\text{g/mL}$), 참조 번호 8;이리노테칸 병용 시험구($15 \mu\text{M}$)에 있어서의 탐식 활성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 본 발명에서 사용되는 CAPRIN-1 단백질에 대한 항체 또는 그 프래그먼트(이하, 「항CAPRIN-1 항체」라고 한다.) 및 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제와의 병용에 의한 항종양 효과는 후술하는 바와 같이, 인비트로에 있어서 암세포와 면역세포를 공배양했을 때의 면역세포에 의한 암세포의 탐식 활성을 조사하는 것에 의해 바람직하게 평가된다. 여기에서, 인비트로에서 항종양 효과를 평가할 때에 사용하는 면역세포는 탐식 활성을 갖는 혈구세포이면 어떠한 세포라도 좋고, 바람직하게는 인간 단구세포(THP-1 또는 U937)이다. 항체는 암세포에 결합하면 면역세포에 의해 그것이 인식되고, 면역세포에 의한 탐식 활성을 통해 암세포를 살상하는 점에서, 상기 인비트로에 있어서의 항종양 효과를 평가함으로써, 인비보에 있어서의 항종양 효과를 예측하는 것이 가능하다.

[0079] 본 명세서에 있어서, 「병용」 혹은 「조합」이란 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 동일한 생체 또는 세포에 동시 혹은 소정의 간격을 두고 각각 독립된 유효 성분으로서 투여 또는 첨가되는 것을 가리킨다. 그 간격은 동시 투여여도 좋고, 30분 후, 혹은 1시간 후, 3시간 후, 6시간 후, 12시간 후, 1일 후, 2일 후, 3일 후, 5일 후, 7일 후, 2주일 후, 3주일 후, 4주일 후여도 좋다. 항CAPRIN-1 항체 혹은 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제가 그 항종양 효과를 나타낼 때에, 어느 하나가 투여 또는 첨가되면 좋다.

[0080] 본 명세서에서 사용하는 「함께 또는 각각 조합해서 포함한다」라고 하는 용어는 복수의 약제를 환자에게 동시에 또는 각각 투여할 수 있는 형태로 포함되어 있는 것이라는 의미를 갖고, 상기 형태는 예를 들면, 복수의 약제가 혼합된, 소위 혼합 제제의 형태여도 좋고, 또는 복수의 약제를 각각의 제제로서 포함하는, 소위 키트 제제(제약 키트)의 형태여도 좋다. 상기 형태는 또한, 복수의 약제를 2개 이상의 제제 중에 임의의 조합으로 포함하는 키트 제제의 형태를 포함한다.

[0081] 본 발명에 의한 그러한 키트 제제는, 예를 들면, 항CAPRIN-1 항체를 포함하는 제제(또는 의약 조성물)와, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 포함하는 제제(또는 의약 조성물)를 포함하는 키트 제제여도 좋다.

[0082] 본 발명에 의한 항CAPRIN-1 항체는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체여도 좋고, 바람직하게는 모노클로날 항체이며, 본 발명의 항체가 항종양 효과를 발휘할 수 있는 한, 어떠한 종류의 항체여도 좋고, 항체는 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 또는 비인간 동물 항체일 수 있다.

[0083] 또한, 본 발명에 있어서의 암의 치료 및/또는 예방의 대상인 피험자는 영장류, 애완 동물, 가축류, 경기용 동물 등의 포유 동물이며, 바람직하게는 인간, 개 및 고양이, 보다 바람직하게는 인간이다.

- [0084] 이하에 본 발명에 관한, 항CAPRIN-1 항체, 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 유효 성분으로서 포함하는 의약품 및 암의 치료 및/또는 예방 방법에 대해서 설명한다.
- [0085] <항CAPRIN-1 항체>
- [0086] 본 발명에서 사용되는 항CAPRIN-1 항체와 면역학적 반응성을 갖는 항원의 구체예인 서열 번호 2~30 중 짝수의 서열 번호 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질 중, 서열 번호 6, 8, 10, 12 및 14로 나타내어지는 아미노산 서열은 개의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이며, 서열 번호 2 및 4로 나타내어지는 아미노산 서열은 인간의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이며, 서열 번호 16으로 나타내어지는 아미노산 서열은 소의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이며, 서열 번호 18로 나타내어지는 아미노산 서열은 말의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이며, 서열 번호 20, 22, 24, 26, 및 28로 나타내어지는 아미노산 서열은 마우스의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이며, 서열 번호 30으로 나타내어지는 아미노산 서열은 닭의 CAPRIN-1 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0087] 또한, 본 발명에서 사용되는 항CAPRIN-1 항체는 상기 서열 번호 2~30 중 짝수의 서열 번호 중 어느 하나로 나타내어지는 아미노산 서열과 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상, 더욱 바람직하게는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 베어리언트와 면역학적 반응성을 갖는 것이어도 좋다. 여기서 말하는 「% 서열 동일성」은 2개의 서열을, 겹을 도입하거나 또는 겹을 도입하지 않고 최대의 유사도가 되도록 얼라인먼트(정렬)했을 때, 아미노산(또는 염기)의 총수에 대한 동일 아미노산(또는 염기)의 퍼센티지(%)를 의미한다.
- [0088] 본 발명에 있어서 항CAPRIN-1 항체란 CAPRIN-1 단백질의 전장 또는 그 단편과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트(항원 결합 프래그먼트)를 의미한다. 여기서, 「면역학적 반응성」이란 생체내에서 항체와 CAPRIN-1 단백질 또는 그 부분 폴리펩티드가 특이적으로 결합하는 특성을 의미한다.
- [0089] 본 발명에 사용하는 항CAPRIN-1 항체는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체여도 좋다.
- [0090] CAPRIN-1 단백질의 전장 또는 그 단편과 면역학적 반응성을 갖는 폴리클로날 항체(항CAPRIN-1 폴리클로날 항체)는 예를 들면, 천연의 CAPRIN-1 단백질, 또는 GST 등과의 융합 단백질, 또는 그 부분 펩티드를 사용해서 마우스, 인간 항체 산생 마우스, 래트, 토끼, 닭 등을 면역한 후, 혈청을 취득하고, 얻어진 혈청을 유안 침전, 프로테인 A, 프로테인 G, DEAE 이온 교환 컬럼, CAPRIN-1 단백질이나 부분 펩티드를 결합시킨 어피니티 컬럼 등으로 정제함으로써 얻을 수 있다.
- [0091] 상기 면역에 사용하는 CAPRIN-1 및 그 호몰로그의 염기 서열 및 아미노산 서열은 예를 들면, GenBank(미국 NCBI)에 액세스하고 BLAST, FASTA 등의 알고리즘(karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997)을 이용함으로써 입수할 수 있다. 또한, 그 CAPRIN-1 단백질의 제작 방법은 WO2014/012479를 참조함으로써 얻을 수 있고, CAPRIN-1 단백질을 발현하는 세포 등을 사용할 수도 있다.
- [0092] CAPRIN-1 단백질의 전장 또는 그 단편과 면역학적 반응성을 갖는 모노클로날 항체(항CAPRIN-1 모노클로날 항체)는 예를 들면, CAPRIN-1을 발현하는 유방암 세포 SK-BR-3이나 CAPRIN-1 단백질의 전장 또는 그 단편 등을 마우스에 투여하여 면역하고, 동 마우스로부터 분리한 비장 세포와 미엘로마 세포를 융합하고, 얻어진 융합 세포(하이브리도마)로부터 항CAPRIN-1 모노클로날 항체를 산생하는 클론을 선택함으로써 얻을 수 있다. 선택된 하이브리도마로부터 산생되는 항체는 상술한 폴리클로날 항체의 정제 방법과 마찬가지로 얻을 수 있다.
- [0093] 본 발명에 사용하는 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 비인간 동물 항체, 단쇄 항체가 포함된다.
- [0094] 인간 항체는 EB 바이러스에 감염된 인간 림프구를 단백질, 단백질 발현 세포 또는 그 용해물에 의해 감염하고, 감염 림프구를 인간 유래의 U266 세포 등의 미엘로마 세포와 세포 융합시키고, 얻어진 융합 세포로부터 CAPRIN-1 단백질의 전장 또는 그 단편과 면역학적 반응성을 갖는 항체를 얻을 수 있다.
- [0095] 인간화 항체란 재구성(reshaped) 인간 항체라고도 칭해지는 개변 항체이다. 인간화 항체는 면역 동물 유래의 항체의 상보성 결정 영역을 인간 항체의 상보성 결정 영역에 이식함으로써 구축된다. 그 일반적인 방법으로서의 유전자 재조합 방법도 잘 알려진 기술이다. 구체적으로는 예를 들면, 마우스 항체, 토끼 항체의 상보성 결정 영역과 인간 항체의 프레임워크 영역을 연결하도록 설계한 DNA 서열을, 말단부에 오버랩되는 부분을 갖도록 제작한 수개의 올리고뉴클레오타이드로부터 PCR법에 의해 합성한다. 얻어진 DNA를, 인간 항체의 정상 영역을 코딩하는 DNA와 연결하여 발현 벡터에 편입하고, 이것을 숙주에 도입해서 산생시킴으로써 얻어진다(유럽특허출원공개 제

EP239400, 국제공개번호 W096/02576을 참조). 상보성 결정 영역 을 통해 연결되는 인간 항체의 프레임워크 영역 은 상보성 결정 영역이 양호한 항원 결합 부위를 형성하는 것이 선택된다. 필요에 따라 재구성 인간 항체의 상보성 결정 영역이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록 이 항체의 가변 영역에 있어서의 프레임워크 영역의 아미노산을 치환해도 좋다(Sato k. et al., Cancer Research 1993, 53:851-856). 또한, 여러가지 인간 항체 유래의 프레임워크 영역으로 치환해도 좋다(W099/51743을 참조).

[0096] 항체는 통상 적어도 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 헤테로 다량 당 단백질이다. 항체는 2개의 동일 경쇄 및 2개의 동일 중쇄로 구성된다. 중쇄는 한쪽의 단에 중쇄 가변 영역을 갖고, 그것에 몇 개의 정상 영역이 계속된다. 경쇄는 한쪽의 단에 경쇄 가변 영역을 갖고, 그것에 몇 개의 정상 영역이 계속된다. 가변 영역은 상보성 결정 영역(CDR)이라고 불리는 특정 가변 영역을 갖고, 항체에 결합 특이성을 부여한다. 가변 영역에 있어서 상대적으로 보존되어 있는 부분은 프레임워크 영역(FR)이라고 부르고 있다. 완전한 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 3개의 CDR(CDR1~CDR3)에 의해 연결된 4개의 FR을 포함한다.

[0097] 또한, 인간 유래 중쇄 및 경쇄의 정상 영역 및 가변 영역의 서열은 예를 들면, NCBI(미국: GenBank, UniGene 등)로부터 입수가능하며, 예를 들면 인간 IgG1의 중쇄 정상 영역은 등록 번호 J00228, 인간 IgG2의 중쇄 정상 영역은 등록 번호J00230, 인간 경쇄 κ 정상 영역에 대해서는 등록 번호 V00557, X64135, X64133 등, 인간 경쇄 λ 정상 영역에 대해서는 등록 번호 X64132, X64134 등의 서열을 참조할 수 있다.

[0098] 키메라 항체는 상이한 동물 유래의 서열을 조합하여 제작되는 항체이며, 예를 들면 마우스 항체의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역과 인간 항체의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 정상 영역으로 이루어지는 항체 등이다. 키메라 항체의 제작은 공지의 방법을 이용하여 행할 수 있고, 예를 들면 항체 V영역을 코딩하는 DNA와 인간 항체의 C영역을 코딩하는 DNA를 연결하고, 이것을 발현 벡터에 편입하고 숙주에 도입해서 산생시킴으로써 얻어진다.

[0099] 비인간 동물 항체는 공지의 방법에 따라 감작 항원을 비인간 동물에 면역하는 일반적인 방법으로서 감작 항원을 마우스 등의 동물의 복강내 또한 피내 또는 피하에 주사함으로써 얻어진다. 감작 항원을 주사할 때에는 CFA(프로인트 완전 아류반트)를 비롯한 각종 아류반트와 적당량 혼합해서 동물에 복수회 투여한다. 동물을 면역하고, 혈청 중에 항CAPRIN-1 항체가 포함되어 있는 것을 확인한 후에 혈청을 얻고, 상술한 바와 같이 유안 침전, 프로테인 A, 프로테인 G, DEAE 이온 교환 컬럼, CAPRIN-1 단백질이나 부분 펩티드를 결합시킨 어피니티 컬럼 등으로 정제함으로써 비인간 동물 항체를 얻을 수 있다. 또한, 비인간 동물로부터 모노클로날 항체를 얻는 경우에는 면역한 동물로부터 면역 세포를 채취하여 미엘로마 세포와 세포 융합에 불임으로써 얻을 수 있다. 상기 면역 세포와 미엘로마 세포의 세포 융합은 공지의 방법에 준하여 행할 수 있다(kohler, G. and Milstein, C. Methods Enzymol.(1981) 73, 3-46을 참조).

[0100] 본 발명에서 사용하는 항체는 항체 유전자를 하이브리도마로부터 클로닝하여 적당한 벡터에 편입하고, 이것을 숙주에 도입해서 유전자 재조합 기술을 이용하여 산생시킨 유전자 재조합형 항체로서도 얻을 수 있다(Carl, A.k. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990을 참조).

[0101] 본 발명에 사용하는 항CAPRIN-1 항체는 가변 영역(예를 들면, FR)이나 정상 영역 중의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 것이어도 좋다. 아미노산 치환은 1 또는 복수개, 예를 들면, 15 미만, 10 미만, 8 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 또는 2 이하의 아미노산, 바람직하게는 1~9 아미노산의 치환이며, 치환된 항체는 미치환 항체에 비해 항원에 특이적으로 결합하는 성질, 항원에의 결합 친화성이 동등 또는 그 이상이며, 인간에의 적용 시에 거절 반응을 일으키지 않는 항체이어야 한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이 바람직하고, 이것은 전하, 측쇄, 극성, 방향족성 등의 성질이 유사한 아미노산 간의 치환이다. 성질이 유사한 아미노산은 예를 들면, 염기성 아미노산(아르기닌, 리신, 히스티딘), 산성 아미노산(아스파르트산, 글루탐산), 무전하 극성 아미노산(글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신), 무극성 아미노산(류신, 이소류신, 알라닌, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌), 분지쇄 아미노산(트레오닌, 발린, 이소류신), 방향족 아미노산(페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 히스티딘) 등으로 분류할 수 있다.

[0102] 본 발명에서 사용하는 항CAPRIN-1 항체는 암세포 표면 상의 CAPRIN-1 단백질과의 결합 친화성이 높은 쪽이 보다 강한 항종양 효과를 기대할 수 있다. 결합 정수(친화 정수) k_a (kon/koff)가 바람직하게는 적어도 $10^7 M^{-1}$, 적어도 $10^8 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^8 M^{-1}$, 적어도 $10^9 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^9 M^{-1}$, 적어도 $10^{10} M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^{10} M^{-1}$, 적어도 $10^{11} M^{-1}$, 적

어도 $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$, 적어도 10^{12} M^{-1} , 또는 적어도 10^{13} M^{-1} 인 것이 바람직하다.

- [0103] 본 발명에 사용하는 항CAPRIN-1 항체는 화학적으로 수식되어 있어도 좋고, 그러한 항체 수식물로서는 예를 들면, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 항종양성 화합물(예를 들면, 하기에 예시된 항종양제) 등의 각종 분자와 결합한 항체를 들 수 있다. 본 발명의 항체 수식물에 있어서는 결합되는 물질은 한정되지 않는다. 이러한 항체 수식물을 얻기 위해서는 얻어진 항체에 화학적인 수식을 실시함으로써 얻을 수 있다. 이들의 방법은 이 분야에 있어서 이미 확립되어 있다.
- [0104] 본 발명에 사용하는 항CAPRIN-1 항체는 항체의 중쇄 정상 영역의 아미노산을 1개, 2개 또는 수개 치환하는, 또는 중쇄 정상 영역에 결합하는 N-글리코시드 결합형 당쇄 중의 N-아세틸글루코사민에 결합하고 있는 푸코오스를 제거함으로써 항CAPRIN-1 항체의 이펙터 세포에 대한 결합력을 향상시킬 수 있다. 상기는 아미노산 치환 단독이 어도 좋고, 또한 푸코오스가 결합하고 있는 항체와의 조성물이어도 좋다.
- [0105] 중쇄 정상 영역의 아미노산을 1개, 2개 또는 수개 치환한 항체는 예를 들면, WO2004/063351, WO2011/120135, 미국특허 8388955, WO2011/005481, 미국특허 6737056, WO2005/063351을 참조하여 제작할 수 있다.
- [0106] 중쇄 정상 영역 중의 N-글리코시드 결합형 당쇄 중의 N-아세틸글루코사민에 부가하고 있는 푸코오스가 제거된 항체 또는 그 산생 세포는 미국특허 6602684호, 유럽특허 1914244, 미국특허 7579170을 참조하여 제작할 수 있다. 중쇄 정상 영역에 결합하는 N-글리코시드 결합형 당쇄 중의 N-아세틸글루코사민에 결합하고 있는 푸코오스를 제거한 항체와 푸코오스가 결합하고 있는 항체의 조성물 또는 그 산생 세포는 예를 들면, 미국특허 8642292호를 참조하여 제작할 수 있다.
- [0107] 본 발명에서 사용되는 항CAPRIN-1 폴리클로날 항체, 항CAPRIN-1 모노클로날 항체, 항체의 제작 방법, 정제 방법 및 면역에 사용하는 CAPRIN-1 단백질 또는 그 부분 폴리펩티드의 제작 방법은 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 및 WO2015/020212를 참조하여 얻을 수 있다.
- [0108] 본 발명에 있어서의 항CAPRIN-1 항체의 구체예로서는 상술의 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 및 WO2015/020212에 기재된 항CAPRIN-1 항체들을 들 수 있지만, 바람직한 항CAPRIN-1 항체로서는 이하의 것을 들 수 있다.
- [0109] 서열 번호 2 또는 서열 번호 4로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상, 보다 더욱 바람직하게는 99% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0110] 서열 번호 31로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 36, 37 및 38의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 40, 41 및 42의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 서열 번호 140, 141 및 142의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 143, 144 및 145의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 서열 번호 164, 165 및 166의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 167, 168 및 169의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이

서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0111] 서열 번호 33으로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 60, 61 및 62의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 64, 65 및 66의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0112] 서열 번호 32로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 52, 53 및 54의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 56, 57 및 58의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0113] 서열 번호 34로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 170, 171 및 172의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 173, 174 및 175의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 서열 번호 176, 177 및 178의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 179, 180 및 181의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0114] 서열 번호 35로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 182, 183 및 184의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 185, 186 및 187의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 서열 번호 188, 189 및 190의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 191, 192 및 193의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트, 또는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0115] 서열 번호 44, 45 및 46의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 48, 49 및 50의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0116] 서열 번호 296으로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는

CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 146, 147 및 148의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 149, 150 및 151의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0117] 서열 번호 297로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 272, 273 및 274의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 275, 276 및 277의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0118] 서열 번호 298로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 290, 291 및 292의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 293, 294 및 295의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0119] 서열 번호 299로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 301, 302 및 303의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 305, 306 및 307의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 300의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 304의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0120] 서열 번호 308로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 134, 135 및 136의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 137, 138 및 139의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0121] 서열 번호 309로 나타내어지는 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 80% 이상(바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CAPRIN-1 단백질의 부분 폴리펩티드와 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 바람직하게는 서열 번호 134, 135 및 136의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역과 서열 번호 137, 138 및 139의 상보성 결정 영역(각각 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 CAPRIN-1 단백질과 면역학적 반응성을 갖는 항체 또는 그 프래그먼트. 보다 바람직하게는 중쇄 가변 영역이 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

[0122] 또한, 이하의 항CAPRIN-1 항체도 바람직하게 사용된다.

[0123] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 69의 아미노산

산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.

- [0145] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0146] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0147] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0148] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0149] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0150] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0151] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0152] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0153] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0154] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0155] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0156] 중쇄 가변 영역이 서열 번호 300의 아미노산 서열을 포함하고, 또한 경쇄 가변 영역이 서열 번호 304의 아미노산 서열을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 프래그먼트.
- [0157] 후술의 실시예에서는 CAPRIN-1 단백질의 전장, 암세포의 세포막 표면에 발현하는 영역의 일부의 폴리펩티드에 대한 상기 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체는 복수의 인간 암세포의 세포막 표면에서의 반응성을 나타내는 것이 확인되고 있고, 또한, 인간 암환자에 있어서, 주효를 나타내는 결과가 얻어지고 있고, 일부의 암부위에서는 종양을 완전히 소실시키는 현저한 항종양 효과가 얻어지고 있다.
- [0158] <당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제>
- [0159] 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제란 이하에 상술하는 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식의 합성, 프로세싱의 과정을 저해하는 작용을 가진 약제, 또는 그 과정에 있어서 촉매로서 작용하는 어느 하나의 효소의 활성을 저해하는 약제이다.
- [0160] 세포 내에서 합성된 막 단백질이나 분비 단백질은 소포체와 골지체를 경유하고, 최종적으로 세포막 위 혹은 세포 밖으로 수송된다. 이 과정에서 이들 단백질은 소포체와 골지체로 일부의 아스파라긴(Asn) 잔기의 아미드기에 대하여 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식이 일부의 세린(Ser)/트레오닌(Trh) 잔기의 히드록시기에 대하여 O-글리코시드 결합형 당쇄 수식이 각각 합성된다. 이러한 당 단백질로의 당쇄 수식 중 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식은 소포체 내에서 합성이 개시되고, 소포체와 골지체 내에서의 프로세싱을 거쳐 최종적인 당쇄의 구조가 완성된다. 최종적인 당쇄의 구조는 주로 3종의 타입(고만노스형, 하이브리드형, 복합형)으로 분류된다. 이들 3종의 N-글리코시드 결합형 당쇄 수식은 Asn 잔기에 가까운 환원 말단측의 5당(코어 5당이라고 불리고, 환원 말단측으로부터 N-아세틸글루코사민(GlcNAc) 2개, 2분기형의 만노스 3개로 이루어진다)은 공통이지만, 비환원 말단측의 구조가 각각 상이하다.
- [0161] N-글리코시드 결합형 당쇄가 합성되는 단백질은 특정 단백질에 한정되지 않고, 막 단백질 또는 분비 단백질이면 그 전체가 수식의 대상이 될 수 있다. 또한, 수식의 대상이 되는 Asn 잔기는 그 주변의 아미노산 서열이 Asn-X-

Ser/Thr(X: 임의의 아미노산 잔기)의 조건을 충족시키는 한 모든 Asn 잔기가 대상이 될 수 있다.

[0162] 진핵 세포에 있어서의 단백질로의 N-글리코시드 결합형 당쇄의 생합성에서는 당쇄 공여체 기질로서 당쇄와 돌리콜이 피롤린산을 통해 에스테르 결합한 돌리콜 결합형 당쇄가 사용된다. 돌리콜 결합형 당쇄의 생합성의 최초의 스텝은 UDP-GlcNAc로부터 GlcNAc-1 인산을 돌리콜 인산으로 전이하는 반응으로 행해지며, 이 반응은 Dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase(별명:DPAGT1, GPT)라고 불리는 효소에 의해 촉매된다. 그 후, 소포체에 존재하는 일련의 효소군, ALG 13, ALG 14, ALG 1, ALG 2, ALG 11, RFT 1, ALG 3, ALG 9, ALG 12, ALG 6, ALG 8, ALG 10에 의해 촉매되는 다단계의 반응을 거쳐, 완전 길이의 돌리콜 결합형 당쇄 Glc3Man9GlcNAc2-PP-돌리콜(Glc3:글루코오스 3개, Man 9:만노스 9개, GlcNAc2:N-아세틸글루코사민 2개, PP:피롤린산의 뜻)의 생합성이 완료된다. 완전 길이의 돌리콜 결합형 당쇄는 그 당쇄부분(Glc3Man9GlcNAc2)이 OST(Oligosaccharyltransferase; 올리고당 전이 효소) 복합체에 의해 한덩어리로 단백질의 Asn 잔기로 전이된다. 단백질에 결합한 N-글리코시드 결합형 당쇄는 그 후 또한 소포체 또는 골지체 내에 존재하는 당분해 효소인 글루코시다아제 I/II, 만노시다아제 I/II, 당전이 효소인 글루코오스 전이 효소(GlcT-1), N-아세틸글루코사민 전이 효소(GNT-I/II/III/IV/V), 푸코오스 전이 효소(FUT1~11), 갈락토오스 전이 효소(GALT), 시알산 전이 효소(ST)에 의해 프로세싱을 받고, 최종적인 N-글리코시드 결합형 당쇄가 완성된다.

[0163] 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 구체예로서, DPAGT1 저해제, 글루코시다아제 I/II 저해제 또는 만노시다아제 I/II 저해제를 들 수 있다. DPAGT1 저해제의 구체예로서는 튜니카마이신(Tunicamycin), CPPB(Capuramycin phenoxypiperidinylbenzylamide), APPB(Aminouridyl phenoxylpiperidinylbenzylbutanamide) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 (공지의) 염 또는 (공지의) 유도체를 들 수 있고, 글루코시다아제 I/II 저해제의 구체예로서는 오스트랄린(Australine), 카스타노스퍼민(Castanospermine), 콘듀리톨 B 에폭사이드(Conduritol B Epoxide), 브로모콘듀리톨(Bromoconduritol), 데옥시노지리마이신(Deoxynojimycin), 브로모콘듀리톨(Bromoconduritol) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 (공지의) 염 또는 (공지의) 유도체를 들 수 있고, 만노시다아제 I/II 저해제의 구체예로서, 키푸넨신(Kifunensine), 데옥시만노지리마이신(Deoxymannojirimycin), 만노스타틴 A(Mannostatin A), 스와이소닌(Swainsonine) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 (공지의) 염 또는 (공지의) 유도체를 들 수 있다. 이들 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제 중에서도, 바람직하게는 DPAGT1 저해제이며, 보다 바람직하게는 튜니카마이신, CPPB, APPB 혹은 이들의 약학적으로 허용 가능한 (공지의) 염 또는 (공지의) 유도체이며, 또한 바람직하게는 튜니카마이신 또는 그 약학적으로 허용 가능한 유도체이다.

[0164] 튜니카마이신은 Dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase(별명:DPAGT1, GPT)를 저해하는 활성을 갖는, 뉴클레오시드계 항생 물질의 동족체의 혼합물이며, 스트렙토마이세스속의 방선균(대표적으로는 Streptomyces Lysosuperficus)로부터 산생되는 항생 물질로서, CAS 넘버는 11089-65-9로 나타내어진다. 튜니카마이신의 동족체는 연결된 지방산 측쇄에 따라 상이한 분자량을 갖고, 이들 각각의 동족체는 튜니카마이신 I~X(Tunicamycin I~X)와 같이 구별할 수 있지만, 본 명세서에 있어서 튜니카마이신으로 표기할 경우에는 이들 다른 분자량을 가진 동족체가 임의의 비율로 포함된 혼합물을 나타낸다.

[0165] <기타 약제>

[0166] 본 발명의 의약품의 유효 성분으로서 본 발명의 의약품으로서의 효과를 저해하지 않는 범위에 있어서 상기 항 CAPRIN-1 항체 및 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제 이외에, 문헌 등에서 공지의 항종양제를 포함하고 있어도 좋다. 공지의 항종양제로서는 특별히 제한은 없지만, 구체예로서는 5-플루오로우라실, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 잼시타빈, 파클리탁셀, 나부파클리탁셀, 이미키모드, 면역 체크포인트 저해제, 독소루비신, 다우노루비신, 시클로포스파미드, 메토트렉사이트, 티오테파, 부설판, 임프로설판, 피포설판, 벤조도파(benzodopa), 카르보쿰온, 메투레도파(meturedopa), 우레도파(uredopa), 알트레타민(altretamine), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드(triethylenethiophosphoramidate), 트리메틸올로멜라민(trimethylolomelamine), 불라타신, 불라타시논, 캄토세신, 브리오스타틴, 칼리스타틴(callystatin), 크립토피신 1, 크립토피신 8, 돌라스타틴, 듀오카르마이신, 엘루테로빈, 판크라티스타틴, 사르코딕티인(sarcodictyin), 스폰기스타틴, 클로람부실, 클로나파진(chloroRNaphazine), 콜로포스파미드(cholophosphamide), 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민옥시드히드로클로라이드, M멜파란, 노베티킨(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofوسفamide), 우라실 머스타드, 카르무스틴, 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 칼리키아마이신(calicheamicin), 다이네마이신, 클로드로네이트, 에스페라마이신, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마

이신(authramycin), 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르미노마이신, 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신, 닥티노마이신, 데토르비신(detorbicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(adriamycin), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신(marcellomycin), 마이토마이신 C, 마이코페놀산(mycophenolic acid), 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycins), 페플로마이신, 포트피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신, 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘(tubercidin), 우베니맥스, 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin), 데노프테린(denopterin), 프테로프테린(pteropterin), 트리메트렉세이트(trimetrexate), 플루다라빈(fludarabine), 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌, 안시타빈, 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(azauridine), 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈(enocitabine), 플록스우리딘(floxuridine); 안드로겐류, 예를 들면 칼루스테론(calusterone), 프로피온산 드로모스타놀론, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤(testolactone), 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄, 프롤린산(frolinic acid), 아세글라톤, 알도포스파미드글리코시드, 아미놀레불린산, 에닐우라실, 암사크린(amsacrine), 베스트라부실(bestrabucil), 비산트렌(bisantrene), 에다트렉세이트(edatraxate), 데포파민(defofamine), 데메콜신(demecolcine), 디아지쿠온(diaziquone), 엘포르니틴(elfornithine), 아세트산 엘립티늄(elliptinium), 에포틸론(epothilone), 에토글루시드(etoglucid), 렌티난, 로니다민(lonidamine), 메이탄신(maytansine), 안사미토신(ansamitocine), 미토구아존(mitoguazone), 미토산트론, 모피단몰(mopidanmol), 니트라에린(nitraerine), 펜토스타틴, 페나메트(phenamet), 피라루비신, 로소산트론(losoxantrone), 포도필린산(podophyllinic acid), 2-에틸히드라지드, 프로카르바진, 라족산(razoxane), 리족신, 시조필란, 스피로게르마늄(spirogermanium), 테누아존산(tenuazonic acid), 트리아지쿠온(triaziquone), 로리딘(roridine) A, 안구이딘(anguidine), 우레탄, 빈데신, 다카바진, 만노무스틴(mannomustine), 미토브로니톨, 미토락톨(mitolactol), 피포브로만(pipobroman), 가시토신(gacytosine), 도세탁셀, 클로람부실, 젬시타빈(gemcitabine), 6-티오구아닌, 메르캅토푸린, 빈블라스틴, 에폭시드, 이포스파미드, 마이토산트론, 빈크리스틴, 비노렐빈, 노반트론(novantrone), 테니포시드, 에다트렉세이트(edatrexate), 다우노마이신, 아미노프테린, 젤로다(xeloda), 이반드로네이트(ibandronate), 디플루오로메틸오르니틴(DMFO), 토포이소멜라아제 저해제, 레티노산, 포린산, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 (공지의) 염 또는 (공지의) 유도체를 포함한다.

[0167] <본 발명의 항종양 효과>

[0168] 본 발명의 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 병용에 의한 항종양 효과는 인비보 또는 인비트로에 있어서 평가할 수 있다. 인비보에 있어서의 항종양 효과는 암을 갖는 생체에 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 투여하고, 투여후의 종양의 크기를 측정해서 암의 크기를 경시적으로 조사하는 것에 의해 평가할 수 있다. 또한, 인비보에 있어서의 항종양 효과는 생체의 생존율을 조사하는 것에 의해서도 평가할 수 있다. 또한, 사이토카인 혹은 케모카인의 산생능을 조사하는 것에 의해서도 평가할 수 있다. 또한, 암의 예방, 전이의 예방, 혹은 재발의 예방을 조사하는 것에 의해서도 평가할 수 있다.

[0169] 인비트로에 있어서의 항종양 효과는 암세포와 면역세포를 공배양했을 때의 면역세포에 의한 암세포의 상해 활성화나 탐식 활성을 조사하는 것에 의해 평가할 수 있다. 따라서, 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 병용에 의한 항종양 효과는 암세포와 면역세포의 공배양계에 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 병용에 의해 첨가하고, 면역세포에 의한 암세포의 상해 활성화 또는 탐식 활성을 조사하는 것에 의해 평가할 수 있다. 여기에서 사용하는 면역세포는 상해 활성화나 탐식 활성을 갖는 혈구세포이면 어떠한 세포라도 좋고, 바람직하게는 상해 활성을 평가할 경우에는 인간 NK세포, 탐식 활성을 평가할 경우에는 인간 단구세포(THP-1 또는 U937)이다. 항체는 암세포에 결합하면 면역세포에 의해 그것이 인식되면, 면역세포에 의한 상해 활성화나 탐식 활성을 통해 암세포를 살상하는 점에서 상기 인비트로에 있어서의 항종양 효과를 평가함으로써, 인비보에 있어서의 항종양 효과를 예측하는 것이 가능하다.

[0170] 본 발명에서 사용되는 항CAPRIN-1 항체가 CAPRIN-1에 결합하는 능력은 예를 들면, ELISA법, 웨스턴 블롯법, 면역 형광 및 플로 사이토메트리법 등을 사용한 결합 분석을 이용해서 특정할 수 있다.

[0171] 본 발명에 있는 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제의 조합은 항CAPRIN-1 항체 단독에 비해 인비트로에 있어서의 항종양 효과를 증강시킨다. 그 증강률은 바람직하게는 1.5배 이상, 보다 바람직하게는 2배 이상, 더욱 바람직하게는 3배 이상이다.

- [0172] <암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품>
- [0173] 본 발명의 의약품은 암의 치료 및/또는 예방을 목적으로 한다. 본 발명의 의약품이 표적으로 하는 암은 CAPRIN-1 단백질을 발현하는 암(세포), 특히 CAPRIN-1 단백질을 세포막 표면에 발현하는 암(세포)이면 특별히 한정되지 않는다.
- [0174] 본 명세서에서 사용되는 「치료」란 상술의 항종양 효과에 의거하는 암의 치료를 의미한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 「예방」이란 암의 발생의 예방뿐만아니라 암의 전이 또는 재발의 예방도 의미한다.
- [0175] 본 명세서에서 사용되는 「종양」 및 「암」이라는 용어는 악성 신생물을 의미하고, 호환적으로 사용된다.
- [0176] 본 발명에 있어서 대상이 되는 암으로서는 CAPRIN-1 단백질을 세포막 표면 상에 발현하고 있는 암이면 어떠한 암이어도 좋다. 바람직하게는 대장암, 멜라노마, 폐암, 전립선암, 난소암, 신장암, 유방암, 위암, 췌장암, 담관암, 신장세포암, 호지킨 림프종, 두경부암, 중피암, 결장·직장암, 식도암, 위식도 접합부암, 간세포암, 교아종, 요로 상피암, 방광암, 자궁암, 중추 신경계 원발 림프종, 정소 원발 림프종, 담도암, 뇌종양, 백혈병, 림프종, 간장암, 육종, 섬유 육종, 비만 세포종, 부신 피질암, 유잉 종양, 다발성 골수종, 고환암, 갑상선암, 기저세포암, 파제트병 또는 피부암이다. 또한, 이들 상기 암은 원발의 암, 전이성의 암, 전이한 암 혹은 재발한 암, 수술 후의 암, 혹은 절제 불능의 암이어도 좋다. 또한, 멜라노마는 자주 악성의 멜라노마 혹은 악성 흑색종(malignant melanoma)과 동의로 사용된다.
- [0177] 상기 암은 보다 구체적으로는 예를 들면, 보웬병, 유극 세포암, 유방 외 파제트병, 균상 식육증, Sezary 증후군, 피부 T/NK 세포 림프종, 피부에만 병변을 갖는 T세포 백혈병·림프종, 피부 B세포 림프종(indolent군), 피부 T세포 림프 유선암, 복합형 유선암, 유선 악성 혼합 종양, 유관내 유두상 선암, 폐 선암, 편평 상피암, 소 세포암, 대세포암, 신경 상피 조직성 종양인 신경 교종, 교아종, 신경아종, 뇌실 상의종, 신경 세포성 종양, 태아형의 신경 외배엽성 종양, 신경초종, 신경 섬유종, 수막종, 만성형 림프구성 백혈병, 림프종, 소화관형 림프종, 소화기형 림프종, 소~중세포형 림프종, 맹장암, 상행 결장암, 하행 결장암, 횡행 결장암, S상 결장암, 직장암, 난소 상피암, 배세포 종양, 간질 세포 종양, 췌관암, 침윤성 췌관암, 췌장암의 선암, 선방 세포암, 선편평 상피암, 거세포종, 췌관내 유두 점액성 종양, 점액성 낭포 선암, 췌아종(膵芽腫), 췌두 세포종, Frants 종양, 장액성 낭포 선암, 고체 유두상암, 가스트리노마, 글루카고노마, 인슐리노마, 다발성 내분비선종증 1(Werner 증후군), 비기능성 도세포종, 소마토스타티노마, VIP 산생 종양, 자궁 경부암, 자궁체암, 섬유 육종, 골·관절 육종, 유잉 육종, 윌름스 종양, 간아종, 연부 육종, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 척수 종양, 연부 악성 종양, 기형종군 종양, 두경부암에는 하인두암, 중인두암, 설암, 상인두암, 구강암, 구순암, 부비강암, 후두암, 신우요로관암, 방광암, 요도암, 정소종양, 악성 흉막중피종, 악성 골종양, 자궁체암(수술후의 화학 요법, 전이 재발시 화학 요법), 소아 악성 고형 종양(횡문근육종, 신경아종, 간아종, 수아종, 신장아종, 망막아종, 중추신경계 배세포종양, 유잉 육종 패밀리 종양) 등이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다. 또 상기 암을 원발로 하는 촉진 가능한 암, 피하에 존재하는 암, 피내에 존재하는 암, 표재성의 암, 진피에 존재하는 암 혹은 비실질 장기에 존재하는 암, 진행성의 암이 포함된다. 또한, 상기 암을 원발로 하여 전이나 재발함으로써 촉진 가능한 암, 피하에 존재하는 암, 피내에 존재하는 암, 표재성의 암, 진피에 존재하는 암 또는 비실질 장기에 존재하는 암이 포함된다.
- [0178] 또한, 대상이 되는 바람직한 피험자(환자)는 포유 동물이며, 예를 들면 영장류, 애완 동물, 가축류, 경기용 동물 등을 포함하는 포유 동물이며, 특히 인간, 개 및 고양이가 바람직하다.
- [0179] 본 발명의 의약품은 당업자에게 공지의 방법으로 제제화하는 것이 가능하다. 본 발명의 의약품은 예를 들면 물 혹은 그 이외의 약학적으로 허용할 수 있는 액 중의 무균성 용액, 또는 현탁액제의 주사제의 형태로 비경구적으로 사용할 수 있다. 본 발명의 의약품에 있어서, 제제 또는 의약 조성물마다 그 유효 성분(항CAPRIN-1 항체, 및 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제 중 적어도 1개)을, 예를 들면, 약리학상 허용되는 담체, 매체, 또는 첨가제, 구체적으로는 감균수나 생리식염수, 등장액, 완충제(완충액 등), 식물유, 유성액, 산화 방지제, 용해 보조제, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 방향제, 부형제, 결합제 등과 적당히 조합해도 좋고, 바람직하게는 일반적으로 인정된 제약 실시예 요구되는 단위 용량 형태로 이들과 혼합함으로써 제제화해도 좋다. 이들 제제에 있어서의 유효 성분량은 지시된 범위의 적당한 용량이 얻어지도록 하는 것이다.
- [0180] 주사를 위한 무균 조성물은 주사용 증류수와 같은 비히클을 사용하여 통상의 제제 실시예에 따라 처방할 수 있다. 주사용의 수용액으로서는 예를 들면, 생리식염수, 포도당이나 그 외의 보조약을 포함하는 등장액, 예를 들면 D-소르비톨, D-만노오스, D-만니톨, 염화나트륨을 들 수 있고, 적당한 용해 보조제, 예를 들면 알코올, 구체적으

로는 에탄올, 폴리알코올, 예를 들면 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 비이온성 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80(TM), HCO-60과 병용해도 좋다. 유성액으로서는 참깨유, 대두유를 들 수 있고, 용해 보조제로서 벤조산 벤질, 벤질알코올과 병용해도 좋다. 또한 완충제, 예를 들면 인산염 완충액, 아세트산 나트륨 완충액, 무통화제, 예를 들면 염산 프로카인, 안정제, 예를 들면 벤질알코올, 페놀, 산화방지제와 배합해도 좋다. 조제된 주사액은 통상 적당한 애플에 충전시킨다.

[0181] 투여는 경구 또는 비경구이며, 바람직하게는 비경구 투여이며, 구체적으로는 주사제형, 경비 투여제형, 경피 투여제형, 경피 투여형 등을 들 수 있다. 주사제형의 예로서는 예를 들면 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사, 종양내 주사 등에 의해 전신 또는 국부적으로 투여할 수 있다. 경피 투여형의 예로서는 예를 들면 도포제 또는 외용약이라고 불리는 것이다. 외용약으로서는 고형제, 액제, 스프레이제, 연고제, 크림제, 또는 겔제를 들 수 있다.

[0182] 또한, 환자의 연령, 체중, 성별, 증상 등에 따라 적당히 투여 방법을 선택할 수 있다. 항CAPRIN-1 항체, 및 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제 중 적어도 1개를 함유하는 의약 조성물의 투여량으로서 각 유효 성분의 양으로, 예를 들면, 1회에 대하여 체중 1kg당 0.0001mg으로부터 1000mg의 범위에서 선택하는 것이 가능하다. 또는, 예를 들면 환자당 0.001~100000mg/body의 범위, 또는 예를 들면 환자의 체중 1kg당 0.1~300mg, 또는 1mg으로부터 30mg으로 각 유효 성분의 투여량을 선택할 수 있지만, 이들의 수치에 반드시 제한되는 것은 아니다. 투여량, 투여 방법은 환자의 체중, 연령, 성별, 증상 등에 따라 변동되지만, 당업자라면 적당히 선택하는 것이 가능하다.

[0183] <투여 방법>

[0184] 본 발명의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품에 의한 암의 치료 및/또는 예방은 상술한 의약품으로서 투여하는 것 외에 여러가지 형식을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 의약품의 각 유효 성분은 동시에, 병행해서, 또는 순서에 따라 개별적으로 투여할 수 있다. 구체적으로 약 3주간까지의 시간 간격 내에서, 즉 1번째의 유효 성분을 투여한 직후로부터 약 3주간까지 2번째의 유효 성분을 투여할 수 있다. 그 때, 외과적 처치에 이어서 실시해도 좋고, 1번째의 약제와 2번째의 약제의 투여 사이에 외과적 처치를 실시해도 좋다. 또한, 본 발명의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품을 복수의 투여 사이클에 따라 투여해도 좋다. 예를 들면, 본 발명의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 각 유효 성분의 동시 투여를 실시했을 경우, 양쪽의 유효 성분을 포함하는 의약 조성물을 약 2일부터 약 3주간을 1사이클로 해서 투여한다. 그 후는 상기 치료 사이클을 담당하는 의사의 판단에 따라 필요에 따라서 반복하는 것도 가능하다. 마찬가지로 순서에 따른 처방을 계획하는 경우, 각각의 개개의 약제의 투여 기간이 같은 기간에 이르도록 조절한다. 사이클 간의 간격은 0~2개월까지 변경할 수 있다. 본 발명의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 각 유효 성분의 투여량은 상기의 의약 조성물에서의 각 유효 성분의 투여량과 마찬가지로 설정할 수 있다.

[0185] <제약 키트>

[0186] 본 발명의 암의 치료 및/또는 예방용의 의약품은 제약 키트의 형태이어도 좋다. 제약 키트란 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 있어서 유효 성분을 별개의 의약 조성물(제제)의 형태로 사용하기 위한 패키지이며, 상기 패키지에는 각 유효 성분을 투여하기 위한 지시서가 포함되어 있어도 좋다. 제약 키트에 포함되는 암의 치료 및/또는 예방용의 상기 의약 조성물의 각 유효 성분은 각 유효 성분을 함께 또는 각각 투여할 수 있도록 각각이 상기한 바와 같이 제제화된 의약 조성물의 형태일 수 있다. 또한, 제약 키트에는 각 유효 성분을 상기 투여 방법에 따라 투여할 수 있도록 1회 또는 복수회의 용량에 충분한 양의 유효 성분이 포함된다.

[0187] <치료 및/또는 예방 방법>

[0188] 위에서 구체적으로 설명한 내용에 의거해서, 본 발명은 본 발명의 상기 의약품, 또는 본 발명의 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제를 피험자(환자)에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 발명은 또한, 본 발명의 상기 의약품 등을, 암을 갖거나, 또는 암을 갖는다고 의심되는 피험자(환자)에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 또한, 그 실시형태에 있어서, 예를 들면 상기 의약품에 포함되는, 본 발명의 항CAPRIN-1 항체(항체 또는 그 프래그먼트), 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제, 및 임의로 항종양제는 동시에 또는 각각 상기 피험자(환자)에게 투여될 수 있다.

[0189] 실시예

[0190] 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범위는 이들의 구체예에 의해 제한되지

않는 것으로 한다.

[0191] (실시예 1) 항CAPRIN-1 항체의 제작

[0192] W02010/016526의 실시예 3에 따라 제작한 인간 CAPRIN-1 재조합 단백질 100 μ g을 등량의 MPL+TDM 아주반트(sigma사제)와 혼합하고, 이것을 마우스 1마리당의 항원 용액으로 했다. 항원 용액을 6주령의 Balb/c 마우스(Japan SLC, Inc.제)의 복강내에 투여 후, 1주간마다 또한 3회 및 24회 투여를 행하여 면역 완료했다. 최후의 면역으로부터 3일 후에 적출한 각각의 비장을 멸균한 2매의 슬라이드 글라스에 끼워서 비벼 으깨고, PBS(-)(NISSUI사제)를 이용하여 세정하고 1500rpm으로 10분간 원심하여 상청을 제거하는 조작을 3회 반복하여 비장 세포를 얻었다. 얻어진 비장 세포와 마우스 미엘로마 세포 SP2/0(ATCC로부터 구입)을 10:1의 비율로 혼합하고, 거기에 37℃로 가온한 10% FBS를 포함하는 RPMI1640 배지 200 μ l와 PEG1500(Boehringer제) 800 μ l를 혼합해서 조제한 PEG 용액을 첨가하여 5분간 정치 해서 세포 융합을 행했다. 1700rpm으로 5분간 원심하여 상청을 제거 후, Gibco사제의 HAT 용액을 2%당량 첨가한 15% FBS를 포함하는 RPMI1640 배지(HAT 선택 배지) 150ml로 세포를 현탁시키고, 96웰 플레이트(NUNC사제)의 1웰당 100 μ l씩 플레이트 15매에 파종했다. 7일간 37℃, 5% CO₂의 조건에서 배양함으로써 비장 세포와 미엘로마 세포가 융합한 하이브리도마를 얻었다. 제작한 하이브리도마가 산생하는 항체의 CAPRIN-1 단백질에 대한 결합 친화성을 지표로 하이브리도마를 선발했다. CAPRIN-1 단백질 용액 1 μ g/ml를 96웰 플레이트 1웰당 100 μ l 첨가하고, 4℃에서 18시간 정치했다. 각 웰을 PBS-T로 3회 세정 후, 0.5% Bovine Serum Albumin(BSA) 용액(sigma사제)을 1웰당 400 μ l 첨가하여 실온에서 3시간 정치했다. 용액을 제거하고 1웰당 400 μ l의 PBS-T로 웰을 3회 세정 후, 상기에서 얻어진 하이브리도마의 각 배양 상청을 1웰당 100 μ l 첨가하고 실온에서 2시간 정치했다. PBS-T로 각 웰을 3회 세정한 후, PBS로 5000배로 희석한 HRP 표지 항마우스 IgG(H+L) 항체(Invitrogen사제)를 1웰당 100 μ l 첨가하고 실온에서 1시간 정치했다. PBS-T로 웰을 3회 세정한 후, TMB 기질 용액(Thermo사제)을 1웰당 100 μ l 첨가하고 15~30분간 정치하여 발색 반응을 행했다. 발색 후, 1규정 황산을 1웰당 100 μ l 첨가하여 반응을 정지시키고 흡광도계를 사용하여 450nm와 595nm의 흡광도값을 측정했다. 그 결과, 흡광도값이 높았던 항체를 산생하는 하이브리도마를 복수개 선발했다. 선발한 하이브리도마를 96웰 플레이트 1웰당 0.5개가 되도록 플레이트에 첨가하여 배양했다. 1주간 후, 웰 중에 단일의 콜로니를 형성하고 있는 하이브리도마가 관찰되었다. 그들 웰의 세포를 더 배양해서 클로닝된 하이브리도마가 산생하는 항체의 CAPRIN-1 단백질에 대한 결합 친화성을 지표로 하이브리도마를 선발했다. CAPRIN-1 단백질 용액 1 μ g/ml를 96웰 플레이트 1웰당 100 μ l 첨가하고 4℃에서 18시간 정치했다. 각 웰을 PBS-T로 3회 세정 후, 0.5% BSA 용액을 1웰당 400 μ l 첨가하고 실온에서 3시간 정치했다. 용액을 제거하고 1웰당 400 μ l의 PBS-T로 웰을 3회 세정 후, 상기에서 얻어진 하이브리도마의 각 배양 상청을 1웰당 100 μ l 첨가하고 실온에서 2시간 정치했다. PBS-T로 각 웰을 3회 세정 후, PBS로 5000배로 희석한 HRP 표지 항마우스 IgG(H+L) 항체(Invitrogen사제)를 1웰당 100 μ l 첨가하고 실온에서 1시간 정치했다. PBS-T로 웰을 3회 세정한 후, TMB 기질 용액(Thermo사제)을 1웰당 100 μ l 첨가하고 15~30분간 정치하여 발색 반응을 행했다. 발색 후, 1규정 황산을 1웰당 100 μ l 첨가하여 반응을 정지시키고 흡광도계를 사용하여 450nm와 595nm의 흡광도값을 측정했다. 그 결과, CAPRIN-1 단백질에 반응성을 나타내는 마우스 모노클로날 항체를 복수개 얻었다.

[0193] 또한, 플로 사이토메트리법에 의해 CAPRIN-1 단백질이 세포막 표면에서 발현되어 있는 것이 확인되고 있는 인간 암세포에의 반응성을 확인했다. 음성 컨트롤로서 상기 암세포에 반응성을 나타내지 않는 마우스 IgG 컨트롤 항체를 사용했다. 확인의 결과, 상기 암세포에 대하여 마우스 IgG 컨트롤 항체에 비해 형광 강도가 강하고, 세포막 표면에 CAPRIN-1이 발현되어 있는 상기 암세포의 세포막 표면에 강하게 반응하는 모노클로날 항체를 수개 얻었다. 그 중에서 CAPRIN-1 단백질에 반응성을 나타내는 모노클로날 항체로서, W02013/125630에 기재되어 있는 CAPRIN-1에 대한 모노클로날 항체이며, 서열 번호 114로 나타내어지는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열과, 서열 번호 115로 나타내어지는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 항체를 선발했다.

[0194] 상기 선발한 항체의 중쇄 가변 영역의 CDR1~3을 특정하고, 프레임워크 영역이 인간 항체의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 발현할 수 있도록 염기 서열을 설계하고, 이것을 인간 IgG1의 중쇄 정상 영역이 삽입된 포유류 발현용 벡터에 삽입했다. 마찬가지로 해서 경쇄 가변 영역의 CDR1~3을 특정하고, 프레임워크 영역이 인간 항체의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 발현할 수 있도록 염기 서열을 설계하고, 이것을 인간 IgG1의 경쇄 정상 영역이 삽입된 포유류 발현용 벡터에 삽입했다. 상기 2개의 재조합 발현 벡터를 상법에 따라 포유류 세포에 도입하여 CAPRIN-1에 대한 인간화 모노클로날 항체 #1(인간화 항체 #1)를 포함하는 배양 상청을 얻었다.

[0195] 인간화 모노클로날 항체 #1의 중쇄의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열 번호 272, 273, 274에 나타내어진다. 인간화 모노클로날 항체 #1의 경쇄의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열 번호

275, 276, 277에 나타내어진다.

- [0196] 얻어진 인간화 항CAPRIN-1 모노클로날 항체#1을 포함하는 배양 상청을 상법에 따라 Hitrap Protein A Sepharose FF(GE Healthcare사제)를 이용하여 정제하고, PBS(-)로 치환해서 0.22 μ m의 필터(Millipore사제)로 여과한 것을 조제했다.
- [0197] 상기 항CAPRIN-1 항체의 CAPRIN-1 단백질에 특이적인 반응성은 CAPRIN-1 단백질을 플레이트에 고상(固相)하고 ELISA법을 이용해서 검출하여 확인되었다.
- [0198] 또한, 상기 항CAPRIN-1 항체를 이용하여 플로 사이토메트리법에 의해 세포막의 투과 처리를 행하고 있지 않은 암세포와의 반응성을 조사함으로써 이하의 실시예에 나타내는 바와 같이 CAPRIN-1의 일부가 암세포의 세포막 표면에 발현되어 있는 것이 확인되었다.
- [0199] 플로 사이토메트리법에 의해 CAPRIN-1의 유전자의 발현이 확인되고 있는 인간 암세포인 유방암 세포(BT-474), 대장암 세포(HT-29, HCT116), 폐암 세포(QG56, H1650, A549), 위암 세포(NCI-N87), 자궁암 세포(HEC-1-A), 전립선암 세포(22Rv1, DU145), 췌장암 세포(Panc10.5), 간장암 세포(Hep3B), 난소암 세포(SKOV3), 신장암 세포(Caki-2), 뇌종양 세포(U-87MG), 방광암 세포(T24), 식도암 세포(OE33), 백혈병 세포(OCI-AML5), 림프종 세포(Ramos), 담낭암 포(TGBC14TKB), 섬유육종 세포(HT-1080), 멜라노마 세포(G-361, A375), CAPRIN-1의 유전자의 발현이 확인되고 있는 마우스 신장암 세포(Renca), 마우스 유방암 세포(4T1) 중 어느 암세포에 대해서도 인간화 항체#1은 음성 컨트롤인 암세포에 대하여 반응성을 나타내지 않는 인간 IgG 컨트롤 항체 및 토끼 IgG 항체에 비해 형광 강도가 강하고, CAPRIN-1이 발현되어 있는 상기 암세포의 세포막 표면에 강하게 반응하는 것이 확인되었다.
- [0200] 또한, W02010/016526, W02011/096517, W02011/096528, W02011/096519, W02011/096533, W02011/096534, W02011/096535, W02013/018886, W02013/018894, W02013/018892, W02013/018891, W02013/018889, W02013/018883, W02013/125636, W02013/125654, W02013/125640, W02013/147169, W02013/147176 및 W02015/020212에 기재된 항CAPRIN-1 항체에 대해서도 마찬가지로 상기 암세포막 표면에 강하게 반응하는 것이 확인되었다.
- [0201] (실시예 2) 항CAPRIN-1 항체와 튜니카마이신의 병용에 있어서의 인비트로에서의 항종양 효과
- [0202] 항CAPRIN-1 항체와 당 단백질의 N-글리코시드 결합형 당쇄 합성을 저해하는 약제인 튜니카마이신의 병용에 있어서의 항종양 효과를 인비트로에서 평가했다. 이 때, 항CAPRIN-1 항체와 기존의 화학 요법제인 플루오로우라실(5-FU) 또는 이리노테칸(CPT-11)의 병용에 있어서의 항종양 효과를 동시에 평가하고, 항CAPRIN-1 항체와 튜니카마이신을 병용했을 경우의 항종양 효과와 비교했다. 튜니카마이신은 Cayman Chemical사로부터 구입한 Tunicamycin Mixture(Item No. 11445)를 사용했다.
- [0203] 구체적으로는 튜니카마이신 병용 시험구, 플루오로우라실 병용 시험구 및 이리노테칸 병용 시험구의 각 병용 시험구에서, 사전에 각 병용 약제 작용시킨 인간 암세포를 항CAPRIN-1 항체의 존재 하에서 인간 단구세포(THP-1)와 공배양하고, THP-1에 의한 항체를 통한 암세포의 탐식 활성을 평가했다. 인간 유래 암세포로서는 대장암 세포주인 HCT116, 멜라노마 세포주인 A375(튜니카마이신 병용 시험구에서만 사용), 폐암 세포주인 A549(튜니카마이신 병용 시험구에서만 사용), 전립선암 세포주인 DU145(튜니카마이신 병용 시험구에서만 사용)를 사용했다. 6-well plate 상에서, 튜니카마이신 병용 시험구에서는 인간 유래 암세포를 튜니카마이신 존재 하에서 1일간, 플루오로우라실 병용 시험구 및 이리노테칸 병용 시험구에서는 인간 유래 암세포를 각각의 병용 약제의 존재 하에서 2일간 배양했다. 각 병용 약제의 농도는 각 암세포의 증식율이 배양 종료시에 반정도로 저하되는 농도로 했다. 구체적으로는 HCT116에는 튜니카마이신을 0.5 μ M, 플루오로우라실을 0.4 μ g/mL, 이리노테칸을 15 μ M, A375에는 튜니카마이신을 1 μ M, A549에는 튜니카마이신을 5 μ M, DU145에는 튜니카마이신을 2 μ M의 농도로 첨가했다. 또한, 컨트롤로서 병용 약제 비첨가 시험구를 형성하고, 사전에 각 병용 약제의 용매인 DMSO(디메틸설폭시드)만을 중농도 0.1%(v/v)로 첨가하고, 암세포를 2일간 배양했다.
- [0204] 상기 배양 후의 암세포주를 TrypLE Express(Thermo)로 박리하고, 중농도 0.02 μ g/mL의 Calcein-AM을 첨가해서 37℃에서 30분간 인큐베이트함으로써, 암세포를 염색했다. 이어서, 이 세포를 1well당 1×10^4 개의 암세포가 되도록 96-well plate에 분주하고, 중농도 5 μ g/mL의 항CAPRIN-1 항체 및 1×10^5 개의 THP-1을 첨가해서 37℃, 5% CO₂의 조건으로 2.5시간 배양했다. 그 후, 1% FBS(소 태아 혈청) 함유 PBS(인산 완충액)로 세포를 세정하고, 중농도 0.25 μ g/mL의 APC(Allophycocyanin) 표식 항인간 CD45 항체를 반응시켜서 인간 단구세포를 염색했다. 또한

중농도 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 의 Propidium iodide(PI)로 사세포를 염색한 후, 플로 사이토메트리법에 의해 각 세포의 형광을 측정했다. 분석시에는 PI 양성인 사세포를 제외했다. 인간 단구세포인 THP-1은 암세포 상에 결합한 항체를 인식해서 암세포를 탐식한다. 이 때, 암세포가 Calcein-AM으로 염색되어 있으면, 그것을 탐식에 의해 받아 들인 단구세포도 Calcein-AM 양성이 된다. 따라서, 본 평가계에 있어서의 탐식 활성은 전Calcein-AM 양성 집단 중 APC 양성/Calcein-AM 양성의 비율(%)로 산출했다.

[0205] 항CAPRIN-1 항체로서 실시예 1에서 제작한 항CAPRIN-1 항체(항CAPRIN-1 인간화 항체 #1)를 사용해서 평가한 결과, 병용 약제 비첨가 시험구의 HCT116, A375, A549, DU145에서 각각 11%, 4%, 3%, 2%의 암세포 탐식 활성이 보여진 것에 대해서, 튜니카마이신 병용 시험구에서는 HCT116, A375, A549, DU145에서 각각 41%, 23%, 17%, 17%의 암세포 탐식 활성이 보여졌다. 따라서, 상기 4종의 인간 암세포에 대한 항CAPRIN-1 항체의 항종양 효과는 튜니카마이신과의 병용에 의해 약 3~8배로 증강되었다(도 1).

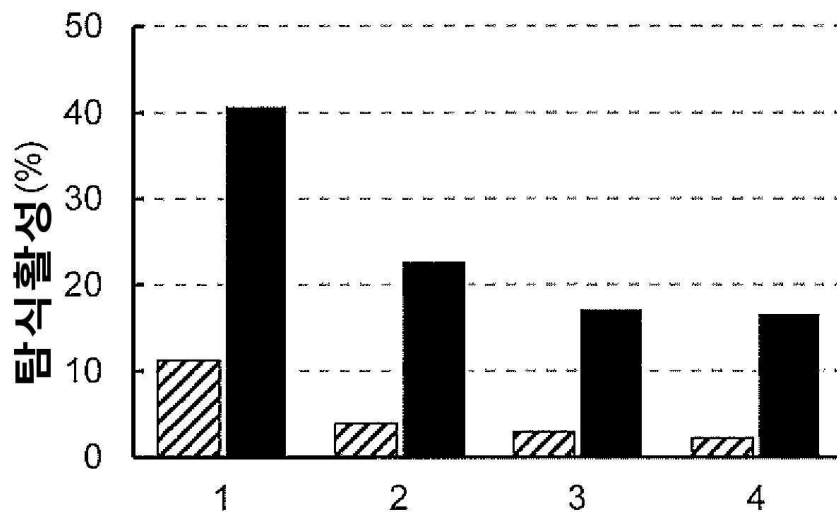
[0206] 또한, HCT116에 있어서 튜니카마이신 병용 시험구에서는 암세포 탐식 활성이 41%로 된 것에 대해서, 플루오로우라실 병용 시험구, 이리노테칸 병용 시험구에서는 암세포 탐식 활성이 각각 16%, 14%로 되었다. 즉, 항CAPRIN-1 항체와 튜니카마이신의 병용은 항CAPRIN-1 항체와 상기 기존 화학 요법제의 병용에 비해서 암세포탐식 활성을 강하게 증강했다(도 2).

[0207] 또한, W02010/016526, W02011/096517, W02011/096528, W02011/096519, W02011/096533, W02011/096534, W02011/096535, W02013/018886, W02013/018894, W02013/018892, W02013/018891, W02013/018889, W02013/018883, W02013/125636, W02013/125654, W02013/125640, W02013/147169, W02013/147176 및 W02015/020212에 기재된 항CAPRIN-1 항체와 튜니카마이신의 병용에 있어서도, 상기 인간 암세포에 대한 항CAPRIN-1 인간화 항체 #1과 튜니카마이신의 병용과 동일한 암세포 탐식 활성의 증강이 보여진다.

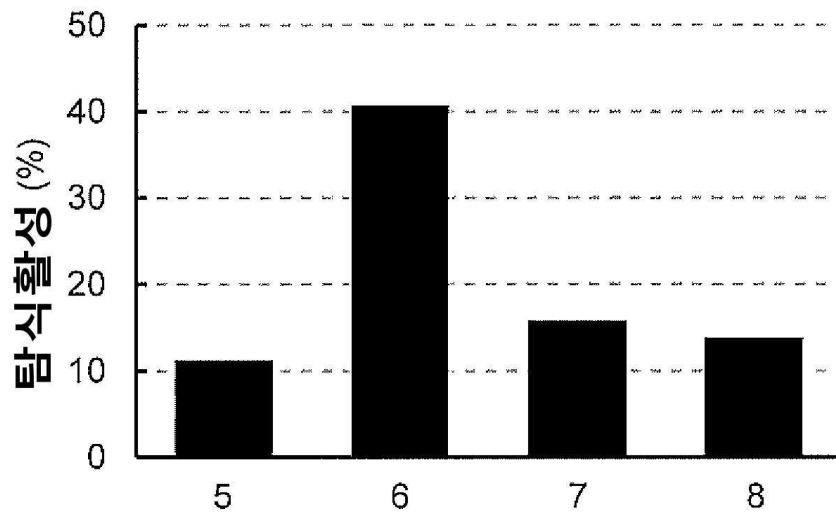
[0208] 본 명세서에서 인용한 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그대로 인용에 의해 본 명세서에 인용되는 것으로 한다.

도면

도면1



도면2



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.