

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2021-0015898
(43) 공개일자 2021년02월10일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 17/04 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7037235</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년05월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년12월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/021444</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/230856
국제공개일자 2019년12월05일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2018-104391 2018년05월31일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
시오노기세이야쿠가부시킴이샤
일본국 오오사카시 주우오꾸 도슈마찌 3쵸메 1방 8고</p> <p>(72) 발명자
다카하시 다츠야
일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고 시오노기세이야쿠가부시킴이샤 나이
요시카와 마이
일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고 시오노기세이야쿠가부시킴이샤 나이
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 Nav1.7 모노클로날 항체**(57) 요약**

본 발명의 목적은 신규한 Nav1.7 모노클로날 항체를 제공하는 것에 있다. 특정한 6 개의 CDR (중쇄의 CDR1 ~ CDR3 및 경쇄의 CDR1 ~ CDR3) 또는 특정한 중쇄 가변 영역/경쇄 가변 영역을 갖는 Nav1.7 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 개시한다. 그 모노클로날 항체 등은, 동통, 소양 등의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/04 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

(72) 발명자

요네다 소스케

일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고
시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이

오노다 준지

일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고
시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이

나카무라 에츠오

일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고
시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이

미야우치 츠구오

일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고
시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이

아사키 도시유키

일본 효고켄 아마가사키시 도노우치 829반치노 1
시오노기 캐리어 갱큐센타 가부시키가이샤 나이

가사이 에리카

일본 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3쵸메 1방 1고
시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

a1) 서열 번호 27 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 28 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 29 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 50 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

b1-1) 서열 번호 3 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 4 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 5 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

b1-2) 서열 번호 15 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 16 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

b1-3) 서열 번호 15 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 24 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 25 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은

b1-4) 서열 번호 21 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

서열 번호 22 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3

을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
 을 포함하는 Nav1.7 에 결합하는 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

a1) 서열 번호 27 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 28 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 29 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 50 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

b1-1) 서열 번호 3 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 4 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 5 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

b1-2) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 16 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

b1-3) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 24 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 25 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은

b1-4) 서열 번호 21 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 22 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3

을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 36 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

c1) 서열 번호 7 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 8 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 9 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 38 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 39 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 40 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

d1) 서열 번호 11 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 38 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 42 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 40 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

e1) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 45 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 36 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

f1-1) 서열 번호 21 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 22 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은

f1-2) 서열 번호 3 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 4 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 5 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3

을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 47 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

g1) 서열 번호 31 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 32 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 29 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열

번호 50 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ; 혹은

h1) 서열 번호 56 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 57 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 58 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 54 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 55 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

을 포함하는 항체 또는 그 항체 단편.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열 번호 52, 59 혹은 60 의 아미노산 서열 혹은

서열 번호 52, 59 혹은 60 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및

서열 번호 53 혹은 61 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 53 혹은 61 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 항체 또는 그 항체 단편.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

a1-1) 서열 번호 52 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및

서열 번호 53 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;

a1-2) 서열 번호 59 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및

서열 번호 53 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ; 혹은

a1-3) 서열 번호 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및

서열 번호 61 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;

을 포함하는 항체 또는 그 항체 단편.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

추가로,

서열 번호 62 혹은 63 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 정상 영역 및

서열 번호 64 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 정상 영역

을 포함하는 항체 또는 그 항체 단편.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그 항체 단편을 함유하는 의약 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

동통 및/또는 소양의 치료제 및/또는 예방제인, 의약 조성물.

청구항 8

제 3 항 또는 제 4 항에 기재된 항체의 중쇄 가변 영역을 코드하고,

추가로 제 5 항에 기재된 항체의 중쇄 정상 영역을 코드하고 있어도 되는 폴리뉴클레오티드.

청구항 9

제 3 항 또는 제 4 항에 기재된 항체의 경쇄 가변 영역을 코드하고,

추가로 제 5 항에 기재된 항체의 경쇄 정상 영역을 코드하고 있어도 되는 폴리뉴클레오티드.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 기재된 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 신규한 Nav1.7 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편에 관한 것이다. 보다 상세하게는, Nav1.7 에 특이적으로 결합하는 항체 혹은 그 항체 단편에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, Nav1.7 을 선택적으로 저해하는 모노클로날 항체 혹은 그 항체 단편 또는 이것을 함유하는 의약 조성물 혹은 Nav1.7 검출용 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] Nav1.7 은 유전자 SCN9A 에 코드되어 있는 전위 의존성 나트륨 이온 채널이고, 주로 말초 신경에 발현된다 (비특허문헌 1). Nav1.7 은, 4 개의 도메인 A, B, C, 및 D 를 함유하고, 각각이 6 개의 막관통 단백질 헬릭스 (S1, S2, S3, S4, S5 및 S6) 그리고 3 개의 세포 외 친수성 루프 E1, E2 및 E3 을 함유한다.

[0003] Nav1.7 녹아웃 마우스에 있어서 염증성 동통이 작아지는 것 (비특허문헌 2) 이 알려져 있고, 저분자 화합물인 Nav1.7 저해제가 선단 홍통증 (비특허문헌 3), 삼차 신경통 (비특허문헌 4) 등에 효과를 나타내는 것이 확인되어 있다.

[0004] 또, 통증 (동통) 이나 가려움 (소양) 에 효과가 있는 Nav1.7 모노클로날 항체가 특허문헌 1 ~ 7 등에서 보고되어 있다. 특허문헌 1 ~ 3 에는 도메인 C 의 E3 세포 외 영역에 결합하는 항체가 기재되어 있다.

특허문헌

[0006] 특허문헌 1 W02011/051350

[0007] 특허문헌 2 US8734798

[0008] 특허문헌 3 US8986954

[0009] 특허문헌 4 US9266953

[0010] 특허문헌 5 W02014/159595

[0011] 특허문헌 6 W02015/032916

[0012] 특허문헌 7 W02015/035173

비특허문헌

[0014] 비특허문헌 1 PNAS (1997) 94 : 1527-1532

[0015] 비특허문헌 2 PNAS (2004) 101 : 12706-12711

[0016] 비특허문헌 3 Pain (2012) 153 (1) : 80-85

[0017] 비특허문헌 4 THE LANCET NEUROLOGY (2017) 16 (4) : 291-300

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명의 목적은, 동통, 소양 등의 치료약으로서 이용 가능한 신규한 Nav1.7 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명자들은, 예의 연구의 결과, Nav1.7 의 도메인 C 의 E3 세포 외 영역에 특이적으로 결합하고, Nav1.7 을 선택적으로 저해하는 모노클로날 항체를 알아냈다. 또한, 본 발명의 모노클로날 항체가, 진통 작용 또는 소양 억제 작용을 갖는 것을 알아냈다.

[0020] 즉, 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0021] (1-1) a1) 서열 번호 27 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

[0022] 서열 번호 28 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

[0023] 서열 번호 29 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고

[0024] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

[0025] 서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

[0026] 서열 번호 50 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;

[0027] (요컨대, 실시예의 12H4, h12H4, h12H4-2 및 h12H4-3 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고 경쇄 가변 영역)

[0028] b1-1) 서열 번호 3 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

[0029] 서열 번호 4 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

[0030] 서열 번호 5 의 아미노산 서열에 있어서 1 혹은 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

[0031] b1-2) 서열 번호 15 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

[0032] 서열 번호 16 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

[0033] 서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,

[0034] b1-3) 서열 번호 15 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

[0035] 서열 번호 24 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

[0036] 서열 번호 25 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은

[0037] b1-4) 서열 번호 21 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

- [0038] 서열 번호 22 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0039] 서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3
- [0040] 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0041] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0042] 서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0043] 서열 번호 36 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0044] (요컨대, 실시예의 3B2, 3B2/15C8, 15C8, 29G3 혹은 28B5/15C8 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0045] c1) 서열 번호 7 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0046] 서열 번호 8 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0047] 서열 번호 9 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0048] 서열 번호 38 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0049] 서열 번호 39 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0050] 서열 번호 40 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0051] (요컨대, 실시예의 5E12 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0052] d1) 서열 번호 11 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0053] 서열 번호 12 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0054] 서열 번호 13 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0055] 서열 번호 38 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0056] 서열 번호 42 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0057] 서열 번호 40 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0058] (요컨대, 실시예의 7B9 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0059] e1) 서열 번호 15 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,

- [0060] 서열 번호 19 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0061] 서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0062] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0063] 서열 번호 45 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0064] 서열 번호 36 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0065] (요컨대, 실시예의 15H6 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0066] f1-1) 서열 번호 21 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0067] 서열 번호 22 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0068] 서열 번호 17 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은
- [0069] f1-2) 서열 번호 3 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0070] 서열 번호 4 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0071] 서열 번호 5 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3
- [0072] 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0073] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0074] 서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0075] 서열 번호 47 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0076] (요컨대, 실시예의 28B5 혹은 3B2/28B5 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0077] g1) 서열 번호 31 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0078] 서열 번호 32 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0079] 서열 번호 29 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0080] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0081] 서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및

- [0082] 서열 번호 50 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ; 혹은 (요컨대, 실시예의 22D3 의 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0083] h1) 서열 번호 56 : G-Y-Y-Xaa4-H (여기서, Xaa4 는, M 또는 I 이다) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0084] 서열 번호 57 : L-I-I-P-Y-Xaa5-G-Xaa6-Xaa7-F-Y-N-Xaa8-K-F-Xaa9-G (여기서, Xaa5 는, S 또는 N 이고, Xaa6 은, D 또는 E 이고, Xaa7 은, T 또는 I 이고, Xaa8 은, Q 또는 P 이고, Xaa9 는, K 또는 R 이다) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0085] 서열 번호 58 : A-Xaa10-V-S-Y-A-M-D-Y (여기서, Xaa10 은, E 또는 D 이다) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0086] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0087] 서열 번호 54 : K-V-S-N-R-Xaa1-S (여기서, Xaa1 은, F 또는 I 이다) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0088] 서열 번호 55 : S-Q-S-Xaa2-H-V-P-Xaa3-T (여기서, Xaa2 는, T 또는 I 이고, Xaa3 은, F 또는 W 이다) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0089] (요컨대, 실시예 3 에 기재된 복수 항체의 공통 서열을 갖는 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0090] 을 포함하는 Nav1.7 에 결합하는 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편.
- [0091] (1-2) 서열 번호 27 의 아미노산 서열에 있어서 10 위치 이외의 지점에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0092] 서열 번호 28 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0093] 서열 번호 29 의 아미노산 서열에 있어서 2 및 6 위치 이외의 지점에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0094] 서열 번호 34 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1,
- [0095] 서열 번호 35 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및
- [0096] 서열 번호 50 의 아미노산 서열에 있어서 5 위치 이외의 지점에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 및/혹은 부가되어 있어도 되는 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0097] (요컨대, 실시예 6 에 기재된 h12H4 에 있어서의 중요 서열을 필수로 하는 CDR 또는 그 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0098] 을 포함하는 (1-1) 에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0099] (2) a1) 서열 번호 27 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 28 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 29 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0100] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 50 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0101] (요컨대, 실시예의 12H4, h12H4, h12H4-2 및 h12H4-3 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고 경쇄 가변 영

역)

- [0102] b1-1) 서열 번호 3 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 4 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 5 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3,
- [0103] b1-2) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 16 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은
- [0104] b1-3) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 24 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 25 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은
- [0105] b1-4) 서열 번호 21 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 22 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3
- [0106] 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0107] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 36 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0108] (요컨대, 실시예의 3B2, 3B2/15C8, 15C8, 29G3 또는 28B5/15C8 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0109] c1) 서열 번호 7 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 8 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 9 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0110] 서열 번호 38 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 39 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 40 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0111] (요컨대, 실시예의 5E12 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0112] d1) 서열 번호 11 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0113] 서열 번호 38 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 42 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 40 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0114] (요컨대, 실시예의 7B9 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0115] e1) 서열 번호 15 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0116] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 45 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 36 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0117] (요컨대, 실시예의 15H6 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0118] f1-1) 서열 번호 21 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 22 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3, 혹은
- [0119] f1-2) 서열 번호 3 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 4 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 5 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3
- [0120] 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0121] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 47 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0122] (요컨대, 실시예의 28B5 또는 3B2/28B5 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0123] g1) 서열 번호 31 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 32 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 29 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0124] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 35 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 50 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ; 혹은

- [0125] (요컨대, 실시예의 22D3 의 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0126] h1) 서열 번호 56 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 57 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 58 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 중쇄 가변 영역 그리고
- [0127] 서열 번호 34 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR1, 서열 번호 54 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR2 및 서열 번호 55 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR3 을 포함하는 경쇄 가변 영역 ;
- [0128] (요컨대, 실시예 3 에 기재된 복수 항체의 공통 서열을 갖는 CDR 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)
- [0129] 을 포함하는 (1-1) 또는 (1-2) 에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0130] (3) a2) 서열 번호 52, 59 혹은 60 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 52, 59 혹은 60 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0131] 서열 번호 53 혹은 61 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 53 혹은 61 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0132] b2) 서열 번호 26 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 26 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0133] 서열 번호 49 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 49 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0134] c2) 서열 번호 23 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 23 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0135] 서열 번호 48 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 48 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0136] d2) 서열 번호 2 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 2 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0137] 서열 번호 33 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 33 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0138] e2) 서열 번호 6 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 6 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0139] 서열 번호 37 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 37 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0140] f2) 서열 번호 10 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 10 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0141] 서열 번호 41 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 41 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0142] g2) 서열 번호 14 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 14 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0143] 서열 번호 43 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 43 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0144] h2) 서열 번호 18 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 18 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0145] 서열 번호 44 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 44 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0146] i2) 서열 번호 20 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 20 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및

- [0147] 서열 번호 46 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 46 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0148] j2) 서열 번호 30 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 30 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0149] 서열 번호 51 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 51 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0150] k2) 서열 번호 2 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 2 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0151] 서열 번호 46 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 46 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0152] l2) 서열 번호 2 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 2 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0153] 서열 번호 43 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 43 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ; 혹은
- [0154] m2) 서열 번호 20 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 20 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0155] 서열 번호 43 의 아미노산 서열 혹은 서열 번호 43 의 아미노산 서열과 95 % 이상의 동일성의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0156] 을 포함하는 (1-1) 또는 (1-2) 에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0157] 구체예로는, 실시예의 표 1 에 기재된 항체를 들 수 있다.
- [0158] (4) a2-1) 서열 번호 52 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0159] 서열 번호 53 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0160] a2-2) 서열 번호 59 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0161] 서열 번호 53 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ; 혹은
- [0162] a2-3) 서열 번호 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역 및
- [0163] 서열 번호 61 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역 ;
- [0164] 을 포함하는 (3) 에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0165] (5) 추가로,
- [0166] 서열 번호 62 혹은 63 의 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 정상 영역 및
- [0167] 서열 번호 64 의 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 정상 영역
- [0168] 을 포함하는 (1) ~ (4) 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0169] (4) 및 (5) 의 구체예로는, 실시예의 표 2 에 기재된 항체를 들 수 있다.
- [0170] (6) (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항체 단편을 함유하는 의약 조성물.
- [0171] (7) 동통 및/또는 소양의 치료제 및/또는 예방제인, (6) 에 기재된 의약 조성물.
- [0172] (8) (3) 또는 (4) 에 기재된 항체의 중쇄 가변 영역을 코드하고,
- [0173] 추가로 (5) 에 기재된 항체의 중쇄 정상 영역을 코드하고 있어도 되는 폴리뉴클레오티드.
- [0174] (9) (3) 또는 (4) 에 기재된 항체의 경쇄 가변 영역을 코드하고,
- [0175] 추가로 (5) 에 기재된 항체의 경쇄 정상 영역을 코드하고 있어도 되는 폴리뉴클레오티드.

- [0176] (10) (8) 또는 (9) 에 기재된 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터.
- [0177] (11) (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 항체 단편을 코드하는 폴리뉴클레오티드.
- [0178] (12) 항체 단편이, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dsFv 또는 Diabody 인 (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 항체 단편.
- [0179] (13) (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 모노클로날 항체 혹은 그 항체 단편을 투여하는 것을 포함하는, Nav1.7 관련 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [0180] (14) Nav1.7 관련 질환의 치료 혹은 예방제를 제조하기 위한, (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편.
- [0181] (15) Nav1.7 관련 질환의 치료 혹은 예방을 위한, (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편.
- [0182] (16) Nav1.7 관련 질환이 동통 및/또는 소양인, (13) 에 기재된 방법 또는 (14) 혹은 (15) 에 기재된 항체 또는 그 항체 단편.
- [0183] (17) (1-1), (1-2), (2) ~ (5) 중 어느 하나에 기재된 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 함유하는 Nav1.7 검출용 키트.

발명의 효과

- [0184] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, Nav1.7 에 특이적으로 결합하므로, 생체 시료에 있어서 Nav1.7 을 검출하기 위해서 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, Nav1.7 을 선택적으로 저해하는 활성을 가지므로, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편을 함유하는 의약 조성물은, 의약품, 특히, Nav1.7 관련 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 매우 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0185] 도 1 은, 15C8 의 중쇄 (서열 번호 14), 15H6 의 중쇄 (서열 번호 18), 28B5 의 중쇄 (서열 번호 20) 및 29G3 의 중쇄 (서열 번호 23) 의 Kabat 넘버링 (Kabat numbering) 및 얼라인먼트 결과이다.
- 도 2 는, 15C8 의 경쇄 (서열 번호 43), 15H6 의 경쇄 (서열 번호 44), 28B5 의 경쇄 (서열 번호 46) 및 29G3 의 경쇄 (서열 번호 48) 의 Kabat 넘버링 및 얼라인먼트 결과이다.
- 도 3 은, h12H4 의 중쇄 (서열 번호 52, 도 3A) 및 경쇄 (서열 번호 53, 도 3B) 의 Kabat 넘버링 이다.
- 도 4 는, 좌골 신경 부분 결찰 모델에 대해 발바닥 국소 투여에 의한 약효 평가이다.
- 도 5 는, 좌골 신경 부분 결찰 모델에 대해 정맥 내 투여에 의한 약효 평가이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0186] 본 명세서에 있어서 사용되는 용어는, 특별히 언급하는 경우를 제외하고, 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 의미로 사용된다.
- [0187] 본 발명에 있어서는, 당해 분야에서 공지된 항체 제작 수법이 이용 가능하다. 예를 들어, *Immunochemistry in Practice* (Blackwell Scientific Publications) 에 기재된 방법 등을 들 수 있다.
- [0188] 또, 당해 분야에서 공지된 유전자 조작적 수법이 이용 가능하다. 예를 들어, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Forth Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012), *Current Protocols Essential Laboratory Techniques*, Current Protocols (2012) 에 기재된 방법 등을 들 수 있다.
- [0189] 인간 Nav1.7 은 유전자 SCN9A 에 코드되어 있는 아미노산으로 이루어지는 단백질 (UniProtKB/Swiss-Prot : Q15858) 이다.
- [0190] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, 본 명세서에 기재된 CDR 또는 중쇄 가변 영역/경쇄 가변 영역을 갖는 모노클로날 항체 또는 그 항체의 단편이다. 그 항체 또는 항체 단편은, 면역 글로블린 분자의 임의의 클래스 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD 혹은 IgA) 또는 서브 클래스 유래일 수 있고, 예를 들어, 마우스,

래트, 상어, 토끼, 돼지, 햄스터, 낙타, 라마, 염소 또는 인간을 포함하는 임의의 종으로부터 취득되어도 된다.

그 항체 또는 항체 단편으로서, 바람직하게는, 인간화 모노클로날 항체 또는 인간화 모노클로날 항체의 항체 단편이다.

- [0191] 본 발명에 있어서 「모노클로날 항체의 항체 단편」이란, 본 발명의 모노클로날 항체의 일부로서, 당해 모노클로날 항체와 동일하게 Nav1.7 에 특이적으로 결합하고, Nav1.7 을 선택적으로 저해하는 단편을 의미한다.
- [0192] 구체적으로는, 인간 Nav1.7 에 대해 특이적으로 결합하는 Fab (항원 결합의 단편 (fragment of antigen binding)), Fab', F(ab')₂, 1 본쇄 항체 (single chain Fv ; 이하, scFv 라고 표기한다), 디설파이드 안정화 항체 (disulfide stabilized Fv ; 이하, dsFv 라고 표기한다), 2 량화체 V 영역 단편 (이하, Diabody 라고 표기한다), CDR 을 포함하는 펩티드 등을 들 수 있다 (익스퍼트·오피니언·온·테라퓨틱·페이턴츠, 제6권, 제5호, 제441 ~ 456페이지, 1996년).
- [0193] Fab 는, IgG 의 힌지 영역에서 2 개의 H 쇄를 가교하고 있는 2 개의 디설파이드 결합 (S-S 결합) 의 상부의 펩티드 부분을 효소 파파인으로 분해하여 얻어지고, H 쇄의 N 말단측 약 절반과 L 쇄 전체로 구성되며, 분자량 약 5 만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 Fab 는, 본 발명의 모노클로날 항체를 파파인 처리하여 얻을 수 있다. 또, 본 발명의 모노클로날 항체의 Fab 를 코딩하는 DNA 를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 그 벡터를 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 Fab 를 제조할 수 있다.
- [0194] Fab' 는, F(ab')₂ 의 힌지 사이의 S-S 결합을 절단한 분자량 약 5 만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 Fab' 는, 본 발명의 모노클로날 항체의 F(ab')₂ 를 환원제 디티오프라이트를 처리하여 얻을 수 있다. 또, 본 발명의 모노클로날 항체의 Fab' 를 코딩하는 DNA 를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 그 벡터를 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 Fab' 를 제조할 수 있다.
- [0195] F(ab')₂ 는, IgG 의 힌지 영역의 2 개의 S-S 결합의 하부를 효소 펩신으로 분해하여 얻어지고, 2 개의 Fab' 영역이 힌지 부분에서 결합하여 구성되며, 분자량 약 10 만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 F(ab')₂ 는, 본 발명의 모노클로날 항체를 펩신 처리하여 얻을 수 있다. 또, 본 발명의 모노클로날 항체의 F(ab')₂ 를 코딩하는 DNA 를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 그 벡터를 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 F(ab')₂ 를 제조할 수 있다.
- [0196] scFv 는, 한 개의 VH 와 한 개의 VL 을 적당한 펩티드 링커 (이하, P 라고 표기한다) 를 사용하여 연결한 VH-P-VL 또는 VL-P-VH 폴리펩티드이고, 항원 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 scFv 에 함유되는 VH 및 VL 은, 본 발명의 모노클로날 항체의 것이면 된다. 본 발명에서 사용되는 scFv 는, 본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL 을 코딩하는 cDNA 를 사용하여, scFv 발현 벡터를 구축하고, 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시켜 제조할 수 있다.
- [0197] dsFv 는, VH 및 VL 중의 각각 1 아미노산 잔기를 시스테인 잔기로 치환한 폴리펩티드를 S-S 결합을 통하여 결합시킨 것을 말한다. 시스테인 잔기로 치환하는 아미노산 잔기는 Reiter 들에 의해 나타낸 방법 (Protein Engineering, 7, 697 (1994)) 에 따라, 항체의 입체 구조 예측에 기초하여 선택할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 dsFv 에 함유되는 VH 또는 VL 은, 본 발명의 모노클로날 항체의 것이면 된다. 본 발명에서 사용되는 dsFv 는, 본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL 을 코딩하는 cDNA 를 사용하여, 적당한 발현 벡터에 삽입하여 dsFv 발현 벡터를 구축하고, 그 발현 벡터를 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입하여, 발현시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0198] Diabody 는, 항원 결합 특이성이 동일하거나 또는 상이한 scFv 가 2 량체를 형성한 항체 단편이고, 동일한 항원에 대한 2 개의 항원 결합 활성 또는 상이한 항원에 대한 2 종류의 특이적인 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, 본 발명의 모노클로날 항체에 특이적으로 반응하는 2 개의 Diabody 는, 본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL 을 코딩하는 cDNA 를 사용하여, 3 ~ 10 잔기의 펩티드 링커를 갖는 scFv 를 코딩하는 DNA 를 구축하고, 그 DNA 를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 그 발현 벡터를 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입함으로써 Diabody 를 발현시켜 제조할 수 있다.
- [0199] CDR 을 포함하는 펩티드는, VH 또는 VL 의 CDR 의 적어도 1 영역 이상을 포함하여 구성된다. 복수의 CDR 은, 직접 또는 적당한 펩티드 링커를 통하여 결합시킬 수 있다. 본 발명에서 사용되는 CDR 을 포함하는 펩티드는, 본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL 을 코딩하는 cDNA 를 사용하여, CDR 을 코딩하는 DNA 를 구축하

고, 그 DNA 를 동물 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 그 벡터를 대장균, 효모 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시킴으로써 제조할 수 있다. 또, CDR 을 포함하는 펩티드는, Fmoc 법 (플루오레닐메틸옥시카르보닐법), tBoc 법 (t-부틸옥시카르보닐법) 등의 화학 합성법에 의해 제조할 수도 있다.

- [0200] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, Nav1.7 에 특이적으로 결합하는 것이 특징이다. 이하, Nav1.7 특이적 결합능의 측정 순서의 일례를 기재한다.
- [0201] 특이적 결합은, 적어도 약 1×10^{-6} M 또는 그 미만의 평형 해리 정수 (예를 들어, KD 가 작을수록, 보다 긴밀한 결합을 나타낸다) 를 특징으로 할 수 있다. 2 개의 분자가 특이적으로 결합하는지 여부를 측정하는 방법은, 당해 기술 분야에서 주지되어 있고, 실시예 5 에 기재된 결합 ELISA 법 외에, 표면 플라즈몬 공명 및 동일한 것을 들 수 있다. 그러나, Nav1.7 을 특이적으로 결합하는 단리 항체는, 다른 종 유래의 Nav1.7 분자와 같은 다른 항원에 대한 교차 반응성을 나타내는 경우가 있다. 그럼에도 불구하고, 추가로, hNav1.7 및 1 이상의 추가적인 항원과 결합하는 다중 특이적 항체, 또는 hNav1.7 의 2 종의 상이한 영역 (예를 들어, EC 루프 3-1 및 EC 루프 3-3) 과 결합하는 이중 특이적 항체는, hNav1.7 과 「특이적으로 결합하는」 항체로 간주된다.
- [0202] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, Nav1.7 을 저해하는 것이 특징이다. 이하, Nav1.7 저해능의 측정 순서의 일례를 기재한다.
- [0203] Nav1.7 을 코드하는 DNA 를 클로닝한 pcDNA3.1 (인비트로젠사 제조) 을 FreeStyle 293 세포 (Thermo Fisher Scientific 사 제조) 에 트랜스펙션함으로써 Nav1.7 안정 발현 세포를 구축한다. 이 세포를 사용하여 하기에 나타내는 방법에 의해 매뉴얼 패치 클램프를 실시함으로써, 항체의 Nav1.7 특이적인 저해를 평가할 수 있다. 폴리 L-리신 코트한 유리편을, 35 mm 디시에 나열하고, 10 % FBS 함유 DMEM (SIGMA 사 제조) 에 현탁한 Nav1.7 안정 발현 세포를 파종한다 (4×10^4 cells/dish). 파종 다음날, 유리편을 측정 챔버에 옮겨 홀 셀 형성하고, -70 mV 고정, 10 msec 구형파를 0.1 Hz 로 부여하면서 항체를 처치하고, 항체 처치 전과 처치 후 (> 2 min 처치) 로 측정을 실시한다.
- [0204] 본 발명의 모노클로날 항체는, 본 명세서에 기재된 CDR 또는 중쇄 가변 영역/경쇄 가변 영역을 사용하여 당해 분야의 정법 (定法) 에 의해 제작할 수 있다.
- [0205] 본 발명의 모노클로날 항체는, 인간화 모노클로날 항체도 포함한다. 인간화 항체는 인간 체내에 있어서의 항원성이 저하되어 있기 때문에, 치료 목적 등으로 인간에게 투여하는 경우에 유용하다. 인간화 모노클로날 항체는, 인간 이외의 포유 동물, 예를 들어 마우스 항체의 상보성 결정 영역 (CDR ; complementarity determining region) 을 인간 항체의 프레임 워크 영역 (FR ; framework region) 에 이식한 것이다. 따라서, 인간화 모노클로날 항체의 FR 은 인간 유래의 것이다. 적당한 FR 은, Kabat E. A. 들의 문헌을 참조하면 선택할 수 있다. 이 경우의 FR 로는, CDR 이 양호한 항원 결합 부위를 형성하는 것이 선택된다. 필요에 따라, 재구성된 인간화 항체의 CDR 이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록 항체의 가변 영역의 FR 의 아미노산을 치환해도 된다 (Sato, K. 들, Cancer Res. 1993년, 제53권, 851 페이지). 치환되는 FR 의 아미노산의 비율은, 전체 FR 영역의 0 ~ 15 %, 바람직하게는 0 ~ 5 % 이다.
- [0206] 또한, 본 발명의 인간화 모노클로날 항체에는, 인간 항체의 정상 영역이 사용된다. 바람직한 인간 항체의 정상 영역으로는, 중쇄로는 C γ 를 들 수 있고, 예를 들어, C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4 를, 경쇄로는 C κ , C λ 를 사용할 수 있다. 또, 항체 또는 그 산생의 안정성을 개선하기 위해서, 인간 항체의 C 영역을 수식해도 된다. 인간화할 때에 사용되는 인간 항체는, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 등 어떠한 아이소 타입의 인간 항체여도 되는데, 본 발명에 있어서는 IgG 를 사용하는 것이 바람직하고, IgG1 또는 IgG4 가 더욱 바람직하다.
- [0207] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체는, 중쇄 정상 영역의 C 말단에 리신이 부가되어 있어도 되고 부가되어 있지 않아도 된다. 바람직하게는, 서열 번호 64 의 아미노산 서열의 경쇄 정상 영역 및 서열 번호 62 또는 63 의 아미노산 서열의 중쇄 정상 영역을 갖고, 서열 번호 62 또는 63 의 C 말단에 리신이 부가되어 있어도 되고 부가되어 있지 않아도 된다.
- [0208] 인간화 모노클로날 항체는 일반적인 제조 방법에 의해 제작할 수 있다 (예를 들어, 하기 실시예 4, W095/14041 호 공보, W096/02576호 공보 등 참조). 구체적으로는, 먼저 마우스 항체의 CDR 과 인간 항체의 FR 을 연결하도록 설계한 가변 영역을 코드하는 DNA 서열을, 말단부에 오버랩되는 부분을 갖도록 제작한 몇 개의 올리고 뉴클레오티드로부터 PCR 법에 의해 합성한다 (W098/13388호 공보 참조). 얻어진 DNA 를, 인간 항체의 정상 영역을 코드하는 DNA 와 연결하고, 이어서 발현 벡터에 삽입한다. 또는, 항체의 가변 영역을 코드하는 DNA

를 항체의 정상 영역의 DNA 를 포함하는 발현 벡터에 삽입해도 된다. 본 발명에서 사용되는 항체를 제조하기 위해서는, 항체 유전자를 발현 제어 영역, 예를 들어, 인헨서/프로모터의 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 삽입한다. 다음으로, 이 발현 벡터에 의해 숙주 세포를 형질 전환하여, 항체를 발현시킬 수 있다.

- [0209] 상기의 형질 전환체의 숙주 세포로는, 예를 들어, COS 세포, CHO 세포 등의 척추 동물 세포, 원핵 세포, 효모 등을 들 수 있다. 형질 전환체는, 당업자에게 주지된 방법에 따라 배양할 수 있고, 그 배양에 의해, 형질 전환체 세포 내 또는 세포 외에 본 발명의 모노클로날 항체가 산생된다. 그 배양에 사용되는 배지로는, 채용한 숙주 세포에 따라 관용되는 각종의 것을 적절히 선택할 수 있고, 예를 들어, COS 세포의 경우, RPMI-1640 배지나 돌베코 수정 이글 최소 필수 배지 (DMEM) 등의 배지에, 필요에 따라 소 태아 혈청 (FBS) 등의 혈청 성분을 첨가한 것을 사용할 수 있다. 그 형질 전환체의 배양시의 배양 온도는, 세포 내의 단백질 합성능을 현저하게 저하시키지 않는 온도이면 어느 온도여도 되지만, 바람직하게는 32 ~ 42 °C, 가장 바람직하게는 37 °C 에서 배양하는 것이 바람직하다. 또 필요에 따라, 1 ~ 10 % (v/v) 의 탄산 가스를 함유하는 공기 중에서 배양할 수 있다.
- [0210] 상기에 의해 형질 전환체의 세포 내 또는 세포 외에 생산되는 본 발명의 모노클로날 항체를 함유하는 희분은, 그 단백질의 물리적 성질이나 화학적 성질 등을 이용한 각종 공지된 분리 조작법에 의해 분리·정제할 수 있다. 이러한 방법으로는, 구체적으로는 예를 들어 통상적인 단백질 침전제에 의한 처리, 한외 여과, 분자 체 크로마토그래피 (겔 여과), 흡착 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 어피니티 크로마토그래피, 고속 액체 크로마토그래피 (HPLC) 등의 각종 크로마토그래피, 투석법, 및 이것들의 조합 등을 채용할 수 있다. 그 방법에 의해, 용이하게 고수율, 고순도로 본 발명의 모노클로날 항체를 제조할 수 있다.
- [0211] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그 활성 단편은, 추가로, 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 방사성 물질, 특신 등의 각종 분자에 의해 수식되어 있어도 된다. 항체의 수식 방법은 이 분야에서 공지된 방법을 이용할 수 있다.
- [0212] 또 본 발명의 모노클로날 항체는, 그 N 말단 혹은 C 말단에 다른 단백질을 융합해도 된다 (Clinical Cancer Research, 2004, 10, 1274-1281). 융합되는 단백질은 당업자가 적절히 선택할 수 있다.
- [0213] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 함유하는 의약 조성물 (본 발명의 의약 조성물) 은, 경구적 또는 비경구적으로 진신 혹은 국소적으로 투여할 수 있다. 비경구적 투여로는, 예를 들어, 점적 등의 정맥 내 주사, 근육 내 주사, 복강 내 주사, 피하 주사, 비강 내 투여, 흡입 등을 선택할 수 있다.
- [0214] 본 발명의 의약 조성물은, Nav1.7 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 매우 유용하다.
- [0215] Nav1.7 관련 질환이란, 동통, 소양, 신경원성 염증, 기침 등을 들 수 있다.
- [0216] 「동통」으로는, 급성 동통, 만성 동통, 신경인성 동통, 염증성 동통, 관절염, 골관절염, 편두통, 군발 두통 증후군, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 전신성 신경통, 신경 변성 질환, 운동 장애, 신경 내분비 장애, 실조증, 패혈증, 내장통, 급성 통풍, 헤르페스 후 신경통, 당뇨병성 신경 장애, 좌골 신경통, 배통, 두부 혹은 경부의 동통, 격통 혹은 난치성 동통, 돌발통, 수술 후의 통증, 유전성 흥통증, 치통, 비염, 암 동통, 방광 장애 등을 들 수 있다.
- [0217] 「소양」으로는, 급성 소양, 만성 소양, 히스타민 의존 소양, 히스타민 비의존 소양 등을 들 수 있다.
- [0218] 「신경원성 염증」은, 천식, 관절염, 습진, 두통, 편두통, 혹은 건선, 또는 상기의 조합에 수반할 수 있다.
- [0219] 「기침」이란, 병리성 또는 만성적 기침을 들 수 있다.
- [0220] 본 발명의 의약 조성물의 유효 투여량은, 1 회당 체중 1 kg 당 0.01 mg 내지 100 mg 의 범위에서 선택된다. 혹은, 환자당 5 ~ 5000 mg, 바람직하게는 10 ~ 500 mg 의 투여량을 선택할 수 있다. 그러나, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 함유하는 의약 조성물은 이들 투여량에 제한되는 것은 아니다. 또, 투여 기간은, 환자의 연령, 증상에 따라 적절히 선택할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 투여 경로에 따라서 의약적으로 허용되는 담체나 첨가물을 함께 함유하는 것이어도 된다. 이와 같은 담체 및 첨가물의 예로서, 물, 의약적으로 허용되는 유기 용매, 콜라겐, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 수용성 텍스트란, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카세인, 디글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 바셀린, 인간 혈청 알부민 (HSA), 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 의약 첨가물로서 허용되는 계면 활성제 등을 들 수 있다. 사용되는 첨가물은, 제형에 따라 상기 중에서 적절히 혹은 조합하여 선택되지만, 이것들에 한정되는 것은 아니다.

- [0221] 본 발명은, 본 발명의 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 추가로, 중쇄 정상 영역을 코딩하고 있어도 된다. 본 발명의 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 추가로, 경쇄 정상 영역을 코딩하고 있어도 된다. 또, 본 발명은, 이들 폴리뉴클레오티드를 적어도 1 개 함유하는 발현 벡터를 포함한다.
- [0222] 그 폴리뉴클레오티드는, 본 발명의 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 한, 특별히 한정되지 않고, 복수의 데옥시리보 핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA) 등의 뉴클레오티드로 이루어지는 중합체이다. 천연 이외의 염기를 함유하고 있어도 된다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드는, 항체를 유전자 공학적인 수법에 의해 제조하기 위해서 사용할 수 있다. 또 본 발명의 모노클로날 항체와 동등한 기능을 갖는 항체를 스크리닝하기 위해서, 프로브로서 사용할 수도 있다. 즉 본 발명의 모노클로날 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그 일부를 프로브로서 사용하고, 하이브리다이제이션, 유전자 증폭 기술 (예를 들어 PCR) 등의 기술에 의해, 그 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이징하고, 또한 본 발명의 모노클로날 항체와 동등한 활성을 갖는 항체를 코딩하는 DNA 를 얻을 수 있다. 이와 같은 DNA 도 본 발명의 폴리뉴클레오티드에 포함된다.
- [0223] 하이브리다이제이션 기술 (Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press, 1989) 은 당업자에게 잘 알려진 기술이다. 하이브리다이제이션의 조건으로는, 예를 들어, 저 (低) 스트린젠트한 조건을 들 수 있다. 저스트린젠트한 조건이란, 하이브리다이제이션 후의 세정에 있어서, 예를 들어 42 °C, 0.1 × SSC, 0.1 % SDS 의 조건이고, 바람직하게는 50 °C, 0.1 × SSC, 0.1 % SDS 의 조건이다. 보다 바람직한 하이브리다이제이션의 조건으로는, 고 (高) 스트린젠트한 조건을 들 수 있다. 고스트린젠트한 조건이란, 예를 들어 65 °C, 5 × SSC 및 0.1 % SDS 의 조건이다. 이들 조건에 있어서, 온도를 높일수록 높은 상동성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 효율적으로 얻어지는 것을 기대할 수 있다. 단, 하이브리다이제이션의 스트린젠시에 영향을 미치는 요소로는 온도나 염 농도 등 복수의 요소가 생각되고, 당업자라면 이들 요소를 적절히 선택함으로써 동일한 스트린젠시를 실현하는 것이 가능하다.
- [0224] 이들 하이브리다이제이션 기술이나 유전자 증폭 기술에 의해 얻어지는 폴리뉴클레오티드가 코딩하는, 본 발명의 모노클로날 항체와 기능적으로 동등한 항체는, 통상, 이들 항체와 아미노산 서열에 있어서 높은 상동성을 갖는다. 본 발명의 모노클로날 항체에는, 본 발명의 모노클로날 항체와 기능적으로 동등하고, 또한 그 항체의 아미노산 서열과 높은 상동성을 갖는 항체도 포함된다. 높은 상동성이란, 아미노산 레벨에 있어서, 통상, 적어도 75 % 이상의 동일성, 바람직하게는 85 % 이상의 동일성, 더욱 바람직하게는 95 % 이상의 동일성을 가리킨다. 폴리펩티드의 상동성을 결정하려면, 문헌 (Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730) 에 기재된 알고리즘에 따르면 된다.
- [0225] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편은, Nav1.7 에 특이적으로 결합하기 때문에, 생체 시료에 있어서 Nav1.7 을 검출하기 위해서 사용할 수 있다. 생체 시료로는, 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 장기, 조직, 골수, 림프절 등을 들 수 있다. 그 때문에, 본 발명의 모노클로날 항체를 함유하는 키트는 Nav1.7 검출용 키트로서 이용 가능하다. 그 키트는, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그 항체 단편을 함유하고, 추가로, 표지 2 차 항체, 표지의 검출에 필요한 기질, 담체, 세정 버퍼, 시료 희석액, 효소 기질, 반응 정지액, 정제된 표준 물질로서의 Nav1.7 단백질, 사용 설명서 등을 포함하고 있어도 된다.
- [0226] 실시예
- [0227] 이하에 본 발명의 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이것들에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0228] 실시예 1 : Nav1.7 항체의 조제
- [0229] 인간 Nav1.7 (UniProtKB/Swiss-Prot : Q15858) 의 도메인 C, E3 세프 외 루프 C 말단 영역에 상당하는 펩티드 (1418-SVNVDKQPKYEYSL (서열 번호 1)-1431 ; hCE3C 펩티드) 를 항원으로서 선정하였다.
- [0230] hCE3C 펩티드의 N 말단에 Cys 잔기를 부여한 펩티드 (Cys-SVNVDKQPKYEYSL (서열 번호 1) ; Cys-hCE3C) 를 합성하고 (도레이 주식회사 제조), 말레이미드화 자이언트 키홀 림펫 (giant keyhole limpets) 해모시아닌 (말레이미드화 KLH, Thermo Scientific 사 제조) 에 결합시켜, 면역원을 조제하였다. 이 펩티드-KLH 복합체를 프로인트 완전 애주번트와 함께 A/J Jms Slc 자성 마우스에 면역하였다. 그 후, 추가로 프로인트 불완전 애주번트와 함께 4 회 면역하였다.

[0231] 최종 면역의 3 일 후에 비장을 적출하여, 비장 세포와 마우스 미엘로마 세포 (p3 × 6363-Ag8., 도교 종류 (腫瘤) 연구소) 를 PEG 법을 사용하여 융합시키고, 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘을 함유하는 배지에서 선택하였다. 배양 상정을 사용하여 면역원 펩티드를 사용한 ELISA 법에 의해, 결합 항체를 생성하는 하이브리도마를 수립하였다.

[0232] 실시예 2 : 항체 서열의 결정

[0233] 수립된 클론의 하이브리도마 세포로부터, 통상적인 방법에 따라 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 결정하였다 (표 1).

표 1

mAb	가변 영역	서열 번호		서열 번호	가변 영역	서열 번호		서열 번호
3B2	중쇄	2	CDR1	3	경쇄	33	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	36
5E12	중쇄	6	CDR1	7	경쇄	37	CDR1	38
			CDR2	8			CDR2	39
			CDR3	9			CDR3	40
7B9	중쇄	10	CDR1	11	경쇄	41	CDR1	38
			CDR2	12			CDR2	42
			CDR3	13			CDR3	40
15C8	중쇄	14	CDR1	15	경쇄	43	CDR1	34
			CDR2	16			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	36
15H6	중쇄	18	CDR1	15	경쇄	44	CDR1	34
			CDR2	19			CDR2	45
			CDR3	17			CDR3	36
28B5	중쇄	20	CDR1	21	경쇄	46	CDR1	34
			CDR2	22			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	47
29G3	중쇄	23	CDR1	15	경쇄	48	CDR1	34
			CDR2	24			CDR2	35
			CDR3	25			CDR3	36
12H4	중쇄	26	CDR1	27	경쇄	49	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
22D3	중쇄	30	CDR1	31	경쇄	51	CDR1	34
			CDR2	32			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
3B2/28B5	중쇄	2	CDR1	3	경쇄	46	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	47
3B2/15C8	중쇄	2	CDR1	3	경쇄	43	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	36
28B5/15C8	중쇄	20	CDR1	21	경쇄	43	CDR1	34
			CDR2	22			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	36

[0234]

[0235] 실시예 3 : 항체 서열의 일라인먼트

[0236] 15C8, 15H6, 28B5 및 29G3 의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열에 대해 항체 서열 해석 소프트웨어 abYsis 를 사용한 Kabat 넘버링과, 유전자 해석 소프트웨어 GENETIX 를 사용한 일라인먼트를 실시하였다 (도 1, 2). 그 결

과, 15C8, 15H6, 28B5 및 29G3 의 아미노산 서열은 이하에 서술하는 바와 같이 유사한 것이었다.

- [0237] 경쇄의 CDR1 은, 서열 번호 34 의 16 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0238] 경쇄의 CDR2 는, K-V-S-N-R-Xaa1-S (여기서, Xaa1 은, F 또는 I 이다 : 서열 번호 54) 의 7 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0239] 경쇄의 CDR3 은, S-Q-S-Xaa2-H-V-P-Xaa3-T (여기서, Xaa2 는, T 또는 I 이고, Xaa3 은, F 또는 W 이다 : 서열 번호 55) 의 9 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0240] 중쇄의 CDR1 은, G-Y-Y-Xaa4-H (여기서, Xaa4 는, M 또는 I 이다 : 서열 번호 56) 의 5 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0241] 중쇄의 CDR2 는, L-I-I-P-Y-Xaa5-G-Xaa6-Xaa7-F-Y-N-Xaa8-K-F-Xaa9-G (여기서, Xaa5 는, S 또는 N 이고, Xaa6 은, D 또는 E 이고, Xaa7 은, T 또는 I 이고, Xaa8 은, Q 또는 P 이고, Xaa9 는, K 또는 R 이다 : 서열 번호 57) 의 17 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0242] 중쇄의 CDR3 은, A-Xaa10-V-S-Y-A-M-D-Y (여기서, Xaa10 은, E 또는 D 이다 : 서열 번호 58) 의 9 아미노산으로 구성되어 있었다.
- [0243] 실시예 4 : 항체의 인간화
- [0244] 12H4 에 대해, 하기 방법으로 인간화를 실시하였다. 마우스 항체 아미노산 서열의 중쇄 및 경쇄의 V 유전자 영역 서열에 유사한 인간 생식계 어셉터 서열을 서열 해석 소프트웨어 Absis 로 검색하여 선택하였다. 또 J 쇠 영역에 대해서는, 마우스 항체 DNA 서열과 상동성이 높은 서열을 IMGT (<http://www.imgt.org/>) 로 검색하여 인간 프레임 워크 서열로 하였다. 이 인간 프레임 워크 서열에 대해, Kabat 넘버링 (Wu, T. T. and Kabat, E. A., J Exp. Med. Aug1 ; 132 (2) : 211-50. (1970)) 에 의해 정의된 마우스 항체 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3 및 마우스 항체 경쇄 CDR1, CDR2, CDR3 을 이식함으로써 표 2 의 인간화 항체 서열을 설계하였다. 또한, h12H4, h12H4-2, h12H4-3 의 정상 영역에는, 중쇄에는 hIgG4Pro (서열 번호 62) 또는 hIgG1 (서열 번호 63) 을, 경쇄에는 hIgK (서열 번호 64) 를 사용하였다.
- [0245] 인간화 12H4 (h12H4), 다른 인간 생식계 어셉터 서열에 CDR 을 이식한 인간화 서열 h12H4-2 및 h12H4-3 은, 면역원 펩티드 (Cys-CE3C) 에 대해, 실시예 5 에 기재하는 방법으로 마우스 항체와 동등한 친화성을 나타냈다.

표 2

mAb	가변 영역	서열 번호		서열 번호	가변 영역	서열 번호		서열 번호
h12H4	중쇄	52	CDR1	27	경쇄	53	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
h12H4-2	중쇄	59	CDR1	27	경쇄	53	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
h12H4-3	중쇄	60	CDR1	27	경쇄	61	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50

- [0246]
- [0247] 실시예 5 : 친화성 평가
- [0248] 면역원 펩티드 (Cys-hCE3C) 에 대한 친화성을 이하에 나타내는 경합 ELISA 법에 의해 측정하였다.
- [0249] 항마우스 IgG 항체 고정화 (固相化) 플레이트에, 취득된 마우스 항체의 희석액을 첨가하여, 실온에서 3 시간 결합시켰다. ELISA 용 세정 버퍼로 3 회 세정한 후에, 비오틴 표지된 면역원 펩티드와 Streptavidin-HRP (PIERCE 사 제조) 를 첨가하였다. 이와 동시에 미표지된 면역원 펩티드의 희석 계열을 첨가하여, 4 ℃ 에서 하룻밤 반응시켰다. ELISA 세정액으로 3 회 세정 후, TMB-Substrate Chromogen (서모피셔 사이언티픽사 제조) 을 첨가하여 발색시킨 후에, 등량의 0.05 N 의 황산으로 반응을 정지시키고, 450 nm 에 있어서의 흡광도를

측정하였다. 비오틴 표지 펩티드의 시그널을 2 분의 1 로 감약 (減弱) 하는 미표지 펩티드의 농도를 친화성 (IC50) 으로 하였다. 그 결과, 표 3 에 나타내는 바와 같이 면역원 펩티드에 대해 강한 친화성을 나타냈다.

표 3

mAb	IC50 (nM)
3B2	9.5
15C8	6.3
28B5	0.2
29G3	7.0
12H4	0.3
h12H4	0.4
h12H4-2	0.5
h12H4-3	0.5

[0250]

[0251]

실시예 6 : 인간화 12H4 의 결합에 중요한 아미노산의 특정

[0252]

인간화 12H4 (h12H4) 에 대해 항체 서열 해석 소프트웨어 abYsis 를 사용하여 Kabat 의 넘버링 및 CDR 의 정의를 실시하였다. 이 결과를 도 3A, 3B 에 나타낸다. 또, CDR 에 상당하는 아미노산에 점변이를 도입한 변이체를 제작하고, 그 친화성을 실시예 5 에 기재한 방법론으로 산출하였다. 이 때, 미표지 펩티드로는 면역원 펩티드의 N 말단 Cys 를 제외한 펩티드 (SVNVDKQPKYEYSL ; 서열 번호 1) 를 사용하고, 이 펩티드에 대한 친화성으로서 산출하였다. 경쇄의 결과를 표 4 에 중쇄의 결과를 표 5 에 나타낸다. 그 결과, 경쇄의 Q90, V94 는 그 아미노산을 다른 아미노산으로 치환하면, 이 펩티드에 대한 친화성이 없어졌다. 표 4 중, n.d. 는 검출될 수 없음 (not detectable) 을 의미한다. 이 점에서, 경쇄의 Q90, V94 는 결합에 특히 중요한 아미노산인 것으로 생각된다. 또, 경쇄의 N28, 중쇄의 M99 는 그 아미노산을 다른 아미노산으로 치환하면 10 배 이상 친화성이 떨어졌다. 이 점에서, 경쇄의 N28, 중쇄의 M99 는, 결합에 중요한 아미노산인 것으로 생각된다.

표 4

돌연변이체		IC50 비율 (돌연변이체/wt)
CDR1	R24K	0.8
	S25T	0.8
	S26T	1.3
	Q27N	1.5
	S27aT	1.3
	L27bI	1.8
	V27cL	1.4
	H27dR	2.1
	S27eT	1.0
	N28Q	10.0
	G29A	0.8
	N30Q	1.0
	T31S	1.0
	Y32F	3.9
	L33I	0.9
	H34R	1.3
CDR2	K50R	1.5
	V51L	1.6
	S52T	1.3
	N53Q	1.4
	R54K	1.4
	F55L	2.3
	S56T	1.5
CDR3	S89T	1.4
	Q90N	n.d.
	S91T	2.3
	T92S	1.3
	H93R	2.4
	V94L	n.d.
	P95Gz	1.5
	W96Y	2.4
	T97S	1.4

[0253]

표 5

돌연변이체		IC50 비율 (돌연변이체/wt)
CDR1	Y31F	0.6
	Y32F	0.8
	Y33F	1.0
	I34L	0.9
	Q35N	1.3
CDR2	W50Y	2.0
	I51L	1.7
	Y52aF	1.4
	P52bG	1.0
	G53A	1.1
	N54Q	1.2
	G55A	1.3
	N56Q	1.3
	S57T	1.2
	N58Q	1.2
	I59L	0.9
	T60S	2.6
	E61D	1.9
	K62R	1.8
	F63L	1.1
K64R	2.2	
G65A	2.5	
CDR3	I95L	1.2
	F96L	2.3
	T97S	2.1
	T98S	1.6
	M99L	32.0
	V100L	0.6
	G100aA	1.2
	D101E	1.4
Y102F	0.4	

[0254]

[0255]

실시에 7 : 약효 평가

[0256]

(7-1) 래트 좌골 신경 부분 결찰 모델 (Partial Sciatic Nerve Ligation 모델) 의 제작

[0257]

래트를 이소플루란에 의해 마취하고, 왼쪽 발의 털을 깎았다. 대퇴 상부의 피부를 절개하고, 근육을 벌려 좌골 신경을 노출시켰다. 좌골 신경의 약 절반을 나일론사로 강하게 결찰하여, 근육 및 피부를 봉합하였다. 이것을 수술측으로 하였다. 오른쪽 발에 대해서는 좌골 신경 결찰 이외의 동일한 처치를 실시하고, 위(偽) 수술측으로 하였다.

[0258]

(7-2) 발바닥 국소 투여에 의한 약효 평가

[0259]

(7-1) 에서 제작한 래트를 사용하여, 수술 2 주일 후, 진통계측기 (analgesimeter) (란달 셀리토법) 에 의해 기계 통각 과민에 대한 진통 작용을 평가하였다. 수술 2 주일 후, 진통계측기에 의해 1 초당 16 g 씩 자극 압이 증가하도록 래트 뒷다리를 압박하고, 래트가 도피 행동을 나타냈을 때의 압을 동통 임계값으로 하였다. 좌우의 뒷다리에 대해 동통 임계값을 평가하여, 처치 전 동통 임계값으로 하였다. 수술측의 동통 임계값이 60 ~ 90 g, 또한 위수술측의 동통 임계값이 100 ~ 175 g 인 동물을 채용하였다. 또한, 동물의 훈련을 위해, 처치 전 동통 임계값 측정 전에 동일한 조작을 실시하였다. 본 발명의 항체는 PBS 를 사용하여 300 μ g

/40 μ l 가 되도록 조제하고, 동물 발바닥에 40 μ l 투여하였다. 투여 5 분 후, 좌우 뒷다리의 동통 임계값을 평가하여, 처치 후 동통 임계값으로 하였다. 하기 방법에 의해 %역전 (%reversal) 값을 계산하여, 항체의 진통 작용을 평가하였다.

[0260] %역전 값 = (수술측 처치 후 동통 임계값 - 수술측 처치 전 동통 임계값)/(위수술측 처치 전 동통 임계값 - 수술측 처치 전 동통 임계값) × 100

[0261] 3B2, 15C8, 28B5, 29G3 및 12H4 의 결과를 도 4 에 나타낸다. 본 발명의 항체는, 발바닥 투여에 의해, Nav1.7 을 저해하고, 동통에 대해 유의한 약효를 나타냈다.

[0262] (7-3) 정맥 내 투여에 의한 약효 평가

[0263] (7-1) 에서 제작한 래트를 사용하여, 수술 2 주일 후, 본 프레이 필라멘트에 의해 기계성의 알로디니아에 대한 작용을 평가하였다. 철망 상에 놓은 플라스틱제 케이지에 래트를 넣고, 순화시켰다. 항체를 투여 후 철망측으로부터 래트의 발바닥에 본 프레이 필라멘트 (0.4 ~ 26 g) 를 바짝 대어, 래트가 도피 행동을 나타내기 시작하는 필라멘트의 압치를 동통 임계값으로 하였다. 좌우의 뒷다리에 대해 동통 임계값을 평가하여, 처치 전의 임계값으로 하였다. 수술 후의 동통 임계값이 0.6 ~ 2 g, 또한 위수술측의 동통 임계값이 8 ~ 15 g 인 동물을 약효 평가에 채용하였다. 또한 동물의 훈련을 위해서, 처치 전의 동통 임계값 측정 전에 동일한 조작을 실시하였다. 본 발명의 항체를 식염수로 50 mg/kg 이 되도록 조제하여 정맥 내 투여하였다. 투여 0.5 ~ 72 시간 후, 좌우 뒷다리의 동통 임계값을 평가하여, 처치 후의 동통 임계값으로 하였다. 하기 방법에 의해 %역전 값을 산출하여, 화합물의 진통 효과로서 비교하였다.

[0264] %역전 값 = (수술측 처치 후의 동통 임계값의 로그 - 수술측 처치 전의 동통 임계값의 로그)/(위수술측 처치 전의 동통 임계값의 로그 - 수술측 처치 전의 동통 임계값의 로그)

[0265] 인간화 12H4 (h12H4) 의 결과를 도 5 에 나타낸다. 본 발명의 항체는, 정맥 내 투여에 의해, 투여 후 48 시간까지 동통에 대해 유의한 약효를 나타냈다.

[0266] 산업상 이용가능성

[0267] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편은, 생체 시료에 있어서 Nav1.7 을 검출하기 위해서 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 항체 단편을 함유하는 의약 조성물은, Nav1.7 관련 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 매우 유용하다.

도면

도면1

CDR1

Kabat 번호 15C8 VH (SEQ ID NO:14) 15H6 VH (SEQ ID NO: 18) 28B5 VH (SEQ ID NO: 20) 29G3 VH (SEQ ID NO: 23)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 EVQLQQSGPELVKPGPSVKISCKASGYSTGYMHWVKQSHGKSL EWIG EVQLQQSGPELVKPGPSVKISCKASGYSTGYMHWVKQSHGKSL EWIG EVQLQQSGPELVKLGPSVKISCKTSGYSTGYIHWVKQSHGKSL EWIG EVQLQQSGPELVKPGPSVNI SCKASGYSTGYMHWVKQSHGKSL EWIG * * * * *
---	---

CDR2

Kabat 번호 15C8 VH 15H6 VH 28B5 VH 29G3 VH	50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 LIIPYSGDTFYNQKFKGKATLTI DTSSSTAYMEIGSLTSEDSAVYYCAR LIIPYSGEIFYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMEIGSLTSEDSAVYYCAR LIIPYNGDTFYNPKFKGKATLTVDTSSSTVYMEIGSLTSEDSAVYYCAR LIIPYNGDTFYNQKFKGKATLTVDTSSNTAYMALGSLTSEDSAVYYCAR * * * * *
--	--

CDR3

Kabat 번호 15C8 VH 15H6 VH 28B5 VH 29G3 VH	95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 AEVSYAMDYWGQGTSTVTS S AEVSYAMDYWGQGTSTVTS S AEVSYAMDYWGQGTSTVTS S ADVSYAMDYWGQGTSTVTS S * * * * *
--	---

도면2

		CDR1	
Kabat 번호	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 27' 27'' 27''' 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44		
15C8 VK (SEQ. ID NO: 43)	D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P		
15H6 VK (SEQ. ID NO: 44)	D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q R P G Q S P		
28B5 VK (SEQ. ID NO: 46)	D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P		
29G3 VK (SEQ. ID NO: 48)	D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q A S L S C R S S Q S L V H S N G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P		
	* * * * *		
		CDR2	
Kabat 번호	45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94		
15C8 VK	K L L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S T H V		
15H6 VK	K L L I Y K V S N R I S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S T H V		
28B5 VK	K L L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S I H V		
29G3 VK	K L L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D L G V Y F C S Q S T H V		
	* * * * *		
		CDR3	
Kabat 번호	95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108		
15C8 VK	P F T F G S G T K L E I K R		
15H6 VK	P F T F G S G T K L E I K R		
28B5 VK	P W T F G S G T K L E I K R		
29G3 VK	P F T F G S G T K L E I K R		
	* * * * *		

도면3

도 3A

Kabat 번호
h12H4 VH
(SEQ ID NO: 52)

CDR1 (SEQ ID NO: 27)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTFYYIQQWVRQAPGQGLEWMG

CDR2 (SEQ ID NO: 28)

Kabat 번호
h12H4 VH

50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89
 WIYPGNNSNITEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV

CDR3 (SEQ ID NO: 29)

Kabat 번호
h12H4 VH

90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
 YFCARIFTTMVGDDYWGQTTVTVSS

도 3B

Kabat 번호
h12H4 VK
(SEQ ID NO: 53)

CDR1 (SEQ ID NO: 34)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSHNGNTYLHWFQQRPGQSP

CDR2 (SEQ ID NO: 35)

Kabat 번호
h12H4 VK

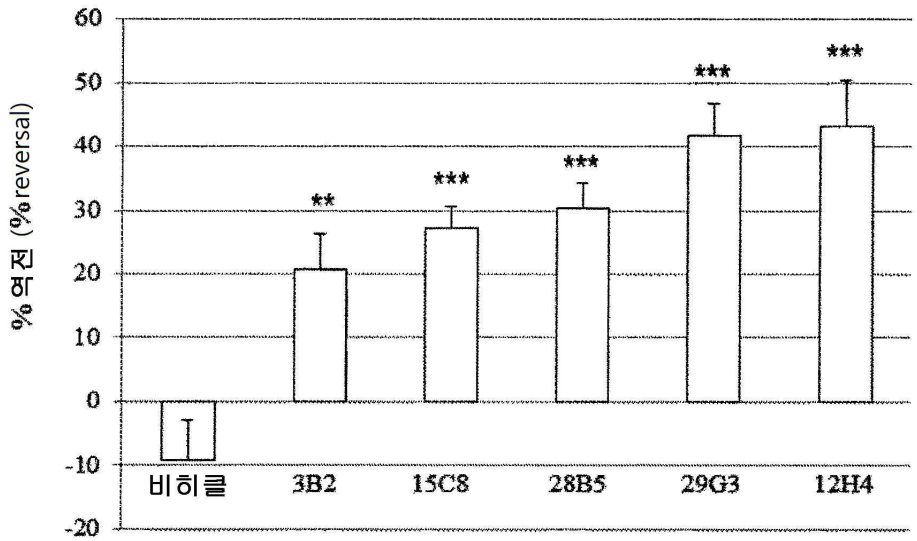
45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88
 RRLIYKVSNRFSGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC

CDR3 (SEQ ID NO: 50)

Kabat 번호
h12H4 VK

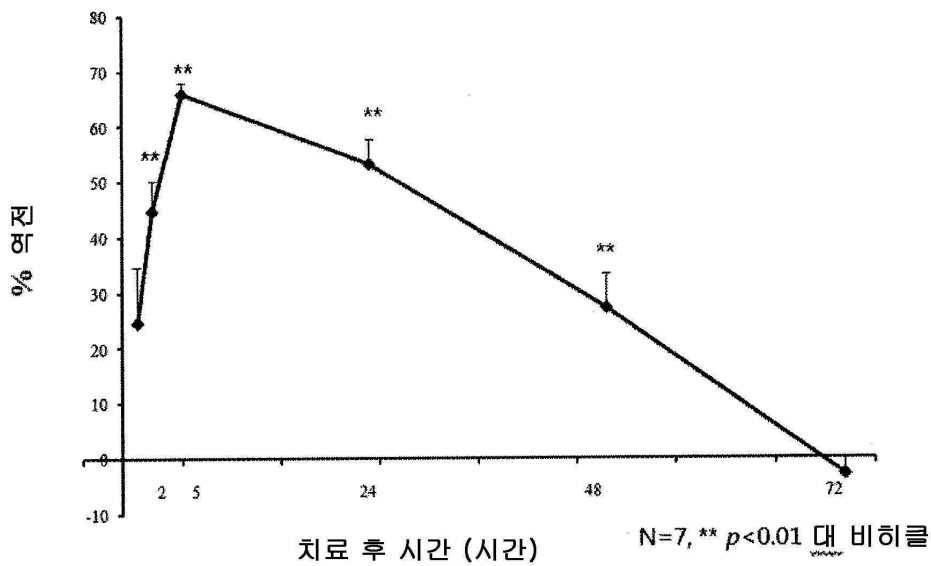
89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109
 SQSTHVPWTFGGGTKVEIKRT

도면4



평균+SE, n=8-9
 ** p < 0.01, *** p < 0.001 대 비히클

도면5



N=7, ** p < 0.01 대 비히클

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SHIONOGI & CO., LTD.

<120> Nav1.7 monoclonal antibodies

<130> 19P00036W0

<160> 64

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> hCE3C peptide
 <400> 1
 Ser Val Asn Val Asp Lys Gln Pro Lys Tyr Glu Tyr Ser Leu
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Heavy chain of 3B2
 <400> 2
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
 20 25 30
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Trp Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 3B2 VH

<400> 3

Trp Tyr Val Met Ser

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 3B2 VH

<400> 4

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 3B2 VH

<400> 5

Leu Trp Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 5E12

<400> 6

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Ser Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Tyr Asp Gly Asn Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213>

> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 5E12 VH

<400> 7

Asp Thr Tyr Met His

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 5E12 VH

<400> 8

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Ser Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 5E12 VH

<400> 9

Val Tyr Asp Gly Asn Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 7B9

<400> 10

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Phe Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Asp Gly Asn Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 7B9 VH

<400> 11

Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 7B9 VH

<400> 12

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Ser Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 7B9 VH

<400> 13

Val Asp Asp Gly Asn Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 15C8

<400> 14

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Glu Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 15C8 VH, 15H6 VH and 29G3 VH

<400> 15

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 15C8 VH

<400> 16

Leu Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 15C8 VH, 15H6 VH and 28B5 VH

<400> 17

Ala Glu Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 15H6

<400> 18

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Glu Ile Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Ile Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Glu Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 15H6 VH

<400> 19

Leu Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Glu Ile Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 20

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 28B5

<400> 20

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Leu Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Pro Lys Phe

 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Ala Glu Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 28B5 VH

<400> 21

Gly Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 28B5 VH

<400> 22

Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 29G3

<400> 23

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Ser Val Asn Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Ala Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Asp Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 29G3 VH

<400> 24

Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Gly

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 29G3 VH

<400> 25

Ala Asp Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 12H4

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ser Asn Ile Thr Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ser Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of 22D3

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

 20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Asn Asn Thr Glu Lys Phe

 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

 85 90 95

Ala Arg Ile Phe Thr Thr Met Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

 115

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 22D3 VH

<400> 31

His Tyr Tyr Ile Gln

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 22D3 VH

<400> 32

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Asn Asn Thr Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 33

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 3B2

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 34

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 3B2 VK, 15C8 VK, 15H6 VK, 28B5 VK, 29G3 VK, 12H4 VK, 22D3

VK, h12H4 VK, h12H4-2 VK and h12H4-3 VK

<400> 34

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 3B2 VK, 15C8 VK, 28B5 VK, 29G3 VK, 12H4 VK, 22D3VK, h12H4

VK, h12H4-2 VK and h12H4-3 VK

<400> 35

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 3B2 VK, 15C8 VK, 15H6 VK and 29G3 VK

<400> 36

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 37

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 5E12

<400> 37

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Asn Ile Asn Ser Val Glu Thr
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Tyr Trp Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Arg Ile Lys Arg
 100 105

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of 5E12 VK and 7B9 VK

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of 5E12 VK

<400> 39

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 5E12 VK and 7B9 VK

<400> 40

Gln Gln Ser Asn Tyr Trp Pro Phe Thr

1 5
 <210> 41
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Light chain of 7B9 VK
 <400> 41

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Thr Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Tyr Trp Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Gly Ile Lys Arg
 100 105

<210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR2 of 7B9 VK
 <400> 42

Tyr Thr Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 43
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 15C8

<400> 43

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 44

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 15H6

<400> 44

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 49

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 12H4

<400> 49

Asp Val Val Met Thr Gln Ala Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of 12H4 VK, h12H4 VK, h12H4-2 VK and h12H4-3 VK

<400> 50

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 51

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of 22D3

<400> 51

Asp Val Val Met Thr Gln Ala Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 52

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of h12H4

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ser Asn Ile Thr Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Phe Thr Thr Met Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of h12H4 and h12H4-2

<400> 53

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

Arg Thr

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of VK

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be Ile or Phe

<400> 54

Lys Val Ser Asn Arg Xaa Ser

1

5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of VK

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be Thr or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be Phe or Trp

<400> 55

Ser Gln Ser Xaa His Val Pro Xaa Thr

1

5

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR1 of VH

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be Met or Ile

<400> 56

Gly Tyr Tyr Xaa His

1 5

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR2 of VH

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be Ser or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be Asp or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be Thr or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be Gln or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa can be Lys or Arg

<400> 57

Leu Ile Ile Pro Tyr Xaa Gly Xaa Xaa Phe Tyr Asn Xaa Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR3 of VH

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be Glu or Asp

<400> 58

Ala Xaa Val Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of h12H4-2

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr

20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ser Asn Ile Thr Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Phe Thr Thr Met Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Heavy chain of h12H4-3

<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr

 20 25 30
Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ser Asn Ile Thr Glu Lys Phe

 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ala Arg Ile Phe Thr Thr Met Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Light chain of h12H4-3

<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

 20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr

<210> 62

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial seaquence

<220><223> hIgG4Pro

<400> 62

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 63

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial seaquence

<220><223> hIgG1

<400> 63

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

100

105