(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107301
(43) 공개일자 2023년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/44 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/44 (2013.01)
A61P 25/36 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7019397
(22) 출원일자(국제) 2021년11월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/058459
(87) 국제공개번호 WO 2022/103700
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
63/111,699 2020년11월10일 미국(US)

(71) 출원인
더 스크립스 리서치 인스티튜트
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 노스 토리 파인 로드 10550
(72) 발명자
잔다, 킴, 디.
미국, 92037 캘리포니아, 라 호야, 라 호야 코로나 드라이브 5787
브레머, 폴, 티.
미국, 92111 캘리포니아, 샌 디에고, 노젤 드라이브 3184
조우, 빈
미국, 92129 캘리포니아, 샌 디에고, 파크 빌리지 로드 7317
(74) 대리인
특허법인인벤싱크

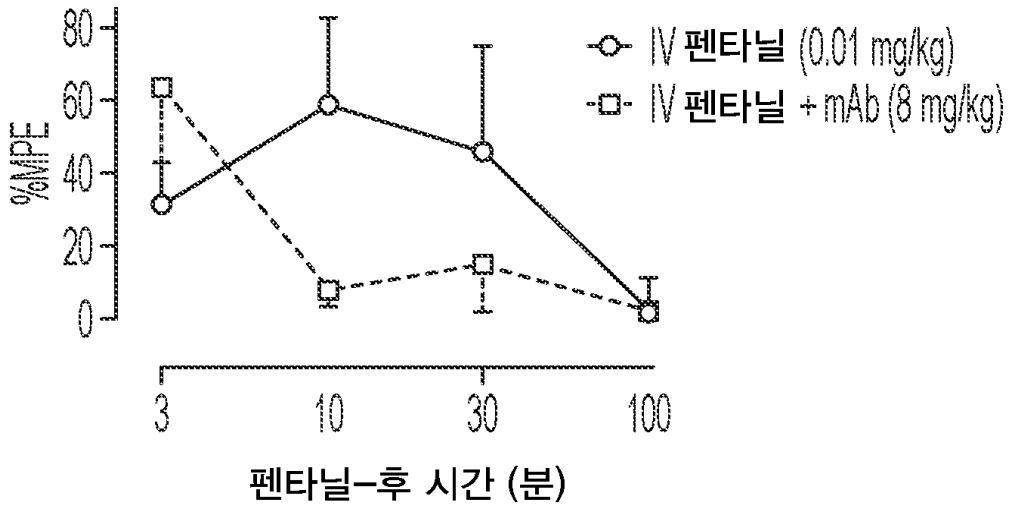
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **오피오이드 치료들을 위한 항체들**

(57) 요 약

본 개시는 특히, 오피오이드 과다 복용을 치료 또는 예방하고, 오피오이드 사용 장애를 치료하고, 그리고 오피오이드-유도된 호흡 억제를 치료 또는 예방하기 위한 항체들, 항체들을 함유하는 제약 조성물들, 및 항체들 및 제약 조성물들의 용도를 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 (light chain) 가변 영역; 및

(ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는, 중사슬 (heavy chain) 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

(i) 상기 경사슬 가변 영역은 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하고; 그리고

(ii) 상기 중사슬 가변 영역은 서열 번호 15에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 16에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3을 포함하는, 항체.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 경사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3, 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함하는, 항체.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

서열 번호 17에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 18에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 19에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 중사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 17에 제시된 바와 같은 HFR1; 서열 번호 18에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 19에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함하는, 항체.

청구항 7

(i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및

(ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

(i) 상기 경사슬 가변 영역은 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하고; 그리고

(ii) 상기 중사슬 가변 영역은 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3을 포함하는. 항체.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 경사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3, 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함하는, 항체.

청구항 11

제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

서열 번호 11에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 12에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 13에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 중사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 11에 제시된 바와 같은 HFR1, 서열 번호 12에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 13에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함하는, 항체.

청구항 13

서열 번호 20에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 중사슬 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20을 포함하고 그리고 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23을 포함하는, 항체.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

서열 번호 21에 대해 적어도 85 % 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경사슬 불변 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21을 포함하는, 항체.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

서열 번호 24에 대해 적어도 85 % 동일성을 갖는 중사슬 불변 영역을 더 포함하는, 항체.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24를 포함하는, 항체.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 IgG 항체인, 항체.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 IgG 항체는 IgG1 항체인, 항체.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 Fab' 단편 또는 $F(ab)'_2$ 단편인, 항체.

청구항 22

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 단일 사슬 가변 단편인, 항체.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 인간화 단일 클론 항체인, 항체.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체 및 제약 상 허용 가능한 (pharmaceutically acceptable) 부형제를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 25

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 제 24 항에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 상기 환자의 오피오이드 과다 복용을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 26

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 제 24 항에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 상기 환자의 오피오이드 사용 장애를 치료하는 방법.

청구항 27

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 제 24 항에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드-유도된 호흡 억제를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 28

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체를 인코딩하는, 단리된 핵산.

청구항 29

서열 번호 26, 서열 번호 27, 또는 서열 번호 28에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 갖는, 단리된 핵산.

청구항 30

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는, 벡터.

청구항 31

(i) 제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 항체; 및 (ii) 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 또는 카펜타닐 유사체를 포함하는, 복합체.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 오피오이드 남용의 지속적인 증가는 오피오이드 중독 및 과다 복용을 방지하기 위해 신속하게 작용하는 (fast-acting) 효과적인 치료법들에 대한 절박한 요구를 생성한다. 2017년 8월 초, 오피오이드 과다 복용 보고들의 수가 계속해서 증가함에 따라 미국에서 오피오이드 위기가 국가 비상 사태로 선포되었다. 오피오이드 (opioid)-관련된 사망자들 급증의 원인은 다인성이고 가장 일반적으로 강력한 반합성 오피오이드 및 완전히 합성된 오피오이드, 즉, 각각 헤로인 (heroin) 및 펜타닐 (fentanyl) 의 남용을 수반한다. 펜타닐 부류의 약물들은 강력한 뮤-오피오이드 (mu-opioid) 수용체 작용제들이고, 그리고 이 약리학적 특성은 이들의 통증 완화, 중독성 및 잠재적으로 위험한 중추 신경계 (central nervous system; CNS)-우울 효과에 원인이 된다. 1960년에 Paul Janssen에 의해 처음 발견된 펜타닐은 클리닉에서 일상적으로 사용되는 DEA (Drug Enforcement Administration) 2 급 약물 (schedule II drug) 이다. 펜타닐은 마취를 위해 정맥으로, 뿐만 아니라 다양한 시나리오들 (예를 들어, 수술 후, 암-관련된 통증 및 급성 통증) 에서 통증을 완화시키기 위해 패치들 및 로젠지들 (lozenges) 을 통해 각각 경피로 그리고 점막으로 투여될 수 있다. 그러나, 펜타닐은 헤로인의 남용 책임 프로파일과 흡사하고, 처방 펜타닐 패치들의 의도적인 남용이 보고되었다. 헤로인 남용은 수십 년들 동안 공중 보건 문제로 남아 있지만, 더 최근에 펜타닐은 강화된 효능으로 인해 불법 오피오이드 사용자들에게 훨씬 더 큰 위험을 제기한다.

[0002] 오피오이드 오용의 증가는 오피오이드의 효과들을 치료하고 대응하기 위한 새롭고 창의적인 방법들에 대한 필요성을 강화시켰다. 날록손 (naloxone) 은 헤로인과 오피오이드 관련 과다 복용을 역전시키는 데 효과적이지만, 펜타닐과 카펜타닐에 대해서는 덜 효과적인 것으로 보인다. 구체적으로, 펜타닐 부류의 약물들, 특히 카펜타닐의 고 효능은 통상적인 날록손 용량들의 날록손 작용 지속 기간 및 치료 효능을 압도하는 것으로 보고되었다.

펜타닐은 진통제 및 마취 유도에 효과적이지만, 호흡 억제 효과로 인해 불법적으로 사용될 때 특히 위험하다. 카펜타닐의 약리학은 인간들에서 잘 특성화되지 않지만, 펜타닐과 유사한 특성들을 갖지만 상당히 증가된 효능 및 "재마취 (renarcotization)"를 유발할 가능성이 있어 피험자가 겉보기 (apparent) 회복 후 오랫동안 오피오이드 중독을 경험한다.

[0003] 이 현상은 인간들에서 연구되지 않았지만, 카펜타닐로 진정된 대형 동물들에서 발생하는 것으로 공지되고, 그리고 재마취를 방지하기 위해 카펜타닐 용량보다 100 배보다 더 큰 날록손 용량들의 투여가 필요하다. 임상 환경에서, 펜타닐 중독의 역전을 지속하고 가능한 재마취를 방지하기 위해 시간이 흐름에 따라 연속적 또는 복수의 날록손 용량들이 필요하다. 날메펜 (nalmefene) 은 날록손과 비교하여 펜타닐 및 카펜타닐-유도된 호흡 억제에 대한 향상된 효능 및 작용 지속 기간을 나타내는 또 다른 오피오이드 길항제이다. 오피오이드 길항제들이 오피오이드 과다 복용을 방지하는 데 유용하지만, 오피오이드 과다 복용을 치료 또는 예방하고 오피오이드 사용 장애를 치료하기 위해 당업계에 새로운 약물들 및 새로운 접근법들이 필요하다. 본 개시는 이것뿐만 아니라 다른 중요한 목적들에 관한 것이다.

발명의 내용

[0004] 관련 출원들에 대한 상호 참조

[0005] 본 출원은 미국 출원 번호 제 63/111,699 호 (2020년 11월 10일 출원됨; 현재 계류 중) 에 대한 우선권을 주장하고, 그 개시는 그 전체가 참조로서 인용된다.

[0006] 정부 지원에 관한 성명

[0007] 이 발명은 미국 국립 보건원 (National Institutes of Health) 에 의해 수여된 보조금 번호 DA046323에 따라 정부의 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 발명에 대한 특정한 권리를 갖는다.

[0008] ASCII 파일로 제출된 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0009] 2021년 11월 5일에 생성된 파일 2014_1PC_20211105_SeqListing, 75,558 바이트들, 머신 포맷 IBM-PC, MS Windows 운영 체제로 작성된 서열 목록은 본 명세서에 참조로서 인용된다.

[0010] 펜타닐 (fentanyl), 카펜타닐 (carfentanil), 및 이들의 유사체들과 같은 합성 오피오이드들 (synthetic opioids) 에 대해 고 친화도 및 특이성을 갖는 항체들이 본 명세서에 제공된다. 본 개시는 (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하는 경사슬 (light chain) 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3를 포함하는 중사슬 (heavy chain) 가변 영역을 포함하는 항체들을 제공한다. 본 개시는 본 명세서에 기술된 임의의 항체들의 유효량을 환자에게 투여함으로써 오피오이드 과다 복용을 예방하는 방법, 오피오이드 과다 복용을 치료하는 방법, 및 오피오이드 사용 장애를 치료하는 방법들을 제공한다. 본 개시의 이들 실시 예들 및 다른 실시 예들은 본 명세서에 상세히 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0011] **도 1a 내지 도 1c**는 원숭이들에서 단일 클론 항체들 (monoclonal antibodies; mAbs) 의 효능 및 반감기 결정을 도시한다. **도 1a**: 붉은 털 원숭이들 (rhesus monkeys) (n = 3) 에게 IV 용량의 펜타닐 (fentanyl) 이 제공되고 이어서 8 mg/kg IV 용량의 JBZ-1 또는 비교 예의 mAb가 제공된다. 꼬리 움츠림 (tail withdrawal) 항통각수용 (antinociception) 에 대한 효과들이 관찰되었고 최대 가능 효과 (maximum possible effect; MPE) 의 백분율로 도시되었다. **도 1b**: 누적 용량 펜타닐 ED_{50}들은 mAb 주입 후 (post mAb infusion) 3 개의 시점들에서 동일한 원숭이들에서 결정되었다. **도 1c**: 혈액 샘플들은 원숭이들로부터 취해졌고, 명시된 시점들에서 항체 농도들을 결정하기 위해 ELISA에 의해 분석되었다.

도 2a 내지 도 2c는 인간 mAb 치료된 마우스들에서 펜타닐 약동학들을 도시한다. 항-펜타닐 mAb들은 뇌에 대한 말초 약물 노출을 감소시키기 위해 혈액 내 다량의 약물에 바인딩한다. **도 2a**: IV 0.1 mg/kg 펜타닐 주사 전 48 시간, 30 mg/kg mAb가 주입된 마우스들 (n = 4) 에서 혈중 펜타닐 레벨들의 시간 경과 실험. **도 2b**: 패널 A 데이터로부터 유도된 곡선 아래 펜타닐 면적 값들. **도 2c**: 15 분 및 3 시간에 JBZ-1, JBZ-2, 및 P2B5로 치료된 마우스들의 펜타닐 혈중 레벨들.

도 3a 내지 도 3d는 카펜타닐 (carfentanil)-유도된 항통각 수용의 인 비보 (in vivo) mAb-매개된 길항 작용을 도시한다. **도 3a 및 도 3b**: 약물 챌린지 24 시간 전에 JBZ-1 치료는 꼬리 치기 (tail flick) 테스트 및 핫 플레이트 테스트에서 카펜타닐 용량-효과 곡선들을 우향으로 상당히 시프팅한다 (shift). **도 3c**: JBZ-2의 우월성을 나타내는, 꼬리 치기 항통각 수용 분석 (assay) 에서 JBZ-1, JBZ-2, 및 P2B5로 치료된 마우스들에서 펜타닐 ED_{50}들의 비교. **도 3d**: JBZ-2의 우수성을 나타내는 JBZ-1, JBZ-2, 및 JBZ-3으로 치료될 때 핫 플레이트 항통각 수용 분석에서 최대 가능 효과 컷오프 (cutoff) 미만의 마우스들 백분율의 비교.

도 4a 내지 도 4c는 펜타닐 항통각 수용에서 JBZ-2 항체, JBZ-3 항체, JBZ-4 항체, 및 P2B5 항체의 평가를 제공한다. **도 4a**: mAb (45 mg/kg) 는 n = 4의 스위스 웹스터 (Swiss Webster) 암컷들에 대해 IP로 제공되었고, mAb-후 4 시간에 투여된 0.4 mg/kg IP 펜타닐에 의해 항통각 수용이 유도되었다. **도 4b**: 펜타닐-후 (post-fentanyl) 15 내지 115 분 간격 동안 항통각 수용 (antinociception) 이 추적되었고 (follow) 평균으로 표현된다. **도 4c**: 펜타닐 항통각 수용이 mAb-후 2 일에 동일한 마우스들에서 재테스트되었다.

도 5a 및 도 5b는 말초 마우스 혈액에서 항체 및 펜타닐의 정량화를 도시한다. **도 5a**: 항통각 수용 연구로부터의 동일한 마우스들에게 IP 펜타닐 챌린지 (0.4 mg/kg) 가 투여되고, 혈액 샘플들은 약물 주사 후 20 분에 취해진다. 샘플들은 염기화되고, 중수소화된 내부 표준 물질과 결합되고, 유기 용매로 추출되고, 그리고 미지의 농도들을 보간하기 위해 표준 곡선을 사용하여 LC-MS/MS에 의해 분석되었다. **도 5b**: mAb 투여-후 2 일에 약물 투여 전에 취해진 혈액 샘플들은 ELISA에 의해 분석되었다.

도 6a 및 도 6b는 JBZ-4 및 JBZ-7 주입에 의한 펜타닐 유도된 항통각 수용의 구제 (rescue) 를 도시한다. 0.2 mg/kg IP 용량의 펜타닐에 이어서, 15 분에 핫 플레이트 항통각 수용 분석 (**도 6a**) 및 꼬리 치기 (**도 6b**) 항통각 수용 분석에서 마우스들을 테스트하고 30 mg/kg 정맥 내 항체를 즉시 투여하고, 그 후 테스트가 재개되었다. JBZ-4는 JBZ-7보다 우수했다.

도 7a 및 도 7b는 JBZ-4가 카펜타닐-유도된 호흡 억제를 차단하고 구제한다는 것을 도시한다. **도 7a**: 30 mg/kg JBZ-4로 전처리된 마우스들은 48 시간 후에 IV 카펜타닐 (30 μg/kg) 로 챌린지되고 그리고 이들의 호흡은 전신 체적 기록법 (plethysmography) 에 의해 관찰되고 기준에 대해 정규화된 분 체적 (minute volume; MV) 으로 표현된다. **도 7b**: 구제 (rescue) 실험들에서, 마우스들에 IP 카펜타닐 (30 μg/kg), 이어서 1 mg/kg 날록손 (naloxone) 또는 (60 mg/kg) JBZ-4의 IV 구제 용량이 투여되었고 호흡이 관찰되었다.

도 8a 및 도 8b는 피팅된 (fit) 곡선을 갖는 JBZ-4에 대한 펜타닐 (**도 8a**) 및 카펜타닐 (**도 8b**) 의 결합 레이트들 (k_{on}) 및 해리 레이트들 (k_{off}) 의 미가공 (raw) 센서그램 (sensorgram) 이다.

도 9는 10, 100, 및 250 mg/kg에서 JBZ-4의 단일 정맥 내 볼루스 (bolus) 용량에 따른 랫트들 (rats) 에서 단일 클론 항체 JBZ-4의 농도-시간 프로파일을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 정의들

[0013] 본 명세서에 사용된 섹션 표제들은 조직화 목적들만을 위한 것이고 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 제한 없이, 특허들, 특허 출원들, 기사들, 서적들, 매뉴얼들, 및 논문들을 포함하는, 본 출원에 인용된 모든 문서들 또는 문서들의 일부들은 모든 목적을 위해 전체가 참조로서 본 명세서에 명시적으로 포함된다.

[0014] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, Singleton 등., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook 등., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Springs Harbour Press (Cold Springs Harbour, NY 1989) 참조. 본 명세서에 기술된 것들과 유사하거나 등가인 임의의 방법들, 디바이스들 및 재료들이 본 개시의 실시에 사용될 수 있다. 이하의 정의들은 본 명세서에서 빈번하게 사용되는 특정한 용어들의 이해를 용이하게 하도록 제공되고 본 개시의 범위를 제한하는 것을 의미하지 않는다.

[0015] 본 개시에서, "포함하다", "포함하는", "함유하다" 및 "가지는" 등은 미국 특허법에 규정된 의미를 가질 수 있고, "포함한다", "포함하는" 등을 의미할 수 있다. 유사하게 "본질적으로 구성된" 또는 "본질적으로 구성된"은 미국 특허법에 명시된 의미를 갖고, 용어는 개방형이고, 인용된 것의 기본 특성 또는 신규한 특성이 인용된 것 이상의 존재에 의해 변경되지 않는 한 존재를 허용하지만, 종래 기술의 실시 예들은 배제한다.

[0016] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 특정한 값을 포함하는 값들의 범위를 의미하고, 여기서 당업자는 특정한 값과 합리적으로 유사한 것으로 간주할 것이다. 실시 예들에서, 용어 "약"은 당업계에 일반적으로 용인 가능한 측정 값들을 사용하는 표준 편차 이내를 의미한다. 실시 예들에서, 약은 명시된 값의 ± 10 %로 확장하는 범위를 의미한다. 실시 예들에서, 약은 명시된 값을 의미한다.

[0017] "JBZ-1"은 서열 번호 45에 제시된 바와 같은 경사슬 (light chain) 아미노산 서열 및 서열 번호 46에 제시된 바와 같은 중사슬 (heavy chain) 아미노산 서열을 갖는 단일 클론 항체 (monoclonal antibody; mAb) 를 지칭한다.

[0018] "JBZ-2"는 서열 번호 37에 제시된 바와 같은 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 바와 같은 중사슬 가변 영역을 갖는 단일 클론 항체 (mAb) 를 지칭한다. 실시 예들에서, 이 용어들은 서열 번호 38에 제시된 바와 같은 경사슬 아미노산 서열 및 서열 번호 25에 제시된 바와 같은 중사슬 아미노산 서열을 갖는 단일 클론 항체 (mAb) 를 지칭한다.

[0019] "JBZ-3"은 중사슬 가변 영역에 6 개의 부가적인 돌연변이들을 갖는 JBZ-2 항체를 지칭한다 (서열은 미도시).

[0020] "JBZ-4"는 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 서열 번호 4 또는 서열 번호 15에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5 또는 서열 번호 16에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 실시 예들에서, 이 용어들은 서열 번호 20에 제시된 바와 같은 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 바와 같은 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 실시 예들에서, 이 용어들은 서열 번호 22에 제시된 바와 같은 경사슬 아미노산 서열 및 서열 번호 25에 제시된 바와 같은 중사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0021] "JBZ-5"는 서열 번호 43에 제시된 바와 같은 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 바와 같은 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 실시 예들에서, 이 용어는 서열 번호 44에 제시된 바와 같은 경사슬 아미노산 서열 및 서열 번호 25에 제시된 바와 같은 중사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0022] "JBZ-6"은 서열 번호 40에 제시된 바와 같은 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 바와 같은 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 실시 예들에서, 이 용어는 서열 번호 41에 제시된 바와 같은 경사슬 아미노산 서열 및 서열 번호 25에 제시된 바와 같은 중사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0023] "JBZ-7"은 중사슬 가변 영역에 6 개의 부가적인 돌연변이들을 갖는 JBZ-4 항체를 지칭한다 (서열은 미도시).

[0024] 6 개의 비교의 항체들 (서열들은 도시되지 않음) 은 본 명세서에서 "P1A2", "P2C1", "P2B5", "P1C1", "P1D8", 및 "P1F8"로 지칭된다.

[0025] "PBS"는 포스페이트-완충 (phosphate-buffered) 식염수를 지칭한다.

[0026] 항체들은 복잡한 내부 구조를 가진 크고 복잡한 분자들이다. 천연 항체 분자는 쌍 각각이 일 경사슬과 일 중사슬을 갖는, 두 개의 동일한 폴리펩타이드 사슬들의 쌍들을 포함한다. 경사슬 및 중사슬 각각은 차례로 2 개의 영역들: 표적 항원과의 바인딩에 수반된 가변 ("V") 영역 및 면역 시스템의 다른 컴포넌트들과 상호 작용하는 불변 ("C") 영역으로 구성된다. 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역은 항원 (예를 들어, 세포 표면 상의 수용체, 또는 오피오이드 (opioid) 와 같은 약물) 에 바인딩하는 가변 영역을 형성하도록 3 차원 공간에서 함께 모인다. 경사슬 또는 중사슬 가변 영역 각각 내에, 상보성 결정 영역들 ("complementarity determining regions; CDRs") 이라고 하는 3 개의 짧은 (길이가 평균 10 개 아미노산들인) 세그먼트들이 있다. 항체 가변 도메인의 6 개 (경사슬로부터 3 개 및 중사슬로부터 3 개) 의 CDR들은 표적 항원 (예를 들어, 오피오이드) 상에 도킹하는 실제 항체 바인딩 부위를 형성하도록 3 차원 공간에서 함께 접힌다 (fold up). CDR들에 포함되지 않은 가변 영역의 부분은 프레임워크 ("FR") 라고 불리며, 이는 CDR들을 위한 환경을 형성한다. 실시 예들에서, CDR들 및 FR들의 포지션은 본 명세서에서 Chothia 넘버링 시스템에 의해 규정된다 (Chothia 등, J. Mol. Biol, 196 (4):901-917 (1987); Chothia 등, Nature, 342 (6252:877-883 (1989); Al-Lazikani 등, J. Mol. Biol. 273(4):927-948 (1997)). 실시 예들에서, 항체의 경사슬 또는 중사슬 내 개별 잔기들이 차지하는 포지션들은 본 명세서에서 Chothia 넘버링 시스템에 의해 규정된다. 실시 예들에서, CDR들 및 FR들의 포지션은 본 명세서에서 Kabat 넘버링 시스템에 의해 규정된다 (Kabat 등., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office (1991)). 실시 예들에서, 항체의 경사슬 또는 중사슬 내 개별 잔기들이 차지하는 포지션들은 본 명세서에서 Kabat 넘버링

시스템에 의해 규정된다. 본 개시 전반에 걸쳐, 항체의 경사슬 및 중사슬 내에서 바인딩하기 위해 필요한 잔기들의 위치는 당업계에 잘 공지된 바와 같이, Kabat 넘버링 시스템 또는 Chothia 넘버링 시스템에 따른 잔기의 포지션에 의해 규정된다.

[0027] 용어 "항체"는 당업계에서 일반적으로 공지된 의미에 따라 사용된다. 항체들은 예를 들어 온전한 면역글로불린들 (immunoglobulins) 으로서 또는 다양한 펩티다제들을 사용한 분해 (digestion) 에 의해 생성된 다수의 잘 특성화된 단편들로서 존재한다. 따라서, 예를 들어, 펩신은 디설파이드 링키지들 (disulfide linkages) 에 의해 V_H-C_{H1}에 연결된 경사슬인 Fab의 다이머인 F(ab)'$_2$를 생성하도록 힌지 영역에서 디설파이드 링키지들 아래의 항체를 분해한다. F(ab)'$_2$는 힌지 영역에서 디설파이드 링키지를 파괴하도록 온화한 조건들 하에서 환원될 수도 있고, 이에 따라 F(ab)'$_2$ 다이머를 Fab' 모노머로 변환한다. Fab' 모노머는 본질적으로 힌지 영역의 일부를 갖는 Fab이다 (Fundamental Immunology (Paul ed., 3d ed. 1993) 참조). 다양한 항체 단편들이 온전한 항체의 분해의 관점에서 규정되지만, 당업자는 이러한 단편들이 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론을 사용함으로써 새로이 합성될 수도 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 항체는 또한 전체 항체들의 변형에 의해 생성된 항체 단편들, 또는 재조합 DNA 방법론들을 사용하여 새롭게 합성된 항체 단편들 (예를 들어, 단일 사슬 Fv) 또는 파지 디스플레이 (phage display) 라이브러리들을 사용하여 (예를 들어, McCafferty 등, Nature 348:552-554 (1990) 참조) 식별된 항체 단편들을 포함한다.

[0028] 본 명세서에 제공된 바와 같은 "항체 변이체"는 항원에 바인딩할 수 있고 항체 또는 항체의 단편의 하나 이상의 구조적 도메인들을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 항체 변이체들의 비제한적인 예들은 단일-도메인 항체들 또는 나노바디들 (nanobodies), 아피바디들 (affibodies) (단일 클론 항체들보다 더 작고 (예를 들어, 약 6kDA) 고 친화도로 항원들에 바인딩할 수 있고 단일 클론 항체들을 모방할 수 있는 폴리펩타이드들, 단일특이 Fab_2, 이중특이 Fab_2, 삼중특이 Fab_3, 1가 IgG들, 단일-사슬 가변 단편 (single-chain variable fragment; scFv), 이중특이 이중체들 (bispecific diabodies), 삼중특이 삼중체들, scFv-Fc, 미니바디들 (minibodies), IgNAR, V-NAR, hcIgG, VhH, 또는 펩티바디들 (peptibodies) 을 포함한다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 "나노바디" 또는 "단일 도메인 항체"는 당업계에 통상적으로 잘 공지되고 단일 모노머 가변 항체 도메인으로 구성된 항체 단편을 지칭한다. 전체 항체와 같이, 특정 항원에 선택적으로 바인딩할 수 있다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 "펩티바디"는 (공유 또는 비공유 링커 (linker) 를 통해) 항체의 Fc 도메인에 부착된 펩타이드 모이어티를 지칭한다.

[0029] 본 명세서에 제공된 바와 같은 용어 "CDR L1", "CDR L2" 및 "CDR L3"는 항체의 가변 경사슬 (L) 의 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 상보성 결정 영역 2, 및 상보성 결정 영역 3을 지칭한다. 실시 예들에서, 본 명세서에 제공된 가변 경사슬은 N-말단에서 C-말단 방향으로 CDR L1, CDR L2 및 CDR L3을 포함한다. 유사하게, 본 명세서에 제공된 바와 같은 용어 "CDR H1", "CDR H2" 및 "CDR H3"는 항체의 가변 중사슬 (H) 의 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 상보성 결정 영역 2, 및 상보성 결정 영역 3을 지칭한다. 실시 예들에서, 본 명세서에 제공된 가변 중사슬은 N-말단에서 C-말단 방향으로 CDR H1, CDR H2 및 CDR H3을 포함한다.

[0030] 본 명세서에 제공된 바와 같은 용어들 "FR L1", "FR L2", "FR L3" 및 "FR L4"는 당업계의 공통된 의미에 따라 사용되고 그리고 항체의 가변 경사슬 (L) 의 프레임워크 영역 (FR) 1, 프레임워크 영역 2, 프레임워크 영역 3 및 프레임워크 영역 4를 지칭한다. 실시 예들에서, 본 명세서에 제공된 가변 경사슬은 N-말단에서 C-말단 방향으로 FR L1, FR L2, FR L3 및 FR L4를 포함한다. 유사하게, 본 명세서에 제공된 용어 "FR H1", "FR H2", "FR H3" 및 "FR H4"는 당업계의 공통된 의미에 따라 사용되고 그리고 항체의 가변 중사슬 (H) 중 프레임워크 영역 (FR) 1, 프레임워크 영역 2, 프레임워크 영역 3 및 프레임워크 영역 4를 지칭한다. 실시 예들에서, 본 명세서에 제공된 가변 중사슬은 N-말단에서 C-말단 방향으로 FR H1, FR H2, FR H3 및 FR H4를 포함한다.

[0031] 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조 단위 (unit) 는 테트라머를 포함한다. 테트라머 각각은 2 개의 동일한 폴리펩타이드 사슬들의 쌍들로 구성되고, 쌍 각각은 일 "경"사슬 (약 25 kD) 및 일 "중"사슬 (약 50 내지 70 kD) 을 갖는다. 사슬 각각의 N-말단은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110 개 이상의 아미노산들의 가변 영역을 규정한다. 용어 가변 경사슬 (variable light; VL), 가변 경사슬 (VL) 도메인 또는 경사슬 가변 영역 및 가변 중사슬 (variable heavy; VH), 가변 중사슬 (VH) 도메인 또는 중사슬 가변 영역은 각각 이들 경사슬 영역 및 중사슬 영역을 지칭한다. 본 명세서에 언급된 바와 같이 용어 가변 경사슬 (VL), 가변 경사슬 (VL) 도메인 및 경사슬 가변 영역은 상호 교환 가능하게 사용될 수도 있다. 본 명세서에 언급된 바와 같이 용어 가변 중사슬 (variable heavy; VH), 가변 중사슬 (VH) 도메인 및 중사슬 가변 영역은 상호 교환 가능하게 사용될 수도 있다. Fc (즉, 단편 결정화 가능한 영역) 는 면역글로불린의 "염기" 또는 "꼬리"이고, 통상적으로 항체의 부류

에 따라 2 또는 3 개의 불변 도메인들에 기여하는 2 개의 중사슬들로 구성된다. 특이적 단백질들에 바인딩함으로써, Fc 영역은 항체 각각이 주어진 항원에 대해 적절한 면역 반응을 생성하는 것을 보장한다.

[0032] 본 명세서에 기술된 항체들, 예를 들어, 재조합 항체, 단일 클론 항체, 또는 다클론 항체는 당업계에 공지된 임의의 기법에 의해 조제될 (prepare) 수도 있다 (예를 들어, Kohler & Milstein, Nature 256:495-497 (1975); Kozbor 등., Immunology Today 4: 72 (1983); Cole 등., pp. 77-96 in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985); Coligan, Current Protocols in Immunology (1991); Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988); 및 Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (2d ed. 1986) 참조). 관심있는 항체의 중사슬 및 경사슬를 인코딩하는 유전자들은 세포로부터 클로닝될 수 있고, 예를 들어, 단일 클론 항체를 인코딩하는 유전자들은 하이브리도마 (hybridoma) 로부터 클로닝될 수 있고 재조합 단일 클론 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 단일 클론 항체의 중사슬 및 경사슬를 인코딩하는 유전자 라이브러리들은 또한 하이브리도마 또는 혈장 세포들로부터 만들어질 수 있다. 중사슬 및 경사슬 유전자 생성물들의 무작위 조합들은 상이한 항원 특이성을 갖는 큰 항체 풀을 생성한다 (예를 들어, Kuby, Immunology (3rd ed. 1997) 참조). 단일 사슬 항체들 또는 재조합 항체들의 생산을 위한 기법들 (미국 특허 제 4,946,778 호, 미국 특허 제 4,816,567 호) 은 항체들을 생성하도록 조정될 수 있다. 또한, 형질전환 마우스들, 또는 다른 포유 동물들과 같은 다른 유기체들이 인간화 항체 또는 인간 항체를 발현하도록 사용될 수도 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,545,807 호; 제 5,545,806 호; 제 5,569,825 호; 제 5,625,126 호; 제 5,633,425 호; 제 5,661,016 호, Marks 등., Bio/Technology10:779-783 (1992); Lonberg 등, Nature 368:856-859 (1994); Morrison, Nature 368:812-13 (1994); Fishwild 등, Nature Biotechnology14:845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14:826 (1996); 및 Lonberg & Huszar, Intern. Immunol. 13:65-93 (1995) 참조). 대안적으로, 파지 디스플레이 기술은 선택된 항원들에 특이적으로 바인딩하는 이종성 (heteromeric) Fab 단편들 및 항체들을 식별하도록 사용될 수 있다 (예를 들어, McCafferty 등., Nature 348:552-554 (1990); Marks 등., Biotechnology 10:779-783 (1992) 참조). 항체들은 또한 이중 특이적으로 만들어질 수 있고, 즉, 2 개의 상이한 항원들을 인식할 수 있다 (예를 들어, WO 93/08829, Traunecker 등., EMBO J. 10:3655-3659 (1991); 및 Suresh 등., Methods in Enzymology 121:210 (1986) 참조). 항체들은 또한 이종접합체들 (heteroconjugates), 예를 들어, 2 개의 공유 결합된 항체들, 또는 면역 독소들 (immunotoxin) 일 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제 4,676,980 호, WO 91/00360; WO 92/200373; 및 EP 03089 참조).

[0033] 비인간 항체들을 인간화하거나 영장류화하기 위한 방법들은 당업계에 잘 공지된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 제 4,816,567 호; 제 5,530,101 호; 제 5,859,205 호; 제 5,585,089 호; 제 5,693,761 호; 제 5,693,762 호; 제 5,777,085 호; 제 6,180,370 호; 제 6,210,671 호; 및 제 6,329,511 호; 제 WO 87/02671 호; EP 특허 출원 제 0173494 호; Jones 등. (1986) Nature 321:522; 및 Verhoyen 등. (1988) Science 239:1534). 인간화 항체들은 예를 들어, Winter and Milstein (1991) Nature 349:293에 더 기술된다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간인 소스로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기들을 갖는다. 이들 비인간 아미노산 잔기들은 통상적으로 임포트 (import) 가변 도메인으로부터 취해진 임포트 잔기들로 종종 지칭된다. 인간화는 본질적으로 Winter 및 동료들의 방법 (예를 들어, Morrison 등., PNAS USA, 81:6851-6855 (1984), Jones 등., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann 등., Nature 332:323-327 (1988); Morrison and Oi, Adv. Immunol., 44:65-92 (1988), Verhoeyen 등., Science 239:1534-1536 (1988) and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992), Padlan, Molec. Immun., 28:489-498 (1991); Padlan, Molec. Immun., 31(3):169-217 (1994) 참조) 에 따라, 인간 항체의 대응하는 서열들을 설치류 CDR들 또는 CDR 서열들로 대체함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 인간화 항체들은 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 도메인이 비인간 종으로부터의 대응하는 서열로 치환된, 키메라 항체들 (미국 특허 제 4,816,567 호) 이다. 실제로, 인간화 항체들은 통상적으로 일부 CDR 잔기들 및 가능하게는 일부 FR 잔기들이 설치류 항체들의 유사한 부위들로부터의 잔기들로 치환된 인간 항체들이다. 예를 들어, 인간화 면역글로불린 프레임워크 영역들을 코딩하는 제 1 서열 및 목표된 면역글로불린 상보성 결정 영역들을 코딩하는 제 2 서열 세트를 포함하는 폴리뉴클레오타이드들은 합성적으로 또는 적절한 cDNA 및 유전체 DNA 세그먼트들을 조합함으로써 생성될 수 있다. 인간 불변 영역 DNA 서열들은 다양한 인간 세포들로부터 잘 알려진 절차들에 따라 단리될 수 있다.

[0034] "키메라 항체"는 (a) 항원 바인딩 부위 (가변 영역) 가 상이하거나 변경된 부류, 이펙터 기능 및/또는 종, 또는 새로운 특성들을 키메라 항체에 부여하는 완전히 상이한 분자, 예를 들어, 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물, 등의 불변 영역에 링킹되도록 (link) 불변 영역 또는 불변 영역의 일부가 변경, 대체 또는 교환되거나; 또는 (b) 가변 영역 또는 가변 영역의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경, 대체 또는 교환되는 항체 분자이다. 실시 예들에서, 본 명세서에 기술된 항체들은 인간화 단일 클론 항체 및/또는

키메라 단일 클론 항체이다.

[0035] mAb의 에피토프 (epitope) 는 mAb가 바인딩하는 항원의 영역이다. 2 개의 항체들은 각각이 다른 항원에 대한 바인딩을 경쟁적으로 억제 (차단) 한다면 동일하거나 중첩되는 (overlap) 에피토프에 바인딩한다. 즉, 1 배, 5 배, 10 배, 20 배 또는 100 배 과잉의 일 항체는 경쟁적 바인딩 분석에서 측정될 때 적어도 30 %, 그러나 바람직하게 50 %, 75 %, 90 % 또는 심지어 99 %까지 다른 항체의 바인딩을 억제한다 (예를 들어, Junghans 등., Cancer Res. 50:1495, 1990 참조). 대안적으로, 2 개의 항체들은 본질적으로 하나의 항체의 바인딩을 감소시키거나 제거하는 항원 내의 모든 아미노산 돌연변이들이 다른 항체의 바인딩합을 감소시키거나 제거한다면 동일한 에피토프를 갖는다. 2 개의 항체들은 일 항체의 바인딩을 감소시키거나 제거하는 일부 아미노산 돌연변이들이 다른 항체의 바인딩을 감소시키거나 제거한다면, 중첩되는 에피토프들을 갖는다.

[0036] 단일-사슬 가변 단편 (scFv) 은 통상적으로 10 내지 약 25 개의 아미노산들의 짧은 링커 펩타이드와 연결된, 면역글로불린들의 중사슬 (VH) 및 경사슬 (VL) 의 가변 영역들의 융합 단백질이다. 링커는 보통 유연성을 위해 글리신, 뿐만 아니라 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부할 수도 있다. 링커는 VH의 N-말단과 VL의 C-말단을 연결하거나 그 반대일 수 있다. 실시 예들에서, 링커는 둘 이상의 세린을 포함한다. 실시 예들에서, 링커는 둘 이상의 글리신을 포함한다. 실시 예들에서, 링커는 $-(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_3-$의 구조를 갖는다.

[0037] 어구 "특이적으로 (또는 선택적으로) 바인딩한다" 또는 "특이적으로 (또는 선택적으로) 면역 반응한다 (immunoreactive with)"는 오피오이드, 단백질, 또는 펩타이드를 지칭할 때, 종종 오피오이드들, 단백질들 및 다른 생물학적 제제들의 이기종 (heterogeneous) 집단에서 오피오이드 또는 단백질의 존재를 결정하는 바인딩 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 면역분석 조건들 하에서, 명시된 항체들은 배경의 적어도 2 배 그리고 더 통상적으로 배경의 10 내지 100 배 이상으로 특정한 오피오이드 또는 단백질에 바인딩한다. 이러한 조건들 하에서 항체에 대한 특이적 바인딩은 특정한 오피오이드 또는 단백질에 대한 특이성을 위해 선택된 항체를 필요로 한다. 예를 들어, 다클론 항체들은 선택된 항원과 특이적으로 면역 반응하고 다른 단백질들과는 반응하지 않는 항체들의 서브세트 (subset) 만을 얻도록 선택될 수 있다. 이 선택은 다른 분자들과 교차-반응하는 항체들을 빼냄으로써 (substrate out) 달성될 수도 있다. 다양한 면역분석 포맷들이 특정한 오피오이드 또는 단백질과 특이적으로 면역 반응하는 항체들을 선택하도록 사용될 수도 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역분석들은 단백질과 특이적으로 면역 반응하는 항체들을 선택하기 위해 일상적으로 사용된다 (예를 들어, 특정 면역 반응을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역분석 포맷들 및 조건들의 기술을 위해 Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998) 참조).

[0038] 용어 "아미노산"은 자연적으로 발생하는 아미노산 및 합성 아미노산뿐만 아니라 자연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체들 및 아미노산 모방체들을 지칭한다. 자연적으로 발생하는 아미노산들은 유전 코드에 의해 인코딩된 것들뿐만 아니라 나중에 변형되는 아미노산들, 예를 들어, 하이드록시프롤린, γ-카르복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체들은 자연적으로 발생하는 아미노산, 즉 수소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄에 바인딩된 α 탄소와 동일한 기본 화학 구조를 갖는 화합물들을 지칭한다. 이러한 유사체들은 변형된 R 기들 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩타이드 백본들 (backbones) 을 갖지만, 자연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 아미노산 모방체들은 아미노산의 일반적인 화학적 구조와 상이한 구조를 갖지만, 자연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화학적 화합물들을 지칭한다. 용어 "비자연적으로 (non-naturally) 발생하는 아미노산" 및 "비자연 (unnatural) 아미노산"은 자연에서 발견되지 않는 아미노산 유사체들, 합성 아미노산들, 및 아미노산 모방체들을 지칭한다.

[0039] 본 명세서에서 아미노산들은 이들의 통상적으로 공지된 3 개의 문자 심볼들 또는 IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission에 의해 추천된 단일 문자 심볼들에 의해 지칭될 수도 있다. 유사하게, 뉴클레오타이드들은 통상적으로 허용되는 단일 문자 코드들에 의해 지칭될 수도 있다.

[0040] 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 아미노산 잔기들의 폴리머를 지칭하도록 상호교환 가능하게 사용되고, 여기서 폴리머는 아미노산들로 구성되지 않는 모이어티에 접합될 수도 있다. 이 용어들은 하나 이상의 아미노산 잔기가 대응하는 자연적으로 발생하는 아미노산의 인공적인 화학적 모방체인 아미노산 폴리머들, 뿐만 아니라 자연적으로 발생하는 아미노산 폴리머들 및 비자연적으로 발생하는 아미노산 폴리머들에 적용된다. "융합 단백질"은 단일 모이어티로서 재조합적으로 발현되는 2 개 이상의 분리된 단백질 서열들을 인코딩하는 키메라 단백질을 지칭한다.

[0041] "핵산"은 뉴클레오타이드들 (예를 들어, 데옥시리보뉴클레오타이드들 또는 리보뉴클레오타이드들) 및 뉴클레오

타이드들의 단일-가닥, 이중-가닥 또는 다중-가닥 형태의 폴리머들, 또는 이의 보체들; 또는 뉴클레오사이드들(예를 들어, 데옥시리보뉴클레오사이드들 또는 리보뉴클레오사이드들)을 지칭한다. 실시 예들에서, "핵산"은 뉴클레오사이드들을 포함하지 않는다. 통상적이고 관례적인 의미에서, 용어 "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드", "올리고" 등은 뉴클레오타이드들의 선형 서열을 지칭한다. 통상적이고 관례적인 의미에서, 용어 "뉴클레오사이드"는 핵염기 및 5-탄소 당 (리보스 또는 데옥시리보스)을 포함하는 글리코실아민을 지칭한다. 뉴클레오사이드들의 비제한적인 예들은 시티딘, 우리딘, 아데노신, 구아노신, 티미딘 및 이노신을 포함한다. 통상적이고 관례적인 의미에서, 용어 "뉴클레오타이드"는 폴리뉴클레오타이드의 단일 단위, 즉, 모노머를 지칭한다. 뉴클레오타이드들은 리보뉴클레오타이드들, 데옥시리보뉴클레오타이드들, 또는 이들의 변형된 버전들일 수 있다. 본 명세서에서 고려되는 폴리뉴클레오타이드들의 예들은 단일 가닥 DNA 및 이중 가닥 DNA, 단일 가닥 RNA 및 이중 가닥 RNA, 및 단일 가닥 및 이중 가닥 DNA와 RNA의 혼합물들을 갖는 하이브리드 분자들을 포함한다. 본 명세서에서 고려되는 핵산, 예를 들어 폴리뉴클레오타이드들의 예들은 임의의 타입들의 RNA, 예를 들어, mRNA, siRNA, miRNA, 및 가이드 RNA 및 임의의 타입들의 DNA, 유전체 DNA, 플라스미드 DNA, 및 미니서클 DNA, 및 이들의 임의의 단편들을 포함한다. 통상적이고 관례적인 의미에서 폴리뉴클레오타이드들의 맥락에서 용어 "듀플렉스 (duplex)"는 이중 가닥을 지칭한다. 핵산들은 선형 또는 분지형일 수 있다. 예를 들어, 핵산들은 뉴클레오타이드들의 선형 사슬일 수 있거나, 예를 들어, 핵산들이 뉴클레오타이드들의 하나 이상의 암들 또는 분지들을 포함하도록, 핵산들이 분지형일 수 있다. 선택 가능하게 (optionally), 분지형 핵산들은 덴드리머들 등과 같은 고차 (higher ordered) 구조들을 형성하도록 반복적으로 분지된다.

[0042] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "보체"는 뉴클레오타이드 (예를 들어, RNA 또는 DNA) 또는 상보적인 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들의 서열과 염기 쌍을 이룰 수 있는 뉴클레오타이드들의 서열을 지칭한다. 본 명세서에 기술되고 당업계에 통상적으로 공지된 바와 같이, 아데노신의 상보적인 (매칭하는) 뉴클레오타이드는 티미딘이고 구아노신의 상보적인 (매칭하는) 뉴클레오타이드는 시토신이다. 따라서, 보체는 제 2 핵산 서열의 대응하는 상보적인 뉴클레오타이드들과 염기 쌍을 이루는 뉴클레오타이드들의 서열을 포함할 수도 있다. 뉴클레오타이드들의 보체는 제 2 핵산 서열의 뉴클레오타이드들과 부분적으로 (partially) 또는 완전히 (completely) 매칭할 수도 있다. 뉴클레오타이드들의 보체가 제 2 핵산 서열의 뉴클레오타이드 각각과 완전히 매칭하는 경우, 보체는 제 2 핵산 서열의 뉴클레오타이드 각각과 염기 쌍들을 형성한다. 뉴클레오타이드들의 보체가 제 2 핵산 서열의 뉴클레오타이드들과 부분적으로 매칭하는 경우, 뉴클레오타이드들의 보체 중 일부만이 제 2 핵산 서열의 뉴클레오타이드들과 염기 쌍들을 형성한다. 상보적인 서열들의 예들은 코딩 서열 및 비코딩 서열을 포함하고, 여기서 비코딩 서열은 코딩 서열에 대한 상보적인 뉴클레오타이드들을 포함하고 따라서 코딩 서열의 보체를 형성한다. 상보적인 서열들의 추가의 예는 센스 서열 (sense sequence) 및 안티센스 서열 (antisense sequence) 이고, 여기서 센스 서열은 안티센스 서열에 대한 상보적인 뉴클레오타이드들을 포함하고 따라서 안티센스 서열의 보체를 형성한다.

[0043] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 서열들의 상보성은 염기 쌍에 따라 일부 핵산만이 매칭하는, 부분적일 수도 있고, 염기 쌍에 따라 모든 핵산이 매칭하는, 완전할 수도 있다. 따라서, 서로 상보적인 2 개의 서열들은 동일한 뉴클레오타이드들의 특정한 백분율 (즉, 약 60 %의 동일성, 바람직하게 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 특정한 영역에 대해 더 높은 동일성)을 가질 수도 있다.

[0044] 폴리뉴클레오타이드는 통상적으로 4 개의 뉴클레오타이드 염기들의 특정한 서열로 구성된다: 아데닌 (A); 시토신 (C); 구아닌 (G); 및 티민 (T) (티민 (T)에 대해 폴리뉴클레오타이드가 RNA일 때 우라실 (U)). 따라서, 용어 "폴리뉴클레오타이드 서열"은 폴리뉴클레오타이드 분자의 알파벳 표현이고; 대안적으로, 용어는 폴리뉴클레오타이드 분자 자체에 적용될 수도 있다. 이 알파벳 표현은 중앙 프로세싱 단위를 갖는 컴퓨터의 데이터베이스에 입력될 수 있고 기능적 유전체학 및 상동성 검색과 같은 생물 정보학 애플리케이션들에 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드들은 선택 가능하게 하나 이상의 비표준 뉴클레오타이드(들), 뉴클레오타이드 유사체(들) 및/또는 변형된 뉴클레오타이드들을 포함할 수도 있다.

[0045] "보존적으로 변형된 변이체들"은 아미노산 서열 및 핵산 서열 모두에 적용된다. 특정한 핵산 서열들과 관련하여, "보존적으로 변형된 변이체들"은 동일하거나 본질적으로 동일한 아미노산 서열들을 인코딩하는 핵산들을 지칭한다. 유전 코드의 축퇴성으로 인해, 다수의 핵산 서열들이 임의의 주어진 단백질을 인코딩할 것이다. 예를 들어, 코돈 GCA, 코돈 GCC, 코돈 GCG 및 코돈 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서, 알라닌이 코돈에 의해 특정되는 모든 포지션에서, 코돈은 인코딩된 폴리펩타이드를 변경하지 않고 기술된 임의의 대응하는 코돈들로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이들은 보존적으로 변형된 변이들의 일 종인, "사일런트 변이들

(silent variations)"이다. 폴리펩타이드를 인코딩하는 본 명세서의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 모든 가능한 사일런트 변이를 기술한다. 당업자는 (통상적으로 메티오닌에 대한 유일한 코돈인 AUG 및 통상적으로 트립토판에 대한 유일한 코돈인 TGG를 제외하고) 핵산의 코돈 각각이 기능적으로 동일한 분자를 산출하도록 변형될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산의 사일런트 변이 각각은 기술된 서열 각각에 내포된다.

[0046] 아미노산 서열들에 관하여, 당업자는 인코딩된 서열 내의 단일 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산들을 변경, 추가 또는 삭제하는 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질 서열에 대한 개별적인 치환들, 소실들 또는 첨가들이 "보존적으로 변형된 변이체"이고, 여기서 변경은 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 치환을 발생시킨다는 것을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산들을 제공하는 보존적 치환 표들은 당업계에 잘 공지된다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체들은 본 개시의 다형성 변이체들 (polymorphic variants), 종간 상 동체들 (interspecies homologs), 및 대립 유전자들 (alleles) 에 부가되고 배제되지 않는다.

[0047] 다음의 8 개 그룹들은 서로에 대한 보존적 치환들인 아미노산들을 각각 포함한다: (1) 알라닌 (A), 글리신 (G); (2) 아스파라긴산 (D), 글루탐산 (E); (3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q); (4) 아르기닌 (R), 리신 (K); (5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); (6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W); (7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 및 (8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M).

[0048] "서열 동일성 백분율"은 비교 윈도우에 걸쳐 2 개의 최적으로 정렬된 서열들을 비교함으로써 결정되고, 여기서 비교 윈도우의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 부분은 2 개의 서열들의 최적 정렬을 위해 (첨가들 또는 소실들을 포함하지 않는) 참조 서열과 비교하여 첨가들 또는 소실들 (즉, 갭들) 을 포함할 수도 있다. 백분율은 매칭된 포지션들의 수를 산출하기 위해 2 개의 서열들 모두에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 포지션들의 수를 결정함으로써, 매칭된 포지션들의 수를 비교 윈도우의 총 포지션들의 수로 나눔으로써, 그리고 서열 동일성 백분율을 산출하기 위해 결과에 100을 곱함으로써 계산된다.

[0049] 2 개 이상의 핵산 서열 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은 다음 서열 비교 알고리즘들 중 하나를 사용하거나 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 측정된 비교 윈도우 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위해 비교되고 정렬될 때, 동일하거나 동일한 아미노산 잔기들 또는 뉴클레오타이드들의 특정한 백분율 (즉, 예를 들어, 전체 폴리펩타이드 서열들 또는 폴리펩타이드 서열의 개별 도메인들의 특정 영역에 걸쳐 60 %의 동일성, 선택 가능하게 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 또는 99 %의 동일성) 을 갖는 2 개 이상의 서열들 또는 하위 서열들을 지칭한다. 이어서 이러한 서열들은 "실질적으로 동일"하다고 지칭한다. 이 정의는 또한 테스트 서열의 보체를 지칭한다. 선택 가능하게, 동일성은 길이가 적어도 약 50 개 뉴클레오타이드들인 영역에 걸쳐, 또는 바람직하게 길이가 100 내지 500 또는 1000 개 이상의 뉴클레오타이드들인 영역에 걸쳐 존재한다.

[0050] 서열 비교를 위해, 통상적으로 테스트 서열들과 비교되는 일 서열이 기준 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 테스트 서열 및 참조 서열이 컴퓨터에 입력되고, 필요하다면, 하위 서열 좌표들이 지정되고, 그리고 서열 알고리즘 프로그램 파라미터들이 지정된다. 디폴트 프로그램 파라미터들이 사용될 수 있고, 또는 대체 파라미터들이 지정될 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 파라미터들에 기초하여, 기준 서열에 대한 테스트 서열들에 대해 서열 동일성들 백분율을 계산한다.

[0051] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "비교 윈도우"는 예를 들어, 전체 길이 서열 또는 서열이 2 개의 서열들이 최적으로 정렬된 후 동일한 수의 연속적인 포지션들의 기준 서열과 비교될 수도 있는 20 내지 600, 약 50 내지 약 200, 또는 약 100 내지 약 150 개의 아미노산들 또는 뉴클레오타이드들로 구성된 그룹으로부터 선택된 수의 연속적인 포지션들 중 임의의 하나의 세그먼트에 대한 참조를 포함한다. 비교를위한 서열들의 정렬 방법들은 당업계에 잘 공지된다. 비교를 위한 서열들의 최적 정렬이, 예를 들어, Smith and Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c의 국부적 상동성 알고리즘 (local homology algorithm) 에 의해, Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443의 상동성 정렬 알고리즘 (homology alignment algorithm) 에 의해, Pearson and Lipman (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444의 유사성 추적법 (search for similarity method) 에 의해, 이들 알고리즘들의 전산화된 구현 예들에 의해 또는 수동 정렬 및 육안 검사 (예를 들어, Ausubel 등., Current Protocols in Molecular Biology (1995 supplement) 참조) 에 의해 수행될 수 있다.

[0052] 서열 동일성 백분율 및 서열 유사성을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 일 예는 Altschul 등. (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 및 Altschul 등. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410에 각각 기술된 BLAST 알고리즘 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology

Information (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) 을 통해 공개적으로 입수 가능하다. 이 알고리즘은 먼저 쿼리 서열에서 길이 W의 짧은 워드들을 식별함으로써 고 스코어링 서열 쌍들 (high scoring sequence pairs; HSP들) 을 식별하는 것을 수반하고, 이는 데이터베이스 서열에서 동일한 길이의 워드와 정렬될 때 일부 양의 값의 문턱 값 스코어 T와 매칭하거나 T를 만족한다. T는 이웃 워드 스코어 (neighborhood word score) 문턱 값으로 지칭된다 (Altschul 등., supra). 이들 초기 이웃 워드 히트들 (neighborhood word hits) 은 그들을 포함하는 더 긴 HSP들을 찾기 위해 검색들을 개시하기 위한 시드들로서 작용한다. 워드 히트들은 누적 정렬 스코어가 증가될 수 있는 한 서열 각각을 따라 두 방향들 모두로 연장된다. 누적 스코어들은 뉴클레오타이드 서열들에 대해, 파라미터 M (매칭 잔기들의 쌍에 대한 보상 스코어; 항상 >0) 및 N (미스매칭 (mismatch) 잔기들에 대한 페널티 스코어; 항상 <0) 을 사용하여 계산된다. 아미노산 서열들에 대해, 스코어링 매트릭스는 누적 스코어를 계산하기 위해 사용된다. 누적 정렬 스코어가 최대 달성된 값으로부터 수량 X만큼 떨어지고 (fall off); 하나 이상의 네거티브-스코어링 잔기 정렬들의 축적으로 인해, 누적 스코어가 0 이하가 되고; 또는 서열의 끝에 도달할 때, 방향 각각으로 워드 히트들의 연장이 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터들 W, T 및 X는 정렬의 감도 및 속도를 결정한다. (뉴클레오타이드 서열들에 대해) BLASTN 프로그램은 디폴트로 워드 길이 (W) 11, 예상치 (E) 10, M = 5, N = -4 및 두 가닥들의 비교를 사용한다. 아미노산 서열들에 대해, BLASTP 프로그램은 디폴트로 워드 길이 3, 기대치 (E) 10, BLOSUM62 스코어링 매트릭스 (Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 참조) 정렬 (B) 50, 예상치 (E) 10, M = 5, N = -4, 및 두 가닥들의 비교를 사용한다.

[0053] BLAST 알고리즘은 또한 2 개의 서열들 사이의 유사성의 통계적 분석을 수행한다 (예를 들어, Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공된 유사성의 일 척도는 2 개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열들 사이의 매칭이 우연히 일어날 확률의 지표를 제공하는, 최소 합 확률 (P(N)) 이다. 예를 들어, 기준 핵산에 대한 테스트 핵산의 비교에서 최소 합 확률이 약 0.2 미만, 약 0.01 미만, 또는 약 0.001 미만인 경우, 핵산은 기준 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0054] 2 개의 핵산 서열들 또는 폴리펩타이드들이 실질적으로 동일하다는 지표는 이하에 기술된 바와 같이, 제 1 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩타이드들이 제 2 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩타이드에 대해 생성된 항체들과 면역학적으로 교차 반응한다는 (cross reactive) 것이다. 따라서, 폴리펩타이드는 통상적으로 제 2 폴리펩타이드와 실질적으로 동일하고, 예를 들어, 2 개의 펩타이드들은 보존적 치환들에 의해서만 상이하다. 2 개의 핵산 서열들이 실질적으로 동일하다는 또 다른 지표는 이하에 기술된 바와 같이, 2 개의 분자들 또는 이들의 보체들이 엄격한 조건들 하에서 서로 혼성화된다는 것이다. 2 개의 핵산 서열들이 실질적으로 동일하다는 또 다른 지표는 동일한 프라이머들이 서열을 증폭하기 위해 사용될 수 있다는 것이다.

[0055] 항체의 아미노산 잔기는 항체 내에 주어진 잔기와 동일한 본질적인 구조적 포지션을 차지할 때 주어진 잔기에 "대응한다". 예를 들어, 비교 항체 내의 선택된 잔기는 선택된 잔기가 당업계에 적용 가능한 방법들을 사용하여 평가된 바와 같이 Kabat 또는 Chothia 포지션 48과 동일한 본질적인 공간적 또는 구조적 관계를 점유할 때 본 명세서에 제공된 항체의 (Kabat 또는 Chothia 넘버링 시스템에 따라) 포지션 48에 대응한다. 예를 들어, 비교 항체는 본 명세서에 제공된 항체와의 최대 서열 상동성을 위해 정렬될 수도 있고 그리고 Kabat 또는 Chothia 포지션 48과 정렬하는 정렬된 비교 항체의 포지션은 이에 대응하도록 결정될 수도 있다. 대안적으로, 상기 기술된 바와 같은 1 차 서열 정렬 대신 (또는 이에 더하여), 예를 들어, 비교 항체의 구조가 본 명세서에 제공된 항체 및 비교된 전체 구조와의 최대 대응을 위해 정렬되는, 3 차원 구조적 정렬이 또한 사용될 수 있다. 이 경우, 구조적 모델에서 Kabat 또는 Chothia 포지션 48과 동일한 본질적인 포지션을 차지하는 아미노산이 대응한다고 할 수 있다.

[0056] 용어 "단리된"은, 단백질에 적용될 때, 단백질이 자연 상태로 연관된 다른 세포 성분들이 본질적으로 없다는 것을 나타낸다. 이는 건조 또는 수용액일 수 있지만 바람직하게 균질 상태이다. 순도 및 균질성은 통상적으로 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동 (electrophoretic) 또는 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 분석 화학 기법들을 사용하여 결정된다. 조제 (preaparation) 에 존재하는 우세 종인 단백질은 실질적으로 정제된다. 용어 "정제된"은 단백질이 전기 영동 겔에서 본질적으로 일 밴드를 발생시킨다는 것을 나타낸다. 특히, 이는 단백질이 적어도 85 % 순수 (pure), 적어도 90 % 순수, 적어도 95 % 순수, 또는 적어도 99 % 순수하다는 것을 의미한다.

[0057] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 링킹된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 일 타입의 벡터는 부가적인 DNA 세그먼트들이 내부로 라이게이팅될 (ligate) 수 있는 선형 또는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드 (plasmid)"이다. 또 다른 타입의 벡터는 부가적인 DNA 세그먼트들은 바이러스 유전체 내로 라이게이팅될 수 있는 바이러스 벡터이다. 특정한 벡터들 (예를 들어, 박테리아 복제 기점

(origin of replication) 을 갖는 박테리아 벡터들 및 에피솜 포유 동물 벡터들) 은 이들이 도입되는 숙주 세포 내에서 자율적 복제가 가능하다. 다른 벡터들 (예를 들어, 비에피솜 포유 동물 벡터들) 은 숙주 세포 내로 도입 시 숙주 세포의 유전체 내로 통합되고, 이에 따라 숙주 유전체와 함께 복제된다. 더욱이, 특정한 벡터들은 이들이 작동 가능하게 링킹된 유전자들의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터들은 본 명세서에서 "발현 벡터들"로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법들에서 유용한 발현 벡터들은 종종 플라스미드들의 형태이다. 본 명세서에서, 플라스미드가 벡터의 가장 일반적으로 사용되는 형태이기 때문에, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 그러나, 본 개시는 등가의 기능들을 제공하는, 이러한 다른 형태들의 발현 벡터들, 예컨대 바이러스 벡터들 (예를 들어, 복제 결함이 있는 레트로바이러스들, 아데노바이러스들 및 아데노-연관된 바이러스들) 을 포함하도록 의도된다. 부가적으로, 일부 바이러스 벡터들은 특이적으로 또는 비특이적으로 특정한 세포들 타입을 표적할 수 있다. 복제-불능 (replication-incompetent) 바이러스 벡터들 또는 복제-결함 바이러스 벡터들은 이들의 표적 세포들을 감염시키고 이들의 바이러스 페이로드를 전달할 수 있지만, 이어서 세포 용해 및 사멸을 야기하는 통상적인 용해 경로를 계속하지 못하는 바이러스 벡터들을 지칭한다.

[0058] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "오피오이드" 및 "합성 오피오이드"는 펜타닐 (fentanyl), 펜타닐 유사체, 카펜타닐 (carfentanil), 및 카펜타닐 유사체를 지칭한다.

[0059] "펜타닐 유사체"는 펜타닐의 유사체를 지칭한다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 표준 인 비트로 (in vitro) 또는 인 비보 (in vivo) 뮤-오피오이드 (mu-opioid) 수용체 바인딩 분석 (예를 들어, Lipinski 등, Molecules, 24(4):740 (2019)) 에 기초하여, 펜타닐보다 더 큰 뮤-오피오이드 수용체 바인딩을 나타내거나 펜타닐보다 약 0 내지 50 % 더 적은 양, 펜타닐보다 약 0 내지 25 % 더 적은 양, 또는 펜타닐보다 약 0 내지 10 % 더 적은 양의 뮤-오피오이드 수용체 바인딩을 나타내는 화합물이다. 예시적인펜타닐 유사체들은 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 부틸펜타닐, 부티르펜타닐, 파라-톨릴펜타닐, 3-메틸펜타닐, α-메틸펜타닐, 레미펜타닐, 메펜타닐, 페나리딘, 오메펜타닐, 미르펜타닐, 등을 포함한다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 부틸펜타닐, 파라-톨릴펜타닐, 3-메틸펜타닐, α-메틸펜타닐, 또는 레미펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 아세틸펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 부틸펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 알펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 레미펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 부티르펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 파라-톨릴펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 3-메틸펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 α-메틸펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 메펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 페나리딘이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 오메펜타닐이다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 미르펜타닐이다.

[0060] "카펜타닐 유사체"는 카펜타닐의 유사체를 지칭한다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 표준 인 비트로 (in vitro) 또는 인 비보 (in vivo) 뮤-오피오이드 수용체 바인딩 분석 (예를 들어, Lipinski 등, Molecules, 24(4):740 (2019)) 에 기초하여, 카펜타닐보다 더 큰 뮤-오피오이드 수용체 바인딩을 나타내거나 카펜타닐보다 약 0 내지 50 % 더 적은 양, 카펜타닐보다 약 0 내지 25 % 더 적은 양, 또는 카펜타닐보다 약 0 내지 10 % 더 적은 양의 뮤-오피오이드 수용체 바인딩을 나타내는 화합물이다. 예시적인 카펜타닐 유사체들은 수펜타닐, 레미펜타닐, 알펜타닐, 로펜타닐, 브리펜타닐, 트레펜타닐, 등을 포함한다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 수펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 레미펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 알펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 로펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 브리펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 트레펜타닐이다.

[0061] 항체들

[0062] (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2; 및 서열 번호 3에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2; 및 서열 번호 6에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열

동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 11에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1, 서열 번호 12에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 13에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 서열 번호 1 내지 서열 번호 14는 Kabat 넘버링 시스템에 기초한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0063] (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 92%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는

CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0064] 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 11에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 12에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 13에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 11에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 12에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 13에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0065] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L1; 서열 번호 2에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L2; 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같고

하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L3을 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR H1; 서열 번호 5에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR H2; 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는 CDR H3을 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR1; 서열 번호 8에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR2; 서열 번호 9에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR3; 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR4를 포함하는, 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 11에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR1; 서열 번호 12에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR2; 서열 번호 13에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR3; 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR4를 포함하는, 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 10 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 9 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 8 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 7 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 6 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 4 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 3 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 또는 2 개의 보존적으로 변형된 변이체로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 2 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 3 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 4 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0066] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시

된 바와 같은 CDR L3을 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 11에 제시된 바와 같은 HFR1; 서열 번호 12에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 13에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0067] (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2; 및 서열 번호 3에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2; 및 서열 번호 6에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 17에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1, 서열 번호 18에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 19에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 서열 번호 1 내지 서열 번호 3, 서열 번호 6 내지 서열 번호 10, 서열 번호 14 내지 서열 번호 16, 및 서열 번호 17 내지 서열 번호 19는 Chothia 넘버링 시스템에 기초한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 바인딩 친화도는 예 3에 제시된 분석에 의해 결정된다. 실시 예들에서, 항

체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0068] (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는: (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0069] 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체

는 서열 번호 17에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 18에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 19에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 17에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 18에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 19에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0070] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L1; 서열 번호 2에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L2; 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR L3을 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR H1; 서열 번호 16에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 CDR H2; 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는 CDR H3을 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR1; 서열 번호 8에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR2; 서열 번호 9에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR3; 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 LFR4를 포함하는, 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 17에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR1; 서열 번호 18에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR2; 서열 번호 19에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR3; 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는 HFR4를 포함하는, 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 4 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체 내지 약 3 개의 보존적으로 변형된 변이체들로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 또는 2 개의 보존적으로 변형된 변이체로부터 독립적으로 선택된다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 1 개의 보존적으로 변형된 변이체이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 2 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 3 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 4 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 실시 예들에서, 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들은 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들이다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의

경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 바인딩 친화도는 예 3에 제시된 분석에 의해 결정된다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0071] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 16에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 17에 제시된 바와 같은 HFR1; 서열 번호 18에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 19에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0072] (i) 서열 xSxGxDxTxLxPxKxRxSxGxYx를 갖는 CDR L1, 서열 xKxDxTxExRxPxSx를 갖는 CDR L2, 및 xQxSxAxDxSxSxFxTxYxPxSx를 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 xSxRxNxWxWxSx 또는 xGxGxFxIxSxSxRxNx를 갖는 CDR H1, 서열 xExVxYxHxTxGxIxTxNxYxNxPxSxLxKxSx 또는 xYxHxTxGxIx를 갖는 CDR H2, 및 서열 xExVxVxGxPxTxTxGxYxFxDxLx를 갖는 CDR H3을 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공되고; 여기서 "x"는 아미노산이거나 부재이다. 실시 예들에서, 항체는 서열 xSxYxExLxTxQxPxPxSxVxSxVxSxPxGxQxTxAxRxIxTxCx를 갖는 LFR1, 서열 xWxYxQxQxKxPxDxQxAxPxLxLxVxIxNx를 갖는 LFR2, 서열 xGxIxPxExRxFxSxGxSxKxSxGxTxTxVxTxLxTxIxSxGxVxQxAxExDxExAxDxYxYxCx를 갖는 LFR3, 및 서열 xFxGxGxGxTxKxLxTxVxLx를 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함하고; 여기서 "x"는 아미노산이거나 부재이다. 실시 예들에서, 항체는 서열 xQxVxQxLxQxExSxGxPxGxLxVxKxPxSxGxTxLxSxLxTxCxTxVxSxGxGxFxIxSx 또는 xQxVxQxLxQxExSxGxPxGxLxVxKxPxSxGxTxLxSxLxTxCxTxVxSx를 갖는 HFR1; 서열 xWxVxRxQxPxPxGxKxGxLxExWxIxGx 또는 xWxWxSxWxVxRxQxPxPxGxKxGxLxExWxIxGxExVx를 갖는 HFR2, 서열 xRxVxTxIxSxVxDxKxSxKxNxQxFxSxLxKxLxSxSxVxTxAxAxDxTxAxVxYxYxCxAxRx 또는 xTxNxYxNxPxSxLxKxSxRxVxTxIxSxVxDxKxSxKxNxQxFxSxLxKxLxSxSxVxTxAxAxDxTxAxVxYxYxCxAxRx를 갖는 HFR3, 및 서열 xWxGxRxGxTxLxVxTxIxSxSx를 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함하고; 여기서 "x"는 아미노산이거나 부재이다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜

타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 바인딩 친화도는 예 3에 제시된 분석에 의해 결정된다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0073] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1; (ii) 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2; 및 (iii) 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3, 서열 xQSAxFTYPx를 갖는 CDR L3; 또는 서열 xQSADSSFTYPSx를 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (iv) 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 15에 제시된 바와 같은 CDR H1, 또는 서열 GGFISSRNW를 갖는 CDR H1; (v) 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 서열 번호 16에 제시된 바와 같은 CDR H2, 서열 xWxExIxNx를 갖는 CDR H2, 또는 서열 xWxExITNx를 갖는 CDR H2; 및 (vi) 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3, 서열 xExVxGYFx를 갖는 CDR H3, 또는 서열 xExVGPxTGYFx를 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다 -여기서 x는 독립적으로 부재이거나 1 내지 8 개의 아미노산임-. 실시 예들에서, CDR L3은 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 xQSAxFTYPx를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 서열 xQSADSSFTYPSx를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 번호 4에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 GGFISSRNW를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 번호 15에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 번호 5에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 번호 16에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 xWxExIxNx를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 xWxExITNx를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 번호 6에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 xExVxGYFx를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 ExVGPxTGYFx를 갖는다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 7 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 6 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 5 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 4 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 3 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 내지 2 개의 아미노산들이다. 실시 예들에서, x는 독립적으로 부재하거나 1 개의 아미노산이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0074] (i) 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1; (ii) 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2; 및 (iii) 서열 번호 3에 제시된 바와 같은 CDR L3, 서열 QSADSSFTYP를 갖는 CDR L3; 서열 QSA를 갖는 CDR L3; 서열 QSAD를 갖는 CDR L3; 서열 QSADS를 갖는 CDR L3; 서열 QSADSS를 갖는 CDR L3; 서열 FTYP를 갖는 CDR L3; 서열 SFTYP를 갖는 CDR L3; 서열 SSFTYP를 갖는 CDR L3; 또는 서열 DSSFTYP를 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (iv) 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 15에 제시된 바와 같은 CDR H1, 또는 서열 GGFISSRNW를 갖는 CDR H1; (v) 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 서열 번호 16에 제시된 바와 같은 CDR H2, 서열 WIGEVYHTGI를 갖는 CDR H2, 서열 EVYHTGI를 갖는 CDR H2, 서열 WIGEVYHTGITN을 갖는 CDR H2, 서열 WIGEVYHTGIT를 갖는 CDR H2, 서열 EVYHTGITN을 갖는 CDR H2, 서열 YHTGITN을 갖는 CDR H2, 서열 ITN을 갖는 CDR H2; 및 (vi) 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3, 서열 EVV를 갖는 CDR H3, 서열 EVVG를 갖는 CDR H3, 서열 EVVGP를 갖는 CDR H3, 서열 EVVGPT를 갖는 CDR H3, 및 서열 EVVGPTT를 갖는 CDR H3, 서열 EVVGPTTG를 갖는 CDR H3, 서열 EVVGPTTGY를 갖는 CDR H3, 서열 VGP를 갖는 CDR H3, 서열 GYF를 갖는 CDR H3, 서열 TGYF를 갖는 CDR H3, 서열 TTGYF를 갖는 CDR H3, 서열 PTTGYF를 갖는 CDR H3, 서열 GPTTGYF를 갖는 CDR H3, 서열 VGPTTGYF를 갖는 CDR H3, 또는 서열 EVVGPTTGYF를 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체가 본 명세서에 제공된다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 QSADSSFTYP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 QSA를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 QSAD를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 QSADS를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 QSADSS를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 FTYP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 SFTYP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3

은 아미노산 서열 SSFTYP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 아미노산 서열 DSSFTYP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR L3은 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 번호 4에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 번호 15에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 GGFISSRNW를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 WIGEVYHTGI를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 EVYHTGI를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 WIGEVYHTGITN을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 WIGEVYHTGIT를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 EVYHTGITN을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 YHTGITN을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H1은 서열 ITN을 갖는다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 번호 5에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H2는 서열 번호 16에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVV를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVG를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGPT를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGPTT를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGPTTG를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGPTTGY를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 VGP를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 GYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 TGYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 TTGYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 PTTGYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 GPTTGYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 VGPTTGYF를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 EVVGPTTGY를 갖는다. 실시 예들에서, CDR H3은 서열 번호 6에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 12에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 18에 제시된 바와 같은 HFR2, 또는 서열 WIGE를 갖는 HFR2를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서 HFR2는 서열 번호 12에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서 HFR2는 서열 번호 18에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서 HFR2는 서열 WIGE를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 13에 제시된 바와 같은 HFR3, 서열 번호 19에 제시된 바와 같은 HFR3, 서열 ITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR을 갖는 HFR3, 또는 서열 ITN을 갖는 HFR3을 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다. 실시 예들에서 HFR3은 서열 번호 13에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서 HFR3은 서열 번호 19에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서 HFR3은 서열 ITN을 갖는다. 실시 예들에서 HFR3은 서열 ITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR을 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0075] 본 개시는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 이상인 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 25 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 20 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 15 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 10 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 항체는 서열 번호 22의 경사슬 서열 및 서열 번호 25의 중사슬 서열을 갖는 항체의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도보다 0 % 내지 5 % 더 낮은 펜타닐에 대한 바인딩 친화도를 갖는다. 실시 예들에서, 바인딩 친화도는 예 2에 제시된 분석에 의해 결정된다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0076] 실시 예들에서, 본 개시는 적어도 10^{-7} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 적어도 10^{-8} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 적어도 10^{-9} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서,

본 개시는 적어도 10^{-10} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 적어도 10^{-11} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-11} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-11} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-11} M의 펜타닐에 대한 바인딩 친화도 (KD) 를 갖는 항체를 제공한다. 실시 예들에서, 바인딩 친화도는 예 2에 제시된 분석에 의해 결정된다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0077] 실시 예들에서, 본 명세서에 기술된 항체들은 경사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20이고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20이고 1 내지 20 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20이고 1 내지 15 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20이고 1 내지 10 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20이고 1 내지 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20을 포함한다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 20에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0078] 실시 예들에서, 본 명세서에 기술된 항체들은 중사슬 가변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역

은 서열 번호 23에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23이고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23이고 1 내지 20 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23이고 1 내지 15 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23이고 1 내지 10 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23이고 1 내지 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23을 포함한다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 23에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0079] 실시 예들에서, 본 명세서에 기술된 항체들은 경사슬 불변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21이고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21이고 1 내지 20 개의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21이고 1 내지 21 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21이고 1 내지 10 개의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21이고 1 내지 5 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21을 포함한다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0080] 실시 예들에서, 본 명세서에 기술된 항체들은 중사슬 불변 영역을 포함한다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 85 %의 서열 동일

성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 24이고 하나 이상의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 24이고 1 내지 20 개의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 24이고 1 내지 15 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 24이고 1 내지 10 개의 보존적으로 변형된 변이체들을 갖는다. 실시 예들에서, 경사슬 불변 영역은 서열 번호 24이고 1 내지 5 개의 보존적으로 변형된 변이체를 갖는다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 보존적으로 변형된 변이체는 보존적 치환, 아미노산의 소실, 아미노산의 첨가, 또는 이들의 2 개 이상의 조합을 포함한다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 보존적 치환이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 소실이다. 실시 예들에서, 보존적으로 변형된 변이는 아미노산의 첨가이다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24를 포함한다. 실시 예들에서, 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24에 제시된 바와 같다. 실시 예들에서, 항체는 IgG 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 IgG1 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 Fab' 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 $F(ab)'_2$ 단편이다. 실시 예들에서, 항체는 scFv이다. 실시 예들에서, 항체는 인간화 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 키메라 항체이다. 실시 예들에서, 항체는 단일 클론 항체이다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산이 본 명세서에 제공된다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0081] 복합체들

[0082] 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 오피오이드를 포함하는 복합체들이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 개시의 항체들은 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 또는 카펜타닐 유사체에 바인딩하여, 항체와 오피오이드의 복합체를 형성한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 합성 오피오이드를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 또는 카펜타닐 유사체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 펜타닐을 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 카펜타닐을 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 펜타닐 유사체를 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 (항체의 양태들 및 실시 예들을 포함함) 및 카펜타닐 유사체를 제공한다. 양태들에서, 펜타닐 유사체는 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 부틸펜타닐, 부티르펜타닐, 파라-톨릴펜타닐, 3-메틸펜타닐, α-메틸펜타닐, 레미펜타닐, 메펜타닐, 페나리딘, 오메펜타닐, 또는 미르펜타닐이다. 양태들에서, 카펜타닐 유사체는 수펜타닐, 레미펜타닐, 알펜타닐, 로펜타닐, 브리펜타닐, 트레펜타닐이다.

[0083] 핵산들

[0084] 이의 실시 예들 및 양태들을 포함하여, 본 명세서에 제공된 항체를 인코딩하는 단리된 핵산들이 본 명세서에 제공된다. 예를 들어, 핵산은 적어도 하나의 CDR, 에피토프의 바인딩에 수반된 특이적 잔기들, 또는 바인딩 프레임워크 잔기들을 인코딩할 수도 있다.

[0085] 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 75 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26을 포함한다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 26에 제시된 바와 같다. 모든 실시

예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0086] 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 75 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27을 포함한다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 27에 제시된 바와 같다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0087] 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 75 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 80 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 92 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 94 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 96 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 대해 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28을 포함한다. 실시 예들에서, 핵산은 서열 번호 28에 제시된 바와 같다. 모든 실시 예들을 포함하여, 본 명세서에 기술된 항체를 인코딩할 수 있는 핵산을 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0088] 치료 방법들

[0089] 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 과다 복용을 치료하는 방법들을 제공한다. 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 및 제약 상 허용 가능한 (pharmaceutically acceptable) 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 과다 복용을 치료하는 방법들을 제공한다. 오피오이드 과다 복용을 치료하는 방법들은 대안적으로 오피오이드 과다 복용을 역전시키는 방법들로 지칭될 수 있고, 이에 따라 본 명세서에 기술된 항체들은 오피오이드 과다 복용을 경험하는 환자에게 투여된다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 카펜타닐 유사체, 또는 이들의 2 개 이상의 조합이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 또는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 또는 카펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 유사체이다.

[0090] 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 과다 복용을 예방하는 방법들을 제공한다. 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 과다 복용을 방지하는 방법들을 제공한다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 카펜타닐 유사체, 또는 이들의 2 개 이상의 조합이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 또는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 또는 카펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 유사체이다.

[0091] 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 사용 장애를 치료하는 방법들을 제공한다. 양태들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 사용 장애를 치료하는 방법들을 제공한다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 카펜타닐 유사체, 또는 이들의 2 개 이상의 조합이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 또는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 또는 카펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 유사체이다.

[0092] 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체의 유효량을 환자에게 투여함으로써 오피오이드-유도된 호흡 억제를 치료하는 방법들을 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써 오피오이드-유도된 호흡 억제를 치료하는 방법들을 제공한다. 방법들은 대안적으로 오피오이드에 의해 유발된 호흡 억제를 감소시키는 방법들로 지칭될 수도 있다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 카펜타닐 유사체, 또는 이들의 2 개 이상의 조합이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 또는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 또는 카펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 유사체이다.

[0093] 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체의 유효량을 환자에게 투여함으로써 오피오이드-유도된 호흡 억제를 예방하는 방법들을 제공한다. 실시 예들에서, 본 개시는 본 명세서에 기술된 항체 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써 오피오이드-유도된 호흡 억제 방법들을 제공한다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 카펜타닐 유사체, 또는 이들의 2 개 이상의 조합이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 또는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐이다. 양태들에서, 오피오이드는 펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 또는 카펜타닐 유사체이다. 양태들에서, 오피오이드는 카펜타닐 유사체이다.

[0094] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는"은 피험자에게 경구 투여, 좌약으로서의 투여, 국소 접촉, 정맥내 투여, 비경구 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 병변 내 투여, 척수강 내 투여, 비강 내 투여 또는 피하 투여를 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들어, 협측, 설하, 구개, 치은, 비강, 질, 직장, 또는 경피)을 포함하는 임의의 경로에 의한 것이다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 동맥 내 투여, 피내 투여, 피하 투여, 복강 내 투여, 심실 내 투여, 및 두개 내 투여를 포함한다. 다른 전달 모드들은 이로 제한되는 것은 아니지만, 리포솜 제제들의 사용, 정맥 내 주입, 경피 패치들, 등을 포함한다. 실시 예들에서, 투여는 언급된 활성제 이외의 임의의 활성제의 투여를 포함하지 않는다.

[0095] 용어 "치료하는 (treating)", 또는 "치료 (treatment)"는 경감; 차도 (remission); 증상들을 감소시키거나 부상, 병리 또는 질환을 환자가 더 견딜 만하게 함; 퇴화 (degeneration) 또는 쇠퇴 (decline) 의 속도를 늦춤; 퇴화의 최종 지점을 덜 쇠약하게 (debilitating) 함; 환자의 육체적 또는 정신적 웰빙을 개선함과 같은 임의의 객관적 또는 주관적인 파라미터를 포함하여, 질병, 병리 또는 질환의 치료 또는 개선 (amelioration) 의 임의의 성공 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경 정신과 검사들, 및/또는 정신 감정의 결과들을 포함하는, 객관적 파라미터 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형들은 병리, 질환, 또는 질병의 예방을 포함할 수도 있다. 실시 예들에서, 치료는 예방이다. 실시 예들에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0096] 본 명세서에 사용된 바와 같은 (그리고 당업계에서 잘 이해된) "치료하는" 또는 "치료"는 또한 임상 결과들을 포함하여, 피험자의 질환에서 유리하거나 목표된 결과들을 획득하기 위한 임의의 접근법을 광범위하게 포함한다. 유익한 또는 목표된 임상 결과들은 부분적 또는 전체적 여부 및 검출 가능 또는 검출 불가능 여부에 관계 없이, 하나 이상의 증상들 또는 질환들의 완화 또는 개선, 질병 정도의 감소, 질병의 상태 안정화 (즉, 악화되지 않음), 질병의 전파 또는 확산 방지, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 완화, 질병의 재발 감소, 및 차도를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 즉, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "치료"는 질병의 임의의 치료 (cure), 개선, 또는 예방을 포함한다. 치료는 질병 발생을 방지할 수도 있고; 질병의 확산을 억제할 수도 있고; 질병의 증상을 완화하고, 질병의 근본 원인을 완전히 또는 부분적으로 제거하고, 질병의 지속 기간을 단축하고, 또는 이들을 조합을 할 수도 있다.

[0097] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 예방적 치료를 포함한다. 치료 방법들은 피험자에게 활성제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 투여 단계는 단일 투여로 구성될 수도 있고 또는 일련의 투여들을 포함할 수도 있다. 치료 기간의 길이는 질환의 심각성, 환자의 나이, 활성제의 농도, 치료에 사용된 조성물들의 활성, 또는 이들의 조합과 같은 다양한 인자들에 종속한다. 치료 또는 예방을 위해 사용된 작용제 (agent) 의 유효 용량은 특정한 치료 또는 예방 섭생 동안 증가하거나 감소될 수도 있다는 것이 또한 인식될 것이다. 용량의 변화들은 당업계에 공지된 표준 진단 분석들에 의해 발생하고 명백해질 수도 있다. 일부 예들에서, 만성 투여가 필요할 수도 있다. 예를 들어, 조성물들은 환자를 치료하기에 충분한 양으로 그리고 충분한 기간 동안 피험자에게 투여된다. 실시 예들에서, 치료 (treating) 또는 치료 (treatment) 는 예방적 치료가 아

니다.

[0098] 용어 "예방하다"는 환자의 질병 증상들의 발생의 감소를 지칭한다. 상기 나타낸 바와 같이, 예방은 치료 없이 발생할 가능성이 있는 것보다 더 적은 증상들이 관찰되도록 완전하거나 (검출 가능한 증상들 없음) 부분적일 수도 있다.

[0099] "환자" 또는 "치료를 필요로 하는 피험자"는 본 명세서에 제공된 바와 같은 제약 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 앓고 있거나 앓기 쉬운 살아 있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예들은 인간들, 다른 포유류들, 소들 (bovines), 랫트들 (rats), 마우스들 (mice), 개들, 원숭이들, 염소, 양들, 소들 (cows), 사슴들, 및 다른 비포유류 동물들을 포함한다. 일부 실시 예들에서, 환자는 인간이다.

[0100] (또한 본 명세서에서 DSM5로 지칭된) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 5th Edition, American Psychiatric Association, 2013을 참조하면, 이의 개시의 전체가 본 명세서에 참조로서 인용되고, "오피오이드 사용 장애"는 합법적인 의료 목적 없이 사용되는 오피오이드 물질들의 강박적이고 장기간의 자가 투여를 반영하는 징후들 및 증상들 또는 오피오이드 치료를 필요로 하는 또 다른 의학적 질환이 존재한다면, 이들은 그 의학적 질환에 필요한 양을 크게 초과하는 용량으로 사용되는 것으로 특성화된다. 양태들에서, 오피오이드 사용 장애는 중등도 (moderate) 오피오이드 사용 장애이다. "중등도 오피오이드 사용 장애"는 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트 (ICD-9-CM 코드 304.00 또는 ICD-10-CM 코드 F11.20) 를 참조하여 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트에 나타난 4 또는 5 개의 증상들을 갖는 것으로 규정된다. 양태들에서, 오피오이드 사용 장애는 중증 오피오이드 사용 장애이다. "중증 오피오이드 사용 장애"는 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트 (ICD-9-CM 코드 304.00 또는 ICD-10-CM 코드 F11.20) 를 참조하여 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트에 나타난 6 개 이상의 증상들을 갖는 것으로 규정된다. 양태들에서, 오피오이드 사용 장애는 중등도 내지 중증 오피오이드 사용 장애이다. 중등도 내지 중증 오피오이드 사용 장애는 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트에 나타난 4 개 이상의 증상들의 존재를 지칭한다. 양태들에서, 오피오이드 사용 장애는 경증 오피오이드 사용 장애이다. "경증 오피오이드 사용 장애"는 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트 (ICD-9-CM 코드 304.00 또는 ICD-10-CM 코드 F11.20) 를 참조하여 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트에 나타난 2 또는 3 개의 증상들을 갖는 것으로 규정된다. 양태들에서, 오피오이드 사용 장애는 경증 내지 중등도의 오피오이드 사용 장애이다. 경증 내지 중등도 오피오이드 사용 장애는 DSM5 오피오이드 사용 장애 체크리스트에 나타난 2 내지 5 개의 증상들의 존재를 지칭한다. 양태들에서, "오피오이드 사용 장애 치료"는 (i) 오피오이드 금단 증상들 감소, (ii) 오피오이드 금단 증상들 제거, (iii) 오피오이드 갈망 감소, (iv) 오피오이드 갈망 제거, (v) 불법 오피오이드 사용 감소 (vi) 불법 오피오이드 사용 제거, 및 (vii) 오피오이드 금단 유도 중 하나 이상을 아우른다 (encompass). 용어 "오피오이드 사용 장애"는 용어 "오피오이드 중독" 또는 "오피오이드 의존"과 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0101] 조성물들

[0102] 본 명세서에 기술된 항체들 (항체의 실시 예들 및 양태들을 포함함) 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물들이 본 명세서에 제공된다.

[0103] "제약 상 허용 가능한 부형제" 및 "제약 상 허용 가능한 담체"는 피험자에게 활성제의 투여 및 피험자에 의한 흡수를 보조하는 물질을 지칭하고 그리고 환자에게 상당한 유해한 독성 효과를 유발하지 않고 본 개시의 조성물들에 포함될 수 있다. 제약 상 허용 가능한 부형제들의 비제한적인 예들은 물, NaCl, 보통 식염수 용액들, 젖산 링거들, 보통 수크로스, 보통 글루코스, 바인더들 (binders), 충전제들, 붕해제들, 윤활제들, 코팅제들, 감미료들, 향료들, 염 용액들 (예컨대 링거 용액), 알코올들, 오일들, 젤라틴들, 탄수화물들, 예컨대 락토오스, 아밀로오스 또는 전분, 지방산 에스테르들, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제들 등을 포함한다. 이러한 조성물들은 살균될 수 있고 그리고, 목표된다면, 본 개시의 항체들과 유해하게 반응하지 않는 윤활제들, 방부제들, 안정화제들, 습윤제들, 유화제들, 삼투압에 영향을 주는 염들, 완충제들, 착색제, 및/또는 방향족 물질들 등과 같은 보조제들과 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 제약 부형제들이 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0104] 항체들의 용액들은 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면 활성제와 적절히 혼합된 물에서 조제될 수 있다. 분산액들은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜들, 및 이들의 혼합물들 및 오일로 조제될 수 있다. 통상적인 저장 조건 및 사용 조건 하에서, 이들 조성물들은 미생물들의 성장을 방지하기 위해 방부제를 함유할 수 있다.

[0105] 예를 들어, 수용액의 비경구 투여를 위해, 용액은 적절하게 완충되어야 하고 액체 희석제는 먼저 충분한 식염수 또는 글루코스와 등장성 (isotonic) 이 되게 한다. 수성 용액, 특히 멸균 수성 매질은 특히 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여 및 복강 내 투여에 적합하다. 예를 들어, 일 용량은 1 ㎖의 등장성 NaCl 용액에 용해될 수 있고 1000 ㎖의 피하주입 수액 (hypodermoclysis fluid) 에 첨가되거나 제안된 주입 부위에 주사될 수 있다.

[0106] 멸균 주사용 용액들은 적합한 용매에 필요한 양의 항체들을 혼입시키고 이어서 여과 멸균함으로써 (filtered sterilization) 조제될 수 있다. 일반적으로, 분산액들은 염기성 분산 매질을 함유하는 멸균 비히클 (vehicle) 내로 항체를 통합함으로써 조제된다. 활성 성분 및 임의의 부가적인 목표된 성분들의 분말을 산출하는, 진공-건조 기법 및 동결-건조 기법은 멸균 주사용 용액들의 재구성을 위해 멸균 분말들을 조제하도록 사용될 수 있다. 직접 주사를 위한 더 많은, 또는 매우 농축된 용액들의 조성이 또한 고려된다. 디메틸 설폭사이드와 같은 용매들은 매우 신속한 침투를 위해 사용될 수 있고, 고농도의 활성제들을 작은 면적으로 전달한다.

[0107] 제약 조성물들은 비강 내 또는 흡입 가능한 용액들 또는 스프레이들, 에어로졸들 또는 흡입제들을 통해 전달될 수 있다. 비강 용액들은 점적약 (drops) 또는 스프레이로 비강에 투여되도록 설계된 수용액들일 수 있다. 비강 용액들은 많은 면들에서 비강 분비물들과 유사하도록 조제될 수 있다. 따라서, 수성 비강 용액들은 보통 등장성이고 5.5 내지 6.5의 pH를 유지하도록 약간 완충된다. 이에 더하여, 안과용 조성물들에 사용된 것과 유사한 항균성 방부제들 (antimicrobial preservatives) 및 필요한 경우 적절한 약물 안정화제들이 제제에 포함될 수도 있다. 다양한 상업적인 비강 조성물들이 공지된다.

[0108] 경구 제제들은 예를 들어, 제약 등급들의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 마그네슘 카보네이트 등과 같은 부형제들을 포함할 수 있다. 이들 조성물들은 용액들, 현탁액들, 정제들, 환약들, 캡슐들, 지속 방출 제제들 또는 분말들의 형태를 취한다. 양태들에서, 경구 제약 조성물들은 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이고, 또는 이들은 경질 또는 연질 껍질 젤라틴 캡슐에 인클로징될 (enclose) 수도 있고, 또는 정제들로 압축될 수도 있고, 또는 이들은 식품에 직접적으로 혼입될 수도 있다. 경구 치료 투여를 위해, 항체들은 부형제들과 혼입될 수도 있고, 섭취 가능한 정제들, 버컬정들 (buccal tablets), 트로키들, 캡슐들, 엘릭시르제들, 현탁액들, 시럽들, 웨이퍼들, 등의 형태로 사용될 수도 있다. 조성물들의 백분율은 물론 가변될 수도 있고 편리하게 단위의 중량의 약 1 내지 약 75 %일 수도 있다. 이러한 조성물들에서 항체들의 양은 적합한 용량이 획득될 수 있도록 한다.

[0109] 항체들의 제제들은 앰플들 및 바이알들과 같은, 단위-용량 또는 다중-용량 시일링된 컨테이너들에 제공될 수 있다. 따라서, 조성물은 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 형태에서, 조성물은 적절한 양들의 항체들을 함유하는 단위 용량들로 세분된다. 따라서, 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0110] 용량들

[0111] 제약 조성물들은 활성 성분 (즉, 항체) 이 치료적으로 유효한 양, 즉 의도된 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 함유되는 조성물들을 포함한다. 특정한 적용 예에 대해 효과적인 실제 양은 특히, 의료 분야의 개업의에 의해 판단되는 바와 같이, 치료될 질환에 종속될 것이다.

[0112] "유효량"은 화합물의 부재와 비교하여 언급된 목적을 달성하기 위해 (예를 들어, 항체가 투여되는 효과를 달성하고, 질병을 치료하거나, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상들을 감소시키기 위해) 충분한 양이다. "유효량"의 일 예는 또한 "치료적 유효량"으로 지칭될 수 있는, 질병의 증상들 또는 증상의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하기 위해 충분한 양이다. 증상 또는 증상들의 "감소" (및 이 문구의 문법적 등가물들) 는 증상(들)의 심각성 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 항체의 "예방적 유효량 (prophylactically effective amount)"은 피험자에게 투여될 때, 예를 들어, 질병, 병리 또는 질환의 개시 (또는 재발) 를 예방 또는 지연, 또는 질병, 병리, 또는 질환, 또는 이들 증상들의 개시 (또는 재발) 가능성을 감소시키는 의도된 예방 효과를 가질 항체의 양이다. 완전한 예방 효과는 일 용량의 투여에 의해 반드시 발생하는 것은 아니고, 일련의 용량들의 투여 후에만 발생할 수도 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1 회 이상의 투여들로 투여될 수도 있다. 정확한 양들은 치료의 목적에 따를 것이고, 공지의 기법들을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다 (예를 들어, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참조).

[0113] 본 명세서에 기술된 임의의 항체에 대해, 치료적 유효량은 처음에 세포 배양 분석들로부터 결정될 수 있다. 표

적 농도들은 본 명세서에 기술된 방법들을 사용하여 측정되거나 당업계에 공지된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 방법들을 달성할 수 있는 항체의 농도들일 것이다. 당업계에 잘 공지된 바와 같이, 인간들에서 사용하기 위한 치료적 유효량들은 또한 동물 모델들로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간들에 대한 용량은 동물들에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 인간에서 용량은 상기 기술된 바와 같이 유효성을 모니터링하고 상향 또는 하향으로 용량을 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기술된 방법들 및 다른 방법들에 기초하여 인간들에서 최대 효능을 달성하도록 용량을 조정하는 것은 통상적으로 숙련된 기술자의 능력들 내에 있다.

[0114] 항체의 용량 및 빈도 (단일 또는 복수의 용량들) 는 환자의 요건들에 따라 가변할 수도 있다. 환자에게 투여된 용량은 시간이 흐름에 따라 환자에 유익한 치료 반응에 영향을 주기에 충분해야 한다. 용량의 사이즈는 또한 유해한 부작용들의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정한 상황에 대한 적절한 용량의 결정은 당업계의 기술 내에 있다. 일반적으로, 치료는 항체의 최적의 용량 미만인, 더 적은 용량들로 개시된다. 그 후, 용량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분들로 증가된다. 투약량들 및 투약 간격들은 치료될 특정한 임상 지표에 효과적인 항체의 레벨들을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개인의 질병 상태의 심각성에 비례하는 치료 섭생을 제공할 것이다. 실시 예들에서, 항체는 약 0.001 ㎍ 내지 약 10,000 ㎍의 양으로 투여된다.

[0115] 본 명세서에 제공된 교시들을 활용하여, 실질적인 독성을 유발하지 않지만 특정한 환자에 의해 입증된 임상 증상들을 치료하는 데 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 섭생이 계획될 수 있다. 이 계획은 화합물 효능, 상대적인 생체 이용률 (bioavailability), 환자 체중, 부작용들의 존재 및 심각성과 같은 인자들을 고려함으로써 단일 클론 항체들의 신중한 선택을 수반해야 한다.

[0116] 실시 예 1 내지 실시 예 31:

[0117] 실시 예 1. 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 15에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 16에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는, 중사슬 가변 영역을 포함한다.

[0118] 실시 예 2. (i) 상기 경사슬 가변 영역은 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중사슬 가변 영역은 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3을 포함하는, 항체.

[0119] 실시 예 3. 실시 예 1 또는 실시 예 2에 있어서,

[0120] 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다.

[0121] 실시 예 4. 실시 예 3에 있어서,

[0122] 경사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3, 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함한다.

[0123] 실시 예 5. 실시 예 1 내지 실시 예 4 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0124] 항체는 서열 번호 17에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 18에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 19에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다.

[0125] 실시 예 6. 실시 예 5에 있어서,

[0126] 중사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 17에 제시된 바와 같은 HFR1; 서열 번호 18에 제시된 바와 같은 HFR2, 서

열 번호 19에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함한다.

[0127] 실시 예 7. 항체는 (i) 서열 번호 1에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L1, 서열 번호 2에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L2, 및 서열 번호 3에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경사슬 가변 영역; 및 (ii) 서열 번호 4에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H1, 서열 번호 5에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H2, 및 서열 번호 6에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함한다.

[0128] 실시 예 8. 실시 예 7에 있어서,

[0129] (i) 경사슬 가변 영역은 서열 번호 1에 제시된 바와 같은 CDR L1, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L2, 및 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 CDR L3을 포함하고; 그리고 (ii) 중사슬 가변 영역은 서열 번호 4에 제시된 바와 같은 CDR H1, 서열 번호 5에 제시된 바와 같은 CDR H2, 및 서열 번호 6에 제시된 바와 같은 CDR H3을 포함한다.

[0130] 실시 예 9. 실시 예 7 또는 실시 예 8에 있어서,

[0131] 항체는 서열 번호 7에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR1, 서열 번호 8에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR2, 서열 번호 9에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR3, 및 서열 번호 10에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LFR4를 포함하는 경사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다.

[0132] 실시 예 10. 실시 예 9에 있어서,

[0133] 경사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 LFR1, 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 LFR2, 서열 번호 9에 제시된 바와 같은 LFR3, 및 서열 번호 10에 제시된 바와 같은 LFR4를 포함한다.

[0134] 실시 예 11. 실시 예 7 내지 실시 예 10 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0135] 항체는 서열 번호 11에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR1; 서열 번호 12에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR2, 서열 번호 13에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR3, 및 서열 번호 14에 대해 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HFR4를 포함하는 중사슬 프레임워크 영역을 더 포함한다.

[0136] 실시 예 12. 실시 예 11에 있어서,

[0137] 중사슬 프레임워크 영역은 서열 번호 11에 제시된 바와 같은 HFR1, 서열 번호 12에 제시된 바와 같은 HFR2, 서열 번호 13에 제시된 바와 같은 HFR3, 및 서열 번호 14에 제시된 바와 같은 HFR4를 포함한다.

[0138] 실시 예 13. 항체는 서열 번호 20에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 경사슬 가변 영역 및 서열 번호 23에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 중사슬 가변 영역을 포함한다.

[0139] 실시 예 14. 실시 예 13에 있어서,

[0140] 경사슬 가변 영역은 서열 번호 20을 포함하고 그리고 중사슬 가변 영역은 서열 번호 23을 포함한다.

[0141] 실시 예 15. 실시 예 1 내지 실시 예 14 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0142] 항체는 서열 번호 21과 적어도 85 % 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경사슬 불변 영역을 더 포함한다.

[0143] 실시 예 16. 실시 예 15의 항체에 있어서,

[0144] 경사슬 불변 영역은 서열 번호 21을 포함한다.

[0145] 실시 예 17. 실시 예 1 내지 실시 예 16 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0146] 항체는 서열 번호 24와 적어도 85 % 동일성을 갖는 중사슬 불변 영역을 더 포함한다.

[0147] 실시 예 18. 실시 예 17의 항체에 있어서,

[0148] 중사슬 불변 영역은 서열 번호 24를 포함한다.

[0149] 실시 예 19. 실시 예 1 내지 실시 예 18 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0150] 항체는 IgG 항체이다.

[0151] 실시 예 20. 실시 예 19에 있어서,

[0152] IgG 항체는 IgG1 항체이다.

[0153] 실시 예 21. 실시 예 1 내지 실시 예 20 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0154] 항체는 Fab' 단편 또는 $F(ab)'_2$ 단편이다.

[0155] 실시 예 22. 실시 예 1 내지 실시 예 19 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0156] 항체는 단일 사슬 가변 단편이다.

[0157] 실시 예 23. 실시 예 1 내지 실시 예 22 중 어느 한 실시 예에 있어서,

[0158] 항체는 인간화 단일 클론 항체이다.

[0159] 실시 예 24. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체 및 제약 상 허용 가능한 부형제를 포함하는, 제약 조성물.

[0160] 실시 예 25. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체 또는 실시 예 24에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 과다 복용을 치료 또는 예방하는 방법.

[0161] 실시 예 26. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체 또는 실시 예 24에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드 사용 장애를 치료하는 방법.

[0162] 실시 예 27. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체 또는 실시 예 24에 기재된 제약 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 오피오이드-유도된 호흡 억제를 치료 또는 예방하는 방법.

[0163] 실시 예 28. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체를 인코딩하는, 단리된 핵산.

[0164] 실시 예 29. 서열 번호 26, 서열 번호 27, 또는 서열 번호 28에 대해 적어도 85 %의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 갖는 단리된 핵산.

[0165] 실시 예 30. 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는, 벡터.

[0166] 실시 예 31. (i) 실시 예 1 내지 실시 예 23 중 어느 한 실시 예에 기재된 항체; 및 (ii) 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카펜타닐, 또는 카펜타닐 유사체를 포함하는, 복합체.

[0167] 예들

[0168] 본 명세서에 기술된 항-오피오이드 mAb들은 펜타닐, 카펜타닐, 및 관련된 유사체들에 대해 높은 바인딩 친화도를 갖고, 따라서 이들은 합성 오피오이드들의 유해한 효과들을 효과적으로 완화시킬 수 있다. mAb들은 오피오이드 과다 복용의 즉각적인 치료를 위해 또는 오피오이드들에 대한 후속 노출들로부터 보호하기 위해 환자들에게 주입될 수 있다. 후자의 경우, 환자들은 고용량 펜타닐의 급성 치사 효과들뿐만 아니라 저용량 펜타닐의 중독 효과들로부터 보호를 받을 것이다. 따라서, 항-오피오이드 mAb는 합성 오피오이드들에 대한 해독제뿐만 아니라 오피오이드 사용 장애에 대한 치료법으로서 사용될 수 있다.

[0169] 펜타닐 및 다른 합성 오피오이드들의 높은 효능도뿐만 아니라 이들의 긴 작용 지속 기간은 날록손 (naloxone)과 같은 현재의 오피오이드 과다 복용 치료들을 덜 효과적이게 한다. 항-오피오이드 mAb들은 표적 오피오이드들에 대한 pM (picomolar) 친화도를 갖고, 따라서 뇌의 작용 부위들에 대한 약물 액세스를 방지하기 위해 말초 혈액에서 약물을 격리할 수 있기 때문에 오피오이드 중독을 방지하는 데 매우 효과적이다. 더욱이, mAb들은 신체 내의 어떠한 내인성 표적들에도 바인딩하지 않고, 이들에게 매우 유리한 안전 프로파일을 부여한다. IgG 인간 항체들은 일반적으로 1 개월의 작용 지속 기간을 나타내고; 따라서, 항-오피오이드 mAb들은 현재의 약리학적 치료법들을 훨씬 초과하는 연장된 기간 동안 오피오이드 중독으로부터 환자들을 보호할 수 있다.

[0170] **예 1**

[0171] 본 명세서에 기술된 항체들은 카펜타닐 접합체 백신으로 랫트들을 면역화하고, 카펜타닐 및 펜타닐 비오틴 프로브들의 조합을 사용하여 B-세포들을 선택/시퀀싱하고, 그리고 인간 항체 서열들을 포함하는 파지 디스플레이 라이브러리들을 사용하여 항체들을 리엔지니어링함으로써 (reengineer) 만들어진다. 방법들은 예를 들어, WO 2017/127390, WO 2020/018596, 및 Smith 등, "Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication," J. Am. Chem. Soc., 141(26):10489-10503 (2019) 에 기술된다.

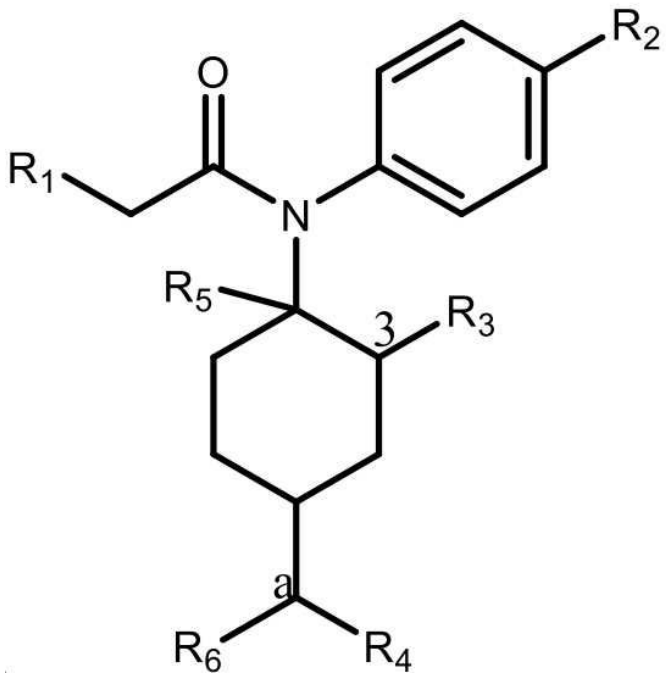
[0172] **예 2**

[0173] 선택된 mAb들 및 펜타닐 및 이의 유도체들에 대한 바인딩 동역학은 Series S CM5 센서 칩이 장착된 Biacore 8K 기기 (GE Healthcare Life Sciences) 를 사용하여 SPR에 의해 결정되었다. 선택된 mAb들은 다음과 같이 Amine Coupling Kit를 사용하여 센서 칩 표면 상의 개별 채널들에 고정되었다. 채널 각각의 플로우 셀 2 표면은 10 ㎕/min의 플로우 레이트로 0.1 M NHS와 0.4 M EDC의 1:1 혼합물을 사용하여 7 분 동안 활성화되었고; 한편, 채널 각각의 플로우 셀 1은 활성화되지 않았다. 10 mM 아세트산 나트륨 (pH 5.5) 에 재현탁된 선택된 mAb들을 활성화된 Fc2 위에 120 초 동안 10 ㎕/min으로 채널 각각에 개별적으로 주사하였다. 모든 플로우 셀 표면들은 10 ㎕/min의 플로우 레이트로 1.0 M 에탄올아민-HCl (pH 8.5) 의 7 분 주사로 차단되었다. 모든 분석들은 흐르는 (running) 완충액으로서 1X PBS-P+ 완충 (28-9950-84, GE Healthcare Life Sciences) 을 사용하여, 25 ℃ 및 37 ℃에서 30 ㎕/min의 플로우 레이트로 수행되었다. 바인딩 동역학을 결정하기 위해, 미리 정의된 단일-사이클 동역학 방법 (SCK, Biacore 8K 제어 소프트웨어 ver. 1.1.1.7442) 이 다음과 같이 4 개의 분석물들 농도와 사용되었다. 1) 4 개의 시작 사이클들 (사이클 각각은 모두 30 ㎕/min의 플로우 레이트로, 300 초의 흐르는 완충액 주사 및 600 초의 해리를 포함하고, 칩 표면은 30 초 동안 Gly-HCl (pH 1.5) 로 재생됨) 이 SCK 분석 전에 수행되었다. 2) SCK 분석을 위해, 펜타닐 및 카펜타닐 또는 관련 유사체들은 1.25, 5, 20 및 80 nM의 흐르는 완충액에서 조제되었다. 화합물 희석물들은 120 초 동안 연속적으로 주사되고 이어서 흐르는 완충액에서 10800 초의 해리가 이어진다. 3) 센서 칩 표면은 SCK 분석의 다음 사이클 전에 30 초의 Gly-HCl (pH 1.5) 용액 주사로 재생되었다. 블랭크 (blank) 흐르는 완충액 주사는 또한 SCK 분석을 위해 정확히 동일한 조건들을 사용하여 화합물 실행 각각 전에 수행되었다.

[0174] 모든 데이터는 결과 파일에서 Biacore 제어 소프트웨어에 의해 수집되었다. 이어서 결과 파일에 저장된 실행 데이터 세트들은 사전 정의된 단편/LWM 단일-사이클 동역학 방법을 사용하여 Biacore 8K 평가 소프트웨어 (ver. 1.1.1.7442) 에 의해 분석되었다. SCK 분석 데이터 세트 각각은 기준 Fc1로부터의 신호 및 블랭크 흐르는 완충액 주사로 이중 참조되었고 1:1 바인딩 모델을 사용하여 피팅되었다 (fit). 표 1은 펜타닐, 카펜타닐, 및 관련된 유사체들의 구조들을 도시한다. 표 2 내지 표 4는 유리 펜타닐 화합물들에 대한 고정된 mAb들의 직접 바인딩 동역학을 도시한다.

표 1

[0175]



[0176]

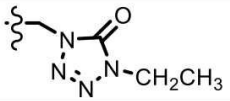
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
펜타닐 합텐	$(CH_2)_2COOH$	H	H	H	H	벤질
카펜타닐 합텐	$(CH_2)_2COOH$	H	H	H	$COOCH_3$	벤질
펜타닐	$-CH_3$	H	H	H	H	벤질
카펜타닐 (Carfent)	$-CH_3$	H	H	H	$COOCH_3$	벤질
3-메틸펜타닐 (3-Methyl-Fen)	$-CH_3$	H	$-CH_3$	H	H	벤질
α-메틸펜타닐 (α-Methyl-Fen)	$-CH_3$	H	H	$-CH_3$	H	벤질
아세틸펜타닐 (Acetyl-Fen)	H	H	H	H	H	벤질
부틸펜타닐 (ButylFen)	$-(CH_2)_2CH_3$	H	H	H	H	벤질
톨릴펜타닐 (TolylFen)	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H	벤질
알펜타닐	H	H	H	H	CH_2OCH_3	
레미펜타닐	H	H	H	H	CH_2OOCH_3	CH_2OOCH_3

표 2

항체들의 K_D 값들의 일대일 (head-to-head) 비교.

오피오이드	JBZ-3 배치 (batch) 1	JBZ-3 배치 2	JBZ-2 배치 1	JBZ-2 배치 2	JBZ-1 배치 1	JBZ-1 배치 2	P2B5	P2C1
3-Methyl-Fen	5.11E-09	2.68E-09	4.52E-09	1.42E-08	1.19E-09	1.31E-10	1.04E-08	1.42E-08
Acetyl-Fen	1.88E-10	1.63E-10	3.02E-10	2.53E-10	8.43E-11	4.78E-11	1.97E-11	4.32E-10
α-Methyl-Fen	5.94E-10	7.59E-11	4.13E-09	7.29E-10	1.64E-10	1.32E-10	5.11E-10	1.33E-09
ButylFen	8.56E-11	9.06E-11	1.45E-10	1.39E-10	3.58E-11	1.62E-11	8E-12	3.21E-10
Carfent	6.93E-11	8.26E-11	1.27E-10	1.61E-10	3.77E-11	3.07E-11	4.66E-11	1.84E-10
펜타닐	2.08E-10	1.85E-10	2.81E-10	2.68E-10	7.62E-11	4.66E-11	1.11E-10	4.67E-10
TolylFen	7.1E-10	8.6E-11	3.62E-11	4.75E-10	4.64E-11	2.91E-11	4.51E-10	5.41E-09

[0177]

표 3

37 ℃에서 K_D의 배수 변화.

오피오이드	JBZ-3 배치 1	JBZ-3 배치 2	JBZ-2 배치 1	JBZ-2 배치 2	JBZ-1 배치 1	JBZ-1 배치 2	P2B5	P2C1
3-Methyl-Fen	3.82	4.63	5.82	43.38	2.71	14.73	1.04	38.24
Acetyl-Fen	3.04	1.62	1.81	3.58	2.82	3.35	6.04	1.92
α-Methyl-Fen	4.7	52.96	0.6	3.66	9.51	3.08	4.44	0.36
Carfent	6.02	12.35	7.06	5.84	3.95	14.2	0.78	9.67
펜타닐	5.19	4.17	9.93	4.81	4.2	9.53	0.37	7.6
Tolylfen	1.03	2.74	9.59	1.89	2.84	2.92	4.75	0.38

[0178]

표 4

항체들에 대한 SPR 에 의한 Carfentanil IC50 곡선들.

	항체들 및 대응하는 SPR 반응 단위들 (RU)					
카펜타닐 (nM)	JBZ-4	JBZ-5	JBZ-6	JBZ-1	JBZ-2	JBZ-3
62.50	3.06	8.88	8.60	8.28	8.59	7.88
31.25	7.61	9.22	9.12	8.34	8.88	8.21
15.63	9.35	9.87	10.05	8.97	9.53	10.12
7.81	12.19	9.98	12.97	10.53	11.47	11.48
3.91	14.42	13.00	15.08	14.54	16.78	21.15
1.95	66.34	52.65	33.93	148.78	103.84	122.80
0.98	108.55	115.55	78.62	185.35	124.95	133.86
0.49	149.64	153.97	121.46	211.47	144.16	148.65
0.24	154.11	155.37	125.16	212.39	146.72	149.33
0.12	154.40	156.52	125.99	213.16	148.42	149.44
0.06	157.93	157.79	126.92	212.98	147.95	151.27
0.01	154.03	158.12	126.49	212.76	148.09	149.61
IC50 (nM)	1.503	1.397	1.146	2.275	2.313	2.568

[0179]

[0180] 펜타닐 및 관련 유사체들에 대한 JBZ-4의 직접 바인딩 동역학은 센서 칩 표면에 대한 아미드 커플링에 의해 항체가 고정되고 그리고 화합물의 다양한 희석들 (40, 20, 10, 5, 2.5 nM) 이 센서를 가로 질러 흐르는 표면 플라스몬 공명 (surface plasmon resonance; SPR) 단일 사이클 동역학에 의해 철저히 특성화되었다. 결합 레이트 (k_{on}) 및 해리 레이트 (k_{off}) 는 화합물 각각에 대해 결정된 친화도 상수들 (K_d) 에 도달하도록 데이터에 1:1 바인딩 모델을 피팅함으로써 결정된다 (표 5). 펜타닐에 대한 JBZ-4의 직접 바인딩 동역학의 예시적인 센서그램 (sensorgram) 이 도 8a에 그리고 카펜타닐에 대한 JBZ-4의 직접 바인딩 동역학의 예시적인 센서그램이 도 8b에 도시된다. 펜타닐 유사체에 대한 친화도들은 통상적으로 pM (picomolar) 범위였다.

표 5

JBZ-4 의 오피오이드 바인딩 동역학.

[0181]

화합물	k_{on} (M^{-1} s^{-1})	k_{off} (s^{-1})	K_d (M)
카펜타닐	3.39E+06	2.43E-04	7.18E-11
Fentanyl	9.46E+06	2.07E-03	2.19E-10
3-메틸펜타닐	1.41E+07	9.72E-02	6.92E-09
아세틸펜타닐	1.10E+07	2.13E-03	1.94E-10
α-메틸펜타닐	6.50E+06	4.79E-03	7.37E-10
부티릴펜타닐	1.47E+07	2.10E-03	1.43E-10
p-톨릴펜타닐	1.00E+07	1.73E-03	1.73E-10

[0182] 바인딩 선택도는 또한 펜타닐-BSA 접합체가 센서 표면에 고정되고 다양한 화합물들과 혼합된 JBZ-4 항체가 칩 표면 위로 흐르는 경쟁 SPR 분석에 의해 결정된다. 표 6에 나타낸 바와 같이, 16 nM의 펜타닐 또는 카펜타닐은 센서 리간드 바인딩을 완전히 억제하는 한편, 1000 배보다 더 큰 농도들의 비펜타닐 (non-fentanyl) 분자들은 매우 적은 화합물 바인딩을 발생시킨다. 바인딩 선택도는 통상적으로 분자 각각에 대해 10^4-배보다 더 크지만, 비펜타닐 분자들에 대한 매우 불충분한 항체 바인딩때문에 정확한 값이 결정될 수 없다.

표 6

JBZ-4 의 오피오이드 바인딩 선택도.

[0183]

화합물	농도	복제 1	복제 2	복제 3	평균 반응 (RU)	화합물 바인딩 (%)	배수-선택도
날록손	30 μM	83.33	69.07	67.73	73.38	4.7	$>10^5$
날트렉손 (naltrexone)	30 μM	71.11	66.89	52.76	63.59	17.4	$>10^4$
부프레노르핀	21 μM	65.91	62.88	60.49	63.09	18.0	$>10^4$
노르부프레노르핀	24 μM	64.04	53.15	57.97	58.39	24.1	$>10^4$
옥시코돈	20 μM	60.09	59.65	54.98	58.24	24.3	$>10^4$
하이드로코돈	20 μM	60.4	57.84	54.87	57.70	25.0	$>10^4$
알펜타닐	20 μM	60.08	57.15	54.95	57.39	25.4	$>10^4$
레미펜타닐	2 μM	38.67	38.67	38.82	38.72	49.7	$>10^3$
6-아세틸모르핀	2 μM	64.52	61.08	59.22	61.61	20.0	$>10^4$
Fentanyl	15.6 nM	4.25	3.25	3.58	3.69	95.2	2-3
카펜타닐	15.6 nM	0.46	-7.93	-3.16	-3.54	104.6	1
화합물 제어 없음	0	81.4	75.18	74.33	76.97	0	N/A

[0184] **예 3**

[0185] 붉은 털 원숭이 (rhesus monkey) 항통각 수용 (antinociception) 실험들은 이전에 기술된 바와 같이 수행되었다: Tenney 등, Neuropharmacology. 2019;158:107730. 원숭이들에게 0.1 내지 0.18 mg/kg의 용량으로 IV 펜타닐을 투여하고 8 mg/kg의 JBZ-1 또는 비교의 mAb의 IV 주사가 이어진다. 항통각 수용에 대한 항체의 효과들은 펜타닐 주사 후 처음 100 분 동안 그리고 또한 2, 7 및 14 일 추적되었다 (follow). 원숭이들로부터 수집된 혈액 샘플들은 표준 곡선들을 생성하기 위해 대응하는 항체들을 사용하여 펜타닐-BSA 포획 항원에 대해 ELISA에 의해 분석되었다. 꼬리 움츠림 항통각 수용에 대한 효과들이 관찰되고 도 1a에서 도시된다. 도 1b에 도시된 바와 같이, 누적 용량 펜타닐 ED_{50}들은 mAb 주입 후 3 개의 시점들에서 동일한 원숭이들에서 결정되었다. 혈액 샘플들은 원숭이들로부터 취해졌고 도 1c에 도시된 명시된 시점들에서 항체 농도들을 결정하기 위해 ELISA에 의해 분석되었다.

[0186] **예 4**

[0187] 암컷 스위스 웹스터 (Swiss Webster) 마우스들 (그룹 당 n = 4) 은 IV 0.1 mg/kg 펜타닐 시트레이트 꼬리 펜타닐 꼬리 정맥 주사 48 시간 전에 꼬리 정맥 주사 30 mg/kg mAb를 통해 정맥 내로 투여되었다. 펜타닐-후 (post-fentanyl) 지시된 시점들에서 혈액 샘플들을 뽑고 다음과 같이 준비되었다: 동결된 마우스 혈액 샘플들이 얼음 상에서 해동되었고 60 ㎕ 혈액이 MeOH 내 8 ㎕의 50 ng/㎖ 펜타닐-d5와 함께 새로운 튜브 내로 피펫팅되었다. 와동 (vortexing) 후, 120 ㎕의 50 mM K2003 용액 및 420 ㎕의 7:3 헥산/에틸 아세테이트를 첨가하였다. 샘플들은 15 초 동안 와동되고 3000 rpm에서 5 분 동안 원심 분리되었다. 상단 용매 층들은 새로운 튜브들로 피펫팅되고 1 시간 동안 Genevac에 의해 증발되었다. 생성된 잔류물들을 68 ㎕ MeOH에 용해시키고 LC/MS/MS 기기에서 분석하였다. 기준들은 5000 ng/㎖ 내지 1.6 ng/㎖ 농도 범위의 펜타닐로 스파이킹된 (spike) 혈액을 추출함으로써 동일한 방식으로 조제되었다. 검출 한계는 약 1.6 ng/㎖로 결정되었다. 마우스들에서 혈중 펜타닐 레벨들의 시간 경과 실험의 결과들은 도 2a에 도시된다. 도 2b는 패널 도 2a 데이터로부터 유도된 곡선 아래 펜타닐 면적 값들을 도시한다. 15 분 및 3 시간에 JBZ-1, JBZ-2, 및 P2B5로 치료된 마우스들에서 펜타닐 혈중 레벨들은 도 2c에 도시된다.

[0188] **예 5**

[0189] SCID 마우스들 (그룹 당 n = 5 내지 8) 을 25 mg/kg JBZ-1 용량의 IV 주사 후 24 시간 동안 주로 척수상 (supraspinal) (핫 플레이트) 거동 테스트 및 척수 (꼬리 치기 (tail flick)) 거동 테스트에서 누적된 약물 반응에 대해 테스트되었다. 핫 플레이트 테스트에서, 마우스는 55 ℃ 표면 상의 아크릴 실린더 (직경 14 cm X 22 cm) 내에서 관찰되었다. 다음의 통각 수용 반응들: 뒷발의 핥기, 뒷발의 흔들림 (shaking)/움츠림 또는 뛰기 중 하나를 수행하기 위한 지연 시간 (latency) 은 조직 손상을 방지하기 위해 35 초 컷오프 (cutoff) 로 타이밍되었다 (timed). 꼬리 담금 테스트는 조직 손상을 방지하기 위해 10 초의 컷오프로, 가열된 광선 빔 (45 % 활성 강도) 으로부터 꼬리 움츠림 시간을 측정하도록 IITC Life Science Tail Flick Analgesia Meter를 사용하여 수행되었다. 꼬리 치기는 반사 행동이기 때문에 항상 핫 플레이트가 먼저 수행되었다. 두 항통각 분석들 직후에, 펜타닐 또는 카펜타닐이 복강 내로 주사되었다. 테스트된 펜타닐 용량은 0.2, 0.4, 0.6, 및 0.8 mg/kg이었고, 테스트된 카펜타닐 용량은 전체 용량-반응 곡선을 생성하기 위해 0.01, 0.02, 0.04, 0.06, 및 0.08 mg/kg이었다. 대조군의 경우, 마우스들 (n = 4) 의 추가 세트는 ED_{50}을 더 정확하게 평가하기 위해 더 적은 용량들 (펜타닐에 대해 0.05, 0.1, 0.15, 0.2 mg/kg 및 카펜타닐에 대해 0.005, 0.01, 0.015 및 0.02 mg/kg) 을 수용했다. 모든 동물들에 대한 테스트는 15 분 간격들로 반복되었고, 이어서 완전한 항통각 수용 (컷오프 시간 초과) 이 두 분석들에서 관찰될 때까지 증가된 누적 용량으로 각각 주사하였다. 최대 가능 효과 백분율 (percent maximum possible effect; %MPE) 은 다음 방정식에 의해 시간으로부터 계산된다:

$$MPE = \frac{(\text{테스트} - \text{기준})}{(\text{컷오프} - \text{기준})} \times 10$$

[0190]

[0191] 생성된 %MPE 대 log(용량) 곡선은 GraphPad PRISM 6에서 log(작용제) 대 정규화된 반응 비선형 회귀를 사용하여 피팅되었다. ED_{50} 값들은 평균 ± SEM으로 나타내고, 그리고 항통각 수용 테스트 및 개별 치료 그룹들 각각에 대해 결정되었다. 마우스들에서 카펜타닐의 인 비보 mAb-매개 길항 작용 및 펜타닐-유도된 항통각 수용. 도 3a 및 도 3b는 약물 챌린지 24 시간 전에 mAb 치료가 핫 플레이트 항통각 수용 테스트 및 꼬리 치기 항통각

수용 테스트에서 카펜타닐 용량-효과 곡선들을 우향으로 상당히 시프팅한다는 (shift) 것을 보여준다. 도 3c는 JBZ-1, JBZ-2, 및 P2B5 항체로 치료된 마우스들에서 펜타닐 ED_{50}의 비교를 도시한다. 도 3d는 JBZ-1, JBZ-2, 및 JBZ-3으로 치료될 때 핫 플레이트 항통각 수용 분석에서 최대 가능 효과 컷오프 미만의 마우스들 백분율의 비교이다.

[0192] **예 6**

[0193] JBZ-2 항체, JBZ-3 항체, JBZ-4 항체, 및 P2B5 항체는 펜타닐 항통각 수용 분석에서 평가되었다. mAb들 (45 mg/kg) 은 4 마리의 스위스 웹스터 암컷들에게 IP로 제공되었고, mAb-후 4 시간에 투여된 0.4 mg/kg IP 펜타닐에 의해 항통각 수용이 유도되었다. 측정들은 90 분에 걸쳐 이루어지고 결과들은 도 4a에 도시된다. 펜타닐-후 15 내지 115 분 간격 동안 항통각 수용이 추적되었고 도 4b에서 평균으로 표현된다. 펜타닐 항통각 수용은 mAb-후 2 일에 동일한 마우스들에서 재테스트되었고 결과들은 도 4c에 도시된다.

[0194] 항통각 수용 연구로부터의 동일한 마우스들에게 IP 펜타닐 챌린지 (0.4 mg/kg) 가 투여되었고, 혈액 샘플들은 약물 주사 후 20 분에 채취되었다. 결과들은 도 5a에 도시된다. 샘플들은 염기화되고, 중수소화된 내부 표준 물질과 결합되고, 유기 용매로 추출되고, 그리고 미지의 농도들을 보간하기 위해 표준 곡선을 사용하여 LC-MS/MS에 의해 분석되었다. mAb 투여-후 2 일에 약물 투여 전에 취해진 혈액 샘플들은 ELISA에 의해 분석되었다. 결과들은 도 5b에 도시된다.

[0195] **예 7**

[0196] JBZ-4 및 JBZ-7 주입에 의한 펜타닐-유도된 항통각 수용의 구제가 테스트되었다. 0.2 mg/kg IP 용량의 펜타닐에 이어서, 15 분에 핫 플레이트 항통각 수용 분석 (도 6a) 및 꼬리 치기 (도 6b) 항통각 수용 분석에서 마우스들을 테스트하고 30 mg/kg 정맥 내 항체를 즉시 투여하고, 그 후 테스트가 재개되었다. JBZ-4는 JBZ-7과 비교할 때 우수한 결과들을 나타냈다.

[0197] **예 8**

[0198] 항통각 수용 분석은 오피오이드 진통 (analgesia) 의 신뢰할 수 있는 지표이지만, 호흡 모델들은 오피오이드들의 치명적 효과들에 더 번역적으로 (translationally) 관련된다. 본 개시의 항체들, 예를 들어, JBZ-4는 카펜타닐-유도된 호흡 억제를 차단하고 구제한다. 30 mg/kg JBZ-4로 전처리된 마우스들은 48 시간 후에 30 μg/kg IV 카펜타닐로 챌린지되고 그리고 이들의 호흡은 전신 체적 기록법 (plethysmography) 에 의해 관찰되고 기준에 대해 정규화된 분 체적 (minute volume; MV) 으로 표현된다. 결과들은 도 7a에 도시된다.

[0199] JBZ-4의 효능은 카펜타닐에 의해 유도된 호흡 억제에 이어서 항체의 구제 주입이 이어지는 마우스 모델에서 평가되었다. 실험 프로토콜은 안정한 호흡이 기준 판독 값으로서 역할을 하는 것이 관찰될 때까지 20 분 동안 EMKA 전신 체적 기록 장치에서 제 1 평형 마우스들 (그룹 당 n = 12) 로 구성된다. 시간 = 0 분에서, 카펜타닐 (10 μg/kg, IV) 이 투여되었고 호흡의 급격한 감소가 기준 분 체적 (MV) 의 대략 10 %까지 관찰되었다. 시간 = 15 분에서, JBZ-4 항체 (60 mg/kg, IV) 또는 날록손 (1 mg/kg IV) 이 투여된 후, MV의 즉각적이고 꾸준한 상승이 관찰되어, 20 분에서부터 식염수 대조군 대비 통계적 유의성을 달성하였다. 날록손은 소분자로서의 신속한 분포로 인해 더 빠른 작용 개시를 나타내지만, 항체는 나중의 시점들에서 더 강력한 정도의 역전을 나타낸다 (도 7b).

[0200] **예 9**

[0201] 약 1.8 Å 분해능을 갖는 x-선 결정 구조는 펜타닐과 복합체화된 JBZ-4 항원 바인딩 단편 (Fab) 을 명료하게 한다. 구조는 약물:Fab의 1:1 비 (또는 약물:완전한 IgG의 2:1 비), 및 중사슬와 경사슬 사이에 형성된 Fab 팁에서 항원 바인딩 영역을 나타낸다. 구조는 또한 펜타닐 바인딩 모드를 도시한다: 분자는 파라토프 소수성 포켓 내로 '아래로' 포인팅하는 페네틸 (phenethyl) 꼬리와 배향되고, 프로파노일기 (propanoyl group) 는 용매를 향해 포인팅하는 것으로 보이고 그리고 아닐리드 링 (anilide ring) 은 더 깊은 페네틸 포켓에 인접한 얕은 포켓과 인게이지하는 (engage) 것으로 보인다.

[0202] **예 10**

[0203] PK 연구. 단일 클론 항체 (JBZ-4) 의 비GLP 단일 용량 약동학 연구가 수행되었다. 9 마리의 성체 CD 수컷 랫트들의 그룹들에 단일 클론 항체 JBZ-4 (10 mℓ/kg) 의 단일 정맥 내 (iv) 볼루스 (bolus) 용량을 10, 100, 및 250 mg/kg으로 투여하였다. JBZ-4의 혈청 농도들의 결정을 위한 혈액 샘플들은 16 개의 시점들 (투여-후

(post-dose) 0.083, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 144, 192, 240, 288, 336, 408, 504, 및 672 시간) 에서 3 마리 랫트들/시점으로부터 획득되었다. 혈액 샘플은 혈청으로 처리되었고 ELISA 방법을 사용하여 JBZ-4에 대해 분석되었다. 그룹 평균 혈청 농도-시간 프로파일들은 비구획 분석 (Phoenix WinNonlin, version 8.1, Certara, Princeton, NJ) 을 사용하여 랫트들에서 다음의 PK 파라미터들을 추정하기 위해 사용되었다: 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적으로 규정된 총 약물 노출, 평균 β-상 반감기 ($t_{½\beta}$), C_{max}, 클리어런스 (clearance value; CL), 및 말단상 (terminal phase) 의 겉보기 (apparent) 분포 용적 (volume of distribution; V_z). 치료 그룹 각각에 대해 투여된 공칭 용량이 모델링에 사용되었다.

[0204] 10, 25, 및 250 mg/kg의 단일 iv 볼루스 용량에 따른 랫트들에서 JBZ-4의 PK 프로파일들이 도 9에 도시된다. 랫트들은 짧은 분배 페이즈에 이어 긴 제거 페이즈를 갖는 이중 지수 혈청 농도-시간 프로파일을 나타냈다. 용량 레벨에 비례하여 증가된, 반감기, C_{max}, AUC, 및 분포 용적 (Vz) 이 표 7에 도시된다. 10 mg/kg에서, 반감기는 102 시간이고, C_{max}는 805 ㎍/㎖이고, 분포 용적은 0.0196 L/kg이고, 그리고 클리어런스 값은 0.134 ㎖/hr/kg이다. 100 mg/kg에서, 반감기는 171 시간이고, C_{max}는 4701 ㎍/㎖이고, 분포 용적은 0.0485이고, 그리고 클리어런스 값은 0.197 ㎖/hr/kg이다. 250 mg/kg에서, 반감기는 308 시간이고, C_{max}는 9228 ㎍/㎖이고, 분포 용적은 0.0766 L/kg이고, 그리고 클리어런스 값은 0.173 ㎖/hr/kg이다. 긴 제거 반감기를 갖는 JBZ-4의 2-상 (bi-phasic) 분포는 IgG 단일 클론 항체들의 특징이다.

표 7

JBZ-4 의 단일 정맥 내 볼루스 용량에 따른 랫트들의 PK

[0205]

JBZ-4 선량 (mg/kg)	반감기 (시간)	C_{max} (㎍/㎖)	AUC_{last} (hr*[㎍/㎖])	AUC_{inf} (hr*[㎍/㎖])	V_z (L/kg)	CL (㎖/hr/kg)
10	102	805	73301	74825	0.0196	0.134
100	171	4701	463889	508222	0.0485	0.197
250	308	9228	1132976	1448827	0.07660	0.173

[0206] **예 11**

[0207] 원숭이 체적 기록 연구는 JBZ-4가 부프레노르핀 또는 메토클로신나목스 대신 사용될 것이고, 펜타닐 또는 펜타닐 유사체들은 모르핀 또는 헤로인 대신 사용될 것을 제외하고, Kishioka 등, "Buprenorphine and methoclocinnamox: agonist and antagonist effects on respiratory function in rhesus monkeys", European Journal of Pharmacology, 391:289-297 (2000) 에 기술된 절차들과 유사하게 수행될 것이다. 이 연구는 펜타닐의 호흡 억제제 효과들을 길항하는 JBZ-4의 능력을 평가할 것이다. 간략하게, 원숭이들은 1 mg/kg 내지 40 mg/kg의 JBZ-4의 정맥 내 또는 근육 내 주사로 전처리될 것이다. 테스트 세션들 동안, 0.0001 mg/kg 내지 0.01 mg/kg 펜타닐의 근육 내 누적 용량들이 원숭이들에게 투여될 것이고, 즉시 14 분 동안 공기에 노출되고 이어서 6 분 동안 5 % 이산화탄소에 노출된다. 이 사이클은 3 내지 5 회 수행될 것이다. 이 연구는 JBZ-4를 사용한 치료 시 우향으로 시프팅될 오피오이드 용량 반응 곡선을 생성할 것이다. 옥시코돈과 같은 비펜타닐 오피오이드들로 생성된 용량 반응 곡선들은 JBZ-4 치료에 의해 영향을 받지 않아야 한다.

[0208] 본 명세서에 사용된 섹션 표제들은 조직화 목적들만을 위한 것이고 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 본 출원에 인용된 모든 문서들, 또는 문서들의 일부들은 임의의 목적을 위해 전체가 참조로서 본 명세서에 명시적으로 포함된다.

[0209] 다양한 실시 예들 및 양태들이 본 명세서에 도시되고 기술되지만, 이러한 실시 예들 및 양태들은 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자들에게 자명할 것이다. 이제 당업자들에게 수많은 변형들, 변화들 및 대체들이 일어날 것이다. 본 명세서에 기술된 실시 예들 및 양태들에 대한 다양한 대안들이 사용될 수도 있다.

[0210] 비공식 서열 목록

[0211] 본 명세서에 기술된 서열들에서 CDR들 및 FR들의 포지션은 Kabat 넘버링 시스템에 의해 규정된다.

[0212] 서열 번호 1 = CDR-L1

[0213] SGDTLPKRSGY

[0214] 서열 번호 2 = CDR-L2

[0215] KDTERPS

[0216] 서열 번호 3 = CDR-L3

[0217] QSADSSFTYPS

[0218] 서열 번호 4 = CDR-H1

[0219] SRNWWS

[0220] 서열 번호 5 = CDR-H2

[0221] EVYHTGITNYNPSLKS

[0222] 서열 번호 6 = CDR-H3

[0223] EVVGPTTGYFDL

[0224] 서열 번호 7 = LFR1

[0225] SYELTQPPSVSVSPGQTARITC

[0226] 서열 번호 8 = LFR2

[0227] WYQQKPDQAPLLVIN

[0228] 서열 번호 9 = LFR3

[0229] GIPERFSGSKSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0230] 서열 번호 10 = LFR4

[0231] FGGGTKLTVL

[0232] 서열 번호 11 = HFR1

[0233] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFIS

[0234] 서열 번호 12 = HFR2

[0235] WVRQPPGKGLEWIG

[0236] 서열 번호 13 = HFR3

[0237] RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0238] 서열 번호 14 = HFR4

[0239] WGRGTLVTISS

[0240] 서열 번호 15 = CDR-H1

[0241] GGFISSRN

[0242] 서열 번호 16 = CDR-H2

[0243] YHTGI

[0244] 서열 번호 17 = HFR1

[0245] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVS

[0246] 서열 번호 18 = HFR2

[0247] WWSWVRQPPGKGLEWIGEV

[0248] 서열 번호 19 = HFR3

[0249] TNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0250] 서열 번호 20 = 경사슬 가변 영역.

[0251] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSKSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG TKLTVL

[0252] 서열 번호 21 = 경사슬 불변 영역

[0253] GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS

[0254] 서열 번호 22 = 경사슬 아미노산 서열

[0255] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSKSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG TKLTVLGDSPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLFPPSSEELQANKATLVTLSKLISDFYPGASVTVAWPE

[0256] 서열 번호 23: 중사슬 가변 영역.

[0257] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVG PTTGYFDLWGRGTLVTISS

[0258] 서열 번호 24 = 중사슬 불변 영역

[0259] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0260] 서열 번호 25 = 중사슬 아미노산 서열

[0261] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVG PTTGYFDLWGRGTLVTISSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0262] 서열 번호 26

[0263] JBZ-2 경사슬 핵산 서열

[0264] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCCGGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGG TATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAAGGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCAAGTCTGGCACC ACAGTGACCCTGACAATCAGCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAAGCTTTGGCGGCGGC ACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[0265] 서열 번호 27

[0266] JBZ-2 경사슬 핵산 서열

[0267] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCCGGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGG TATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAAGGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCAAATCTGGCACC ACAGTGACCCTGACAATCAGCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAAGCTTTGGCGGCGGC ACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG

GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[0268] 서열 번호 28

[0269] JBZ-2 중사슬 핵산 서열

[0270] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCTGGACTGGTGAAGCCATCCGGCACCCTGTCTCTGACCTGCACAGTGTCTGGCGGCTTCATCAGCTCCCGGAACTGG
TGGAGCTGGGTGAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGGTGTACCACACCGGCATCACAAACTATAACCCCTCCCTGAAGTCTCGGGTG
ACCATCAGCGTGGACAAGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCCGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGTGGTGGGA
CCTACCACAGGCTACTTTGACCTGTGGGGAAGGGGCACCCTGGTGACAATCTCCTCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA

[0271] 서열 번호 29 커스텀 CDR-L3

[0272] xQSAxFTYPx

[0273] 서열 번호 30 커스텀 CDR-L3

[0274] xQSADSSFTYPSx

[0275] 서열 번호 31 커스텀 CDR-H1

[0276] GGFISSRNW

[0277] 서열 번호 32 커스텀 CDR-H2

[0278] xWxExIxNx

[0279] 서열 번호 33 커스텀 CDR-H2

[0280] xWxExITNx

[0281] 서열 번호 34 커스텀 CDR-H3

[0282] xExVxGYFx

[0283] 서열 번호 35 커스텀 CDR-H3

[0284] xExVGPxTGYFx

[0285] 서열 번호 36 = LFR3 JBZ-2

[0286] GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0287] 서열 번호 37 = 경사슬 가변 영역. JBZ-2

[0288] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVL

[0289] 서열 번호 38 = 경사슬 아미노산 서열. JBZ-2

[0290] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVLGDSPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLFPPSSEELQANKATLTPSKLISDFYPGASVTVAWPEKA

[0291] 서열 번호 39 = LFR3 JBZ-6

[0292] GIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0293] 서열 번호 40 = 경사슬 가변 영역. JBZ-6

[0294] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVL

[0295] 서열 번호 41 = 경사슬 아미노산 서열 JBZ-6

[0296] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECS

[0297] 서열 번호 42 = LFR3 JBZ-5

[0298] GIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0299] 서열 번호 43 = 경사슬 가변 영역. JBZ-5

[0300] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVL

[0301] 서열 번호 44 = 경사슬 아미노산 서열 JBZ-5

[0302] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGG
TKLTVLGDSPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLFPPSSEELQANKATLTTSKTHEQWNKAPGASVTPAWPE

[0303] 서열 번호 45 JBZ-1 경사슬 아미노산 서열:

[0304] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPMFGGG
TKLTVLGDSPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLFPPSSEELQANKATLTTSKTHEQWEKAPASCATQLTS

[0305] 서열 번호 46 JBZ-1 중사슬 아미노산 서열:

[0306] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYIPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVG
PTTGYFDLWGRGTLVTISSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0307] 서열 번호 47 JBZ-2 경사슬 핵산 서열:

[0308] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCCGGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGG
TATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAAGGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCAAATCTGGCACC
ACAGTGACCCTGACAATCAGCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAAGCTTTGGCGGCGGC
ACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT
CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC
AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG
GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

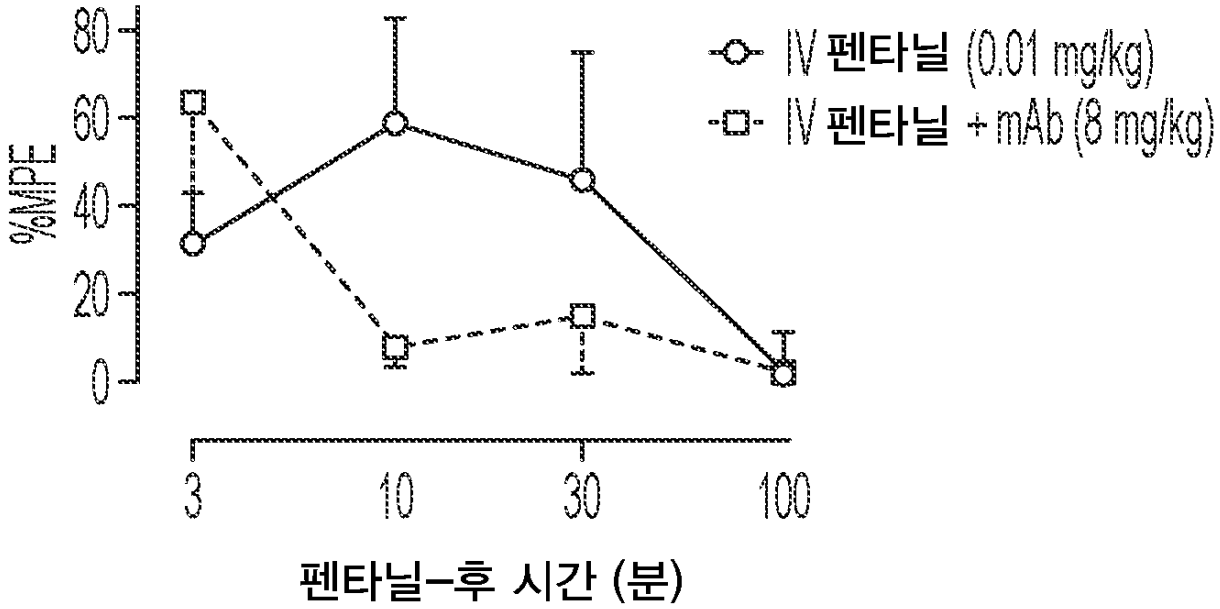
[0309] 서열 번호 48 JBZ-1 중사슬 핵산 서열:

[0310] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCTGGACTGGTGAAGCCATCCGGCACCCTGTCTCTGACCTGCACAGTGTCTGGCGGCTTCATCAGCTCCCGGAACTGG
TGGAGCTGGGTGAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGGTGTACCACACCGGCATCACAAACTATAACCCCTCCCTGAAGTCTCGGGTG
ACCATCAGCGTGGACAAGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCCGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGTGGTGGGA
CCTACCACAGGCTACTTTGACCTGTGGGGAAGGGGCACCCTGGTGACAATCTCCTCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG

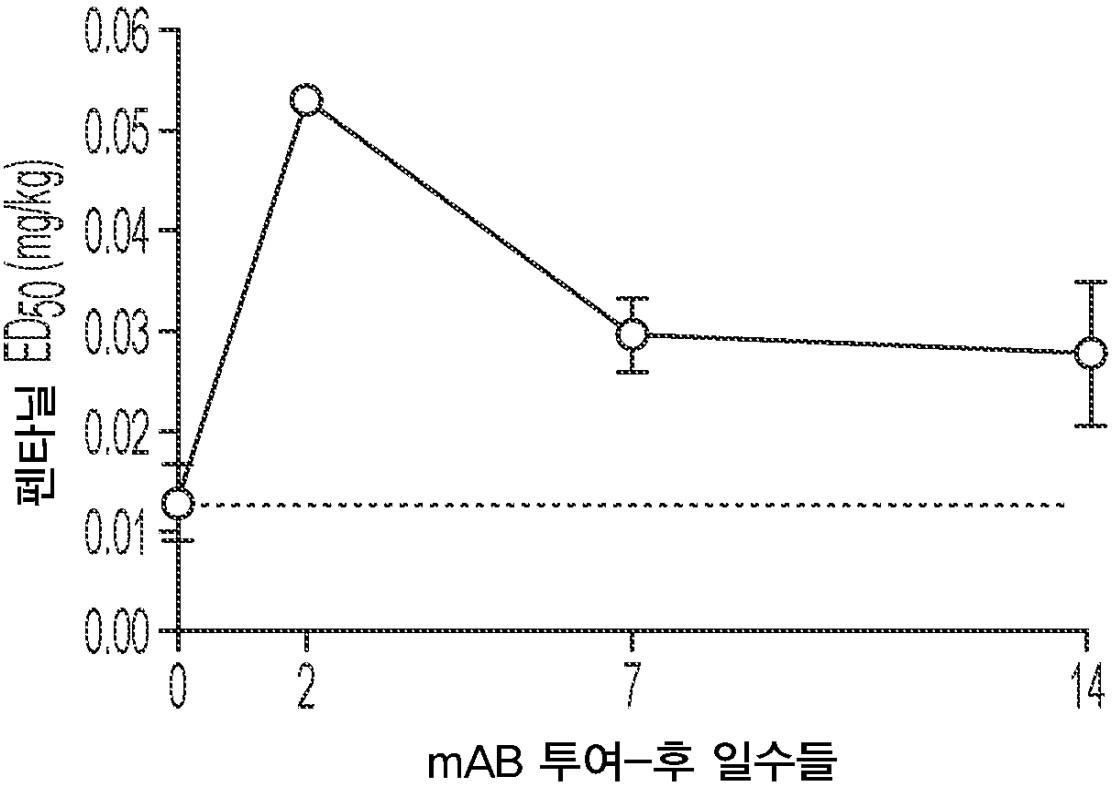
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA

도면

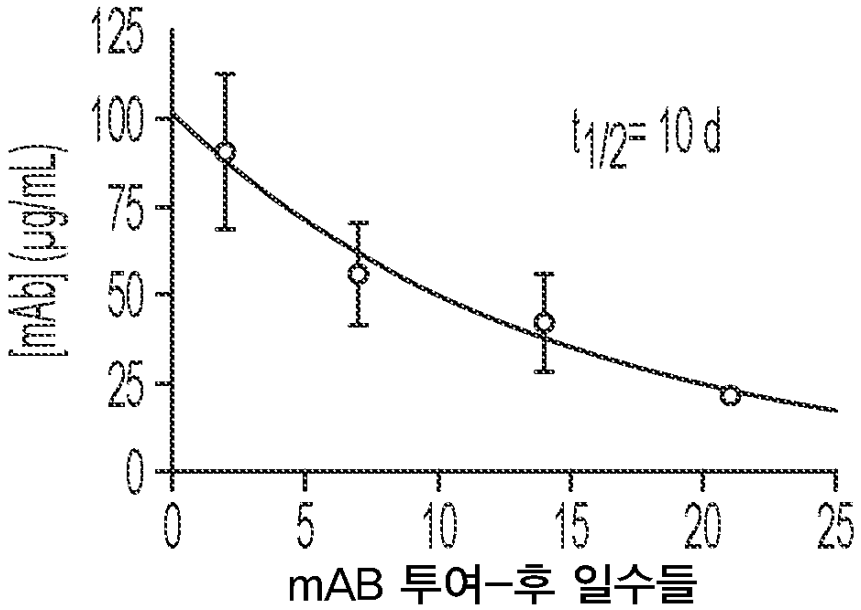
도면1a



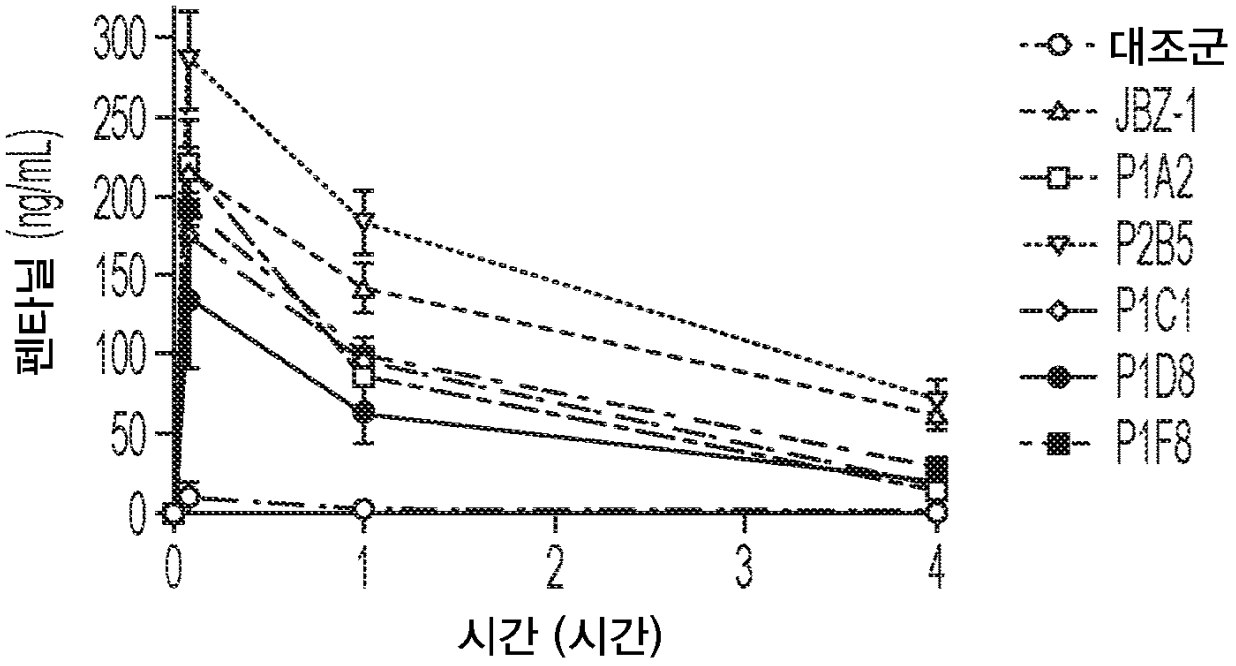
도면1b


펜타닐 ED50 (mg/kg)
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
0
2
7
14
mAB 투여-후 일수들

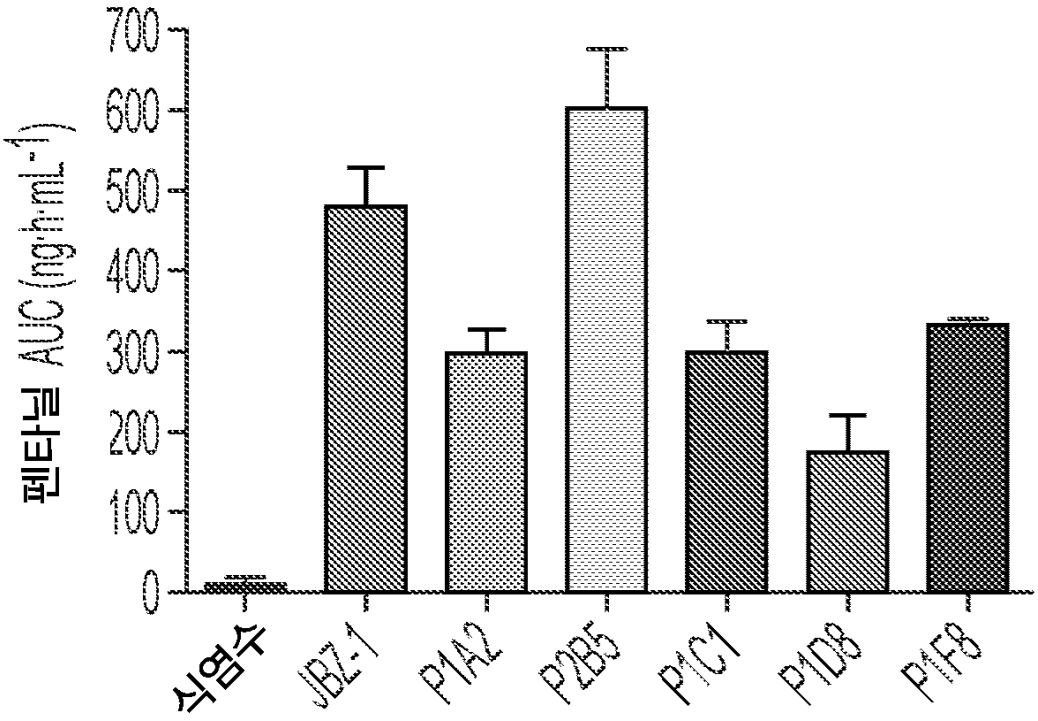
도면1c


[mAb] (μg/mL)
125
100
75
50
25
0
t1/2= 10 d
0
5
10
15
20
25
mAB 투여-후 일수들

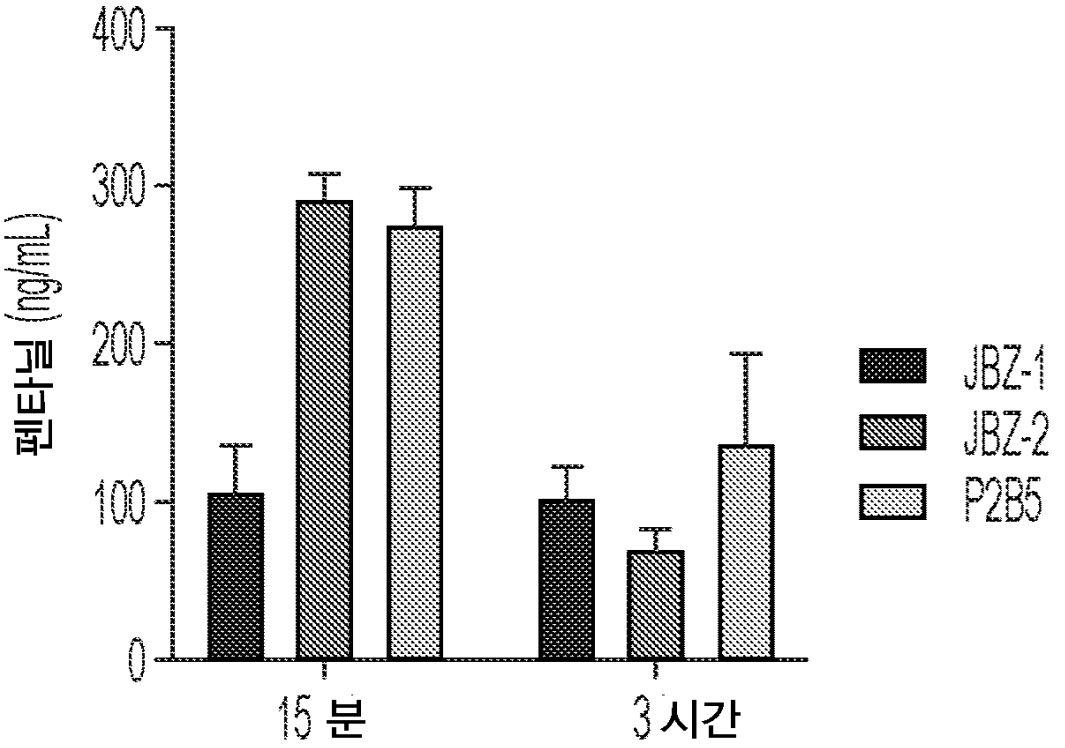
도면2a


펜타닐 (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
0
1
2
3
4
시간 (시간)
대조군
JBZ-1
P1A2
P2B5
P1C1
P1D8
P1F8

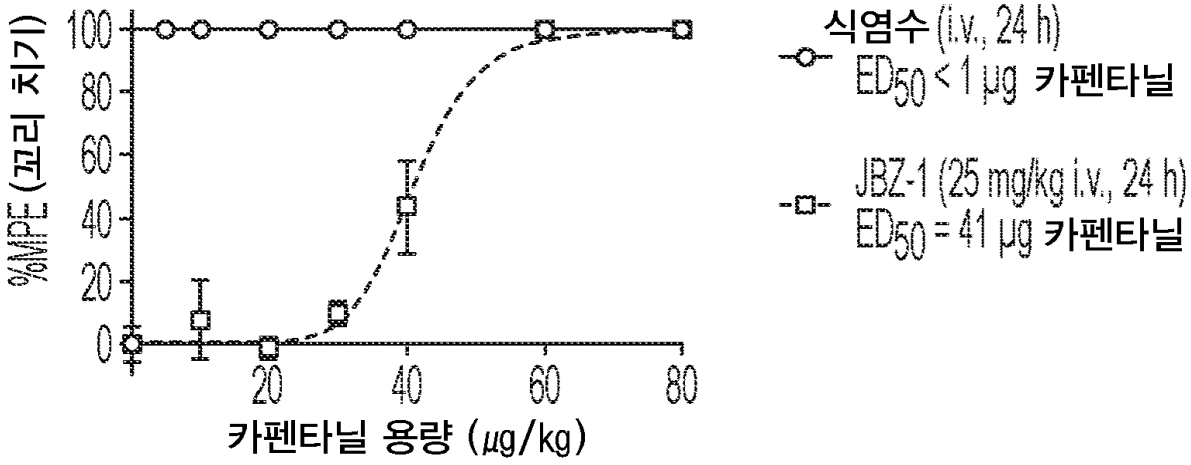
도면2b


펜타닐 AUC (ng·h·mL-1)
700
600
500
400
300
200
100
0
식염수
JBZ-1
P1A2
P2B5
P1C1
P1D8
P1F8

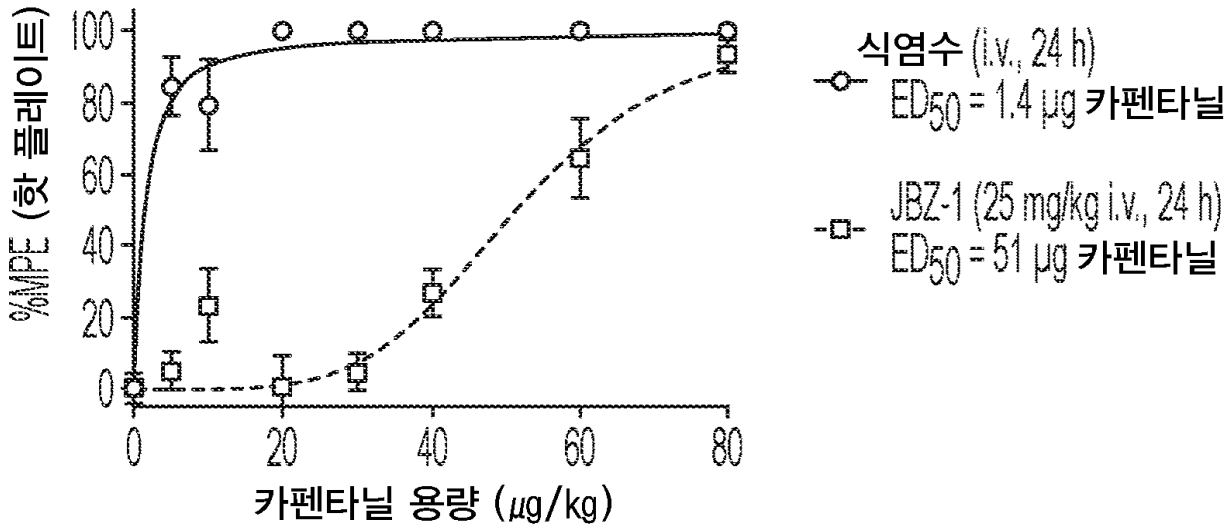
도면2c


400
300
200
100
0
펜타닐 (ng/mL)
15 분
3 시간
JBZ-1
JBZ-2
P2B5

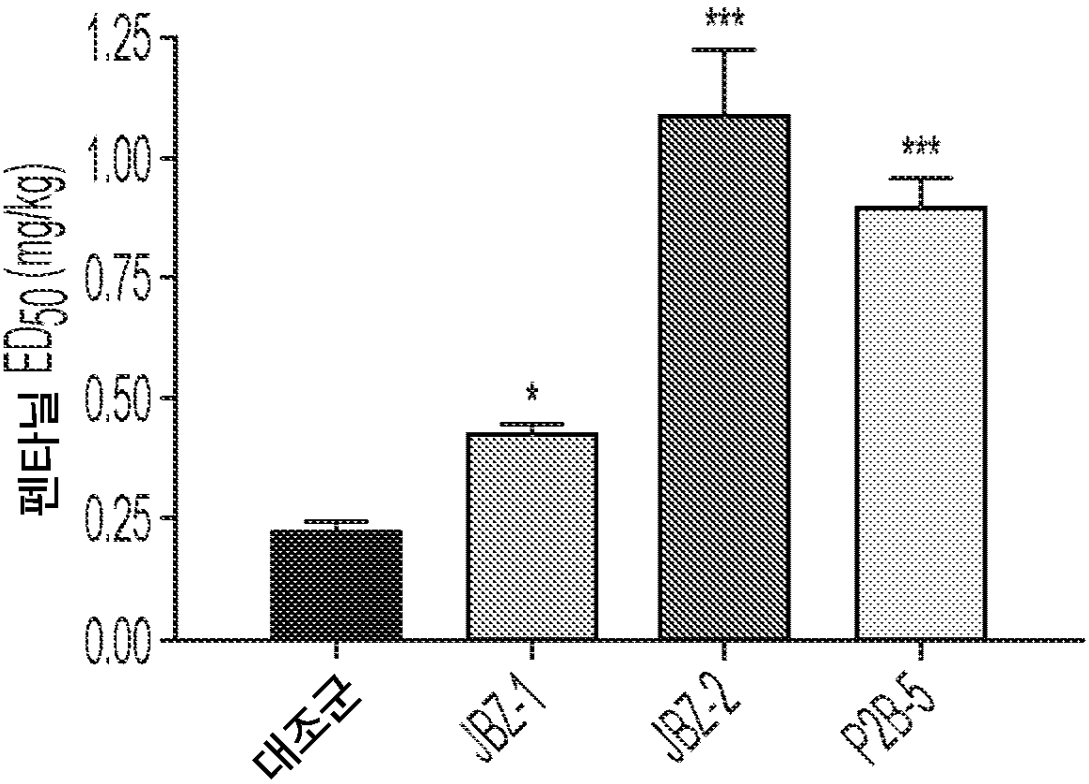
도면3a


100
80
60
40
20
0
%MPE (꼬리 치기)
20
40
60
80
카펜타닐 용량 (μg/kg)
식염수 (i.v., 24 h)
ED50 < 1 μg 카펜타닐
JBZ-1 (25 mg/kg i.v., 24 h)
ED50 = 41 μg 카펜타닐

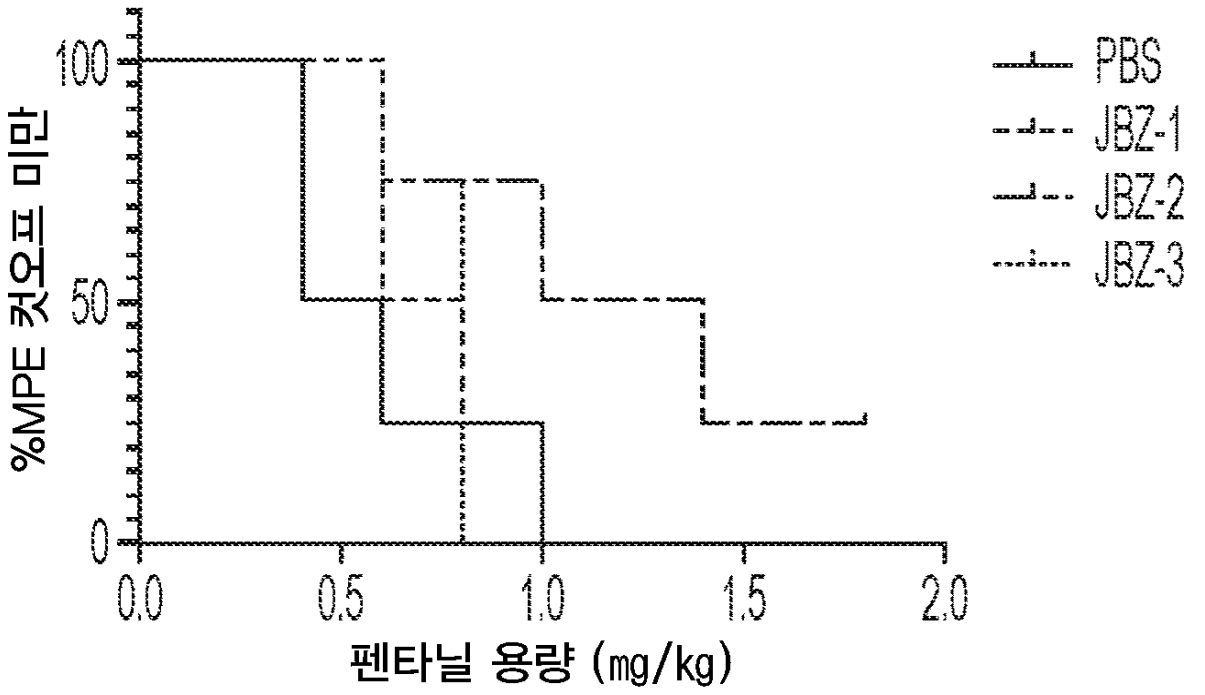
도면3b


%MPE (핫 플레이트)
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
카펜타닐 용량 (μg/kg)
식염수 (i.v., 24 h)
ED50 = 1.4 μg 카펜타닐
JBZ-1 (25 mg/kg i.v., 24 h)
ED50 = 51 μg 카펜타닐

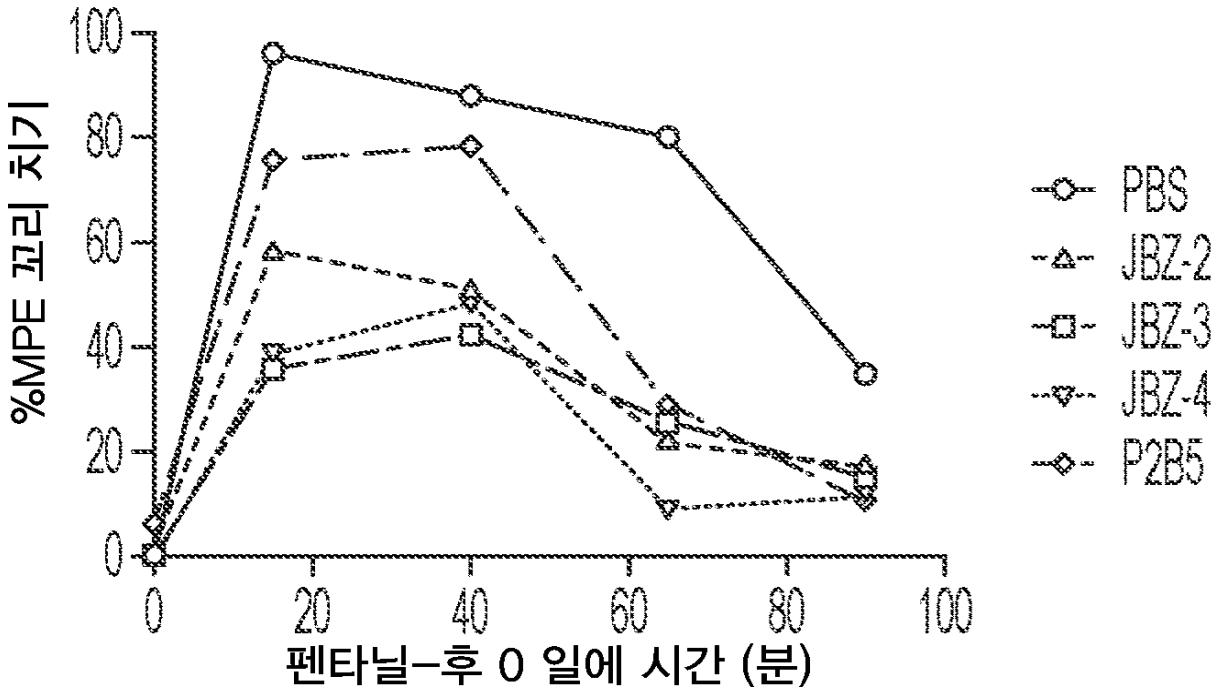
도면3c


펜타닐 ED50 (mg/kg)
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
*
***
***
대조군
JBZ-1
JBZ-2
P2B-5

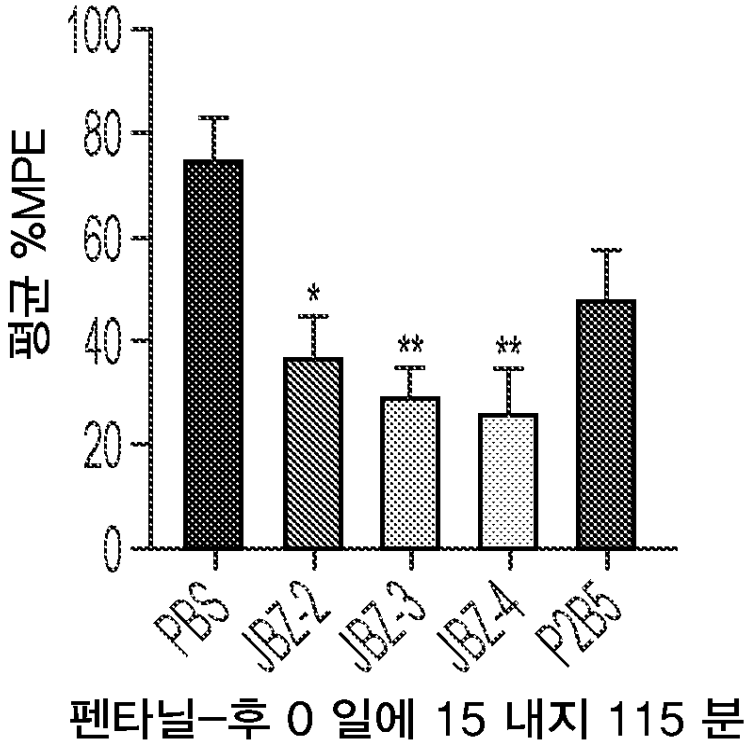
도면3d


%MPE 컷오프 미만
100
50
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
펜타닐 용량 (mg/kg)
PBS
JBZ-1
JBZ-2
JBZ-3

도면4a

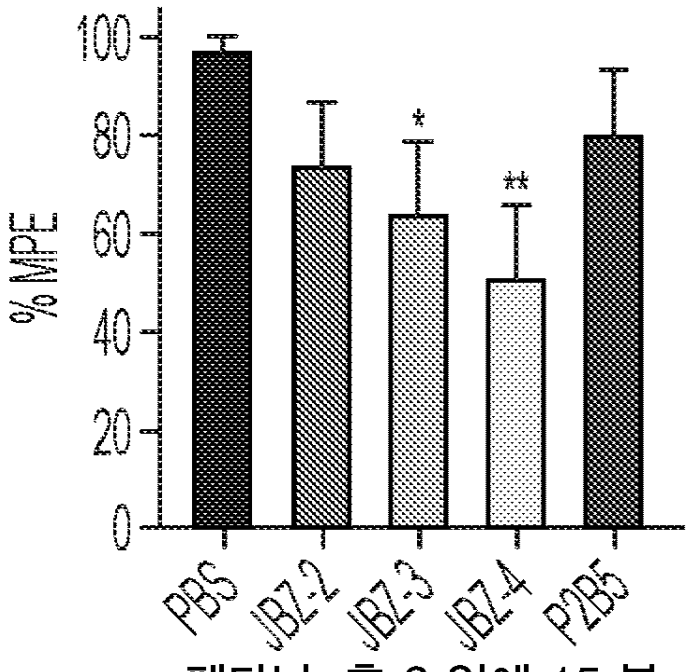

%MPE 꼬리 치기
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
펜타닐-후 0 일에 시간 (분)
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

도면4b



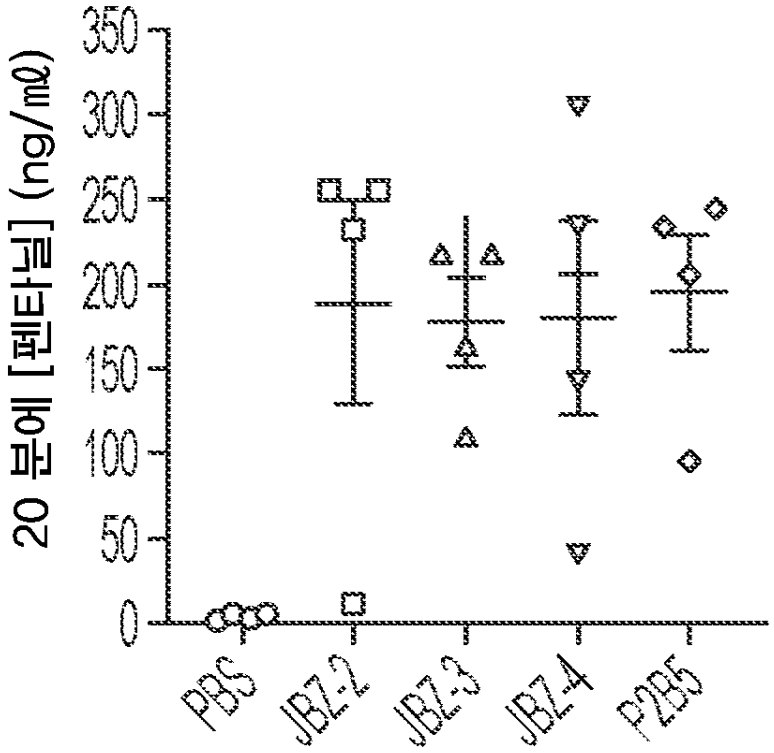
펜타닐-후 0 일에 15 내지 115 분

도면4c

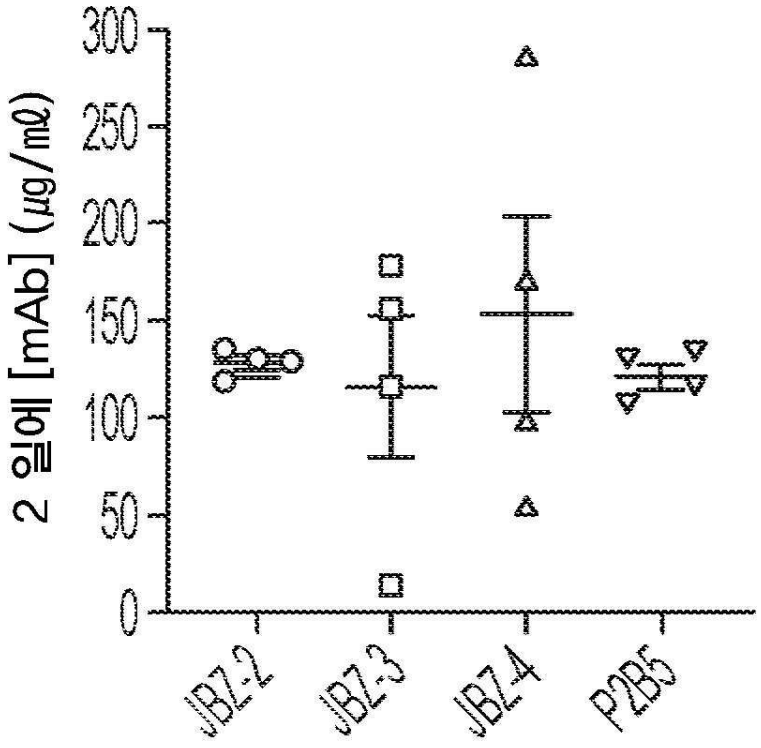


펜타닐-후 2 일에 15 분

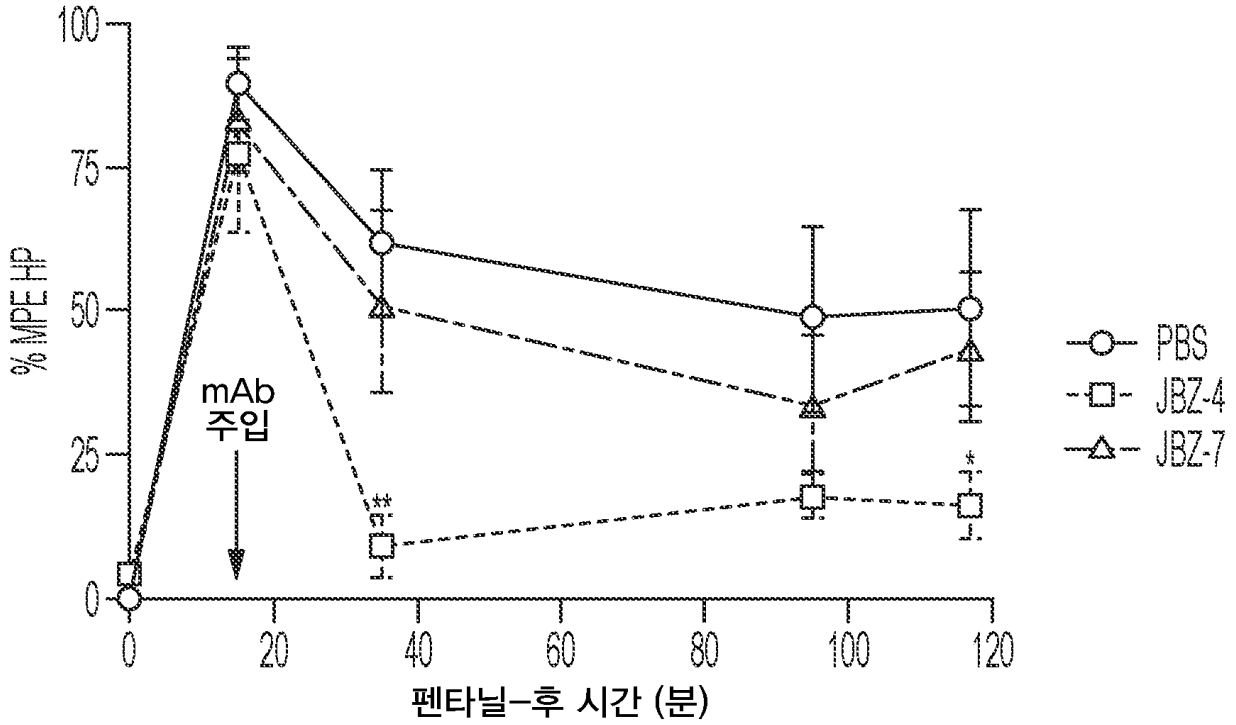
도면5a


20 분에 [펜타닐] (ng/mℓ)
350
300
250
200
150
100
50
0
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

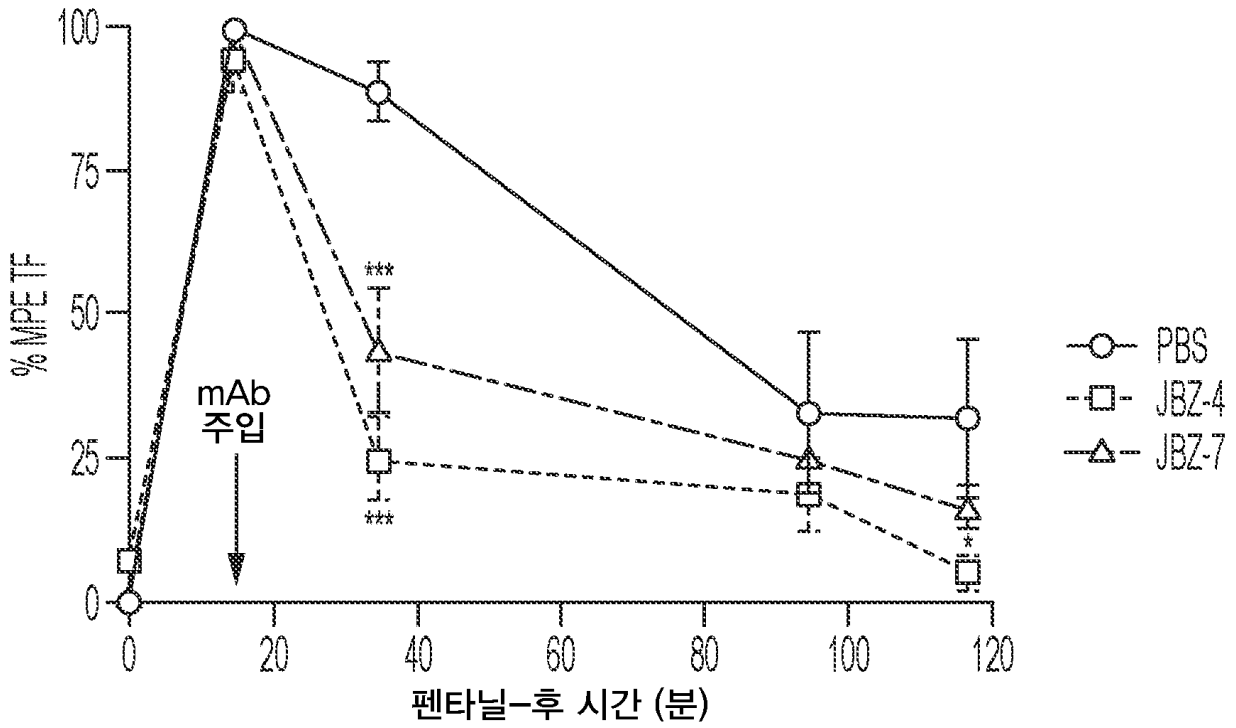
도면5b


2 일에 [mAb] (μg/mℓ)
300
250
200
150
100
50
0
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

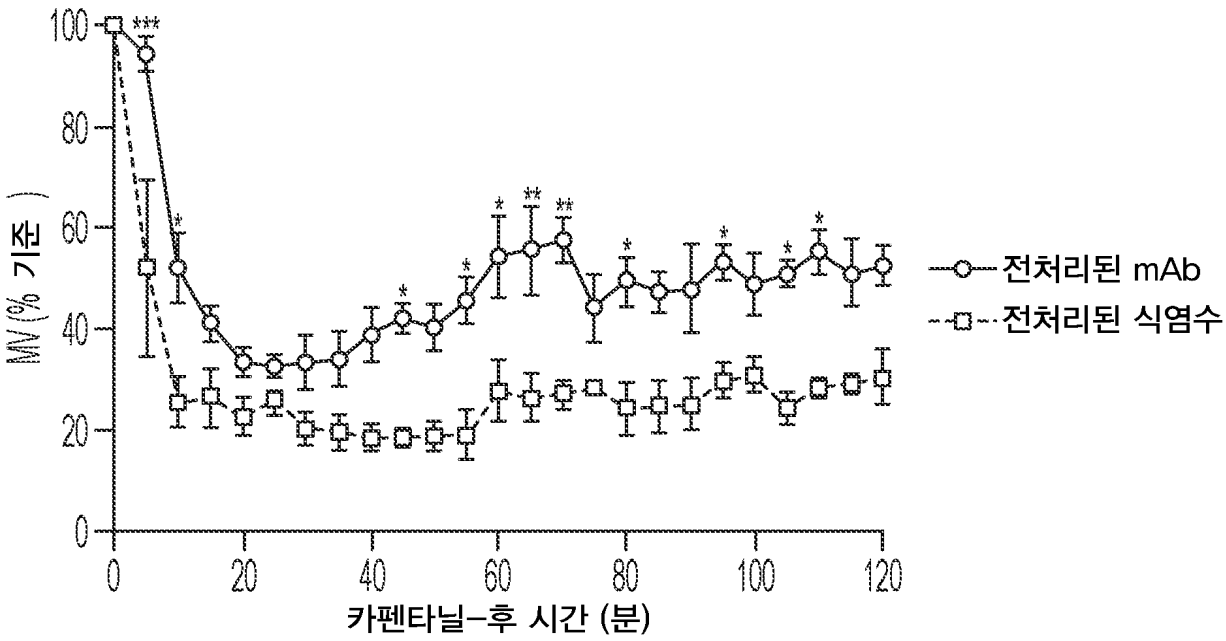
도면6a


100
75
50
25
0
% MPE HP
mAb
주입
0
20
40
60
80
100
120
펜타닐-후 시간 (분)
PBS
JBZ-4
JBZ-7

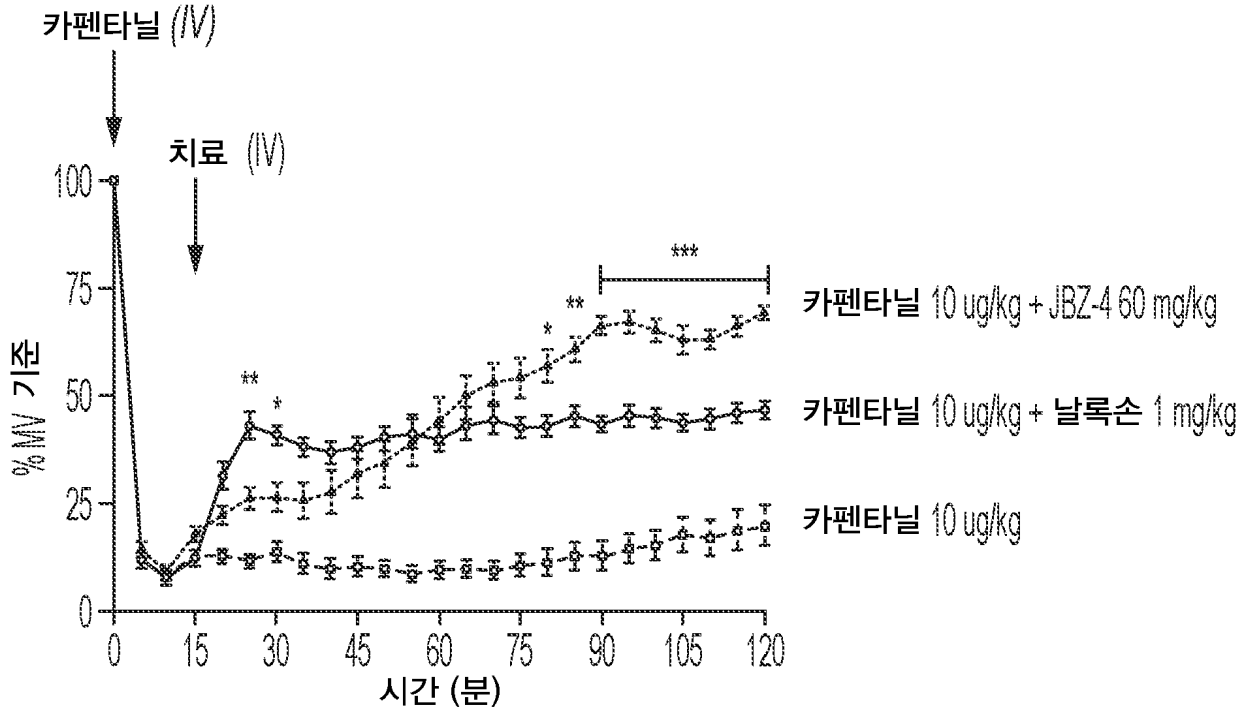
도면6b


100
75
50
25
0
% MPE TF
mAb
주입
0
20
40
60
80
100
120
펜타닐-후 시간 (분)
PBS
JBZ-4
JBZ-7

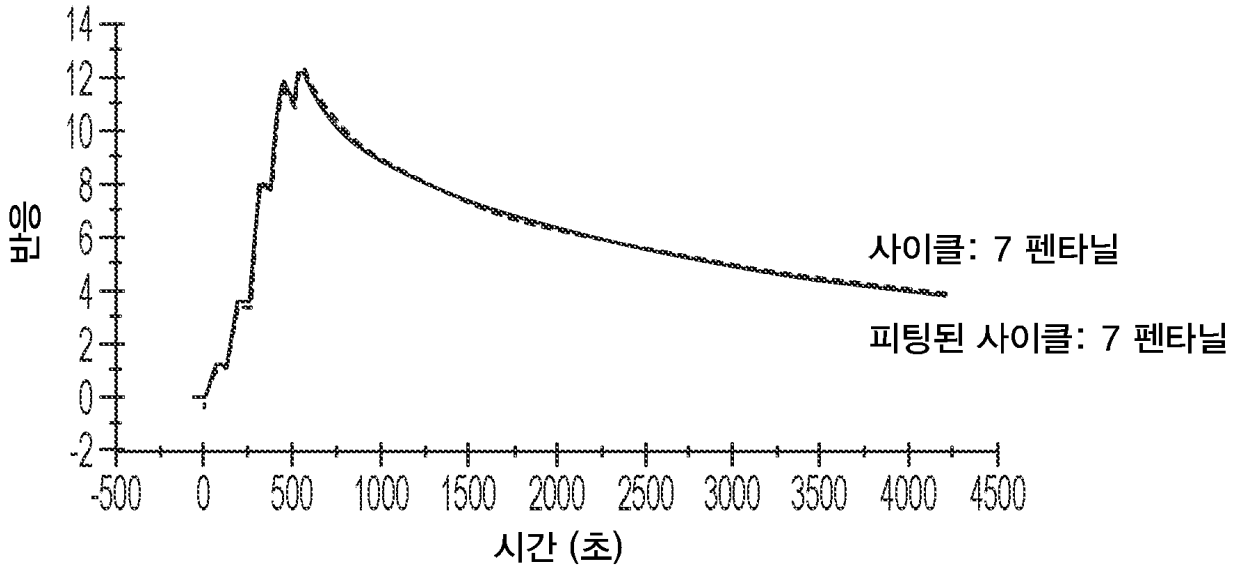
도면7a


MV (% 기본)
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
카펜타닐-후 시간 (분)
전처리된 mAb
전처리된 식염수

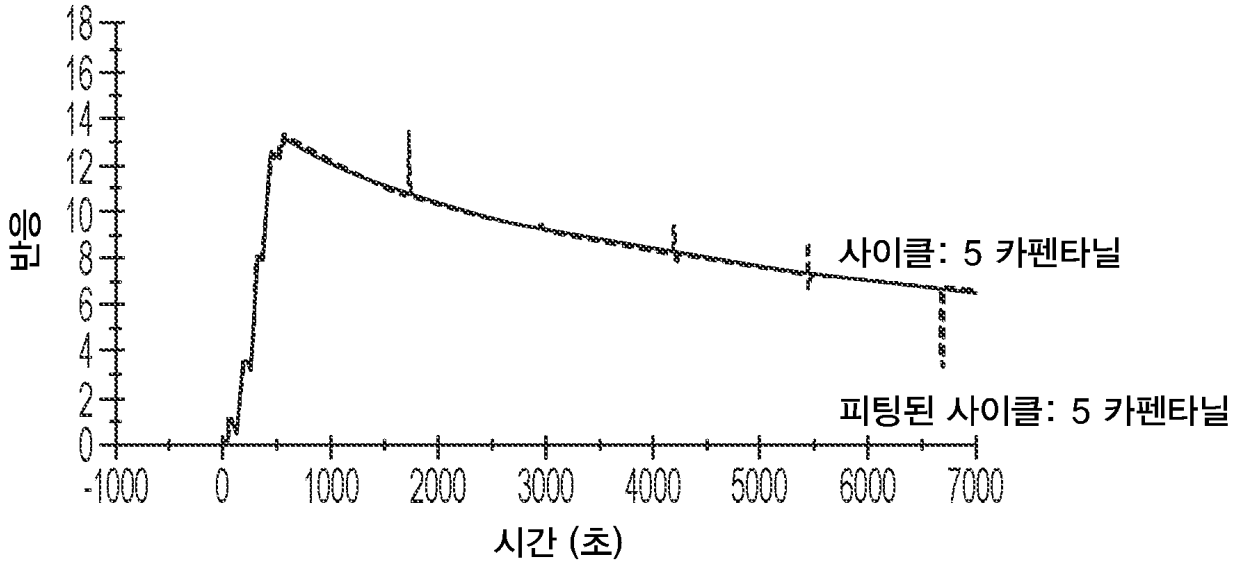
도면7b


카펜타닐 (IV)
치료 (IV)
% MV 기본
100
75
50
25
0
0
15
30
45
60
75
90
105
120
시간 (분)
카펜타닐 10 ug/kg + JBZ-4 60 mg/kg
카펜타닐 10 ug/kg + 날록손 1 mg/kg
카펜타닐 10 ug/kg

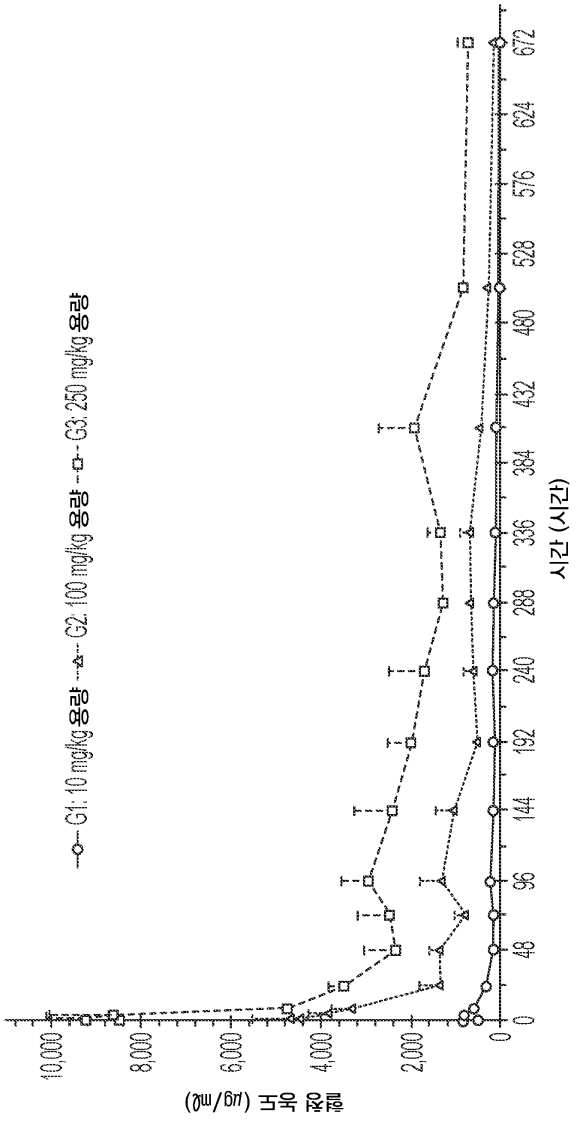
도면8a


응답
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-500
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
시간 (초)
사이클: 7 펜타닐
피팅된 사이클: 7 펜타닐

도면8b


응답
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-1000
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
시간 (초)
사이클: 5 카펜타닐
피팅된 사이클: 5 카펜타닐

도면9


G1: 10 mg/kg 용량
G2: 100 mg/kg 용량
G3: 250 mg/kg 용량
혈청 농도 (μg/mL)
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
624
672
시간 (시간)