(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0028357
(43) 공개일자 2025년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001115
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/103811
(87) 국제공개번호 WO 2024/002235
국제공개일자 2024년01월04일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/102231 2022년06월29일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
바이오사이토젠 파마슈티컬스 (베이징) 컴퍼니 리미티드
중국, 베이징 102629, 다싱 디스트릭트, 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크, 바오션 사우스 스트리트, 넘버 12
(72) 발명자
한 얀페이
중국 베이징 102600 다싱 디스트릭트 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크 바오션 사우스 스트리트 넘버 12
샹 쳉장
중국 베이징 102600 다싱 디스트릭트 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크 바오션 사우스 스트리트 넘버 12
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

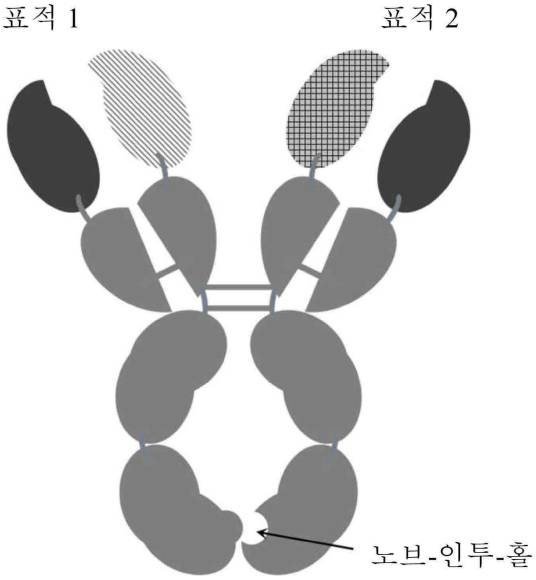
전체 청구항 수 : 총 133 항

(54) 발명의 명칭 **항-EGFR/MET 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 ADC)에 관한 것이며, 상기 항원 결합 단백질 작제물은 두 개의 상이한 항원(예를 들어, EGFR 및 MET)에 특이적으로 결합한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/68031 (2023.08)
A61K 47/68037 (2023.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/40 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
리우 바이홍
중국 베이징 102600 다싱 디스트릭트 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크 바오션 사우스 스트리트 넘버 12
양 이
중국 베이징 102600 다싱 디스트릭트 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크 바오션 사우스 스트리트 넘버 12
셴 유엘레이
중국 베이징 102600 다싱 디스트릭트 다싱 바이오-메디슨 인더스트리 파크 바오션 사우스 스트리트 넘버 12

(30) 우선권주장
PCT/CN2022/108838 2022년07월29일 중국(CN)
PCT/CN2022/116678 2022년09월02일 중국(CN)
PCT/CN2022/141416 2022년12월23일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

EGFR(상피 성장 인자 수용체)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서:

상보성 결정 영역(CDR) 1, 2, 및 3을 포함하고, 상기 VH CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 중쇄 가변 영역(VH); 및

CDR 1, 2 및 3을 포함하고, 상기 VL CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

상기 선택된 VH CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열 및 상기 선택된 VL CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(2) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(3) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(4) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(5) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(6) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(7) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(8) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(9) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(10) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(11) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(12) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(13) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(14) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(15) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(16) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(17) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

(18) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

청구항 2

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 4~6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 7~9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 10~12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 13~15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 16~18에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 82~84에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 85~87에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 88~90에 제시된 아미노산 서열을 갖는

CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 91~93에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 34~36에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 37~39에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 40~42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 43~45에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 46~48에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 94~96에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 97~99에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 100~102에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제1항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 103~105에 제시된 아미노산 서열을 갖

는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

EGFR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서

선택된 VH 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 선택된 VL 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 선택된 VH 서열 및 상기 선택된 VL 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 62이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 63이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 64이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 65이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 66이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 106이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 107이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 108이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

(9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 109이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 62의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 63의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 64의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 65의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 66의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 106의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 27

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 107의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 108의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 29

제20항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 109의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 30

EGFR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서

선택된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3과 동일한 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 선택된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3과 동일한 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 선택된 VH 서열 및 상기 선택된 VL 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 62이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 63이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 64이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 65이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 66이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 106이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 107이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 108이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

(9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 109이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 또는 원숭이 EGFR에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 또는 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 단쇄 가변 단편(scFV)인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 이의 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MET에 추가로 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 교차 경쟁하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 37

폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산으로서:

(1) 각각 서열 번호: 4~6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(2) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(3) 각각 서열 번호: 7~9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(4) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(5) 각각 서열 번호: 10~12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(6) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(7) 각각 서열 번호: 13~15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(8) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(9) 각각 서열 번호: 16~18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(10) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(11) 각각 서열 번호: 34~36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(12) 각각 서열 번호: 37~39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(13) 각각 서열 번호: 40~42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(14) 각각 서열 번호: 43~45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상

기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(15) 각각 서열 번호: 46~48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(16) 각각 서열 번호: 82~84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(17) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(18) 각각 서열 번호: 85~87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(19) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(20) 각각 서열 번호: 88~90에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(21) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(22) 각각 서열 번호: 91~93에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(23) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(24) 각각 서열 번호: 94~96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(25) 각각 서열 번호: 97~99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(26) 각각 서열 번호: 100~102에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편; 및

(27) 각각 서열 번호: 103~105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편을 포함하는, 핵산.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 VH가 VL과 쌍을 이루는 경우 인간 또는 원숭이 EGFR에 특이적으로 결합하는, 핵산.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 면역글로불린 중쇄 또는 상기 이의 단편은 인간 또는 인간화 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편인, 핵산.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 단쇄 가변 단편(scFv)을 코딩하는, 핵산.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 cDNA인, 핵산.

청구항 42

MET(티로신-단백질 인산화효소 Met)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서:

상보성 결정 영역(CDR) 1, 2, 및 3을 포함하고, 상기 VH CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 중쇄 가변 영역(VH); 및

CDR 1, 2 및 3을 포함하고, 상기 VL CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며,

상기 선택된 VH CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열 및 상기 선택된 VL CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(2) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(3) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(4) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(5) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(6) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(7) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(8) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(9) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 112~114에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(10) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 115~117에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(11) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 118~120에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR

1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(12) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 121~123에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(13) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 124~126에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(14) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 127~129에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(15) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 130~132에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(16) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 133~135에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(17) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 136~138에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(18) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 139~141에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(19) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 142~144에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

(20) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 145~147에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

청구항 43

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 19~21에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 44

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 22~24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 45

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 25~27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 46

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 28~30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 47

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 49~51에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 48

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 52~54에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 49

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 55~57에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 50

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 58~60에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 51

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 112~114에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 52

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 115~117에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 53

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 118~120에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 54

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 121~123에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 55

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 124~126에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 56

제42항에 있어서, Kabat 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 127~129에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 57

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 130~132에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 58

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 133~135에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 59

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 136~138에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 60

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 139~141에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 61

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 142~144에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 62

제42항에 있어서, Chothia 넘버링 방식에 따라 상기 VH는 각각 서열 번호: 145~147에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, 상기 VL은 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 63

MET에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서

선택된 VH 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 선택된 VL 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 선택된 VH 서열 및 상기 선택된 VL 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 67이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 68이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 69이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 70이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 148이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 149이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 150이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 151이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 152이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

(10) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 153이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 67의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 68의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 66

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 69의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 67

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 70의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 68

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 148의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 69

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 149의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 70

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 150의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 71

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 151의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 72

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 152의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 73

제63항에 있어서, 상기 VH는 서열 번호: 153의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 74

MET에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서

선택된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3과 동일한 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 선택된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3과 동일한 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 선택된 VH 서열 및 상기 선택된 VL 서열은 하기 중 하나인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 67이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 68이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 69이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 70이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 148이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 149이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 150이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 151이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

(9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 152이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

(10) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 153이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

청구항 75

제42항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 원숭이 또는 개 MET에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 76

제42항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 또는 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 77

제42항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단쇄 가변 단편(scFV)인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 78

제42항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 이의 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 EGFR에 추가로 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 80

제42항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 교차 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 81

폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산으로서:

(1) 각각 서열 번호: 19~21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(2) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(3) 각각 서열 번호: 22~24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(4) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(5) 각각 서열 번호: 25~27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린

중쇄 또는 이의 단편;

(6) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(7) 각각 서열 번호: 28~30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(8) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(9) 각각 서열 번호: 49~51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(10) 각각 서열 번호: 52~54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(11) 각각 서열 번호: 55~57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(12) 각각 서열 번호: 58~60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(13) 각각 서열 번호: 112~114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(14) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 148에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(15) 각각 서열 번호: 115~117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(16) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 149에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(17) 각각 서열 번호: 118~120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(18) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 150에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(19) 각각 서열 번호: 121~123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(20) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기

VL은 서열 번호: 151에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(21) 각각 서열 번호: 124~126에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(22) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(23) 각각 서열 번호: 127~129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(24) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 153에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

(25) 각각 서열 번호: 130~132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(26) 각각 서열 번호: 133~135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(27) 각각 서열 번호: 136~138에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(28) 각각 서열 번호: 139~141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

(29) 각각 서열 번호: 142~144에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편; 및

(30) 각각 서열 번호: 145~147에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편을 포함하는, 핵산.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 VH가 VL과 쌍을 이루는 경우 인간, 원숭이 또는 개 MET에 특이적으로 결합하는, 핵산.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 면역글로불린 중쇄 또는 상기 이의 단편은 인간 또는 인간화 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편인, 핵산.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 단쇄 가변 단편(scFv)을 코딩하는, 핵산.

청구항 85

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 cDNA인, 핵산.

청구항 86

항원 결합 단백질 작제물로서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 MET에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 도메인은 제1 중쇄 가변 영역(VH1) 및 제1 경쇄 가변 영역(VL1)을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 도메인은 제2 중쇄 가변 영역(VH2) 및 제2 경쇄 가변 영역(VL2)을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 88

제87항에 있어서, 여기서

상기 제1 중쇄 가변 영역(VH1)은 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하며, 상기 VH1 CDR1 영역은 선택된 VH1 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH1 CDR2 영역은 선택된 VH1 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH1 CDR3 영역은 선택된 VH1 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 및

상기 제1 경쇄 가변 영역(VL1)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 상기 VL1 CDR1 영역은 선택된 VL1 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL1 CDR2 영역은 선택된 VL1 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL1 CDR3 영역은 선택된 VL1 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며,

상기 선택된 VH1 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열 및 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나인, 항원 결합 단백질 작제물:

(1) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(2) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(3) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(4) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(5) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(6) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(7) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(8) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(9) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(10) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(11) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(12) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(13) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(14) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(15) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(16) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(17) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

(18) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 여기서

상기 제2 중쇄 가변 영역(VH2)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 상기 VH2 CDR1 영역은 선택된 VH2 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH2 CDR2 영역은 선택된 VH2 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VH2 CDR3 영역은 선택된 VH2 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 및

상기 제2 경쇄 가변 영역(VL2)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 상기 VL2 CDR1 영역은 선택된 VL2 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL2 CDR2 영역은 선택된 VL2 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL2 CDR3 영역은 선택된 VL2 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며,

상기 선택된 VH2 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열 및 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나인, 항원 결합 단백질 작제물:

(1) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(2) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(3) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(4) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(5) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(6) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(7) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(8) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(9) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 112~114에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(10) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 115~117에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(11) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 118~120에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(12) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 121~123에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(13) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 124~126에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(14) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 127~129에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(15) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 130~132에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(16) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 133~135에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(17) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 136~138에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(18) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 139~141에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

(19) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 142~144에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

(20) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 145~147에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

청구항 90

제89항에 있어서, 여기서

(1) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(2) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(3) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(4) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(5) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(6) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1

CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(7) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(8) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(9) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(10) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(11) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(12) (15) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(13) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(14) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(15) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(16) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(17) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시

되며;

(18) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(19) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(20) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(21) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 31~33에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(22) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(23) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(24) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(25) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(26) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(27) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(28) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(29) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1

CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(30) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(31) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(32) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(33) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(34) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(35) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(36) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(37) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(38) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(39) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(40) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시

되며;

(41) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(42) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(43) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(44) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(45) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(46) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(47) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(48) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(49) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(50) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(51) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(52) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1

CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(53) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(54) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(55) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(56) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(57) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(58) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(59) (65)상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(60) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(61) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(62) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(63) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시

되며;

(64) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며;

(65) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되며; 및

(66) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 92

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 93

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 94

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 95

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 96

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 97

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 98

제97항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 99

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 100

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 101

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 102

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 103

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 104

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 105

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 106

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 107

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 상기 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 108

제86항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 단백질 작제물은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)인, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 109

제86항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFv)이고, 및/또는 상기 제2 항원 결합 도메인은 scFv인, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 110

제87항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 경쇄 가변 영역과 상기 제2 경쇄 가변 영역은 동일한, 항원 결합 단백질 작제물.

청구항 111

제37항 내지 제41항 및 제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제

80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산 또는 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물을 코딩하는 핵산 중 하나 이상을 포함하는, 벡터.

청구항 112

제111항에 따른 벡터를 포함하는, 세포.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 세포는 CHO 세포인, 세포.

청구항 114

제37항 내지 제41항 및 제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산 또는 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물을 코딩하는 핵산 중 하나 이상을 포함하는, 세포.

청구항 115

항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물을 생성하는 방법으로서, 상기 방법은

(a) 제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 세포를 상기 세포가 상기 항체 또는 상기 이의 항원 결합 단편 또는 상기 항원 결합 단백질 작제물을 생성하기에 충분한 조건 하에 배양하는 단계; 및

(b) 상기 항체 또는 상기 이의 항원 결합 단편 또는 상기 세포에 의해 생성된 상기 항원 결합 단백질 작제물을 수집하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 116

항체-약물 접합체(ADC)로서:

(a) 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 또는

(b) 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물에 공유적으로 결합하는 치료제를 포함하는, 항체-약물 접합체.

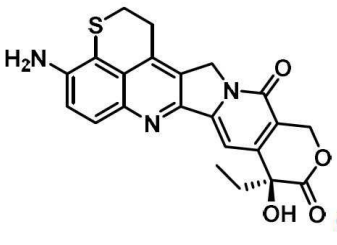
청구항 117

제116항에 있어서, 상기 치료제는 세포독성제 또는 세포증식억제제인, 항체-약물 접합체.

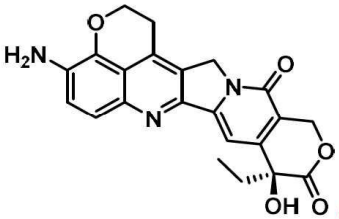
청구항 118

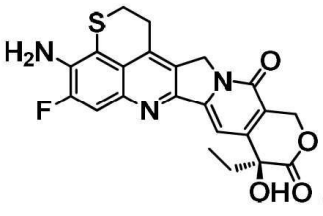
제116항 또는 제117항에 있어서, 상기 치료제는 MMAE 또는 MMAF인, 항체-약물 접합체.

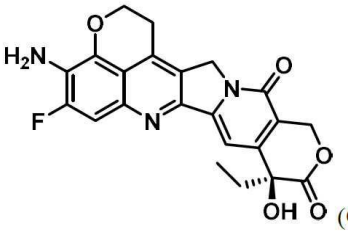
청구항 119


(CPT-1),

제116항에 있어서, 상기 치료제는


(CPT-2),


(CPT-3) 또는

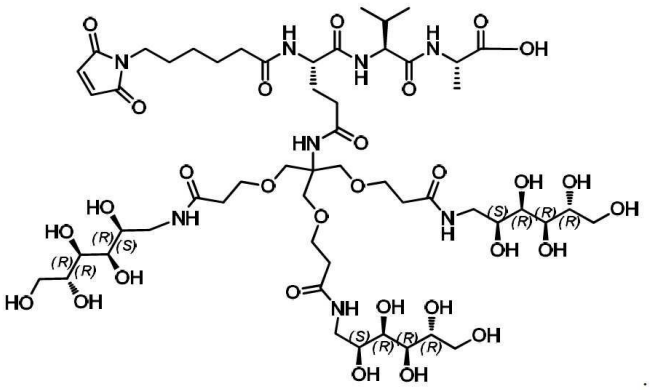

(CPT-4) 로부터 선택되는, 항체-약물 접합체.

청구항 120

제116항 또는 제119항에 있어서, 상기 치료제는 링커를 통해 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 상기 항원 결합 단백질 작제물에 연결되는, 항체-약물 접합체.

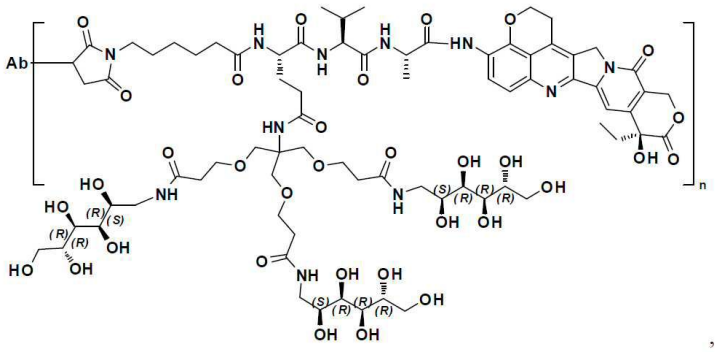
청구항 121

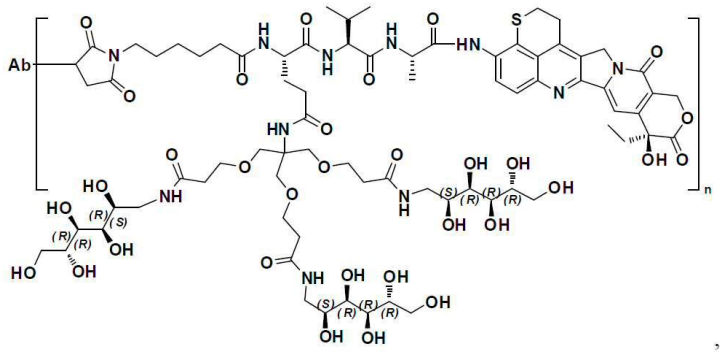
제116항, 제119항 및 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커는 다음 구조를 갖는, 항체-약물 접합체:


.

청구항 122

제116항 및 제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체-약물 접합체는 다음 구조를 가지며:


, 또는


,

여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이며; 여기서 "Ab"는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 상기 항

체 결합 단백질 작제물을 나타내는, 항체-약물 접합체.

청구항 123

암이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물 또는 제116항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체를 포함하는 치료 유효량의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 대상체는 EGFR 및/또는 MET를 발현하는 암이 있는, 방법.

청구항 125

제123항에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 폐암(예를 들어, 비소세포폐암, 폐선암종 또는 폐암종), 위암(예를 들어, 위암종), 피부암(예를 들어, 피부암종), 팽대부암(예를 들어, 팽대부암종), 결장직장암, 유방암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 췌장암, CNS 암, 간암, 비인두암 또는 뇌암인, 방법.

청구항 126

제123항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 127

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 항-PD1 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 128

제123항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 화학요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 129

종양 성장의 속도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은

종양 세포를 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물 또는 제116항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체를 포함하는 유효량의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 130

종양 세포를 사멸시키는 방법으로서, 상기 방법은

종양 세포를 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물 또는 제116항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체를 포함하는 유효량의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 131

약학적 조성물로서, 약학적으로 허용 가능한 담체 및

(a) 제1항 내지 제36항 및 제42항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편,

(b) 제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질 작제물, 및/또는

(c) 제116항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 132

항체-약물 접합체(ADC)로서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 MET에 특이적으로 결합하는

제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 공유적으로 결합하는 치료제를 포함하는, 항체-약물 접합체(ADC).

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 약물 대 항체 비율(DAR)은 약 4 또는 8인, 항체-약물 접합체(ADC).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 2022년 6월 29일 출원된 PCT 출원 제PCT/CN2022/102231호, 2022년 7월 29일 출원된 PCT 출원 제PCT/CN2022/108838호, 2022년 9월 2일 출원된 PCT 출원 제PCT/CN2022/116678호 및 2022년 12월 23일 출원된 PCT 출원 제PCT/CN2022/141416호의 이익을 청구한다. 전술한 출원들의 전체 내용이 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 이중특이적 항체는 두 가지 상이한 유형의 항원 또는 두 개의 상이한 에피토프에 동시에 결합할 수 있는 인공 단백질이다. 이러한 이중 특이성은 T 세포를 종양 세포로 안내하기, 다양한 질환 매개체를 이중 표적화하기, 표적 부위에 페이로드를 전달하기를 포함하여 아주 광범위한 응용의 가능성을 열어준다. 카투막소맙(항-EpCAM 및 항-CD3) 및 블리나투모맙(항-CD19 및 항-CD3)을 승인하는 것이 이중특이적 항체의 개발에 대해 중요한 이정표가 되었다.

[0006] 이중특이적 항체는 다양한 용도를 가지고 있기 때문에 이중특이적 항체를 기반으로 한 다양한 치료법을 계속 개발할 필요성이 있다.

발명의 내용

[0007] 본 개시는 항원 결합 단백질 작제물에 관한 것으로, 여기서 항원 결합 단백질 작제물은 두 개의 상이한 항원(예를 들어, EGFR 및 MET)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)는 동일한 경쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)는 공통적인 경쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)는 항체-약물 접합체의 일부를 형성한다.

[0008] 일 양태에서, 본 개시는 EGFR(상피 성장 인자 수용체)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이며, 이는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, 일부 실시양태에서, VH CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 일부 실시양태에서, VL CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열과 선택된 VL CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나이다:

[0009] (1) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0010] (2) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0011] (3) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1,

2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0012] (4) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0013] (5) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0014] (6) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0015] (7) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0016] (8) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0017] (9) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0018] (10) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0019] (11) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0020] (12) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0021] (13) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0022] (14) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0023] (15) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0024] (16) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0025] (17) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

[0026] (18) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

[0027] 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 4~6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 7~9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 10~12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 13~15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 16~18에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 82~84에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 85~87에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을

포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 88~90에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 91~93에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 34~36에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 37~39에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 40~42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 43~45에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 46~48에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 94~96에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 97~99에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 100~102에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 103~105에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다.

[0028] 일 양태에서, 본 개시는 선택된 VH 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 선택된 VL 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, EGFR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열 및 선택된 VL 서열은 하기 중 하나이다:

[0029] (1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 62이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0030] (2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 63이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0031] (3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 64이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0032] (4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 65이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0033] (5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 66이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0034] (6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 106이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0035] (7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 107이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0036] (8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 108이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

[0037] (9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 109이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

[0038] 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 62의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 63의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 64의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 65의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 66의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 106의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 107의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 108의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 109의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다.

[0039] 일 양태에서, 본 개시는 선택된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3과 동일한 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 선택된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3과 동일한 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, EGFR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열 및 선택된 VL 서열은 하기 중 하나이다:

[0040] (1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 62이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0041] (2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 63이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0042] (3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 64이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0043] (4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 65이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0044] (5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 66이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0045] (6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 106이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0046] (7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 107이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0047] (8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 108이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

[0048] (9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 109이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

[0049] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 또는 원숭이 EGFR에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 또는 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 단쇄 가변 단편(scFV)이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MET에 추가로 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 교차 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다.

[0050] 일 양태에서, 본 개시는 다음을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산에 관한 것이다:

[0051] (1) 각각 서열 번호: 4~6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0052] (2) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0053] (3) 각각 서열 번호: 7~9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0054] (4) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0055] (5) 각각 서열 번호: 10~12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0056] (6) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0057] (7) 각각 서열 번호: 13~15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0058] (8) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부

실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0059] (9) 각각 서열 번호: 16~18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0060] (10) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0061] (11) 각각 서열 번호: 34~36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0062] (12) 각각 서열 번호: 37~39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0063] (13) 각각 서열 번호: 40~42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0064] (14) 각각 서열 번호: 43~45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0065] (15) 각각 서열 번호: 46~48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0066] (16) 각각 서열 번호: 82~84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0067] (17) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0068] (18) 각각 서열 번호: 85~87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0069] (19) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0070] (20) 각각 서열 번호: 88~90에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0071] (21) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0072] (22) 각각 서열 번호: 91~93에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0073] (23) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0074] (24) 각각 서열 번호: 94~96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0075] (25) 각각 서열 번호: 97~99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0076] (26) 각각 서열 번호: 100~102에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편; 및/또는

[0077] (27) 각각 서열 번호: 103~105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 EGFR에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편.

[0078] 일부 실시양태에서, VH는 VL과 쌍을 이루는 경우 인간 또는 원숭이 EGFR에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편은 인간 또는 인간화 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단쇄 가변 단편(scFv)을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 cDNA이다.

[0079] 일 양태에서, 본 개시는 MET(티로신-단백질 인산화효소 Met)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이며, 이는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, 일부 실시양태에서, VH CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 일부 실시양태에서, VL CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열과 선택된 VL CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나이다:

[0080] (1) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0081] (2) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0082] (3) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0083] (4) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0084] (5) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0085] (6) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0086] (7) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0087] (8) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0088] (9) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 112~114에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0089] (10) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 115~117에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0090] (11) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 118~120에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0091] (12) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 121~123에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0092] (13) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 124~126에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0093] (14) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 127~129에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0094] (15) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 130~132에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0095] (16) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 133~135에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0096] (17) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 136~138에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0097] (18) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 139~141에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0098] (19) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 142~144에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

[0099] (20) 상기 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 145~147에 제시되고, 상기 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

[0100] 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 19~21에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 22~24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 25~27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 28~30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 112~114에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 115~117에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 118~120에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 121~124에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Kabat 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 127~129에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 49~51에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 52~54에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열

번호: 55~57에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 58~60에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 130~132에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 133~135에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 136~138에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 139~141에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 142~1144에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chothia 넘버링 방식에 따라 VH는 각각 서열 번호: 145~147에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함하고, VL은 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2, 3을 포함한다.

[0101] 일 양태에서, 본 개시는 선택된 VH 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 선택된 VL 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, MET에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열 및 선택된 VL 서열은 하기 중 하나이다:

[0102] (1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 67이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0103] (2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 68이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0104] (3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 69이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0105] (4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 70이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0106] (5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 148이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0107] (6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 149이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0108] (7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 150이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0109] (8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 151이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0110] (9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 152이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

[0111] (10) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 153이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

[0112] 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 67의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 68의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 69의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 70의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 148의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 149의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 150의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 151의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 152의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 153의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 70의 서열을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 61의 서열을 포함한다.

[0113] 일 양태에서, 본 개시는 선택된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3과 동일한 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 선택된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3과 동일한 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, MET에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단

편에 관한 것이며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열 및 선택된 VL 서열은 하기 중 하나이다:

[0114] (1) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 67이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0115] (2) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 68이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0116] (3) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 69이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0117] (4) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 70이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0118] (5) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 148이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0119] (6) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 149이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0120] (7) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 150이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0121] (8) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 151이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임;

[0122] (9) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 152이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임; 및

[0123] (10) 상기 선택된 VH 서열이 서열 번호: 153이고, 상기 선택된 VL 서열이 서열 번호: 61임.

[0124] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 원숭이 또는 개의 MET에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 또는 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단쇄 가변 단편(scFV)이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 EGFR에 추가로 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 교차 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다.

[0125] 일 양태에서, 본 개시는 다음을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산에 관한 것이다:

[0126] (1) 각각 서열 번호: 19~21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0127] (2) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0128] (3) 각각 서열 번호: 22~24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0129] (4) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0130] (5) 각각 서열 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0131] (6) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0132] (7) 각각 서열 번호: 28~30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0133] (8) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 일부

실시양태에서, 상기 VL은 서열 번호: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0134] (9) 각각 서열 번호: 49~51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0135] (10) 각각 서열 번호: 52~54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0136] (11) 각각 서열 번호: 55~57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0137] (12) 각각 서열 번호: 58~60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 일부 실시양태에서, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0138] (13) 각각 서열 번호: 112~114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0139] (14) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 148에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0140] (15) 각각 서열 번호: 115~117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0141] (16) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 149에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0142] (17) 각각 서열 번호: 118~120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0143] (18) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 150에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0144] (19) 각각 서열 번호: 121~123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0145] (20) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 151에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0146] (21) 각각 서열 번호: 124~126에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0147] (22) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0148] (23) 각각 서열 번호: 127~129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0149] (24) 각각 서열 번호: 1~3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL을 포함하며, 상기 VL은 서열 번호: 153에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편;

[0150] (25) 각각 서열 번호: 130~132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0151] (26) 각각 서열 번호: 133~135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0152] (27) 각각 서열 번호: 136~138에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0153] (28) 각각 서열 번호: 139~141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편;

[0154] (29) 각각 서열 번호: 142~144에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편; 및

[0155] (30) 각각 서열 번호: 145~147에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH를 포함하며, 상기 VH는 서열 번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL과 쌍을 이루는 경우 MET에 결합하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편.

[0156] 일부 실시양태에서, VH는 VL과 쌍을 이루는 경우 인간, 원숭이 또는 개의 MET에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편은 인간 또는 인간화 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단쇄 가변 단편(scFv)을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 cDNA이다.

[0157] 일 양태에서, 본 개시는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 MET에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질 작제물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 제1 중쇄 가변 영역(VH1) 및 제1 경쇄 가변 영역(VL1)을 포함하고; 제2 항원 결합 도메인은 제2 중쇄 가변 영역(VH2) 및 제2 경쇄 가변 영역(VL2)을 포함한다.

[0158] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역(VH1)은 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함하며, 일부 실시양태에서, VH1 CDR1 영역은 선택된 VH1 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH1 CDR2 영역은 선택된 VH1 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH1 CDR3 영역은 선택된 VH1 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 제1 경쇄 가변 영역(VL1)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 일부 실시양태에서, VL1 CDR1 영역은 선택된 VL1 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL1 CDR2 영역은 선택된 VL1 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL1 CDR3 영역은 선택된 VL1 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH1 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열과 선택된 VL1 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나이다:

[0159] (1) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0160] (2) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0161] (3) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR

1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0162] (4) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0163] (5) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0164] (6) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0165] (7) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0166] (8) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0167] (9) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0168] (10) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0169] (11) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0170] (12) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0171] (13) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0172] (14) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0173] (15) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0174] (16) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0175] (17) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

[0176] (18) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

[0177] 일부 실시양태에서, 제2 중쇄 가변 영역(VH2)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 일부 실시양태에서, VH2 CDR1 영역은 선택된 VH2 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH2 CDR2 영역은 선택된 VH2 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VH2 CDR3 영역은 선택된 VH2 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 제2 경쇄 가변 영역(VL2)은 CDR 1, 2 및 3을 포함하며, 일부 실시양태에서, VL2 CDR1 영역은 선택된 VL2 CDR1 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL2 CDR2 영역은 선택된 VL2 CDR2 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, VL2 CDR3 영역은 선택된 VL2 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 일부 실시양태에서, 선택된 VH2 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열 및 선택된 VL2 CDR 1, 2 및 3 아미노산 서열은 하기 중 하나이다:

[0178] (1) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0179] (2) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR

1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0180] (3) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0181] (4) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0182] (5) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0183] (6) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0184] (7) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0185] (8) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0186] (9) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 112~114에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0187] (10) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 115~117에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0188] (11) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 118~120에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0189] (12) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 121~123에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0190] (13) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 124~126에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0191] (14) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 127~129에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0192] (15) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 130~132에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0193] (16) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 133~135에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0194] (17) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 136~138에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0195] (18) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 139~141에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0196] (19) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 142~144에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

[0197] (20) 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 145~147에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물은 하기 특징 중 하나를 갖는다:

[0199] (1) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0200] (2) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1,

2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0201] (3) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0202] (4) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 4~6에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0203] (5) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0204] (6) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0205] (7) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0206] (8) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 7~9에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0207] (9) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0208] (10) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0209] (11) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0210] (12) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 10~12에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0211] (13) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0212] (14) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0213] (15) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0214] (16) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 13~15에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0215] (17) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0216] (18) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0217] (19) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0218] (20) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 16~18에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0219] (21) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0220] (22) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0221] (23) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0222] (24) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 34~36에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0223] (25) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0224] (26) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0225] (27) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 31~33에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0226] (28) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 37~39에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0227] (29) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0228] (30) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0229] (31) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각

서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0230] (32) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 40~42에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0231] (33) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0232] (34) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0233] (35) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0234] (36) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 43~45에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0235] (37) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0236] (38) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0237] (39) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0238] (40) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 46~48에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0239] (41) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0240] (42) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0241] (43) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0242] (44) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 82~84에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0243] (45) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0244] (46) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR

1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0245] (47) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0246] (48) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 85~87에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0247] (49) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0248] (50) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0249] (51) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0250] (52) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 88~90에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0251] (53) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 19~21에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0252] (54) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 22~24에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0253] (55) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 25~27에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0254] (56) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 91~93에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 28~30에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0255] (57) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0256] (58) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0257] (59) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0258] (60) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 94~96에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0259] (61) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0260] (62) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0261] (63) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0262] (64) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 97~99에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0263] (65) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0264] (66) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0265] (67) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0266] (68) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 100~102에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0267] (69) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 49~51에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0268] (70) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 52~54에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨;

[0269] (71) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 55~57에 제시되고, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨; 및

[0270] (72) 상기 선택된 VH1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 103~105에 제시되고, 상기 선택된 VL1 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시되고, 상기 선택된 VH2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 58~60에 제시되며, 상기 선택된 VL2 CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 각각 서열 번호: 1~3에 제시됨.

[0271] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2

중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0272] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0273] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 62와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0276] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0277] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0278] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 63과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0279] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0280] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0281] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0282] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 64와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0285] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0286] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 65와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0287] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0288] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0289] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 66과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0291] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 106과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 106과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0293] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 106과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0294] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 106과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2

중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0295] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 107과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0296] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 107과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0297] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 107과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0298] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 107과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0299] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 108과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0300] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 108과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0301] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 108과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0302] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 108과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0303] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 109와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 67과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0304] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 109와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 68과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0305] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 109와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 69와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0306] 일부 실시양태에서, 제1 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 109와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제1 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 70과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함하고, 제2 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 61과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0307] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)이다. 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFV)이고, 및/또는 제2 항원 결합 도메인은 scFv이다. 일부 실시양태에서, 제1 경쇄 가변 영역과 제2 경쇄 가변 영역은 동일하다.

[0308] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 하나 이상, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

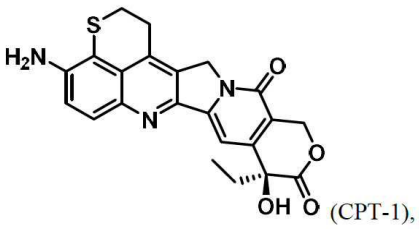
[0309] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 세포는 CHO 세포이다.

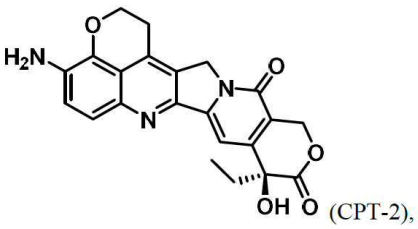
[0310] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 하나 이상, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포에 관한 것이다.

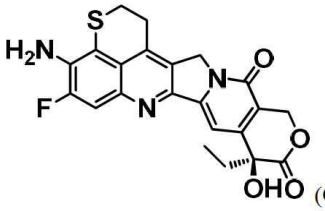
[0311] 일 양태에서, 본 개시는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항체 결합 단백질 작제물을 생성하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 (a) 세포가 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물을 생성하기에 충분한 조건 하에 본원에 기재된 바와 같은 세포를 배양하는 단계; 및 (b) 세포에 의해 생성되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물을 수집하는 단계를 포함한다.

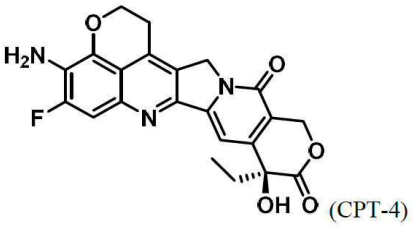
[0312] 일 양태에서, 본 개시는 (a) 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 또는 (b) 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물에 공유적으로 결합하는 치료제를 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 세포독성제(cytotoxic agent) 또는 세포증식억제제(cytostatic agent)이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 MMAE 또는 MMAF이다.

[0313] 일부 실시양태에서, 치료제는


(CPT-1),

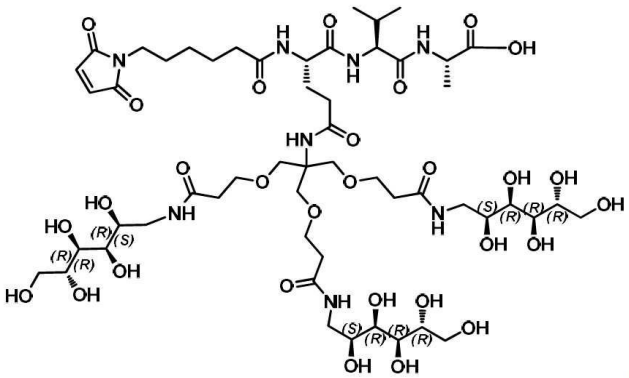

(CPT-2),


(CPT-3) 또는


(CPT-4)

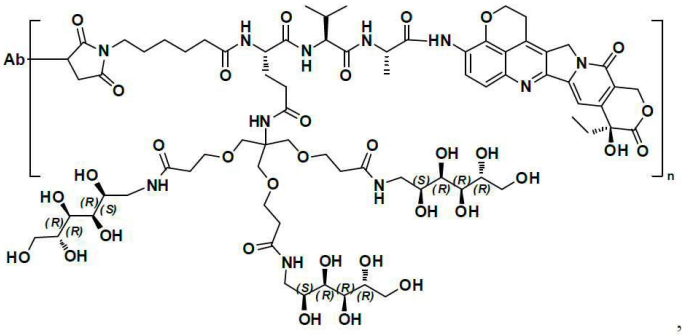
로부터 선택된다.

[0314] 일부 실시양태에서, 치료제는 링커를 통해 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물에 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커는 다음 구조를 갖는다:

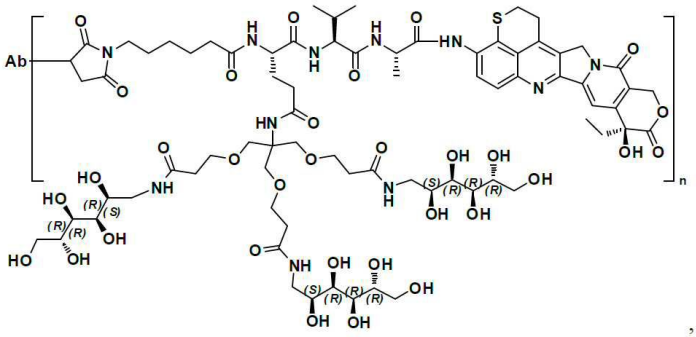


[0315]

[0316] 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 다음 구조를 가지며:



, 또는



[0317] ,

[0318] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이며; 일부 실시양태에서, "Ab"는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항체 결합 단백질 작제물을 나타낸다.

[0319] 일 양태에서, 본 개시는 암이 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물 또는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 치료 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 EGFR 및/또는 MET를 발현하는 암이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양, 폐암(예를 들어, 비소세포폐암, 폐선암종 또는 폐암종), 위암(예를 들어, 위암종), 피부암(예를 들어, 피부암종), 결장직장암, 유방암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 췌장암, CNS 암, 간암, 비인두암 또는 뇌암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-PD1 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0320] 일 양태에서, 본 개시는 종양 성장 속도를 늦추는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 종양 세포를 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 유효량의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0321] 일 양태에서, 본 개시는 종양 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 종양 세포를 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 유효량의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0322] 일 양태에서, 본 개시는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 (a) 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결

합 단편, (b) 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 단백질 작제물, 및/또는 (c) 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0323] 일 양태에서, 본 개시는 항체-약물 접합체(ADC)에 관한 것이며, 이는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 MET에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 공유적으로 결합하는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약물 대 항체 비율(DAR)은 약 4 또는 8이다.

[0324] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 이중특이적 항체를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 cDNA이다.

[0325] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 핵산 중 하나 이상을 포함하는 벡터를 제공한다.

[0326] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포는 CHO 세포이다. 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 핵산 중 하나 이상을 포함하는 세포를 제공한다.

[0327] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원 결합 단백질 작제물"은 (i) 적어도 두 개의 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 단일 폴리펩티드 또는 (ii) 적어도 두 개의 상이한 항원 결합 도메인을 함께 형성하는 둘 이상의 폴리펩티드(예를 들어, 동일하거나 상이한 폴리펩티드)의 착물이다. 항원 결합 단백질 작제물의 비제한적인 예시와 양태가 본원에 기재되어 있다. 항원 결합 단백질 작제물의 추가 예시와 양태는 당업계에 알려져 있다.

[0328] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원 결합 도메인"은 하나 이상의 상이한 항원(예를 들어, 이펙터 항원 또는 대조 항원)에 특이적으로 결합할 수 있는 하나 이상의 단백질 도메인(예를 들어, 단일 폴리펩티드의 아미노산로부터 형성되거나 둘 이상의 폴리펩티드(예를 들어, 동일하거나 상이한 폴리펩티드)의 아미노산로부터 형성됨)을 지칭한다. 일부 예시에서, 항원 결합 도메인은 자연 발생 항체의 특이성 및 친화성과 유사한 특이성 및 친화성으로 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 항원 결합 도메인의 일 예시는 VH-VL 이량체에 의해 형성된 항원 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 대체 스캐폴드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 VHH이다. 항원 결합 도메인의 비제한적인 예시가 본원에 기재되어 있다. 항원 결합 도메인의 추가 예시는 당업계에 알려져 있다. 일부 예시에서, 항원 결합 도메인은 단일 항원(예를 들어, 효과기 항원 및 대조 항원 중 하나)에 결합할 수 있다. 다른 예시에서, 항원 결합 도메인은 두 개의 상이한 항원(예를 들어, 이펙터 항원 및 대조 항원)에 결합할 수 있다.

[0329] 용어 "항체"는 이의 가장 넓은 범위의 의미로 본원에서 사용되며 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 특정 유형의 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 구체적으로 예를 들어, 온전한 항체(예를 들어, 온전한 면역글로불린), 항체 단편, 이중특이적 항체 및 다중특이적 항체를 포함한다. 항체의 일 예시는 두 개의 중쇄 및 두 개의 경쇄를 포함하는 단백질 착물이다. 항체의 추가 예시가 본원에 기재되어 있다.

[0330] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다중특이적 항원 결합 단백질 작제물"은 두 개 이상의 상이한 에피토프에 공통으로 특이적으로 결합하는 두 개 이상의 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질 작제물이다. 두 개 이상의 상이한 에피토프는 동일한 항원 상에(예를 들어, 세포의 표면상에 존재하는 단일 폴리펩티드) 또는 상이한 항원 상에(예를 들어, 동일한 세포의 표면 상에 존재하거나 또는 상이한 세포의 표면 상에 존재하는 상이한 단백질) 있는 에피토프일 수 있다. 일부 양태에서, 다중특이적 항원 결합 단백질 작제물은 두 개의 상이한 에피토프에 결합한다(즉, "이중특이적 항원 결합 단백질 작제물"). 일부 양태에서, 다중특이적 항원 결합 단백질 작제물은 세 개의 상이한 에피토프에 결합한다(즉, "삼중특이적 항원 결합 단백질 작제물"). 일부 양태에서, 다중특이적 항원 결합 단백질 작제물은 네 개의 상이한 에피토프에 결합한다(즉, "사중특이적 항원 결합 단백질 작제물"). 일부 양태에서, 다중특이적 항원 결합 단백질 작제물은 다섯 개의 상이한 에피토프에 결합한다(즉, "오중특이적 항원 결합 단백질 작제물"). 각 결합 특이성은 임의의 적합한 결합가로 존재할 수 있다. 다중특이적 항원 결합 단백질의 비제한적인 예시가 본원에 기재되어 있다.

[0331] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이중특이적 항체"는 두 개의 상이한 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 에피토프는 동일한 항원에 있을 수도 있고 상이한 항원에 있을 수도 있다.

[0332] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공통 경쇄"는 두 개 이상의 상이한 중쇄와 상호작용하여 상이한 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 경쇄를 지칭하며, 여기서 상이한 항원 결합 부위는 상이한 항원 또는 에피토프에 특이적으

로 결합할 수 있다. 유사하게, 용어 "공통 경쇄 가변 영역"은 두 개 이상의 상이한 중쇄 가변 영역과 상호작용하여 상이한 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 경쇄 가변 영역을 지칭하며, 여기서 상이한 항원 결합 부위는 상이한 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 작제물은 공통 경쇄를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 작제물은 공통 경쇄 가변 영역을 가질 수 있다.

[0333] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 모두 본 발명이 속하는 당업계의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있으나; 당업계에 알려진 다른 적합한 방법 및 물질도 사용될 수 있다. 이러한 물질, 방법 및 예시는 단지 예시적이며 제한하려는 의도가 아니다. 본원에서 언급되는 모든 공개, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 다른 참조문헌은 이들의 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다. 상충되는 경우 정의를 포함한 본 명세서가 적용된다.

[0334] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용과 도면 및 청구범위에 따라 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0335] **도 1**은 공통적인 경쇄를 갖는 노브-인투-홀 구조를 갖는 이중특이적 항체를 나타내는 개략도이다.

도 2는 72시간 동안 10㎍/mL에서 E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2F11-ADC의 암 세포 사멸 활성을 나타낸다. ISO-ADC는 MMAE와 커플링된 인간 IgG1 아이소타입 대조이다. 아미반타맙 유사체는 E-6C4-M-2F11에 대한 이중특이적 항체 대조이다. 중간은 블랭크 대조이다.

도 3은 NCI-H1975 세포를 주사하고 10mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G2), 3mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G3), 10mg/kg E-6C4-M-2F11(G4) 또는 3mg/kg E-6C4-M-2F11(G5)로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 4는 NCI-H292 세포를 주사하고 10mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G2), 3mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G3), 1mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G4), 10mg/kg 아미반타맙 유사체(G5), 3mg/kg 아미반타맙 유사체(G6) 또는 1mg/kg 아미반타맙 유사체(G7)로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 5는 NCI-H292 세포를 주사하고 ISO-ADC(G2), E-6C4-M-2F11-ADC(G3), E-6C4-M-2G10-ADC(G4), E-6C4-ADC(G5), M-2G10-ADC(G6), M-2F11-ADC(G7), CD28-E-6C4-ADC(G8), CD28-M-2F11-ADC(G9) 또는 M-2G10-CD28-ADC(G10)을 3mg/kg의 용량 수준으로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 6은 SNU-5 세포를 주사하고 10mg/kg 아미반타맙 유사체(G2), 3mg/kg 아미반타맙 유사체(G3), 10mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G4), 3mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G5), 10mg/kg E-6C4-M-2G10-ADC(G6), 3mg/kg E-6C4-M-2G10-ADC(G7), 10mg/kg E-6C4-M-2F11(G8), 3mg/kg E-6C4-M-2F11(G9), 10mg/kg E-6C4-M-2G10(G10) 또는 3mg/kg E-6C4-M-2G10(G11)으로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 7은 A431 세포를 주사하고 ISO-ADC(G2), E-6C4-M-2F11-ADC(G3), E-6C4-M-2F11(G4) 또는 아미반타맙 유사체(G5)를 3mg/kg의 용량 수준으로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 8은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 항-EGFR 항체 E-1G11, E-6C4, E-2B7, E-3A8, E-3D8, E-9A6, E-9D2, E-9F3, E-9H2 및 항-MET 항체 M-2F11, M-2G10, M-1E9, M-2F12의 중쇄 가변 영역 CDR 서열을 나열한다.

도 9는 Chothia 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 항-EGFR 항체 E-1G11, E-6C4, E-2B7, E-3A8, E-3D8, E-9A6, E-9D2, E-9F3, E-9H2 및 항-MET 항체 M-2F11, M-2G10, M-1E9, M-2F12의 중쇄 가변 영역 CDR 서열을 나열한다.

도 10은 Kabat 및 Chothia 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 공통 경쇄의 CDR 서열을 나열한다.

도 11은 본 개시에 논의된 항체 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 서열을 나열한다.

도 12는 본 개시에 논의된 추가 아미노산 서열을 나열한다.

도 13은 NCI-H1975 세포를 주사하고 M-2F11-ADC(G2 및 G4), E-6C4-ADC(G3 및 G5), E-6C4-M-2F11(G9 및 G10), E-6C4-M-2F11-ADC(G11 및 G12) 또는 E-6C4-ADC와 M-2F11-ADC의 조합(G6, G7 및 G8)으로 처리한 상이한 군의 B-

NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 14는 NCI-H1975 세포를 주사하고 3mg/kg 세툭시맙 유사체-ADC(G2), 3mg/kg E-9A6-ADC(G3), 3mg/kg E-9F3-ADC(G4) 또는 3mg/kg E-9D2-ADC(G5)로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 15는 NCI-H292 세포를 주사하고 E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G4), 텔리소투주맙 유사체-ADC(G5), MRG003 유사체-ADC(G6) 또는 아미반타맙(G7)으로 처리한 상이한 군의 Balb/c 누드 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 16은 환자 유래의 팽대부 종양 단편을 이식하고 E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G4), E-6C4-ADC(G5), 세툭시맙 유사체-ADC(G6-G7) 또는 아미반타맙(G8)으로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 17은 환자 유래의 위 종양 단편을 이식하고 E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G4) 또는 아미반타맙(G5)으로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS를 대조(G1)로서 주사하였다.

도 18A는 NUGC-4 세포를 주사하고 항-MET 항체 ADC(G3-G9)로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다. PBS(G1) 또는 ISO-ADC(G2)를 대조로서 주사하였다.

도 18B는 **도 18A**의 부분 확대도이며, NUGC-4 세포를 주사하고 항-MET 항체 ADC(G3-G9)로 처리한 상이한 군의 B-NDG 마우스의 평균 종양 부피를 나타낸다.

도 19는 상이한 항체로부터 유래한 항원 결합 암을 갖는 예시적 항-EGFR/MET 이중특이적 항체를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0336] 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 두 개의 상이한 에피토프(예를 들어, 두 개의 상이한 항원)에 동시에 결합할 수 있는 인공 단백질이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 두 개의 암을 가질 수 있다. 각 암에는 하나의 중쇄 가변 영역과 하나의 경쇄 가변 영역이 있어 항원 결합 도메인(또는 항원 결합 영역)을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 공통 경쇄를 갖는다.

[0337] 본 개시는 항-EGFR 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-MET 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 두 개의 상이한 항원(예를 들어, EGFR 및 MET)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 및 항체-약물 접합체에 관한 것이다.

[0338] **항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물**

[0339] 상피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbBI 또는 HER1)는 c-erbBl 전암유전자에 의해 코딩되는 170kDa의 1형 막관통 당단백질이다. 상피 성장 인자 수용체는 밀접하게 관련된 네 가지 수용체 티로신 인산화효소, 즉 EGFR(ErbB-1), HER2/neu(ErbB-2), Her3(ErbB-3) 및 Her4(ErbB-4)의 서브패밀리인 ErbB 수용체 패밀리의 구성원이다. 다양한 암 유형에서, EGFR 발현 또는 활성에 영향을 미치는 돌연변이는 암을 초래할 수 있다. EGFR 신호전달은 리간드 결합, 이후 구조적 변화의 유도, 수용체의 다른 ErbB 패밀리 구성원과의 동종이량체화 또는 이종이량체화 및 수용체의 트랜스-자가인산화에 의해 개시되며, 이는 궁극적으로 세포 증식 및 생존을 포함하는 광범위한 세포 기능에 영향을 미치는 신호 전달 연쇄반응을 개시하고, EGFR의 발현 또는 인산화효소 활성의 증가는 다양한 인간 암과 연관되어, 이로써 EGFR을 치료적 개입을 위한 매력적인 표적으로 만든다. EGFR 유전자 복제 수 및 단백질 발현의 증가는 비소세포폐암에서 EGFR 티로신 인산화효소 억제제인 IRESSA™(게피티닙)에 대한 유리한 반응과 연관이 있는 것으로 나타났다.

[0340] c-Met, 티로신 단백질 인산화효소 Met 또는 간세포 성장 인자 수용체(HGFR)라고도 하는 MET는 인간의 경우 *MET* 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. 해당 단백질은 티로신 인산화효소 활성을 보유하고 있다. 1차 단쇄 전구체 단백질은 번역 후 절단되어 알파 및 베타 서브유닛을 생성하고, 이들은 이황화 결합을 통해 연결되어 성숙한 수용체를 형성한다. MET의 리간드인 간세포 성장 인자(HGF)에 의한 이의 활성화는 성장, 운동성, 침습, 전이, 상피-간엽 전환, 혈관신생/상처 치유 및 조직 재생을 포함한 수많은 세포 과정을 자극한다. HGF:MET 결합의 정확한 화학량론은 불분명하나, 일반적으로 두 개의 HGF 분자가 두 개의 MET 분자에 결합하여 수용체 이량체화와 티로신 1230, 1234 및 1235에서의 자동인산화로 이어지는 것으로 생각된다. 리간드에 의존하지 않은 MET 자가인산화도 유전자 증폭, 돌연변이 또는 수용체 과발현으로 인해 발생할 수 있다.

[0341] MET는 위암, 폐암, 직장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 췌장암 및 CNS 암을 포함한 많은 유형의 암에서 자주 증폭, 돌연변이 또는 과발현된다. 인산화효소 도메인에 전형적으로 한정된 미스센스 돌연변이는 유전성 유두상 신장세포암(PRCC)에서 그리고 산발성 PRCC의 13%(Schmidt 등 Oncogene 18: 2343-2350, 1999)에서 자주 발견되며, MET의 세마포린 또는 막인접 도메인에 한정된 MET 돌연변이는 위암, 두경부암, 간암, 난소암, NSCLC 및 갑상선암에서 자주 발견된다. MET 증폭은 뇌암, 결장직장암, 위암 및 폐암에서 검출되었으며, 이는 종종 질환 진행과 상관관계가 있다. 비소세포폐암(NSCLC)의 최대 4%와 위암의 최대 20%는 각각 MET 증폭을 나타낸다. MET 과발현은 폐암에서도 자주 관찰된다. 또한, 임상 샘플에서, 폐선암의 약 절반이 고수준의 MET 및 HGF를 나타냈는데, 둘 모두 종양 성장률, 전이 및 불량한 예후와 상관관계가 있었다.

[0342] EGF 티로신 인산화효소 억제제에 저항성이 있는 모든 종양의 약 60%는 MET 발현을 증가시키거나 MET를 증폭시키거나 유일한 알려진 MET 리간드인 HGF를 증가시키는데, 이는 MET를 통한 EGFR의 보상 경로가 존재함을 시사한다. MET 증폭은 EGFR 인산화효소 억제제인 게피티닙에 저항성이 있는 배양 세포에서 처음 식별되었으며, Her3 경로를 통해 향상된 생존력을 나타내었다. 이는 에를로티닙이나 게피티닙에 대한 획득 저항성(acquired resistance)을 가진 43명의 환자 중 9명에서 MET 증폭이 나타난 임상 샘플에서 추가로 검증되었다.

[0343] 이상 MET 신호전달은 많은 인간 암의 발달/진행과 관련이 있다. 이는 MET의 과발현, MET 돌연변이 활성화, 전사활성화, 자가분비 또는 주변분비 신호 전달 또는 MET 유전자 증폭으로 인해 발생한다. EGFR과 MET 신호전달 사이의 유의한 관계는 암 요법 결과에 대한 연구를 통해 확인되었다. MET는 EGFR을 표적으로 하는 요법을 포함한 표적 요법에 대한 저항성을 발달시키는 데 중요한 역할을 한다. 유사하게, EGFR과 다운스트림의 유전자 돌연변이(예컨대, KRAS), 조직학적 변형 및 MET 신호 전달 경로를 포함하는 대체 경로의 활성화는 EGFR 표적 요법에 대한 저항성 메커니즘으로 식별되었다. 결과적으로, 한 수용체를 차단하면 다른 수용체도 상향 조절되는 경향이 있어 단일 제제 치료에 대한 저항성이 생기는 것으로 야기된다. 엘로티닙 및 게피티닙을 포함한 EGFR의 티로신 인산화효소 억제제에 대한 내재적 또는 획득적 저항성이 있는 NSCLC 환자에서 MET 증폭 및/또는 고수준의 HGF 리간드 발현이 관찰되었다. 반대로, MET 억제제에 장기간 노출된 MET 증폭 폐암 세포는 EGFR 경로를 통해 저항성을 발달시킨다. EGFR과 Met 사이의 신호전달 교차로 인해, 두 수용체를 조합하여 억제하면 MET 및 EGFR에 의한 암 환자의 결과가 개선될 수 있다. 또한, 동시적 억제는 단 하나의 경로만 차단하는 경우에 비해 치료적 저항성을 극복하거나 지연시킬 수 있다.

[0344] EGF와 같은 리간드가 EGFR에 결합하면 수용체 이량체화, 자가인산화, 수용체의 내부 세포질 티로신 인산화효소 도메인의 활성화 및 DNA 합성(유전자 활성화) 및 세포 주기 진행 또는 분열을 조절하는 데 관여하는 여러 신호 전달 및 전사활성화 경로의 개시가 자극된다. EGFR 신호전달을 억제하면 하나 이상의 EGFR이 억제되는 것을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, EGFR 리간드는 EGF, TGFα, 헤파린 결합 EGF(HB-EGF), 암피레굴린(AR) 및 에피레굴린(EPI)을 포함한다.

[0345] HGF가 MET에 결합하면 수용체 이량체화, 자가인산화, 수용체의 내부 세포질 티로신 인산화효소 도메인의 활성화, 및 DNA 합성(유전자 활성화) 및 세포 주기 진행 또는 분열을 조절하는 데 관여하는 여러 신호 전달 및 전사활성화 경로의 개시를 자극하고, MET 신호 전달을 억제하면 하나 이상의 MET 다운스트림 신호 전달 경로에 대한 억제를 초래할 수 있으며, 따라서 MET를 중화하면 세포 증식 및 분화에 대한 억제, 혈관신생 세포 운동성 및 전이를 포함하는 다양한 효과를 가질 수 있다.

[0346] 암에 있어서 EGFR 및 MET의 역할은 예를 들어, WO2014081954A1, WO2008/127710, WO2009/111691, WO2009/126834, WO2010/039248, WO2010/115551 및 US2009/0042906; Engelman 등, "MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling." science 316.5827 (2007): 1039-1043; Bean 등, "MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib." Proceedings of the National Academy of Sciences 104.52 (2007): 20932-20937에 기재되어 있으며, 이들의 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0347] 본 개시의 항-EGFR 항체(예를 들어, E-1C12("1C12"), E-1G11("1G11"), E-6C4("6C4"), E-2B7("2B7"), E-3A8("3A8"), E-3D8("3D8"), E-9A6("9A6"), E-9D2("9D2"), E-9F3("9F3") 및 E-9H2("9H2")) 및 항-MET 항체(예를 들어, M-1C5("1C5"), M-2F11("2F11"), M-2G10("2G10"), M-1E9("1E9"), M-2F12("2F12"), M-6D12("6D12"), M-6E6("6E6"), M-7D3("7D3"), M-8D9("8D9"), M-8E2("8E2"), M-8H10("8H10"))는 RenLite® 마우스에서 생성되는 인간 항체이다. 이러한 항체가 동일한 완전 인간화 공통 경쇄를 갖고 있기 때문에, EGFR을 표적으로 하는 중쇄 가변 영역(예를 들어, 본원에 기재된 EGFR을 표적으로 하는 VH 중 임의의 하나), MET를 표적으로 하는 중쇄 가변 영역(예를 들어, 본원에 기재된 MET를 표적으로 하는 VH 중 임의의 하나) 및 두 개의 동일한 공통 경쇄 가변

영역을 갖는 항-EGFR/MET 이중특이적 항체가 생성되었다. 수득된 예시적인 이중특이적 항체는 **도 19**에 나타나 있다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항원 결합 도메인은 **도 19**의 제1행에 표시된 바와 같이 항-EGFR 항체의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MET 항원 결합 도메인은 **도 19**의 제1열에 표시된 바와 같이 항-MET 항체의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항원 결합 도메인은 **도 19**의 제1행에 표시된 바와 같이 항-EGFR 항체의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MET 항원 결합 도메인은 **도 19**의 제1열에 표시된 바와 같이 항-MET 항체의 VH 및 VL을 포함한다. 예를 들어, E-1G11-M-2F11은 E-1G11로부터 유래된 항-EGFR 항원 결합 도메인 및 M-2F11로부터 유래된 항-MET 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항-EGFR/MET 항체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항원 결합 도메인은 E-1G11의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MET 항원 결합 도메인은 M-2F11의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항원 결합 도메인은 E-1G11의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MET 항원 결합 도메인은 M-2F11의 VH 및 VL을 포함한다.

[0348] 본원에 기재된 이중특이적 항체는 이종이합체화를 촉진하고 두 개의 중쇄 사이의 잘못된 페어링을 방지할 수 있는 노브-인투-홀(KIH) 돌연변이를 갖는 IgG1 서브타입 구조를 갖도록 설계될 수 있다.

[0349] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 상응하는 모노클로날 항체 또는 대조 이중특이적 항체보다 더 높은 세포 내이입율을 갖는다.

[0350] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체는 치료제와 접합되어 항체-약물 접합체(ADC)를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC의 DAR은 약 3.8, 약 3.9, 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 5.0, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.5, 약 8.0, 약 8.5 또는 약 9.0이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC의 DAR은 약 3.5 내지 약 4.5, 약 3.6 약 4.5, 약 3.7 내지 약 4.5, 약 3.8 내지 약 4.5, 약 3.9 내지 약 4.5, 약 4.0 내지 약 4.5, 약 4.1 내지 약 4.5, 약 4.2 내지 약 4.5, 약 4.3 내지 약 4.5, 약 4.4 내지 약 4.5, 약 3.5 내지 약 4.4, 약 3.6 내지 약 4.4, 약 3.7 내지 약 4.4, 약 3.8 내지 약 4.4, 약 3.9 내지 약 4.4, 약 4.0 내지 약 4.4, 약 4.1 내지 약 4.4, 약 4.2 내지 약 4.4, 약 4.3 내지 약 4.4, 약 3.5 내지 약 4.3, 약 3.6 내지 약 4.3, 약 3.7 내지 약 4.3, 약 3.8 내지 약 4.3, 약 3.9 내지 약 4.3, 약 4.0 내지 약 4.3, 약 4.1 내지 약 4.3, 약 4.2 내지 약 4.3, 약 3.5 내지 약 4.2, 약 3.6 내지 약 4.2, 약 3.7 내지 약 4.2, 약 3.8 내지 약 4.2, 약 3.9 내지 약 4.2, 약 4.0 내지 약 4.2, 약 4.1 내지 약 4.2, 약 3.5 내지 약 4.1, 약 3.6 내지 약 4.1, 약 3.7 내지 약 4.1, 약 3.8 내지 약 4.1, 약 3.9 내지 약 4.1, 약 4.0 내지 약 4.1, 약 3.5 내지 약 4.0, 약 3.6 내지 약 4.0, 약 3.7 내지 약 4.0, 약 3.8 내지 약 4.0, 약 3.9 내지 약 4.0, 약 3.5 내지 약 3.9, 약 3.6 내지 약 3.9, 약 3.7 내지 약 3.9, 약 3.8 내지 약 3.9, 약 3.5 내지 약 3.8, 약 3.6 내지 약 3.8, 약 3.7 내지 약 3.8, 약 3.5 내지 약 3.7, 약 3.6 내지 약 3.7 또는 약 3.5 내지 약 3.6이다.

[0351] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC의 DAR은 약 7.5 내지 약 8.5, 약 7.6 내지 약 8.5, 약 7.7 내지 약 8.5, 약 7.8 내지 약 8.5, 약 7.9 내지 약 8.5, 약 8.0 내지 약 8.5, 약 8.1 내지 약 8.5, 약 8.2 내지 약 8.5, 약 8.3 내지 약 8.5, 약 8.4 내지 약 8.5, 약 7.5 내지 약 8.4, 약 7.6 내지 약 8.4, 약 7.7 내지 약 8.4, 약 7.8 내지 약 8.4, 약 7.9 내지 약 8.4, 약 8.0 내지 약 8.4, 약 8.1 내지 약 8.4, 약 8.2 내지 약 8.4, 약 8.3 내지 약 8.4, 약 7.5 내지 약 8.3, 약 7.6 내지 약 8.3, 약 7.7 내지 약 8.3, 약 7.8 내지 약 8.3, 약 7.9 내지 약 8.3, 약 8.0 내지 약 8.3, 약 8.1 내지 약 8.3, 약 8.2 내지 약 8.3, 약 7.5 내지 약 8.2, 약 7.6 내지 약 8.2, 약 7.7 내지 약 8.2, 약 7.8 내지 약 8.2, 약 7.9 내지 약 8.2, 약 8.0 내지 약 8.2, 약 8.1 내지 약 8.2, 약 7.5 내지 약 8.1, 약 7.6 내지 약 8.1, 약 7.7 내지 약 8.1, 약 7.8 내지 약 8.1, 약 7.9 내지 약 8.1, 약 8.0 내지 약 8.1, 약 7.5 내지 약 8.0, 약 7.6 내지 약 8.0, 약 7.7 내지 약 8.0, 약 7.8 내지 약 8.0, 약 7.9 내지 약 8.0, 약 7.5 내지 약 7.9, 약 7.6 내지 약 7.9, 약 7.7 내지 약 7.9, 약 7.8 내지 약 7.9, 약 7.5 내지 약 7.8, 약 7.6 내지 약 7.8, 약 7.7 내지 약 7.8, 약 7.5 내지 약 7.7, 약 7.6 내지 약 7.7 또는 약 7.5 내지 약 7.6이다.

[0352] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-EGFR/MET ADC는 10㎍/ml 미만, 3.33㎍/ml 미만, 1.11㎍/ml 미만, 0.37㎍/ml 미만, 0.12㎍/ml 미만, 0.04㎍/ml 미만 또는 0.01㎍/ml 미만의 농도에서 체외 암 세포 성장을 효과적으로 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-EGFR/MET ADC는 10mg/kg, 9mg/kg, 8mg/kg, 7mg/kg, 6mg/kg, 5mg/kg, 4mg/kg, 3mg/kg, 2mg/kg 또는 1mg/kg 미만의 용량 수준으로 이종이식 마우스 모델에서 체내 암 세포 성장(예를 들어, 폐암, 위암 또는 피부암)을 억제할 수 있다.

[0353] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 공통 경쇄를 갖는다.

[0354] **항-MET 항체 및 항원 결합 단편**

[0355] 본 개시는 MET에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 이들 항체로부터 유래된 항원 결합 영역을 포함할 수 있다.

[0356] 본원에 기재된 항체 및 항원 결합 단편은 MET에 결합할 수 있다. 본 개시는 항-MET 항체 M-1C5("1C5"), M-2F11("2F11"), M-2G10("2G10"), M-1E9("1E9"), M-2F12("2F12"), M-6D12("6D12"), M-6E6("6E6"), M-7D3("7D3"), M-8D9("8D9"), M-8E2("8E2") 및 M-8H10("8H10") 및 이들로부터 유래된 항체를 제공한다.

[0357] 2F11 및 2F11 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 19~21, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 49~51에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 2F11의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 67에 나타나 있다.

[0358] 2G10 및 2G10 유래 항체에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 22~24, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 52~54에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 2G10의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 68에 나타나 있다.

[0359] 1E9 및 1E9 유래 항체에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 25~27, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 55~57에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 1E9의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 69에 나타나 있다.

[0360] 2F12 및 2F12 유래 항체에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 28~30, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 58~60에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 2F12의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 70에 나타나 있다.

[0361] 6D12 및 6D12 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 112~114, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 130~132에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 6D12의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 148에 나타나 있다.

[0362] 6E6 및 6E6 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 115~117, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 133~135에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 6E6의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 149에 나타나 있다.

[0363] 7D3 및 7D3 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 118~120, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 136~138에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 7D3의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 150에 나타나 있다.

[0364] 8D9 및 8D9 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 121~123, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 139~141에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 8D9의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 151에 나타나 있다.

[0365] 8E2 및 8E2 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 124~126, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 142~144에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 8D9의 인간 경쇄 가변 영역

및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 152에 나타나 있다.

[0366] 8H10 및 8H10 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 127~129, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 145~147에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 8H10의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 153에 나타나 있다.

[0367] 또한, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 19~21, 서열 번호: 22~24, 서열 번호: 25~27, 서열 번호: 28~30, 서열 번호: 49~51, 서열 번호: 52~54, 서열 번호: 55~57, 서열 번호: 58~60, 서열 번호: 112~114, 서열 번호: 115~117, 서열 번호: 118~120, 서열 번호: 121~123, 서열 번호: 124~126, 서열 번호: 127~129, 서열 번호: 130~132, 서열 번호: 133~135, 서열 번호: 136~138, 서열 번호: 139~141, 서열 번호: 142~144 및 서열 번호: 145~147로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 중쇄 가변 영역 CDR; 및/또는 서열 번호: 1~3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 경쇄 가변 영역을 또한 함유할 수 있다.

[0368] 일부 실시양태에서, 항체는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2, 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 CDR 1, 2, 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 가질 수 있으며, 여기서 VH의 CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; VL의 CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열 및 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 **도 8 및 도 10**(Kabat CDR) 및 **도 9 및 도 10**(Chothia CDR)에 나타나 있다.

[0369] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 19; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 20; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 21의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0370] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 22; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 23; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 24의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0371] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 25; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 26; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 27의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0372] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 28; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 29; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 30의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0373] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 49; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 50; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 51의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0374] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 52; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 53; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 54의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는

중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0375] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 55; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 56; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 57의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0376] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 58; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 59; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 60의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0377] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 112; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 113; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 114의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0378] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 115; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 116; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 117의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0379] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 118; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 119; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 120의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0380] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 121; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 122; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 123의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0381] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 124; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 125; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 126의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0382] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 127; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 128; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 129의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0383] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 130; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 131; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 132의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0384] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 133; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 134; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 135의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0385] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 136; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 137; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 138의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0386] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는

치환을 갖는 서열 번호: 139; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 140; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 141의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0387] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 142; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 143; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 144의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0388] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 145; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 146; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 147의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0389] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 1; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 2; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 3의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0390] 삽입, 결실 및 치환은 CDR 서열 내에서 또는 CDR 서열의 종결 말단 중 하나 또는 둘 모두에서 발생할 수 있다.

[0391] 또한, 본 개시는 MET에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 VH 및 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 VL을 함유한다. 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열은 서열 번호: 67, 68, 69, 70, 148, 149, 150, 151, 152 또는 153이고, 선택된 VL 서열은 서열 번호: 61이다.

[0392] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 VH 서열의 CDR과 동일한 3개의 VH CDR을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 VL 서열의 CDR과 동일한 3개의 VL CDR을 가질 수 있다.

[0393] 본 개시는 또한 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 중쇄를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산을 제공한다. 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄는 **도 8, 도 9** 또는 **도 10**에 나타난 바와 같은 CDR을 포함하거나, **도 11**에 나타난 바와 같은 서열을 갖는다. 폴리펩티드가 상응하는 폴리펩티드(예를 들어, 상응하는 중쇄 가변 영역 또는 상응하는 경쇄 가변 영역)와 쌍을 이루는 경우, 쌍을 이루는 폴리펩티드는 MET에 결합한다.

[0394] 항-MET 항체 및 항원 결합 단편은 또한 항체 또는 항체 단편 및 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체 또는 항체 단편의 항체 변이체(유도체 및 접합체 포함)일 수 있다. 본원에서 제공되는 추가 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 다중특이적(다량체, 예를 들어, 이중특이적), 인간 항체, 키메라 항체(예를 들어, 인간-마우스 키메라), 단쇄 항체, 세포 내 제조 항체(즉, 인트라바디) 및 이의 항원 결합 단편이다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위 클래스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG(예를 들어, IgG1) 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0395] 항체 단편은 전장 항체의 원하는 친화성 및 특이성을 유지하는 한 제공되는 방법에서 사용하기에 적합하다. 따라서, MET에 결합하는 항체 단편은 MET에 결합하는 능력을 유지할 것이다. Fv 단편은 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 항체 단편이다. 이러한 영역은, 예를 들어, scFv에서 자연적으로 공유 결합일 수 있는, 밀착 결합된 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. 이러한 구성에서, 각 가변 도메인의 3개 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체 표면 상에 있는 항원 결합 부위를 정의한다. 종합적으로, 6개의 CDR 또는 이의 서브세트는 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만 포함하는 Fv의 절반)조차도 일반적으로 전체 결합 부위보다 친화성이 낮음에도 불구하고 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가질 수 있다.

[0396] **항-EGFR 항체 및 항원 결합 단편**

[0397] 본 개시는 EGFR에 특이적으로 결합하는 여러 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서,

항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 이들 항체로부터 유래된 항원 결합 영역을 포함할 수 있다.

[0398] 본원에 기재된 항체 및 항원 결합 단편은 EGFR에 결합할 수 있다. 본 개시는 예를 들어, 항-EGFR 항체 E-1C12("1C12"), E-1G11("1G11"), E-6C4("6C4"), E-2B7("2B7"), E-3A8("3A8"), E-3D8("3D8"), E-9A6("9A6"), E-9D2("9D2"), E-9F3("9F3") 및 E-9H2("9H2") 및 이들로부터 유래된 항체를 제공한다.

[0399] 1G11 및 1G11 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 4~6, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 34~36에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 1G11의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 62에 나타나 있다.

[0400] 6C4 및 6C4 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 7~9, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 37~38에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 6C4의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 63에 나타나 있다.

[0401] 2B7 및 2B7 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 10~12, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 40~42에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 2B8의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 64에 나타나 있다.

[0402] 3A8 및 3A8 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 13~15, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 43~45에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 3A8의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 65에 나타나 있다.

[0403] 3D8 및 3D8 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 16~18, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 46~48에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 3D8의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 66에 나타나 있다.

[0404] 9A6 및 9A6 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 82~84, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 94~96에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 9A6의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 106에 나타나 있다.

[0405] 9D2 및 9D2 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 85~87, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 97~99에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 9D2의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 107에 나타나 있다.

[0406] 9F3 및 9F3 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 88~90, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은 Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 100~102에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 9F3의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 108에 나타나 있다.

[0407] 9H2 및 9H2 유래 항체(예를 들어, 인간 항체)에 대한 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이 중쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 91~93, 및 경쇄 가변 도메인의 CDR, 서열 번호: 1~3을 포함한다. CDR은

Chothia 시스템에 의해 정의될 수도 있다. Chothia 넘버링에 의해, 중쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 103~105에 제시되고, 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열은 서열 번호: 1~3에 제시된다. 9H2의 인간 경쇄 가변 영역 및 인간 중쇄 가변 영역은 각각 서열 번호: 61 및 서열 번호: 109에 나타나 있다.

[0408] 또한, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 4~6, 서열 번호: 7~9, 서열 번호: 10~12, 서열 번호: 13~15, 서열 번호: 16~18, 서열 번호: 34~36, 서열 번호: 37~39, 서열 번호: 40~42, 서열 번호: 43~45, 서열 번호: 46~48, 서열 번호: 82~84, 서열 번호: 85~87, 서열 번호: 88~90, 서열 번호: 91~93, 서열 번호: 94~96, 서열 번호: 97~99, 서열 번호: 100~102 및 서열 번호: 103~105로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 중쇄 가변 영역 CDR; 및/또는 서열 번호: 1~3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 경쇄 가변 영역을 또한 함유할 수 있다.

[0409] 일부 실시양태에서, 항체는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2, 3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 CDR 1, 2, 3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 가질 수 있으며, 여기서 VH의 CDR1 영역은 선택된 VH CDR1 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR2 영역은 선택된 VH CDR2 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR3 영역은 선택된 VH CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; VL의 CDR1 영역은 선택된 VL CDR1 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR2 영역은 선택된 VL CDR2 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, CDR3 영역은 선택된 VL CDR3 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 선택된 VH CDR 1, 2, 3 아미노산 서열 및 선택된 VL CDR 1, 2, 3 아미노산 서열은 **도 8 및 도 10**(Kabat CDR) 및 **도 9 및 도 10**(Chothia CDR)에 나타나 있다.

[0410] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 4; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 5; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 6의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0411] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 7; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 8; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 9의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0412] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 10; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 11; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 12의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0413] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 13; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 14; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 15의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0414] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 16; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 17; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 18의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0415] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 34; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 35; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 36의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0416] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 37; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 38; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 39의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는

중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0417] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 40; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 41; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 42의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0418] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 43; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 44; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 45의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0419] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 46; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 47; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 48의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0420] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 82; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 83; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 84의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0421] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 85; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 86; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 87의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0422] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 88; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 89; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 90의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0423] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 91; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 92; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 93의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0424] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 94; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 95; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 96의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0425] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 97; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 98; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 99의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0426] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 100; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 101; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 102의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0427] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 103; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 104; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 105의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 함유하는 중쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0428] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는

치환을 갖는 서열 번호: 1; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 2; 0개, 1개 또는 2개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 갖는 서열 번호: 3의 CDR 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 함유할 수 있다.

[0429] 삽입, 결실 및 치환은 CDR 서열 내에서 또는 CDR 서열의 종결 말단 중 하나 또는 둘 모두에서 발생할 수 있다.

[0430] 본 개시는 또한 EGFR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 VH 및 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 VL을 함유한다. 일부 실시양태에서, 선택된 VH 서열은 서열 번호: 62, 63, 64, 65, 66, 106, 107, 108 또는 109이고, 선택된 VL 서열은 서열 번호: 61이다.

[0431] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 VH 서열의 CDR과 동일한 3개의 VH CDR을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 VL 서열의 CDR과 동일한 3개의 VL CDR을 가질 수 있다.

[0432] 본 개시는 또한 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산을 제공한다. 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄는 **도 8, 도 9 또는 도 10**에 나타난 바와 같은 CDR을 포함하거나, **도 11**에 나타난 바와 같은 서열을 갖는다. 폴리펩티드가 상응하는 폴리펩티드(예를 들어, 상응하는 중쇄 가변 영역 또는 상응하는 경쇄 가변 영역)와 쌍을 이루는 경우, 쌍을 이루는 폴리펩티드는 EGFR(예를 들어, 인간 EGFR)에 결합한다.

[0433] 항-EGFR 항체 및 항원 결합 단편은 또한 항체 또는 항체 단편 및 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체 또는 항체 단편의 항체 변이체(유도체 및 접합체 포함)일 수 있다. 본원에서 제공되는 추가 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 다중특이적(다량체, 예를 들어, 이중특이적), 인간 항체, 키메라 항체(예를 들어, 인간-마우스 키메라), 단쇄 항체, 세포 내 제조 항체(즉, 인트라바디) 및 이의 항원 결합 단편이다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위 클래스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG(예를 들어, IgG1) 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0434] 항체 단편은 전장 항체의 원하는 친화성 및 특이성을 유지하는 한 제공되는 방법에서 사용하기에 적합하다. 따라서, EGFR에 결합하는 항체 단편은 EGFR에 결합하는 능력을 유지할 것이다. Fv 단편은 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 항체 단편이다. 이러한 영역은, 예를 들어, scFv에서 자연적으로 공유 결합일 수 있는, 밀착 결합된 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. 이러한 구성에서, 각 가변 도메인의 3개 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체 표면 상에 있는 항원 결합 부위를 정의한다. 종합적으로, 6개의 CDR 또는 이의 서브세트는 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만 포함하는 Fv의 절반)조차도 일반적으로 전체 결합 부위보다 친화성이 낮음에도 불구하고 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가질 수 있다.

[0435] **항체, 항원 결합 단편 및 항원 결합 단백질 작제물**

[0436] 본 개시는 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)을 제공한다. 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 항-EGFR 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 항-MET 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 이들 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체), 항 EGFR 항체, 항 MET 항체 및 이의 항원 결합 단편은 다양한 형태를 가질 수 있다.

[0437] 일반적으로 항체(면역글로불린이라고도 함)는 두 가지 종류의 폴리펩티드 사슬, 즉 경쇄와 중쇄로 구성될 수 있다. 본 개시의 비제한적인 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 온전한 4개의 면역글로불린 사슬 항체일 수 있다. 항체의 중쇄는 IgM, IgG, IgE, IgA 또는 IgD를 포함하는 임의의 아이소타입이거나 IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgG4, IgE1, IgE2 등을 포함하는 서브 아이소타입일 수 있다. 경쇄는 카파 경쇄 또는 람다 경쇄일 수 있다. 항체는 2개의 동일한 경쇄 복사본과 2개의 동일한 중쇄 복사본을 포함할 수 있다. 각각 하나의 가변 도메인(또는 가변 영역, VH) 및 다수의 불변 도메인(또는 불변 영역)을 함유하는 중쇄는 불변 도메인 내에서 이황화 결합을 통해 서로 결합하여 항체의 "줄기"를 형성한다. 각각 하나의 가변 도메인(또는 가변 영역, VL) 및 하나의 불변 도메인(또는 불변 영역)을 함유하는 경쇄는 각각 이황화 결합을 통해 하나의 중쇄에 결합한다. 각 경쇄의 가변 영역은 결합되는 중쇄의 가변 영역과 정렬된다. 경쇄 및 중쇄 모두의 가변 영역은 보다 보존적인 프레임워크 영역(FR) 사이에 끼워진 초가변 영역 3개를 함유한다.

[0438] 상보성 결정 영역(CDR)으로 알려진 이러한 초가변 영역은 항체의 주요 항원 결합 표면을 포함하는 루프를 형성한다. 4개의 프레임워크 영역은 주로 베타-시트 구조를 채택하고 CDR은 연결되어 일부 경우 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 사슬의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 근접하게 유지되며 다른 사슬의 CDR과 함께 항원 결합 영역의 형성에 기여한다.

[0439] 항체의 아미노산 서열을 분석하여 항체의 CDR 영역을 식별하는 방법은 널리 알려져 있으며, CDR에 대한 여러 가지 정의가 일반적으로 사용된다. Kabat 정의는 서열 가변성을 기반으로 하며 Chothia 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기반으로 한다. 이러한 방법 및 정의는, 예를 들어, Martin, "Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains," Antibody engineering, Springer Berlin Heidelberg, 2001. 422-439; Abhinandan 등, "Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains," Molecular immunology 45.14 (2008): 3832-3839; Wu, T.T. 및 Kabat, E.A. (1970) J. Exp. Med. 132: 211-250; Martin 등, Methods Enzymol. 203:121-53 (1991); Morea 등, Biophys Chem. 68(1-3):9-16 (Oct. 1997); Morea 등, J Mol Biol. 275(2):269-94 (Jan .1998); Chothia 등, Nature 342(6252):877-83 (Dec. 1989); Ponomarenko 및 Bourne, BMC Structural Biology 7:64 (2007)에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0440] CDR은 항원의 에피토프를 인식하는 데 중요하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "에피토프"는 항체의 항원 결합 도메인에 의해 특이적으로 결합될 수 있는 표적 분자의 가장 작은 부분이다. 에피토프의 최소 크기는 약 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 아미노산일 수 있으나, 에피토프가 항원의 2차 및 3차 구조에 기초한 항원의 3차원 배열에 의존할 수 있기 때문에 이러한 아미노산은 항원의 1차 구조의 연속적인 선형 서열에 있을 필요는 없다.

[0441] 일부 실시양태에서, 항체는 온전한 면역글로불린 분자(예를 들어, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM, IgD, IgE, IgA)이다. IgG 하위 클래스(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)는 고도로 보존적이고 이들의 불변 영역, 특히 힌지 및 상위 CH2 도메인이 상이하다. IgG 하위 클래스의 서열 및 차이점은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, Vidarsson 등, "IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions." Frontiers in immunology 5 (2014); Irani 등, "Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases." Molecular immunology 67.2 (2015): 171-182; Shakib, Farouk, 편집 The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Elsevier, 2016에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0442] 항체는 또한 임의의 종(예를 들어, 인간, 설치류, 마우스, 래트, 낙타류)으로부터 유래된 면역글로불린 분자일 수 있다. 본원에 개시된 항체는 또한 폴리클로날, 모노클로날, 단일특이적, 다중특이적 항체 및 다른 폴리펩티드에 융합된 면역글로불린 결합 도메인을 포함하는 키메라 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 항원 결합 도메인 또는 항원 결합 단편은 온전한 항체의 특이적 결합 활성을 유지하는 항체의 일부, 즉 온전한 항체 표적 분자의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 임의의 부분이다. 이는 예를 들어 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 이러한 단편의 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 scFv, Fv, Fd, dAb, 이중특이적 항체, 이중특이적 scFv, 디아바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체 및 항체 결합 도메인이거나 이와의 상동성을 갖는 결합 도메인을 포함하는 임의의 폴리펩티드일 수 있다. 항원 결합 도메인의 비제한적인 예시는, 예를 들어, 온전한 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR, 온전한 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역, 온전한 항체의 전장 중쇄 또는 경쇄, 또는 온전한 항체의 중쇄 또는 경쇄로부터의 개별 CDR을 포함한다.

[0443] 일부 실시양태에서, 상기 scFv는 2개의 중쇄 가변 도메인과 2개의 경쇄 가변 도메인을 갖는다. 일부 실시양태에서, scFv는 두 개의 항원 결합 영역(항원 결합 영역: A 및 B)을 갖고, 이 두 개의 항원 결합 영역은 상이한 친화성으로 각각의 표적 항원에 결합할 수 있다.

[0444] 일부 실시양태에서, 상기 항원 결합 단편은 키메라 항원 수용체(CAR)의 일부를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 키메라 항원 수용체는 CD3 제타 막관통 및 엔도도메인에 융합되는, 본원에 기재된 바와 같은 단쇄 가변 단편(scFv)의 융합체이다. 일부 실시양태에서, 상기 키메라 항원 수용체는 또한 다양한 공동자극 단백질 수용체(예를 들어, CD28, 41BB, ICOS)로부터 유래된 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 키메라 항원 수용체는 효능을 증가시키기 위해 다중 신호전달 도메인, 예를 들어, CD3z-CD28-41BB 또는 CD3z-CD28-OX40을 포함한다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포)를 추가로 제공한다.

[0445] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 두 개의 상이한 항원 또는 두 개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0446] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 **도 8 및 도 9**로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 중쇄 가변 영역 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 **도 10**으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 경쇄 가변 영역 CDR을 포함할 수 있다.

[0447] 항체의 다량체화는 항체의 자연적 응집을 통해 또는 당업계에 알려진 화학적 또는 재조합 연결 기법을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 정제된 항체 제제(예를 들어, 정제된 IgG1 분자)의 일부 백분율은 항체 동종이량체 및 다른 고차 항체 다량체를 함유하는 단백질 응집체를 자발적으로 형성한다.

[0448] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체이다. 이중특이적 항체는 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이종이량체의 백분율을 최대화하기 위해 한 쌍의 항체 분자 사이에 경계면을 조작함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 경계면은 항체 불변 도메인의 CH3 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자의 경계면으로부터 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄가 더 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 아미노산 측쇄(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체하여 큰 측쇄와 동일하거나 유사한 크기의 보상성 "공동"이 제2 항체 분자의 경계면에 생성된다. 이는 동종이량체와 같은 다른 원치 않는 최종 생성물에 비해 이종이량체의 수율을 증가시키기 위한 메커니즘을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, WO 96/27011에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 포함된다.

[0449] 본원에 기재된 임의의 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 안정화 분자(예를 들어, 대상체 또는 용액에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 반감기를 증가시키는 분자)에 접합될 수 있다. 안정화 분자의 비제한적인 예시는 중합체(예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜) 또는 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 알부민)을 포함한다. 안정화 분자의 접합은 체외(예를 들어, 조직 배양물 내 또는 약학적 조성물로서 저장되는 경우) 또는 체내(예를 들어, 인간 내)에서 항체 또는 항원 결합 단편의 반감기를 증가시키거나 생물학적 활성을 연장시킬 수 있다.

[0450] 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 또한 다양한 형태를 가질 수 있다. 항원 결합 작제물의 많은 상이한 형식이 당업계에 알려져 있고, 예를 들어 Suurs 등, "A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges," Pharmacology & therapeutics (2019)에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0451] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 BiTe, $(scFv)_2$, 나노바디, 나노바디-HSA, DART, TandAb, scDiabody, scDiabody-CH3, scFv-CH-CL-scFv, HSAbody, scDiabody-HAS, 또는 탠덤-scFv이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 VHH-scAb, VHH-Fab, 이중 scFab, $F(ab')_2$, 디아바디, crossMab, DAF(2 IN 1), DAF(4 IN 1), DutaMab, DT-IgG, 노브-인-홀 공통 경쇄, 노브-인-홀 어셈블리, 전하쌍, Fab-arm 교환, SEEDbody, LUZ-Y, Fcab, a κλ-body, 직교 Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, 디아바디-CH3, 삼중 바디, 미니항체, 미니바디, TriBi 미니바디, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, $F(ab')_2$-scFv2, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAb, scDiabody-Fc, Diabody-Fc, 탠덤 scFv-Fc, 인트라바디, 도크 및 락, lmmTAC, IgG-IgG 접합체, a Cov-X-Body, 또는 scFv1-PEG-scFv2이다.

[0452] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 TrioMab일 수 있다. TrioMab에서 두 개의 중쇄는 상이한 종으로부터 유래되며, 여기서 상이한 서열은 중쇄-경쇄 페어링을 제한한다.

[0453] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 두 개의 상이한 중쇄 및 하나의 공통 경쇄를 갖는다. 중쇄의 이종이량체화는 노브-인-홀(knob-in-holes) 또는 일부 다른 중쇄 페어링 기법을 기반으로 할 수 있다.

[0454] 일부 실시양태에서, CrossMAb 기법을 사용하여 이중특이적 항체를 생성할 수 있다. CrossMAb 기법은 이중특이적 이종이량체 IgG 항체에서 정확한 경쇄 결합을 시행하는 데 사용될 수 있으며, 이 기법은 bi-(1+1), tri-(2+1) 및 tetra-(2+2) 가 이중특이적 항체뿐만 아니라 비-Fc 탠덤 항원 결합 단편 (Fab)-기반 항체를 포함하는 다양한 이중특이적 항체 형식의 생성을 허용한다. 이러한 형식은 일반적인 경쇄 식별, 번역 후 처리/체외 화학 조립 또는 올바른 경쇄 결합을 시행하는 돌연변이 세트의 도입 없이 도메인 교차를 사용하여 기존 항체 쌍으로부터 파생될 수 있다. 이 방법은 Klein 등, "The use of CrossMAb technology for the generation of bi-and

multispecific antibodies." MAbs. Vol. 8. No. 6. Taylor & Francis, 2016에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 포함된다. 일부 실시양태에서, 중쇄의 CH1과 경쇄의 CL 도메인은 교환된다.

[0455] 항원 결합 단백질 작제물은 듀오바디(Duobody)일 수 있다. IgG4 항체에서 자연적으로 발생하는 Fab 교환 메커니즘을 IgG1 항체에서 제어된 방식으로 모방하여 하는 메커니즘이 제어된 Fab 교환이라고 한다. 이 형식은 중쇄-경쇄 간의 특정 페어링을 보장할 수 있다.

[0456] 이중 가변 도메인 항체(DVD-Ig)에서는 이중특이적 표적화를 위해 추가 VH 및 가변 경쇄(VL) 도메인이 각 N 말단에 추가된다. 이 형식은 IgG-scFv와 유사하지만 추가된 결합 도메인은 각 중쇄 N-말단에 대한 scFv 대신 해당 N-말단에 개별적으로 결합된다.

[0457] scFv-IgG에서는 두 scFv가 중쇄(CH3)의 C-말단에 연결된다. scFv-IgG 형식은 두 개의 상이한 2가 결합 부위를 가지며 결과적으로 4가라고도 한다. scFv-IgG에는 중쇄와 경쇄 페어링 문제가 없다.

[0458] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 IgG-IgG 형식을 가질 수 있다. 2개의 온전한 IgG 항체는 중쇄의 C-말단을 화학적으로 연결함으로써 접합된다.

[0459] 항원 결합 단백질 작제물은 또한 Fab-scFv-Fc 형식을 가질 수 있다. Fab-scFv-Fc 형식에서는 경쇄, 중쇄, 그리고 Fc 영역과 scFv를 함유하는 제3 사슬이 조립된다. 이는 효율적인 제조 및 정제를 보장할 수 있다.

[0460] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 TF일 수 있다. 세 개의 Fab 단편이 이황화 가교에 의해 연결되어 있다. 두 개의 단편은 종양 관련 항원(TAA)을 표적으로 하고, 한 개의 단편은 합텐(hapten)을 표적으로 한다. TF 형식에는 Fc 영역이 없다.

[0461] ADAPTIR에는 Fc 영역의 각 측면에 결합된 두 개의 scFv가 있다. 이는 구성의 기초로서 온전한 IgG를 포기하지만 반감기를 연장하고 정제를 촉진하기 위해 Fc 영역을 보존한다.

[0462] 이중특이적 T 세포 인게이저(Bispecic T cell Engager, "BiTE")는 하나의 펩티드 사슬상에 있는 두 개의 scFv, VLA VHA 및 VHB VLB로 구성된다. 이는 결합 도메인만 있고 Fc 영역이 없다.

[0463] BiTE-Fc에서는 Fc 영역이 BiTE 작제물에 융합된다. Fc 영역을 추가하면 반감기가 향상되어 지속적인 IV를 피하면서 유효 농도가 길어진다.

[0464] DART(이중 친화성 재표적화)에는 반대쪽 단편을 연결하는 두 개의 펩티드 사슬이 있어서, C 말단에 있는 황 결합을 통해 VLA를 VHB와, VLB를 VHA와 융합시킨다. DART에서 황 결합은 BiTE에 비해 안정성을 개선할 수 있다.

[0465] DART-Fc에서는 Fc 영역이 DART 구조에 부착된다. 이는 DART와 마찬가지로 이황화 결합을 통해 두 개, 세 개의 사슬을 조립하여 생성될 수 있다. 한 사슬에는 제3 사슬과 이합체화되는 Fc 영역의 절반이 함유되어 있으며 Fc 영역만 발현된다. Fc 영역을 추가하면 반감기가 향상되어 지속적인 IV를 피하면서 유효 농도가 길어진다.

[0466] 4가 DART에서는 4개의 펩티드 사슬이 조립된다. 기본적으로 두 개의 DART 분자는 Fc 영역의 절반으로 생성되어 이합체화된다. 이 형식은 두 표적 모두에 2가 결합을 가지므로 4가 분자이다.

[0467] 탠덤 디아바디(TandAb)는 두 개의 디아바디로 구성된다. 각 디아바디는 공유 결합으로 관련된 VHA 및 VLB 단편과 VHA 및 VLB 단편으로 구성된다. 두 개의 디아바디는 펩티드 사슬로 연결되어 있다. 이는 두 개의 scFv로 구성된 디아바디에 비해 안정성을 개선할 수 있다. 이는 두 개의 2가 결합 부위를 갖는다.

[0468] ScFv-scFv-독소는 독소 및 안정화 링커가 있는 2개의 scFv를 포함한다. 이는 특정 페이로드 전달에 사용될 수 있다.

[0469] 모듈식 scFv-scFv-scFv에서 TAA에 대한 하나의 scFv는 짧은 인식 가능한 펩타이드로 태그가 지정되어 두 개의 scFv로 구성된 bsAb로 조립되며, 하나는 CD3에 대한 것이고 다른 하나는 인식 가능한 펩티드에 대한 것이다.

[0470] ImmTAC에서는 안정하고 가용성인 T 세포 수용체가 CD3을 인식하는 scFv에 융합된다. TCR을 사용함으로써 ImmTAC는 가공된 단백질, 예를 들어 세포 내 단백질을 표적으로 하는 데 적합하다.

[0471] 삼중특이적 나노바디에는 반감기 연장을 위한 추가 모듈과 함께 두 개의 단일 가변 도메인(나노바디)이 있다. 반감기를 향상시키기 위해 추가 모듈이 추가되었다.

[0472] 삼중특이적 킬러 인게이저(Trispecic Killer Engager, TriKE)에서는 2개의 scFv가 인간 IL-15를 통합하는 폴리펩티드 링커를 통해 연결된다. NK의 생존과 증식을 증가시키기 위해 IL-15에 대한 링커가 추가된다.

[0473] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 이중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 이중특이적 항체는 1+1(각 표적에 대해 1가)이 되도록 설계되고 IgG1 서브타입 구조를 갖는다. 이는 EGFR 및 MET의 발현 수준이 낮은 세포에 대한 결합력을 감소시키고, EGFR 및 MET를 공동 발현하는 세포에 대한 결합력을 증가시켜 향상된 표적화 기능을 달성할 수 있다.

[0474] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 항-MET 항체, 항-EGFR 항체 또는 이중특이적 항체)은 서열 번호: 81과 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 불변 영역 및 서열 번호: 71 및 72 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 불변 영역을 갖는다.

[0475] 일부 실시양태에서, 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 항체, 이중특이적 항체 또는 이의 항체 단편)은 KIH 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질 작제물은 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 MET에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 하나 이상의 노브 돌연변이를 포함하는 중쇄(노브 중쇄)를 포함하며, 제2 항원 결합 도메인은 하나 이상의 홀 돌연변이를 포함하는 중쇄(홀 중쇄)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 항원 결합 도메인은 하나 이상의 홀 돌연변이를 포함하는 중쇄(홀 중쇄)를 포함하며, 제2 항원 결합 도메인은 하나 이상의 노브 돌연변이를 포함하는 중쇄(노브 중쇄)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물은 서열 번호: 71과 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 불변 영역을 포함하는 노브 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물은 서열 번호: 72와 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 불변 영역을 포함하는 홀 중쇄를 포함한다.

[0476] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 공통 경쇄를 갖는다.

[0477] **항체-약물 접합체(ADC)**

[0478] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 치료제에 선택적으로 접합되어 항체-약물 접합체를 형성할 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체는 치료제에 공유적으로 또는 비공유적으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 세포독성제(cytotoxic agent) 또는 세포증식억제제(cytostatic agent)(예를 들어, 모노메틸 아우리스타틴 E, 모노메틸 아우리스타틴 F, 캄프토테신, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티듐 브로마이드, 에메틴, 마이토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜치신, 독소루비신, 다우노루비신, 다이히드록시 안트라신, 메이탄시노이드, 예컨대 DM-1 및 DM-4, 다이온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 푸로마이신, 에피루비신 및 사이클로포스파미드 및 유사체)이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 MMAE 또는 MMAF이다.

[0479] 특정 작용기 및 화학 용어에 대한 정의는 아래에서 더 상세히 기재되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 Periodic Table of the Elements, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 제75판, 안쪽 표지에 따라 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 안에서 기재된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기화학의 일반 원리 및 특정 기능적 모이어티 및 반응성은 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 제5판, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modem Methods of Organic Synthesis, 제3판, Cambridge University Press, Cambridge, 1987에 기재되어 있다.

[0480] 본원에서 인용되는 모든 범위는 명확하게 반대되는 내용이 명시되어 있지 않는 한 포괄적이다. 값의 범위를 열거하는 경우, 범위 내의 각 값 및 하위 범위를 망라함을 목적으로 한다. 예를 들어, "C_{1-6}"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6}을 망라하도록 의도된다.

[0481] 본 개시의 화합물 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식은 하나 이상의 키랄(비대칭) 중심을 가질 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식을 망라한다. 본 발명의 화합물 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식에 존재하는 비대칭 중심은 모두 서로 독립적으로 (R) 또는 (S) 배열을 가질 수 있다. 구조식에서 키랄 탄소에 대한 결합이 직선으로 표현되거나, 화합물명이 키랄 탄소에 대한 (R)이나 (S) 키랄 지정 없이 인용되는 경우, 각 이러한 키랄 탄소의 (R)과

(S) 배열 및 각 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체와 이들의 혼합물이 모두 화학식이나 명칭으로 포함되는 것으로 이해된다.

[0482] 본 개시는 모든 가능한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 및 두 개 이상의 입체 이성질체의 혼합물, 예를 들어 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 혼합물을 다양한 비율로 포함한다. 따라서, 거울상 이성질체는 광학 이성질체적으로 순수한 형태, 즉 좌선성 및 우선성 대척점, 라세미체 형태 및 두 거울상 이성질체의 다양한 비율의 혼합물 형태로 존재하는 본 개시의 특허대상이다. 시스/트랜스 이성질체의 경우, 본 개시는 시스 형태와 트랜스 형태 및 이러한 형태의 혼합물을 다양한 비율로 포함한다. 개별 입체 이성질체의 제조는 원하는 경우, 크로마토그래피나 결정화와 같은 통상적인 방법을 통해 혼합물을 분리하거나, 합성을 위해 입체화학적으로 균일한 출발물질을 사용하거나, 입체선택적 합성을 통해 수행할 수 있다. 선택적으로, 유도체화를 입체 이성질체를 분리하기 전 수행할 수 있다. 입체 이성질체 혼합물의 분리는 화합물 합성 기간의 중간 단계에서 수행될 수 있으며 최종 라세미 생성물에 대해 수행될 수 있다. 절대 입체화학은 필요한 경우 알려진 배열의 입체 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화되는 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X-선 결정학을 통해 결정될 수 있다. 대안적으로, 절대 입체화학은 진동 원형 이색성(VCD) 분광법 분석을 통해 결정될 수 있다.

[0483] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 묘사되는 구조는 또한 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재를 제외하고 나머지 다 같은 화합물, 다시 말해, 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 화합물을 포함하고자 의도한다. 이러한 화합물은 "동위원소 변이체"라고 한다. 본 개시는 본 발명의 화합물의 모든 약학적으로 허용 가능한 동위원소 변이체 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예시는 수소, 예컨대, ^{2}H (즉, D) 및 ^{3}H; 탄소, 예컨대, ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C; 염소, 예컨대, ^{36}Cl; 불소, 예컨대, ^{18}F; 요오드, 예컨대, ^{123}I 및 ^{125}I; 질소, 예컨대, ^{13}N 및 ^{15}N; 산소, 예컨대, ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O; 인, 예컨대, ^{32}P; 및 황 예컨대, ^{35}S의 동위원소를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 개시의 화합물 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식의 특정 동위원소 변이체, 예를 들어, 방사성 동위원소를 통합하는 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 도움이 될 수 있다. 특히, 수소를 중수소(^{2}H 또는 D)로 대체하는 것과 같이, 더 무거운 동위원소로 대체하는 것만 상이한 묘사된 구조를 갖는 화합물은, 예를 들어, 더 큰 대사 안정성, 증가된 체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구로부터 기인하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서, 일부 특정 상황에서 활용될 수 있다. 본 개시의 화합물의 동위원소 변이체 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식은 일반적으로 당업자에게 알려진 기법에 의해 또는 이전에 사용된 비표지 시약 대신 적절한 동위 원소 표지 시약을 사용하여 수반된 실시예 및 합성에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0484] 본원에서 제공되는 화합물은 일반적인 화학식과 특정 화합물을 모두 참조하여 기재된다. 또한, 본 개시의 화합물은 상이한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 모두 본 개시의 범위 내에 있다. 이들은 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 위치 이성질체, 전구약물, 용매화 형태, 상이한 결정 형태 또는 다형체, 활성 대사산물 등을 포함한다.

[0485] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 달리 명시되지 않는 한 지정된 화합물의 유리산/염기 형태의 생물학적 효능을 유지하고 생물학적으로나 다른 면에서 바람직하지 않은 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 염기나 산 및 유기 염기나 산으로 형성된 염을 포함할 수 있다. 본 개시의 화합물이 하나 이상의 산성 기 또는 염기성 기를 함유하는 경우, 본 개시는 또한 이들의 상응하는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 카르복실기와 같은 산성기를 함유하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명에 따라, 예를 들어, 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염, 알루미늄 염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 비제한적 예는 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 바륨 염 또는 암모니아나 에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 피페리딘, N-메틸글루타민 또는 아미노산과 같은 유기 아민과의 염을 포함한다. 이러한 염은 예를 들어 산성기를 갖는 화합물을 적합한 염기(예를 들어, 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 프로폭시드 나트륨, 수산화 칼륨, 에톡시드 칼륨, 수산화 마그네슘, 수산화 칼슘 또는 수산화 바륨)와 반응시켜 용이하게 획득할 수 있다. 본 개시의 화합물의 다른 염기 염은 구리 (I), 구리 (II), 철 (II), 철 (III), 망간 (II) 및 아연 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 하나 이상의 염기성 기, 예를 들어, 양성자화될 수 있는 기를 함유하고 있는 본 개시의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있으며, 무기산이나 유기산과의 부가염의 형태로 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 적합한 산의 예시는 염화 수소, 브롬화 수소, 요오드화 수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 설포아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 탄산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에

틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말론산, 말레산, 말산, 엠본산, 만델산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 타우로콜산, 글루타르산, 스테아르산, 글루탐산 또는 아스파르트산 및 당업자에게 알려진 다른 산을 포함한다. 형성된 염은 특히 염화수소화물, 염화물, 브롬화수소화물, 브롬화물, 요오드화물, 황산염, 인산염, 메탄설폰산염(메실레이트), 토실레이트, 탄산염, 중탄산염, 포름산염, 아세트산염, 설포아세트산염, 트리플레이트, 옥살산염, 말론산염, 말레산염, 숙신산염, 타르타르산염, 말산염, 엠본산염, 만델산염, 푸마르산염, 락트산염, 시트르산염, 글루타르산염, 스테아르산염, 아스파르트산염 및 글루탐산염이다. 본 개시의 화합물로부터 형성된 염의 화학량론은 또한 1의 정수 배수 또는 비정수 배수일 수 있다.

[0486] 염기성 질소 함유기를 함유하는 본 개시의 화합물은 예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드과 같은 C_{1-4} 알킬 할라이드; 예를 들어, 디메틸, 디에틸 및 디아밀 설페이트와 같은 디-C_{1-4} 알킬 설페이트; 예를 들어, 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드과 같은 C_{10-18} 알킬 할라이드; 및 예를 들어, 벤질 클로라이드 및 페네틸 브로마이드와 같은 아릴-C_{1-4} 알킬 할라이드와 같은 제제를 사용하여 4차화될 수 있다.

[0487] 본 개시의 화합물이 분자에 산성 기와 염기성 기를 동시에 함유하는 경우, 본 개시는 언급된 염 형태에 더하여 내부 염 또는 베타인(쌍성이온)도 포함한다. 각각의 염은 예를 들어, 용매나 분산제에서 유기 산 또는 무기 산이나 염기와 이들을 접촉시키거나, 다른 염과 음이온 교환 또는 양이온 교환을 하는 것을 통해 당업자에게 알려져 있는 통상적인 방법을 통해 수득할 수 있다. 본 개시는 또한 생리학적 적합성이 낮아 약제에 사용하기에 직접 적합하지 않으나 예를 들어, 화학 반응을 위해 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위해 중간체로서 사용될 수 있는 본 개시의 화합물의 모든 염을 포함한다. 더 많은 적합한 염에 대한 검토는, Stahl 및 Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)을 참조한다.

[0488] 본 개시의 화합물 또는 화합물을 묘사하고 기재하는 임의의 화학식 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 용매화되지 않은 형태와 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매 분자를 포함하는 분자 착물을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "수화물"은 용매가 물인 경우 사용된다.

[0489] 본 개시에 따른 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 결정화 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO를 포함할 수 있다.

[0490] **링커(결합제 화합물)**

[0491] 일부 실시양태에서, 치료제는 링커(또는 결합제 화합물)를 통해 접합된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "링커" 또는 "결합제 화합물"은 리간드(예를 들어, 본원에 기재된 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)) 및 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 치료제 중 임의의 하나)를 함께 연결하여 리간드 화합물 및 치료제 화합물의 군과 예를 들어, 커플링 반응을 통해 반응시켜 리간드-약물 접합체를 형성할 수 있는 화합물을 지칭한다.

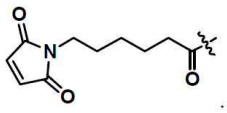
[0492] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 링커는 하기 화학식를 갖는 화합물:

[0493] **Q–L**

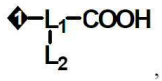
화학식 (I),

[0494] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체 이성질체 또는 동위원소 변이체이며, 여기서Q는 카르보닐, 티오에테르, 아미드, 디술피드 및 히드라존 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합을 통해 리간드에 커플링될 수 있는 접합 모이어티를 나타내고; L은 Q를 치료제에 연결시킬 수 있는 링커 모이어티를 나타낸다.

[0495] 일부 실시양태에서, 접합 모이어티(화학식 (I)의 Q)는 하기 구조를 갖는다:

[0496] 

[0497] 일부 실시양태에서, 링커 모이어티(화학식 (I)의 L)는 하기 화학식을 가지며:

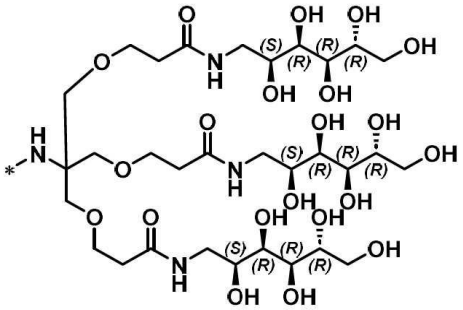
[0498] 
,

[0499] 여기서 L_1은 글루탐산 잔기 또는 아스파르트산 잔기와 같은 측쇄 카르복실기를 갖는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 포함하는 3개 내지 8개의 아미노산 잔기로 구성되는 폴리펩티드 잔기이며, 여기서 "-COOH"는 폴리펩티드 잔기의 C-말단에 있는 아미노산 잔기의 카르복실기를 나타내며;

[0500] L_2는 부재하거나 폴리펩티드 잔기 L_1의 아미노산 잔기상에 있는 측쇄 카르복실기에 부착되는 단일치환, 이중치환 또는 삼중치환 친수성 기이며, L_2는 $-NHC(R^{L2a})(R^{L2b})(R^{L2c})$의 구조를 가지며, 여기서 R^{L2a}, R^{L2b} 및 R^{L2c}는 각각 독립적으로 H, $-(CH_2O)(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_pC(O)OH$ 및 $-(CH_2O)(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_pC(O)NHR^{L2d}$로 이루어지는 군으로부터 선택되며, R^{L2d}는 H 또는 1 내지 6개의 히드록시기에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며, 각 m은 독립적으로 0 내지 10, 바람직하게는, 0 내지 4, 예를 들어, 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며, 특히 바람직하게는 m은 0이며, 각 p는 독립적으로 1 내지 4, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; 및

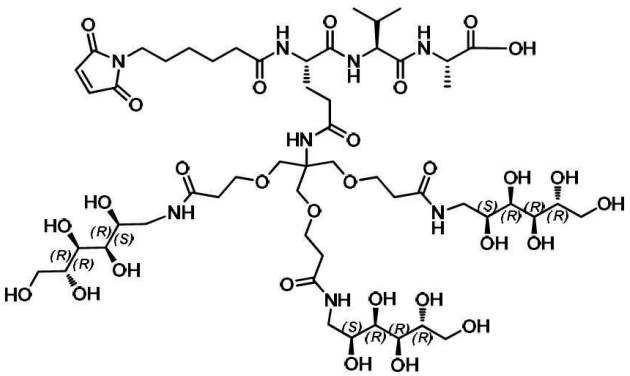
[0501] ◆는 접합 모이어티 Q에 공유 결합으로 부착되는 폴리펩티드 잔기의 N-말단 측을 나타낸다.

[0502] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드 잔기 L_1은 ^{NH}-Glu-Val-Ala-^{COOH}이다. 일부 실시양태에서, 친수성 기 L_2는 하기 구조를 가지며:

[0503] 
CPT-L,

[0504] 여기서 "*"는 폴리펩티드 잔기 L_1에 공유 결합으로 부착되는 부위, 예를 들어, ^{NH}-Glu-Val-Ala-^{COOH} 중 Glu 잔기의 측쇄를 나타낸다.

[0505] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 링커는 하기 구조를 가지며:

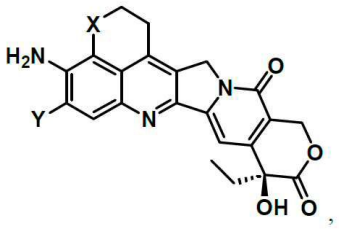
[0506] 
.

[0507] 일부 실시양태에서, 링커는 VC 링커이다. ADC에 사용되는 링커에 대한 상세한 내용은 예를 들어, Su, Z. 등, "Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry." Acta Pharmaceutica Sinica B (2021)에서 찾을 수 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0508] **치료제**

[0509] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)에 접합되는 치료제는 다음과 같이 논의된다.

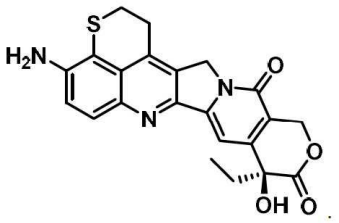
[0510] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료제는 세포독성제이다. 일부 실시양태에서, 세포독성제는 캄프토테신 화합물, 이의 유사체 또는 유도체이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 캄프토테신 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물이며:



[0511]

[0512] 여기서 X는 -CH2-, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되며; Y는 H, D 및 F로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

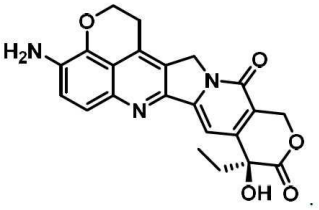
[0513] 일부 실시양태에서, 치료제는 (S)-4-아미노-9-에틸-9-히드록시-1,9,12,15-테트라히드로-13H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]티오피라노[4,3,2-데]퀴놀린-10,13(2H)-디온)(CPT-1)이다. CPT-1의 구조는 아래에서 나타나 있다:



CPT-1

[0514]

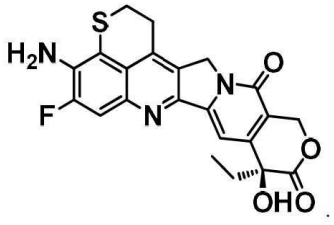
[0515] 일부 실시양태에서, 치료제는 (S)-4-아미노-9-에틸-9-히드록시-1,9,12,15-테트라히드로-13H-피라노[4,3,2-데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(2H)-디온(CPT-2)이다. CPT-2의 구조는 아래에서 나타나 있다:



CPT-2

[0516]

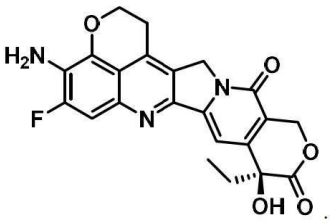
[0517] 일부 실시양태에서, 치료제는 CPT3이다. CPT-3의 구조는 아래에서 나타나 있다:



CPT-3

[0518]

[0519] 일부 실시양태에서, 치료제는 (S)-4-아미노-9-에틸-9-5-플루오로-히드록시-1,9,12,15-테트라히드로-13H-피라노[4,3,2-데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(2H)-디온(CPT-4)이다. CPT-4의 구조는 아래에서 나타나 있다:



CPT-4

[0520]

[0521] 일부 실시양태에서, 치료제는 아우리스타틴 E(돌라스타틴-10의 유도체로도 알려져 있음) 또는 이의 유도체와 같은 아우리스타틴이다. 아우리스타틴은, 예를 들어 아우리스타틴 E와 케토산 사이에 형성된 에스테르일 수 있다. 예를 들어, 아우리스타틴 E는 파라아세틸 벤조산 또는 벤조일발레르산과 반응하여 각각 AEB 및 AEVB를 생성할 수 있다. 다른 전형적인 아우리스타틴은 AFP, MMAF 및 MMAE를 포함한다. 예시적인 아우리스타틴의 합성 및 구조는 미국 특허 출원 공개 제2003-0083263호; 국제 특허 공개 제WO 04/010957호, 국제 특허 공개 제WO 02/088172호, 및 미국 특허 제7,498,298호, 제6,884,869호, 제6,323,315호; 제6,239,104호; 제6,034,065호; 제5,780,588호; 제5,665,860호; 제5,663,149호; 제5,635,483호; 제5,599,902호; 제5,554,725호; 제5,530,097호; 제5,521,284호; 제5,504,191호; 제5,410,024호; 제5,138,036호; 제5,076,973호; 제4,986,988호; 제4,978,744호; 제4,879,278호; 제4,816,444호; 및 제4,486,414호에 기재되어 있고, 그 전체 내용은 모든 목적을 위해 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0522] 아우리스타틴은 미세소관 역학과 핵 및 세포 분열을 방해하고 항암 활성을 갖는 것으로 나타났다. 아우리스타틴은 튜불린과 결합하여 암 세포에 대한 세포독성 또는 세포증식억제 효과를 발휘할 수 있다. 아우리스타틴 또는 생성된 항체-약물 접합체가 목적하는 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 발휘하는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있는, 당업계에서 알려진 다수의 상이한 검정이 있다.

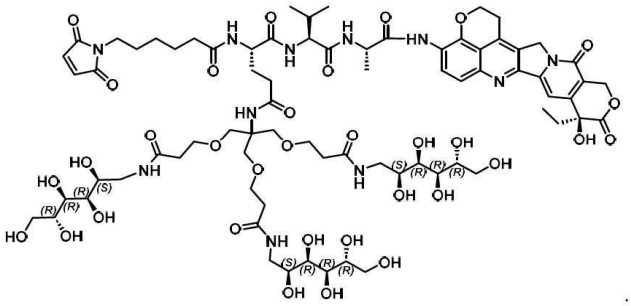
[0523] 일부 실시양태에서, 치료제는 화학요법제이다. 화학요법제의 예시는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프루설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스파오르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 펜스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로수레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아제린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼라케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 마이토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 항대사물질; 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모퍼, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루오리딘, 엔오시타빈, 플록시우리딘, 5-FU와 같은 피리미딘 유사체; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프로린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포아민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘타티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미토잔트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK7; 라즈옥산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2',2',2'-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데인신; 다카르바진; 만무스틴; 미토브로니톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 탁센, 예컨대 파실리탁셀(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 독세탁셀(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로람부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 시스플라틴 및 카르보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 마이토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오

르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 위에서 임의의 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 이 정의에는 또한 종양 상에서 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 역할을 하는 항호르몬 작용제, 예컨대, 예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함하는 항에스트로겐; 및 항안드로겐, 예컨대, 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 및 위에서 임의의 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체가 포함된다. 화학요법제에 대한 상세한 설명은, 예를 들어 US20180193477A1에서 찾을 수 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0524] **링커-치료제 화합물**

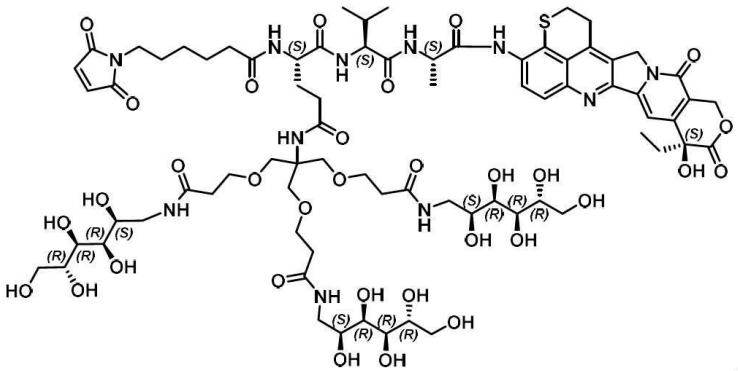
[0525] 일부 실시양태에서, 링커(예를 들어, 본원에 기재된 링커 중 임의의 하나)와 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 치료제 중 임의의 하나)는 연결되어 "링커-치료제" 화합물을 형성할 수 있다.

[0526] 일부 실시양태에서, 링커-치료제 화합물은 하기 구조를 갖는다:



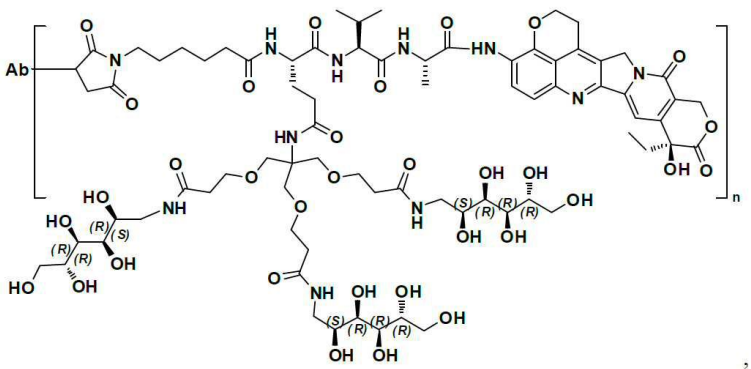
[0527]

[0528] 일부 실시양태에서, 링커-치료제 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0529]

[0530] 일부 실시양태에서, 항체("Ab"), 예를 들어, 본원에 기재된 항체, 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체) 중 임의의 하나는 링커-치료제 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 링커-치료제 화합물 중 임의의 하나)에 연결되어 항체-약물 접합체를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 하기 구조를 가지며:



[0531]

[0532] 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0533] **항체 및 ADC 특성**

[0534] 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 항체, 이중특이적 항체 또는 이의 항체 단편)은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 항-EGFR 항체 또는 이의 임의의 항원 결합 단편으로부터 유래되는 항원 결합 영역을 포함할 수 있다.

[0535] 본 개시는 EGFR에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 본원에 기재된 항체 및 항원 결합 단편은 EGFR에 결합할 수 있다. 이러한 항체는 작용제 또는 길항제일 수 있다. 본원에 기재된 항-EGFR 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 EGFR에 결합하여 EGFR과 EGF 사이의 결합 및/또는 EGFR과 TGFα 사이의 결합을 차단할 수 있다. EGFR과 EGF 사이의 결합 및/또는 EGFR과 TGFα 사이의 결합을 차단함으로써, 항-EGFR 항체는 EGFR 연관 신호 전달 경로를 억제할 수 있으며 이에 따라 암(예를 들어, NSCLC)을 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CDC 또는 ADCC를 개시할 수 있다.

[0536] 항원에 대한 항체의 친화성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 일반적인 기법은, 예를 들어 ELISA, RIA 및 표면 플라스몬 공명(SPR)을 포함한다. 동역학적 속도 상수(KD=koff/kon)의 몫으로부터 친화성을 추론할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 $0.1s^{-1}$ 미만, $0.01s^{-1}$ 미만, $0.001s^{-1}$ 미만, $0.0001s^{-1}$ 미만, 또는 $0.00001s^{-1}$ 미만의 해리 속도(koff)로 EGFR(예를 들어, 인간 EGFR, 원숭이 EGFR, 마우스 EGFR 및/또는 키메라 EGFR)에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 해리 속도(koff)는 $0.01s^{-1}$ 초과, $0.001s^{-1}$ 초과, $0.0001s^{-1}$ 초과, $0.00001s^{-1}$ 초과 또는 $0.000001s^{-1}$ 초과이다.

[0537] 일부 실시양태에서, 동역학적 결합 속도(kon)는 1×10^{2}/Ms 이상, 1×10^{3}/Ms 이상, 1×10^{4}/Ms 이상, 1×10^{5}/Ms 이상 또는 1×10^{6}/Ms 이상이다. 일부 실시양태에서, 동역학적 결합 속도(kon)는 1×10^{5}/Ms 미만, 1×10^{6}/Ms 미만, 또는 1×10^{7}/Ms 미만이다.

[0538] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 EGFR(예를 들어, 인간 EGFR, 원숭이 EGFR, 마우스 EGFR 및/또는 키메라 EGFR)에 1×10^{-6}M 미만, 1×10^{-7}M 미만, 1×10^{-8}M 미만, 1×10^{-9}M 미만 또는 1×10^{-10}M 미만의 KD로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, KD는 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM 또는 1nM미만이다. 일부 실시양태에서, KD는 1×10^{-7}M 초과, 1×10^{-8}M 초과, 1×10^{-9}M 초과 또는 1×10^{-10}M 초과이다.

[0539] 항-EGFR/MET 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)는 또한 본원에 기재된 바와같은 임의의 항-MET 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로부터 유래된 항원 결합 영역을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항-MET 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MET와 HGF 사이의 결합을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, MET에 결합함으로써, 항체는 또한 MET 연관 신호 전달 경로를 억제할 수 있어, 세포 증식, 분화 및/또는 전이를 억제할 수도 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MET 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MET 길항제이다.

[0540] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 $0.1s^{-1}$ 미만, $0.01s^{-1}$ 미만, $0.001s^{-1}$ 미만, $0.0001s^{-1}$ 미만, 또는 $0.00001s^{-1}$ 미만의 해리 속도(koff)로 MET(예를 들어, 인간 MET, 원숭이 MET, 마우스 MET 및/또는 키메라 MET)에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 해리 속도(koff)는 $0.01s^{-1}$ 초과, $0.001s^{-1}$ 초과, $0.0001s^{-1}$ 초과, $0.00001s^{-1}$ 초과 또는 $0.000001s^{-1}$ 초과이다.

[0541] 일부 실시양태에서, 동역학적 결합 속도(kon)는 1×10^{2}/Ms 이상, 1×10^{3}/Ms 이상, 1×10^{4}/Ms 이상, 1×10^{5}/Ms 이상 또는 1×10^{6}/Ms 이상이다. 일부 실시양태에서, 동역학적 결합 속도(kon)는 1×10^{5}/Ms 미만, 1×10^{6}/Ms 미만, 또는 1×10^{7}/Ms 미만이다.

[0542] 동역학적 속도 상수(KD=koff/kon)의 몫으로부터 친화성을 추론할 수 있다. 일부 실시양태에서, KD는 1×10^{-6}M 미만, 1×10^{-7}M 미만, 1×10^{-8}M 미만, 1×10^{-9}M 미만 또는 1×10^{-10}M 미만이다. 일부 실시양태에서, KD는 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 15nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM 또는 1nM 미만이다. 일부 실시양태에서, KD는 1×10^{-7}M 초과, 1×10^{-8}M 초과, 1×10^{-9}M 초과 또는 1×10^{-10}M 초과이다.

[0543] 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 MET 및 EGFR 둘 모두에 결합하기 때문에, MET 및 EGFR을 모두 발현하는 세포의 경우, 항원 결합 단백질 작제물은 이들 세포에 대해 더 높은 결합 친화성을 갖는다. 결합력은 이들 세포에 대한 항원 결합 단백질 작제물의 결합 친화성을 측정하는 데 사용될 수 있다. 결합력은 개별 비공유 결합 상호작용의 다중 친화력의 축적된 강도이다.

[0544] 열적 안정성도 결정될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 또는 95℃ 초과의 Tm을 가질 수 있다. IgG가 다중 도메인 단백질로서 기재될 수 있기 때문에, 용융 곡선은 때때로 제1 변성 온도 Tm D1 및 제2 변성 온도 Tm D2를 갖는 두 개의 전이를 나타낸다. 이들 두 피크의 존재는 종종 각각 Fc 도메인(Tm D1) 및 Fab 도메인(Tm D2)의 변성을 나타낸다. 두 개의 피크가 있는 경우 Tm은 일반적으로 Tm D2를 지칭한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편은 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 또는 95℃ 초과의 Tm D1을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편은 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 또는 95℃ 초과의 Tm D2를 갖는다. 일부 실시양태에서, Tm, Tm D1, Tm D2는 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 또는 95℃ 미만이다.

[0545] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 인간 EGFR 또는 원숭이 EGFR에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 인간 EGFR 또는 원숭이 EGFR에 결합할 수 없다. 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 인간 MET 또는 원숭이 MET에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 인간 MET 또는 원숭이 MET에 결합할 수 없다.

[0546] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 항-MET 항체, 항-EGFR 항체 또는 이중특이적 항체)은 예를 들어 HPLC로 측정한 경우 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 초과하는 순도를 가진다. 일부 실시양태에서, 순도는 예를 들어 HPLC로 측정한 경우 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 미만이다.

[0547] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 항-MET 항체, 항-EGFR 항체 또는 이중특이적 항체)의 종양 성장 억제율 또는 종양 성장 억제 백분율(TGI%)은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% 또는 200%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 항체의 종양 성장 억제 백분율은 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140% 또는 150% 미만이다. TGI(%)는, 예를 들어, 처리 시작 후 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24일에 결정될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 종양 성장 억제율 또는 종양 성장 억제 백분율(TGI%)은 하기 공식을 사용하여 계산된다:

[0548] $TGI\ (\%) = [1-(Ti-T0)/(Vi-V0)]\times 100\%$

[0549] Ti는 i일차에 처리군의 평균 종양 부피이다. T0은 0일차에 처리군의 평균 종양 부피이다. Vi는 i일차에 대조군의 평균 종양 부피이다. V0은 0일차에 대조군의 평균 종양 부피이다.

[0550] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 기능성 Fc 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 기능성 Fc 영역의 이펙터 기능은 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)이다. 일부 실시양태에서, 기능성 Fc 영역의 이펙터 기능은 식세포작용이다. 일부 실시양태에서, 기능성 Fc 영역의 이펙터 기능은 ADCC 및 식세포작용이다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3, 또는 인간 IgG4이다.

[0551] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)은 기능성 Fc 영역을 갖지 않는다. 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편이다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단백질 작제물은 이펙터 기능이 없는 Fc 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc는 인간 IgG4 Fc이다. 일부 실시양태에서, Fc는 기능적인 Fc 영역을 갖지 않는다. 예를 들어, Fc

영역은 LALA 돌연변이(EU 넘버링에서 L234A 및 L235A 돌연변이) 또는 LALA-PG 돌연변이(EU 넘버링에서 L234A, L235A, P329G 돌연변이)를 갖는다.

[0552] Fc 영역에 다른 수정을 가할 수도 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기가 Fc 영역에 도입되어, 이로 인해 해당 영역에서 쇄간 이황화 결합의 형성을 허용할 수 있다. 이와 같이 생성된 동종이량체 융합 단백질은 체외 및/또는 체내에서 임의의 증가된 반감기를 가질 수 있다.

[0553] 일부 실시양태에서, IgG4는 S228P 돌연변이(EU 넘버링)를 갖는다. S228P 돌연변이는 체내 및 체외 IgG4 Fab-arm 교환을 방지한다.

[0554] 일부 실시양태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 Fc 영역이 제공된다. 예를 들어, 이러한 Fc 영역 중 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어, WO 2008/077546에 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분석법에 의해 측정된 바와 같이 Asn 297에 부착된 모든 당구조(예를 들어, 복합, 하이브리드 및 고-만노스 구조)의 합에 대해, Asn297에서 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산하여 결정된다. Asn297은 Fc 영역의 약 위치 297(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링; 또는 Kabat 넘버링의 경우 위치 314)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하나; Asn297은 또한 Fc 영역 서열의 사소한 서열 변이로 인해 위치 297의 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294와 300 사이에 약 ±3개 아미노산에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 글리칸 이질성을 감소시키기 위해, Fc 영역은 위치 297의 아스파라긴을 알라닌(N297A)으로 대체하도록 추가로 조작될 수 있다.

[0555] 일부 실시양태에서, HPLC-SEC의 주요 피크는 단백질 A 기반 친화성 크로마토그래피 및/또는 크기 배제 크로마토그래피에 의한 정제 후 본원에 기재된 단백질 착물의 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99.5%를 차지한다.

[0556] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC는 암 세포(예를 들어, 폐암 세포주 NCI-H1975)의 체외 사멸에 대한 IC50이 2μg/ml 미만, 1.5μg/ml 미만, 1μg/ml 미만, 0.9μg/ml 미만, 0.8μg/ml 미만, 0.7μg/ml 미만, 0.6μg/ml 미만, 0.5μg/ml 미만, 0.4μg/ml 미만, 0.3μg/ml 미만, 0.2μg/ml 미만 또는 0.1μg/ml 미만이다.

[0557] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체는 본원에 기재된 상응하는 모노클로날 항체 및/또는 대조 이중특이적 항체보다 더 높은 세포내이입율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-EGFR 항체는 세툭시맙 유사체보다 더 높은 세포내이입율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-MET 항체는 텔리소투주맙 유사체보다 더 높은 세포내이입율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체는 아미반타맙 유사체보다 더 높은 세포내이입율을 갖는다.

[0558] **항원 결합 단백질 작제물을 제조하는 방법**

[0559] 인간 단백질의 단리된 단편은 폴리클로날 및 모노클로날 항체 준비를 위한 표준 기법을 사용하여 항체를 생성하기 위한 면역원으로 사용될 수 있다. 폴리클로날 항체는 항원성 펩티드 또는 단백질을 여러 회 주사(예를 들어, 피하 또는 복강 내 주사)하여 동물에서 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원성 펩티드 또는 단백질은 적어도 하나의 보조제와 함께 주사된다. 일부 실시양태에서, 항원성 펩티드 또는 단백질은 면역화될 종에서 면역원성인 작용제에 접합될 수 있다. 동물에게 항원성 펩티드 또는 단백질을 1회 이상(예를 들어, 2회, 3회 또는 4회) 주사할 수 있다.

[0560] 전장 폴리펩티드 또는 단백질이 사용될 수 있거나, 대안적으로, 이의 항원성 펩티드 단편이 면역원으로 사용될 수 있다. 단백질의 항원성 펩티드는 단백질의 아미노산 서열의 적어도 8개(예를 들어, 적어도 10개, 15개, 20개, 또는 30개)의 아미노산 잔기를 포함하고 단백질의 에피토프를 망라하여 펩티드에 대해 생성된 항체가 단백질과 특정 면역 착물을 형성하도록 한다.

[0561] 면역원은 전형적으로 적합한 대상체(예를 들어, 적어도 하나의 인간 면역글로불린 유전자좌를 발현하는 인간 또는 유전자 변형 동물)를 면역화하여 항체를 제조하는 데 사용된다. 적절한 면역원성 제제는, 예를 들어 재조합적으로 발현되거나 화학적으로 합성된 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 상기 제제는 프로인트 완전 또는 불완전 보조제 또는 유사한 면역자극제와 같은 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0562] 폴리클로날 항체는 면역원으로서 폴리펩티드 또는 이의 항원성 펩티드(예를 들어, 단백질의 일부)를 적합한 대상체에 면역화하여 위에서 기재되는 바와 같이 제조될 수 있다. 면역화된 대상체의 항체 역가는 고정화된 폴리펩티드 또는 펩티드를 사용하는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)과 같은 표준 기법에 의해 시간 경과에 따라 모

니터링될 수 있다. 원하는 경우, 해당 항체 분자는 포유동물로부터(예를 들어 혈액으로부터) 단리될 수 있으며, 단백질 A 또는 단백질 G 크로마토그래피와 같은 잘 알려진 기법에 의해 추가로 정제되어 IgG 분획을 수득할 수 있다. 면역화 후 적절한 시점에, 예를 들어 특정 항체 역가가 가장 높을 때, 항체 생성 세포를 대상체로부터 수득할 수 있으며 표준 기법, 예컨대, Kohler 등 (*Nature* 256:495-497, 1975)에서 처음 기재된 하이브리도마 기법, 인간 B 세포 하이브리도마 기법(Kozbor 등, *Immunol. Today* 4:72, 1983), EBV 하이브리도마 기법(Cole 등, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96, 1985) 또는 트라이오마 기법에 의해 모노클로날 항체를 제조하는 데 사용할 수 있다. 하이브리도마를 생성하는 기술은 널리 알려져 있다(일반적으로 Current Protocols in Immunology, 1994, Coligan 등 (편집), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 참조). 모노클로날 항체를 생성하는 하이브리도마 세포는 관심 폴리펩티드 또는 에피토프에 결합하는 항체에 대한 하이브리도마 배양 상청액을 스크리닝하여, 예를 들어, 표준 ELISA 검정을 사용하여 검출된다.

[0563] 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편의 변이체는 적절한 뉴클레오티드 변화를 본원에 기재된 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 DNA에 도입하거나 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변이체는, 예를 들어 항체의 항원 결합 부위 또는 항원 결합 도메인을 구성하는 아미노산 서열 내 잔기의 결실, 삽입 또는 치환을 포함한다. 이러한 변이체 집단에서, 일부 항체 또는 항원 결합 단편은 표적 단백질에 대한 증가된 친화성을 가질 것이다. 결합 친화성이 증가된 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 도달하기 위해 결실, 삽입 및/또는 조합의 임의의 조합이 이루어질 수 있다. 항체 또는 항원 결합 단편에 도입된 아미노산 변화는 또한 글리코실화 부위의 수를 변경하는 것(예를 들어, 증가 또는 감소), 글리코실화 부위의 유형을 변경하하는 것(예를 들어, 상이한 당이 세포에 존재하는 효소에 의해 부착되도록 아미노산 서열을 변경) 또는 새로운 글리코실화 부위를 도입하는 것과 같이 항체 또는 항원 결합 단편에 새로운 번역 후 변형을 변경하거나 도입할 수 있다.

[0564] 본원에 개시된 항체는 포유동물을 포함하는 임의의 종의 동물로부터 유래될 수 있다. 천연 항체의 비제한적인 예는, 인간, 영장류, 예를 들어 원숭이 및 유인원, 소, 돼지, 말, 양, 낙타류(예를 들어, 낙타 및 라마), 닭, 염소 및 설치류(예를 들어, 래트, 마우스, 햄스터 및 토끼)로부터 유래한 항체를 포함하며, 이는 인간 항체를 생성하도록 유전자적으로 조작된 유전자 변형 설치류를 포함한다.

[0565] 파지 디스플레이(패닝)를 사용하여 원하는 결합 친화성으로 항체 서열을 최적화할 수 있다. 이 기법에서, (VH 또는 VL을 포함하는) 단쇄 Fv를 코딩하는 유전자를 파지 외피 단백질 유전자에 삽입하여, 파지가 그 내부에 단백질에 대한 유전자를 함유하면서 그 외부에 scFv를 "표시"하도록 하여, 유전자형과 표현형 사이의 연결을 초래할 수 있다. 이러한 표시 파지는 표시된 항원 결합 부위와 표적 항원 사이의 상호작용을 검출하기 위해 표적 항원에 대해 추후 스크리닝될 수 있다. 따라서, 체외 선택이라는 과정을 통해 대규모의 단백질 라이브러리를 스크리닝하고 증폭할 수 있으며, 목적하는 결합 친화성을 갖는 항체 서열을 수득할 수 있다.

[0566] 인간 및 인간화 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래한(또는 이로부터 유래한 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는) 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 체외에서 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이 생성에 의해 또는 체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를, 예를 들어, CDR에 포함할 수 있다.

[0567] 인간화 항체는 전형적으로 비인간 CDR이 이식된 인간 프레임워크(FR)를 갖는다. 따라서, 인간화 항체는 비인간 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 서열을 갖는다. 따라서, "인간화" 항체는 온전한 인간 V 도메인보다 실질적으로 더 적은 부분이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환된 키메라 항체이다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기와 일부 FR 잔기가 인간 항체의 유사성 부위의 잔기에 의해 대체되는 마우스 항체이다.

[0568] 항원에 대한 높은 특이성과 친화성 및 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 항체를 인간화하는 것이 더욱 중요하다. 이러한 목표를 달성하기 위해, 인간화 항체는 모 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물을 분석하는 과정을 통해 제조될 수 있다. 3차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 이용 가능하며 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 형태 구조를 예시하고 표시하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이러한 표시를 검사하면 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 역할 가능성을 분석할 수 있는데, 즉, 후보 면역글로불린이 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석이 가능하다. 이러한 방식으로, 표적 항원에 대한 증가된 친화성과 같은 원하는 항체 특징이 달성되도록 수용자 및 유입 서열로부터 FR 잔기를 선택하고 조합할 수 있다.

[0569] 일부 실시양태에서, 인간화 중쇄 면역글로불린 유전자좌 및 인간화 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌를 갖는 마

우스(예를 들어, RenMab™ 마우스)를 사용하여 항체를 생성한다. 중쇄 면역글로불린 유전자좌는 항체 중쇄의 유전자를 함유하는 염색체에 있는 영역이다. 유전자좌는 예를 들어, 인간 IGHV(가변) 유전자, 인간 IGHD(다양성) 유전자, 인간 IGHJ(결합) 유전자 및 마우스 중쇄 불변 도메인 유전자를 포함할 수 있다. 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌는 항체 경쇄(카파 사슬)를 코딩하는 유전자를 함유하는 염색체에 있는 영역이다. 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌는 예를 들어, 인간 IGKV (가변) 유전자, 인간 IGKJ (결합) 유전자 및 마우스 경쇄 불변 도메인 유전자를 포함할 수 있다. RenMab™ 마우스에 관한 상세한 설명은 PCT/CN2020/075698 또는 US20200390073A1에서 찾을 수 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0570] 일부 실시양태에서, 인간화 중쇄 면역글로불린 유전자좌 및 인간화 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌를 갖는 마우스(예를 들어, RenLite™ 마우스)를 사용하여 항체를 생성한다. 중쇄 면역글로불린 유전자좌는 항체 중쇄의 유전자를 함유하는 염색체에 있는 영역이다. 유전자좌는 예를 들어, 인간 IGHV(가변) 유전자, 인간 IGHD(다양성) 유전자, 인간 IGHJ(결합) 유전자 및 마우스 중쇄 불변 도메인 유전자를 포함할 수 있다. 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌는 일반적인 경쇄를 코딩하는 유전자를 함유하는 염색체에 있는 영역이다. 카파 사슬 면역글로불린 유전자좌는 예를 들어, 인간 IGKV(가변) 유전자, 인간 IGKJ(결합) 유전자 및 마우스 경쇄 불변 도메인 유전자를 포함할 수 있다. RenLite™ 마우스에 관한 상세한 설명은 PCT/CN2021/097652에서 찾을 수 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0571] 원래 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 일반적으로 서열을 정렬하고, 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고, 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 단편 내에 존재하는 서열과 동일한 후보 서열 내에 존재하는 아미노산 잔기의 백분율이다.

[0572] 일부 실시양태에서, 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)에 공유 결합 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 공유 결합 변형은 화학적 또는 효소적 합성이나 효소적 또는 화학적 절단을 통해 이루어질 수 있다. 해당 항체 또는 항체 단편의 다른 유형의 공유 변형은 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제를 항체 또는 단편의 표적화된 아미노산 잔기와 반응시켜 분자 내로 도입된다.

[0573] 일부 실시양태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체 중 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어, WO 2008/077546에 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분석법에 의해 측정된 바와 같이 Asn 297에 부착된 모든 당구조(예를 들어, 복합, 하이브리드 및 고-만노스 구조)의 합에 대해, Asn297에서 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산하여 결정된다. Asn297은 Fc 영역의 약 위치 297(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링; 또는 Kabat 넘버링의 경우 위치 314)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하나; Asn297은 또한 항체의 사소한 서열 변이로 인해 위치 297의 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294와 300 사이에 약 ±3개 아미노산에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 글리칸 이질성을 감소시키기 위해, 항체의 Fc 영역은 위치 297의 아스파라긴을 알라닌(N297A)으로 대체하도록 추가로 조작될 수 있다.

[0574] 일부 실시양태에서, Fab-arm 교환을 회피하여 생성 효율을 용이하게 하기 위해, 항체의 Fc 영역을 추가로 조작하여 IgG4의 위치 228(EU 넘버링)의 세린을 프롤린(S228P)으로 대체한다. S228 돌연변이에 관한 상세한 설명은, 예를 들어, Silva 등, "The S228P mutation prevents in vivo and in vitro IgG4 Fab-arm exchange as demonstrated using a combination of novel quantitative immunoassays and physiological matrix preparation." Journal of Biological Chemistry 290.9 (2015): 5462-5469에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0575] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이중특이적 항체를 제조하도록 설계된다. 이중특이적 항체는 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이종이량체의 백분율을 최대화하기 위해 한 쌍의 항체 분자 사이에 경계면을 조작함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 경계면은 항체 불변 도메인의 CH3 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자의 경계면으로부터 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄가 더 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 아미노산 측쇄(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체하여 큰 측쇄와 동일하거나 유사한 크기의 보상성 "공동"이 제2 항체 분자의 경계면에 생성된다. 이는 동종이량체와 같은 다른 원치 않는 최종 생성물에 비해 이종이량체의 수율을 증가시키기 위한 메커니즘을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, WO 96/27011에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 포함된

다.

[0576] 일부 실시양태에서, 이종이량체화를 촉진하기 위해 각 중쇄에 "노브" 또는 "홀"을 생성하기 위해 CH3 도메인을 조작하는 것과 관련된 KIH(노브-인투-홀) 기술이 사용될 수 있다. KIH 기법은, 예를 들어 Xu, Yiren 등, "Production of bispecific antibodies in 'knobs-into-holes' using a cell-free expression system." *MAbs*. Vol. 7. No. 1. Taylor & Francis, 2015에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 포함된다. 일부 실시양태에서, 하나의 중쇄는 T366W 및/또는 S354C(노브) 치환(EU 넘버링)을 갖고, 다른 중쇄는 Y349C, T366S, L368A 및/또는 Y407V(홀) 치환(EU 넘버링)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 하나의 중쇄는 하기 치환: Y349C 및 T366W(EU 넘버링) 중 하나 이상을 갖는다. 다른 중쇄는 하기 치환: E356C, T366S, L368A 및 Y407V(EU 넘버링)를 하나 이상 가질 수 있다. 또한, 두 치환된 IgG의 힌지 영역에 치환(-ppcpScp-->-ppcpPcp-)이 도입될 수도 있다.

[0577] 이중특이적 항체는 또한 예를 들어 가교결합 또는 "이종접합체(heteroconjugate)" 항체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이종접합체의 항체 중 하나는 아비딘에 커플링되고 다른 하나는 비오틴에 커플링될 수 있다. 이종접합체 항체는 또한 임의의 편리한 가교결합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교결합제 및 가교결합 기법은 당업계에 널리 알려져 있고, 미국 특허 제4,676,980호에 개시되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0578] 항체 단편으로부터 이중특이적 항체를 생성하는 방법이 또한 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. Brennan 등 (Science 229:81, 1985)은 온전한 항체가 단백질 분해로 절단되어 $F(ab')_2$ 단편을 생성하는 절차를 기재한다. 이러한 단편은 인접한 다이싸이올을 안정화하고 분자간 이황화물 형성을 방지하기 위해 다이싸이올 착화제인 소듐 아르세나이트의 존재 하에서 환원된다. 생성된 Fab' 단편은 싸이오나이트로벤조산(TNB) 유도체로 전환된다. Fab' TNB 유도체 중 하나는 머캅토에틸아민으로 환원되어 Fab' 싸이올로 재전환되고, 등몰량의 다른 Fab' TNB 유도체와 혼합되어 이중특이적 항체를 형성한다.

[0579] **재조합 벡터**

[0580] 본 개시는 또한 본원에 개시된 단리된 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 본원에 개시된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 재조합 벡터(예를 들어, 발현 벡터), (즉, 숙주 세포가 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 함유하도록) 재조합 벡터가 도입되는 숙주 세포 및 재조합 기법에 의한 재조합 항체 폴리펩티드 또는 이의 단편의 생성을 제공한다.

[0581] 본원에서 사용된 바와 같이, "벡터"는 벡터가 숙주 세포에 도입되는 경우 하나 이상의 관심 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 전달할 수 있는 임의의 작제물이다. "발현 벡터"는 발현 벡터가 도입된 숙주 세포에서 코딩된 폴리펩티드로서 하나 이상의 관심 폴리뉴클레오티드를 전달하고 발현할 수 있다. 따라서, 발현 벡터에서, 관심 폴리뉴클레오티드는 벡터 내에서 또는 관심 폴리뉴클레오티드의 통합 부위 근처에 있는 또는 이에 측접하는 숙주 세포의 게놈에서 프로모터, 인핸서 및/또는 폴리-A 테일과 같은 조절 요소와 작동 가능하게 연결되어 벡터 내에서 발현하도록 배치되어, 관심 폴리뉴클레오티드가 발현 벡터와 함께 도입된 숙주 세포에서 번역될 것이다.

[0582] 벡터는 당업계에 알려진 방법, 예를 들어 전기천공, 화학적 형질감염(예를 들어, DEAE-덱스트란), 형질전환, 형질감염, 및 감염 및/또는 형질도입(예를 들어, 재조합 바이러스를 사용)에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 따라서, 벡터의 비제한적인 예시는 바이러스 벡터(재조합 바이러스를 생성하는 데 사용될 수 있음), 네이키드 DNA 또는 RNA, 플라스미드, 코스미드, 파지 벡터 및 양이온성 축합제와 관련된 DNA 또는 RNA 발현 벡터를 포함한다.

[0583] 일부 구현에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 본원에 개시된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드)는 바이러스 발현 시스템(예를 들어, 백시니아 또는 다른 폭스 바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스)을 사용하여 도입되며, 이는 비병원성(결함), 복제 적격 바이러스의 사용을 수반할 수 있거나, 복제 결함 바이러스를 사용할 수 있다. 후자의 경우, 바이러스 증식은 일반적으로 바이러스 패키징 세포를 보완하는 경우에만 발생한다. 적합한 시스템은, 예를 들어, Fisher-Hoch 등, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:317-321; Flexner 등, 1989, Ann. N.Y. Acad Sci. 569:86-103; Flexner 등, 1990, Vaccine, 8:17-21; 미국 특허 제4,603,112호, 제4,769,330호 및 제5,017,487호; WO 89/01973; 미국 특허 제4,777,127호; GB 2,200,651; EP 0,345,242; WO 91/02805; Berkner-Biotechniques, 6:616-627, 1988; Rosenfeld 등, 1991, Science, 252:431-434; Kolls 등, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:215-219; Kass-Eisler 등, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:11498-11502; Guzman 등, 1993, Circulation, 88:2838-2848; 및 Guzman 등, 1993, Cir. Res.,

73:1202-1207에서 개시되어 있다. 이러한 발현 시스템에 DNA를 포함시키는 기법은 당업자에게 널리 알려져 있다. DNA는, 또한 예를 들어 Ulmer 등, 1993, Science, 259:1745-1749, 및 Cohen, 1993, Science, 259:1691-1692에 기재된 바와 같이 "네이키드" DNA일 수 있다. 네이키드 DNA의 흡수는 세포 내로 효율적으로 운반되는 생분해성 비드에 DNA를 코팅하여 증가될 수 있다.

[0584] 발현을 위해, 본원에 개시된 항체 코딩 또는 폴리펩티드 코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 DNA 삽입물은 적절한 프로모터(예를 들어, 이종성 프로모터), 예컨대, 파지 람다 PL 프로모터, 대장균(*E. Coli*) lac, trp 및 tac 프로모터, SV40 초기 및 후기 프로모터 및 레트로바이러스 LTR의 프로모터 등에 작동적으로 연결될 수 있다. 다른 적합한 프로모터는 당업자에게 알려져 있다. 발현 작제물은 전사 개시, 종결 및 전사된 영역에서 번역을 위한 리보솜 결합 부위를 추가로 함유할 수 있다. 작제물에 의해 발현된 성숙 전사체의 코딩 부분은 초기에 개시되는 번역 및 번역될 폴리펩티드의 말단에 적절하게 위치하는 종결 코돈(UAA, UGA 또는 UAG)을 포함할 수 있다.

[0585] 밝혀진 바와 같이, 발현 벡터는 적어도 하나의 선택 가능한 마커를 포함할 수 있다. 이러한 마커는 진핵 세포 배양을 위한 다이히드로폴레이트 환원효소 또는 네오마이신 저항성 및 대장균(*E. coli*) 및 다른 박테리아에서 배양하기 위한 테트라사이클린 또는 암피실린 저항성 유전자를 포함한다. 적절한 숙주의 대표적인 예는 박테리아 세포, 예컨대, 대장균(*E. coli*), 스트렙토미세스(*Streptomyces*), 및 쥐장티푸스균(*Salmonella typhimurium*) 세포; 진균 세포, 예컨대, 효모 세포; 곤충 세포, 예컨대 초파리 S2 및 담배거세미나방 Sf9 세포; 동물 세포, 예컨대, CHO, COS, 보우 흑색종 및 HK 293 세포; 및 식물 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 숙주 세포에 대한 적절한 배양 배지 및 조건은 당업계에 알려져 있다.

[0586] 박테리아에 사용하기 위한 비제한적인 벡터는 Qiagen으로부터 이용 가능한 pQE70, pQE60 및 pQE-9; Stratagene으로부터 이용 가능한 pBS 벡터, Phagescript 벡터, Bluescript 벡터, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A; 및 Pharmacia로부터 이용 가능한 ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5를 포함한다. 비제한적인 진핵 벡터는 Stratagene으로부터 이용 가능한 pWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1 및 pSG; 및 Pharmacia로부터 이용 가능한 pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL을 포함한다. 다른 적합한 벡터는 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0587] 사용하기에 적합한 비제한적인 박테리아 프로모터는 대장균(*E. coli*) lacI 및 lacZ 프로모터, T3 및 T7 프로모터, gpt 프로모터, 람다 PR 및 PL 프로모터 및 trp 프로모터를 포함한다. 적합한 진핵생물 프로모터는 CMV 즉시 초기 프로모터, HSV 티미딘 인산화효소 프로모터, 초기 및 후기 SV40 프로모터, 레트로바이러스 LTR의 프로모터, 예컨대, 라우스 육종 바이러스(RSV)의 프로모터 및 메탈로싸이오네인 프로모터, 예컨대, 마우스 메탈로싸이오네인-I 프로모터를 포함한다.

[0588] 효모 사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*)에서, 알파 인자, 알코올 산화효소 및 PGH와 같은 구성적 또는 유도성 프로모터를 함유하는 다수의 벡터가 사용될 수 있다. 검토를 위해, Ausubel 등 (1989) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y 및 Grant 등, *Methods Enzymol., 153:* 516-544 (1997)를 참조한다.

[0589] 숙주 세포로의 작제물의 도입은 칼슘 포스페이트 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 양이온성 지질 매개 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염 또는 다른 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법은 Davis 등, Basic Methods In Molecular Biology (1986)과 같은 많은 표준 실험실 매뉴얼에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다.

[0590] 벡터에 인핸서 서열을 삽입하여 고등 진핵생물에 의한 본 개시의 항체를 코딩하는 DNA의 전사를 증가시킬 수 있다. 인핸서는 제공되는 숙주 세포 유형에서 프로모터의 전사 활성을 증가시키는 작용을 하는 DNA의 시스 작용 요소이며, 일반적으로 약 10 내지 300bp이다. 인핸서의 예시는 염기쌍 100 내지 270의 복제 원점 후반부에 위치한 SV40 인핸서, 거대세포바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 원점 후반부에 있는 폴리오마 인핸서, 아데노바이러스 인핸서를 포함한다.

[0591] 번역된 단백질을 소포체의 내강, 주변세포질 공간 또는 세포외 환경으로 분비하기 위해 적절한 분비 신호가 발현된 폴리펩티드에 통합될 수 있다. 이 신호는 폴리펩티드에 내인성일 수 있거나 이종성 신호일 수 있다.

[0592] 해당 폴리펩티드(예를 들어, 항체)는 융합 단백질(예를 들어, GST 융합) 또는 히스티딘-태그와 같은 변형된 형태로 발현될 수 있으며, 분비 신호뿐만 아니라 추가의 이종성 기능 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가의 아미노산, 특히 하전된 아미노산의 영역이 폴리펩티드의 N-말단에 첨가되어, 숙주 세포에서의 안정성 및 지속성을 개선시킬 수 있고, 정제 동안, 또는 후속 취급 및 보관 동안 지속될 수 있다. 또한, 정제를 용이하게 하기 위해 폴리펩티드에 펩티드 모이어티를 첨가할 수 있다. 이러한 영역은 폴리펩티드의 최종 제조 전 제거될 수 있

다. 특히, 분비 또는 배설을 유발하고, 안정성을 개선하며, 정제를 용이하게 하기 위해 폴리펩티드에 펩티드 모이어티를 첨가하는 것은 당업계에서 친숙하고 일상적인 기법이다.

[0593] 본 개시는 또한 본원에 기재된 바와 같은 임의의 뉴클레오티드 서열과 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 핵산 서열 및 본원에 기재된 바와 같은 임의의 아미노산 서열과 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 아미노산 서열을 제공한다.

[0594] 본 개시는 또한 본원에 기재된 바와 같은 임의의 뉴클레오티드 서열과 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 상동성을 갖는 핵산 서열 및 본원에 기재된 바와 같은 임의의 아미노산 서열과 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 제공한다.

[0595] 일부 실시양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 임의의 아미노산 서열에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 핵산 서열은 10개, 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 120개, 130개, 150개, 200개, 250개, 300개, 350개, 400개, 500개 또는 600개 미만의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 250개, 300개, 350개, 또는 400개 미만의 아미노산 잔기이다.

[0596] 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 (i) 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 (ii) 아미노산 서열로 구성되며, 여기서 아미노산 서열은 본원에 기재된 바와 같은 서열 중 임의의 하나이다.

[0597] 일부 실시양태에서, 핵산 서열은 (i) 핵산 서열을 포함하거나; 또는 (ii) 핵산 서열로 구성되며, 여기서 핵산 서열은 본원에 기재된 바와 같은 서열 중 임의의 하나이다.

[0598] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 동일성 백분율을 결정하기 위해, 해당 서열을 최적의 비교를 목적으로 정렬한다(예를 들어, 갭을 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입할 수 있고, 비상동성 서열을 비교 목적을 위해 무시할 수 있음). 이후, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열 내의 위치와 제 2 서열 내의 대응 위치가 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되면, 이 위치에 있는 분자가 동일하다(본원에서 사용된 바와 같이 아미노산 또는 핵산 "동일성(identity)"이 아미노산 또는 핵산 "상동성(homology)"과 동등함). 두 서열 사이의 동일성 백분율은 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입해야 하는 갭의 수와 각 갭의 길이를 고려하여 서열이 공유하는 동일 위치 수의 함수이다. 예를 들어, 서열 비교 및 2개의 서열 사이의 동일성 백분율 결정은 갭 페널티 12, 갭 확장 페널티 4 및 프레임시프트 갭 페널티 5를 갖는 Blossum 62 스코어링 매트릭스를 사용하여 달성될 수 있다.

[0599] 서열 상동성(예를 들어, 아미노산 서열 상동성 또는 핵산 상동성)의 백분율 또한 결정될 수 있다. 서열 상동성의 백분율을 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 유사한 물리화학적 특성(상동성 백분율)으로 보존된 아미노산 잔기, 예를 들어 류신 및 이소류신을 사용하여 서열 유사성이 측정될 수 있다. 유사한 물리화학적 특성을 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 당업계에서 정의되어 있다. 이러한 패밀리는, 예를 들어 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글라이신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 무극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 많은 경우, 상동성 백분율은 동일성 백분율보다 더 높다.

[0600] 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, 핵산(예를 들어, cDNA)은 본원에 기재된 바와 같은 중쇄 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원에 기재된 바와 같은 경쇄 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원에 기재된 바와 같은 scFv 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드

를 포함한다.

[0601] 일부 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 2개를 가질 수 있으며, 여기서 벡터는 EGFR에 함께 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 한 쌍의 벡터가 제공되며, 여기서 각 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 하나를 포함하고, 벡터 쌍은 함께 EGFR에 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 코딩한다.

[0602] 일부 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 2개를 포함하며, 여기서 벡터는 MET에 함께 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 한 쌍의 벡터가 제공되며, 여기서 각 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 핵산 중 하나를 포함하고, 벡터 쌍은 함께 MET에 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 코딩한다.

[0603] 특정 항체나 폴리펩티드를 발현하기 위해 벡터를 구축할 수도 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 항-EGFR 항체 경쇄(EGFR-K) 및 중쇄(EGFR-H)를 공동 발현하도록 구축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 5' 말단에서 3' 말단까지 거대세포바이러스 프로모터(CMV), EGFR-K, 폴리아데닐화(PolyA), CMV, EGFR-H, PolyA, 유인원 공포바이러스 40 종결자(SV40) 및 글루타민 신테타제 마커(GS)로 이루어진 서열을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 항-MET 항체 경쇄(MET-K) 및 항-MET 항체 중쇄(MET-H)를 공동 발현하도록 구축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 5' 말단에서 3' 말단까지 CMV, MET-K, PolyA, CMV, MET-H, SV40 및 GS로 이루어진 서열을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 항-MET 항체 scFv 폴리펩티드 사슬을 발현하도록 구축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄(예를 들어, 본원에 기재된 중쇄 중 임의의 하나)를 발현하는 제1 벡터 및 항체 경쇄(예를 들어, 본원에 기재된 경쇄 중 임의의 하나)를 발현하는 제2 벡터를 사용하여 세포(예를 들어, CHO 세포)를 공동 형질전환하여 본원에 기재된 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생성한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항체 중쇄(예를 들어, 본원에 기재된 항-EGFR 항체 중쇄 중 임의의 하나)를 발현하는 제1 벡터, 항-MET 항체 중쇄(예를 들어, 본원에 기재된 항-MET 항체 중쇄 중 임의의 하나)를 발현하는 제2 벡터 및 공통 경쇄(예를 들어, 본원에 기재된 공통 경쇄 중 임의의 하나)를 발현하는 제3 벡터를 사용하여 세포(예를 들어, CHO 세포)에 공동 형질전환하여 본원에 기재된 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 본원에 기재된 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 중 임의의 하나)를 생성한다.

[0604] **치료 방법**

[0605] 본원에 기재된 방법은 암과 관련된 장애의 치료를 위한 방법을 포함한다. 일반적으로, 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 조작된 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)을 이러한 치료를 필요로 하는 또는 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0606] 이러한 맥락에서 사용된 바와 같이, "치료하다(treat)"는 암과 관련된 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 의미한다. 종종 암은 사망을 초래하고; 따라서 치료를 통해 기대 수명이 늘어날 수 있다(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년). 암과 관련된 병태의 치료를 위해, 치료 유효량의 본원에 기재된 제제를 투여하면 암 세포 수의 감소 및/또는 증상 완화를 초래할 것이다.

[0607] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 자가 성장 능력을 갖는 세포, 즉 신속하게 증식하는 세포 성장을 특징으로 하는 비정상적인 상태 또는 병태를 지칭한다. 해당 용어는 조직병리학적 유형이나 침습 단계에 관계없이 모든 유형의 암성 성장 또는 발암 과정, 전이성 조직 또는 악성 변형 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "종양"은 암성 세포, 예를 들어, 암성 세포 덩어리를 지칭한다. 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료하거나 진단할 수 있는 암은 폐, 유방, 갑상선, 림프, 위장 및 생식기-비뇨관에 영향을 미치는 것과 같은 다양한 장기 시스템의 악성 종양뿐만 아니라 대부분의 대장암, 신세포 암종, 전립선암 및/또는 고환 종양, 폐의 비소세포암종, 소장의 암 및 식도의 암과 같은 악성 종양을 포함하는 선암종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 작용제는 대상체의 암종을 치료하거나 진단하기 위해 설계된다. 용어 "암종"은 당업계에서 인정되며 호흡계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식기계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함하는 상피 또는 내분비 조직의 악성 종양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 암은 신장 암종 또는 흑색종이다. 예시적인 암종은 자궁경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소 조직에서 형성되는 암종을 포함한다. 해당 용어는, 또한 예를 들어, 암종성 조직 및 육종성 조직으로 구성되는 악성 종양을 포함하는 암육종을 포함한다. "선암"은 선 조직으로부터 유래하거나 종양 세포가 인식 가능한 선 구조를 형성하는 암을 지칭한다. 용어 "육종"은 당업계에 공지되어 있으며 중간엽 유래의 악성 종양을 지칭한다.

[0608] 일부 실시양태에서, 암은 화학요법 내성 암이다.

[0609] 일 양태에서, 본 개시는 또한 대상체의 암을 치료하기 위한 방법, 시간에 따른 대상체의 종양 부피의 증가 속도를 감소시키는 방법, 전이 발생의 위험을 감소시키는 방법 또는 대상체의 추가 전이 발생의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료는 암의 진행을 정지시키거나, 둔화시키거나, 지연시키거나, 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 치료를 통해 대상체에서 암의 하나 이상의 증상의 수, 중증도 및/또는 기간의 감소로 이어질 수 있다.

[0610] 일 양태에서, 본 개시는 치료 유효량의 본원에 개시된 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 항체-약물 접합체를 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 암, 예를 들어, 고형 종양, 폐암(예를 들어, 비소세포폐암, 폐선종 또는 폐암종), 위암(예를 들어, 위암종), 피부암(예를 들어, 피부암종), 결장직장암, 유방암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 췌장암, CNS 암, 간암, 비인두암, 팽대부암 또는 뇌암을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 식별되거나 진단되는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0611] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 명세서 전반에 걸쳐 상호 교환적으로 사용 가능하며, 본 발명의 방법에 따른 치료가 제공되는 동물, 인간 또는 비인간을 기재한다. 수의학 및 비수의학 적용이 본 발명에 의해 고려된다. 인간 환자는 성인 또는 청소년(예를 들어, 18세 미만의 인간)일 수 있다. 환자는 인간 외에도 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 토끼, 페럿, 고양이, 개 및 영장류를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류(예를 들어, 래트, 마우스, 게르빌루스쥐, 햄스터, 페럿, 토끼), 토끼목, 돼지(예를 들어, 돼지, 미니어처 피그), 말, 개, 고양이, 소 및 다른 가축, 농장 및 동물원 동물이 포함된다.

[0612] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 암 위험이 있는 환자의 치료에 사용될 수 있다. 암 환자는 당업계에 알려진 다양한 방법으로 식별될 수 있다.

[0613] 본원에서 사용된 바와 같이, "유효량"은 질환, 예를 들어, 암의 진행을 정지시키거나, 둔화시키거나, 지연시키거나 억제하는 것을 포함하는 유익하거나 목적하는 결과를 달성하기에 충분한 양 또는 투여량을 의미한다. 유효량은, 예를 들어, 항체, 항원 결합 단편, 항체-약물 접합체, 항체 코딩 폴리뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및/또는 이의 조성물이 투여될 대상체의 연령 및 체중, 증상의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이며, 따라서 투여는 개별적 기준으로 결정될 수 있다.

[0614] 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항체, 항원 결합 단편 또는 항체-약물 접합체의 유효량은 환자의 자가면역 질환 또는 암의 진행을 개선하고/하거나, 정지시키고/시키거나, 안정화하고/하거나, 역촉진하고/하거나, 억제하고/하거나, 둔화시키고/시키거나 지연시키기에 충분한 양이거나, 체외에서 세포(예를 들어, 생검된 세포, 본원에 기재된 임의의 암 세포, 또는 세포주(예를 들어, 암 세포주))의 증식을 개선하고/하거나, 정지시키고/시키거나, 안정화하고/하거나, 역촉진하고/하거나, 둔화시키고/시키거나 지연시키기에 충분한 양이다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 항체, 항원 결합 단편, 또는 항체-약물 접합체의 유효량은, 특히, 환자 이력뿐만 아니라 사용된 항체의 유형(및/또는 투여량)과 같은 다른 요소에 따라 달라질 수 있다.

[0615] 본원에 개시된 항체, 항체 코딩 폴리뉴클레오티드, 항체-약물 접합체 및/또는 조성물을 투여하기 위한 유효량 및 일정은 경험적으로 결정될 수 있으며, 이러한 결정은 당업자의 능력 범위 내에 있다. 당업자는 투여되어야 하는 투여량이, 예를 들어, 본원에 개시된 항체, 항체 코딩 폴리뉴클레오티드, 항체-약물 접합체 및/또는 조성물이 치료로 받을 포유동물, 투여의 경로, 특정 유형의 항체, 항체 코딩 폴리뉴클레오티드, 항원 결합 단편, 항체-약물 접합체 및/또는 본원에 개시된 조성물 및 포유동물에게 투여되는 다른 약물에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 적절한 용량을 선택하는 지침은 항체 및 항원 결합 단편의 치료적 용도에 대한 문헌, 예를 들어, Handbook of Monoclonal Antibodies, Ferrone 등 편집, Noges Publications, Park Ridge, N.J., 1985, ch. 22 및 pp. 303-357; Smith 등, Antibodies in Human Diagnosis and Therapy, Haber 등 편집, Raven Press, New York, 1977, pp. 365-389에서 찾을 수 있다.

[0616] 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체)의 유효량의 전형적인 일일 투여량은 0.01mg/kg 내지 100mg/kg이다. 일부 실시양태에서 투여량은 100mg/kg, 30mg/kg, 20mg/kg, 10mg/kg, 9mg/kg, 8mg/kg, 7mg/kg, 6mg/kg, 5mg/kg, 4mg/kg, 3mg/kg, 2mg/kg, 1mg/kg, 0.5mg/kg 또는 0.1mg/kg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서 투여량은 10mg/kg, 9mg/kg, 8mg/kg, 7mg/kg, 6mg/kg, 5mg/kg, 4mg/kg, 3mg/kg, 2mg/kg, 1mg/kg, 0.5mg/kg, 0.1mg/kg, 0.05mg/kg 또는 0.01mg/kg 초과일 수 있다. 일부 실시양태에서 투여량은 약 또는 적어도 10mg/kg, 9mg/kg, 8mg/kg, 7mg/kg, 6mg/kg, 5mg/kg, 4mg/kg, 3mg/kg, 2mg/kg, 1mg/kg, 0.9mg/kg, 0.8mg/kg, 0.7mg/kg, 0.6mg/kg, 0.5mg/kg, 0.4mg/kg, 0.3mg/kg, 0.2mg/kg 또는

0.1mg/kg이다.

[0617] 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법에서, 적어도 하나의 항체, 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체), 항체-약물 접합체 또는 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체, 항원 결합 단편, 항체-약물 접합체, 또는 약학적 조성물), 및 선택적으로, 적어도 하나의 추가의 치료제가 대상체에게 적어도 주 1회(예를 들어, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 일 1회, 일 2회, 또는 일 3회) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 두 가지 상이한 항체 및/또는 항원 결합 단편이 동일한 조성물(예를 들어, 액체 조성물)로 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 단백질 작제물(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 항체-약물 접합체, 및 적어도 하나의 추가 치료제가 동일한 조성물(예를 들어, 액체 조성물)로 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편 및 적어도 하나의 추가 치료제는 두 가지 상이한 조성물(예를 들어, 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하는 액체 조성물 및 적어도 하나의 추가 치료제를 함유하는 고체 경구 조성물)로 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 알약, 정제 또는 캡슐로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 서방성 경구 제형으로 투여된다.

[0618] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 적어도 하나의 항체, 항원 결합 항체 단편, 항체-약물 접합체 또는 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 약학적 조성물)을 투여하기 전 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 치료제 및 적어도 하나의 항체, 항원 결합 항체 단편, 항체-약물 접합체 또는 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 약학적 조성물)은 대상체에서 하나 이상의 추가 치료제 및 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편)의 생물체에 작용하는 기간에 중첩이 존재하도록 대상체에게 투여된다.

[0619] 일부 실시양태에서, 대상체는 연장된 기간에 걸쳐(예를 들어, 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년의 기간에 걸쳐) 적어도 하나의 항체, 항원 결합 항체 단편, 항체-약물 접합체 또는 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 약학적 조성물)을 투여할 수 있다. 숙련된 의료 전문가는 치료의 효과를 진단하거나 추적하기 위해 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법(예를 들어, 암의 적어도 하나의 증상에 대한 관찰)을 사용하여 치료 기간을 결정할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 바와 같이, 숙련된 의료 전문가는 또한 대상체에게 투여되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편, 항체-약물 접합체(및/또는 하나 이상의 추가 치료제)의 정체 및 수를 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)할 수 있고, 또한 (예를 들어, 본원에서 기재되고 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여) 치료 효과의 평가에 기초하여 대상체에게 투여되는 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 항체 단편(및/또는 하나 이상의 추가 치료제)의 투여량 또는 투여 빈도를 조정(예를 들어, 증가 또는 감소)할 수 있다.

[0620] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 치료제가 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 추가 치료제는 B-Raf의 억제제, EGFR 억제제, MEK의 억제제, ERK의 억제제, K-Ras의 억제제, c-Met의 억제제, 역형성 림프종 인산화효소(ALK)의 억제제, 포스파티딜이노시톨 3-인산화효소(PI3K)의 억제제, Akt의 억제제, mTOR의 억제제, 이중 PI3K/mTOR 억제제, 브루톤의 티로신 인산화효소(BTK)의 억제제 및 아이소시트레이트 탈수소효소 1(IDH1) 및/또는 아이소시트레이트 탈수소효소 2(IDH2)의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 억제제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 인돌아민 2,3-이산소화효소-1(IDO1)의 억제제(예를 들어, 에파카도스타트)이다.

[0621] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 HER3의 억제제, LSD1의 억제제, MDM2의 억제제, BCL2의 억제제, CHK1의 억제제, 활성화된 고슴도치 신호 전달 경로의 억제제 및 에스트로겐 수용체를 선택적으로 분해하는 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 억제제를 포함할 수 있다.

[0622] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 트라벡테딘, nab-파클리탁셀, 트레바나닙, 파조파닙, 세디라닙, 팔보시클립, 에베롤리무스, 플루오로피리미딘, IFL, 레고라페닙, 레오리신, 알림타, 지카디아, 서텐트, 템시롤리무스, 악시티닙, 에베롤리무스, 소라페닙, 보트리엔트, 파조파닙, IMA-901, AGS-003, 카보잔티닙, 빈플루닌, Hsp90 억제제, Ad-GM-CSF, 테마졸로미드, IL-2, IFNa, 빈블라스틴, 탈로미드, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 레날리도마이드, 아자시티딘, 레날리도마이드, 보르테조미드, 암루비신, 카르필조밉, 프랄라트렉세이트 및 엔자스타우린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다.

[0623] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 보조제, TLR 작용제, 종양 괴사 인자(TNF) 알파, IL-1, HMGB1, IL-10

길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, IL-17 길항제, HVEM 길항제, ICOS 작용제, CX3CL1을 표적화하는 치료, CXCL9를 표적화하는 치료, CXCL10을 표적화하는 치료, CCL5를 표적화하는 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제 및 셀렉틴 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다.

[0624] 일부 실시양태에서, 카보플라틴, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 시스플라틴, 페메트렉스드, 젬시타빈, FOLFOX, 또는 FOLFIRI가 대상체에게 투여된다.

[0625] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG-3 항체, 항-TIGIT 항체, 항-BTLA 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CD40 항체, 항-OX40 항체, 항-4-1BB 항체, 항-TIM3 항체 또는 항-GITR 항체이다.

[0626] **약학적 조성물 및 투여 경로**

[0627] 본원에서 또한 본원에 기재된 항원 결합 단백질 작제물, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 항원 결합 단편 또는 항체-약물 접합체 중 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개)를 함유하는 약학적 조성물이 제공된다. 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질 작제물, 항체, 항원 결합 단편 또는 항체-약물 접합체 중 2개 이상(예를 들어 2개, 3개 또는 4개)은 임의의 조합으로 약학적 조성물에 존재할 수 있다. 약학적 조성물은 당업계에 알려진 임의의 방식으로 제형화될 수 있다.

[0628] 약학적 조성물은 의도된 투여 경로(예를 들어, 정맥 내, 동맥 내, 근육 내, 피내, 피하 또는 복강 내)에 적합하도록 제형화된다. 상기 조성물은 멸균 희석제(예를 들어, 멸균수 또는 식염수), 고정 오일, 폴리에틸렌 글라이콜, 글리세린, 프로필렌 글라이콜 또는 다른 합성 용매, 항균 또는 항진균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤, 클로로뷰탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등, 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 소듐 바이설파이트, 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산, 완충액, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장제, 예컨대 당(예를 들어, 덱스트로스), 폴리알코올(예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨), 또는 염(예를 들어, 소듐 클로라이드) 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 리포솜 현탁액도 약학적으로 허용가능한 담체로 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 제4,522,811호 참조). 조성물의 제제는 앰플, 일회용 주사기, 또는 다회 용량 바이알로 제형화되고 봉입될 수 있다. 필요한 경우(예를 들어, 주사 가능한 제형에서와 같이), 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴)를 포함시켜 연장될 수 있다. 대안적으로, 제어 방출은 생분해성, 생체적합성 중합체(예를 들어, 에틸렌 바이닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글라이콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산; Alza Corporation 및 Nova Pharmaceutical, Inc.)를 포함할 수 있는 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템에 의해 달성될 수 있다.

[0629] 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질 작제물, 항체, 항원 결합 단편, 항체-약물 접합체 중 하나 이상을 함유하는 조성물은 투여량 단위 형태(즉, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유하는 물리적으로 별개의 단위)로 비경구(예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피내, 피하 또는 복강내) 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0630] 조성물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물(예를 들어, 원숭이)에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. LD50(집단의 50%에 대한 치사 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정할 수 있다: 해당 치료 지수의 비율은 LD50:ED50이다. 높은 치료 지수를 나타내는 작용제가 바람직하다. 작용제가 바람직하지 않은 부작용을 나타내는 경우, 잠재적인 손상을 최소화하기 위해(즉, 원치 않는 부작용을 감소시키기 위해) 주의를 기울여야 한다. 독성 및 치료 효능은 다른 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0631] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 대상체(예를 들어, 인간)에서 사용하기 위한 임의의 제공되는 작용제의 적절한 용량을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 하나 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 또는 4종)의 항원 결합 단백질 작제물, 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항체 또는 항체 단편)의 치료적 유효량은 대상체(예를 들어, 암이 있는 것으로 식별된 인간 대상체), 또는 질환의 발병 위험이 있는 것으로 식별된 대상체(예를 들어, 이전에 암이 발병했으나 현재 치유된 대상체)에서 질환을 치료(예를 들어, 암 세포를 사멸)하는 양일 것이고, 대상체(예를 들어, 인간)에서 질환의 하나 이상의 증상의 중증도, 빈도, 및/또는 기간을 감소시킬 것이다. 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질 작제물, 항체 또는 항원 결합 단편의 효과 및 용량은 당업계에 알려진 방법을 사용하는 보건 전문가 또는 수의학 전문가에 의해서 뿐만 아니라 대상체(예를 들어, 인간)에서의 하나 이상의 질환 증상에 대한 관찰에 의해 결정될 수 있다. 특정 요소는 대상체를

효과적으로 치료하는 데 필요한 용량 및 시기에 영향을 미칠 수 있다(예를 들어, 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 다른 질환의 존재).

[0632] 예시적인 용량은 대상체 체중의 킬로그램당 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질 구축물, 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체-약물 접합체의 밀리그램 또는 마이크로그램(예를 들어, 약 1㎍/kg 내지 약 500mg/kg; 약 100㎍/kg 내지 약 500mg/kg; 약 100㎍/kg 내지 약 50mg/kg; 약 10㎍/kg 내지 약 5mg/kg; 약 10㎍/kg 내지 약 0.5mg/kg; 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 0.5mg/kg)의 양을 포함한다. 이러한 용량은 광범위한 범위를 포괄하나, 당업자는 항원 결합 단백질 작제물, 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함하는 치료제가 효능이 다양하며, 유효량이 당업계에 알려진 방법에 의해 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 전형적으로, 처음에 비교적 낮은 용량이 투여되고, 담당 의료 전문가 또는 수의학 전문가(치료 적용의 경우) 또는 연구원(여전히 개발 단계에서 작업하는 경우)은 후속적으로 그리고 적절한 반응이 수득될 때까지 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 또한, 임의의 특정 대상체에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 및 체내 항체 또는 항체 단편의 반감기를 포함하는 다양한 요소에 따라 달라질 것으로 이해된다.

[0633] 약학적 조성물은 투여를 위한 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다. 본 개시는 또한 본원에 기재된 바와 같은 다양한 용도를 위한 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항체-약물 접합체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0634] **실시예**

[0635] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 설명되며, 이는 청구범위에서 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0636] **실시예 1. 항-EGFR 항체의 제조 및 분석**

[0637] **항-EGFR 항체의 생성**

[0638] 인간 EGFR 단백질(hEGFR-Fc, ACRO Biosystems Inc., Cat#: EGR-H5252) 또는 이러한 단백질을 코딩하는 DNA를 보조제로 유화시키고 이를 사용하여 RenLite™ 마우스(Biocytogen, 제자리에서 공통 경쇄 치환과 조합된 완전한 인간 중쇄 가변 도메인)를 면역화시켰다. 마우스는, 예를 들어 PCT/CN2021/097652에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용방식을 통해 본원에 포함된다. 면역화 전, 안와후혈을 음성 대조로 수집하였다.

[0639] 1차 면역화에는 프로인트(Freund) 완전 보조제(CFA)를 사용하였고, 2차, 3차, 4차 면역화에는 프로인트 불완전 보조제(IFA)를 사용하였다. 총 4회의 면역화를 수행하였다. 1차 면역화와 2차 면역화는 2주 간격으로, 나머지 면역화는 1주 간격으로 간격을 두었다. 4차 면역화 후 1주일에, 안와후혈을 수집하였고 형광 활성화 세포 분류(FACS)로 혈청의 항체 역가를 검출하였다. 1주일 후, 고역가의 마우스에게 미부 정맥을 통해 hEGFR-Fc 단백질과 인간 EGFR 항원을 발현하는 CHO-S 세포를 추가로 주사하여 충동 면역을 시행하였다.

[0640] 항-EGFR 항체를 추가로 수득하거나 항-EGFR 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 수득하기 위해 면역화된 마우스로부터 항원특이적 면역 세포를 단리하였다. 예를 들어, 단일 세포 기술(예를 들어, Beacon® Optofluidic System, Berkeley Lights Inc.)을 사용하여 항원 특이적 모노클로날 항체를 분비하는 혈장 세포를 스크리닝하여 발견한 다음, 역전사 및 PCR 시퀀싱을 사용하여 항체 가변 영역 서열을 수득하였다. 수득한 가변 영역 서열은 항체 발현을 위한 인간 IgG1 불변 영역을 코딩하는 서열을 함유하는 벡터에 클로닝되었다. 발현된 항체의 EGFR에 대한 결합은 FACS를 통해 검증되었다. 이러한 방법으로 수득한 예시적인 항체는 E-1C12, E-1G11, E-2B7, E-3A8, E-3D8, E-6C4, E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2를 포함하였다.

[0641] 이러한 항체는 실질적으로 동일한 경쇄를 함유하였고, 이들의 VH 및 VL CDR 1~3 서열은 **도 8, 도 9 또는 도 10**에 나타나 있다. E-1G11, E-2B7, E-3A8, E-3D8, E-6C4, E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2의 VH 및 VL 영역이 **도 11**에 나타나 있다.

[0642] **항-EGFR 항체의 종간 결합 분석**

[0643] 각각 인간 EGFR 단백질(서열 번호: 31)의 아미노산 25~645 및 원숭이(게잡이원숭이 또는 *Macaca fascicularis*) EGFR 단백질(서열 번호: 32)의 아미노산 25~645를 코딩하는 벡터로 CHO-S 세포를 형질감염시켜 CHO-S-hEGFR 세포와 CHO-S-fasEGFR 세포를 수득하였다. CHO-S-hEGFR 세포 또는 CHO-S-fasEGFR 세포를 각각 5×10^4개 세포/웰의 밀도로 96웰 플레이트로 전이하였다. 연속 희석한 항-EGFR 항체를 96웰 플레이트에 첨가하였고 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 15분 동안 어둠 속에서 4℃에서 2차 항체인 Anti-hIgG-Fc-Alex Flour 647

(RL1-H) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., Cat#: 109-606-170)와 함께 인큐베이션한 후 유세포 분석을 수행하였다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 6개의 항-EGFR 항체 모두가 인간 EGFR 및 원숭이 EGFR에 결합할 수 있다.

표 1

항체	EGFR 단백질	양성 세포 백분율	평가
NC	hEGFR	0	결합 없음
	fasEGFR	0.2%	결합 없음
E-1C12	hEGFR	29.9%	결합
	fasEGFR	28.2%	결합
E-1G11	hEGFR	34.2%	결합
	fasEGFR	31.9%	결합
E-2B7	hEGFR	26.1%	결합
	fasEGFR	28.6%	결합
E-3A8	hEGFR	31.2%	결합
	fasEGFR	23.8%	결합
E-3D8	hEGFR	28.8%	결합
	fasEGFR	24.1%	결합
E-6C4	hEGFR	26.4%	결합
	fasEGFR	25.4%	결합

[0644]

[0645] 다른 유사한 실험에서, CHO-S-hEGFR 세포 또는 CHO-S-fasEGFR에 대한 항-EGFR 항체(E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2)의 종간 결합 활성을 유세포 분석을 통해 검증하였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 2

항체	EGFR 단백질	양성 세포 백분율	평가
음성 대조	hEGFR	0.46%	결합 없음
	fasEGFR	0.65%	결합 없음
E-9A6	hEGFR	56.9%	결합
	fasEGFR	55.4%	결합
E-9D2	hEGFR	38.7%	결합
	fasEGFR	45.9%	결합
E-9F3	hEGFR	53.1%	결합
	fasEGFR	53.7%	결합
E-9H2	hEGFR	44.3%	결합
	fasEGFR	41.5%	결합

[0646]

[0647] 결과는 항-EGFR 항체인 E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2가 인간 EGFR과 원숭이 EGFR에 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0648] **항-EGFR 항체의 결합 친화성**

[0649] His-태깅된 인간 EGFR 단백질(hEGFR-His, ACROBiosystems Inc., Cat#: EGR-H5222) 및 His-태깅된 원숭이(게잡이 원숭이 또는 필리핀 원숭이(*Macaca fascicularis*)) EGFR 단백질(fas EGFR-His, ACROBiosystems Inc., Cat#: EGR-C52H1)에 대한 항-EGFR 항체의 결합 친화성은 미리 고정화된 Protein A 센서 칩이 장착된 Biacore™(Biacore, Inc., Piscataway N.J.) 8K 바이오센서를 사용하여 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정되었다.

[0650] 각 정제된 항-EGFR 항체는 검출을 위해 Protein A 칩(시리즈 S 센서 칩 Protein A)에 포획되었다. 구체적으로, 1 μg/mL의 정제된 항-EGFR 항체를 10 μL/분으로 로딩하여 구배 농도의 재조합 hEGFR-His 또는 fasEGFR-His(200nM)에 결합시켰다. 유속은 30 μL/분이었다. 결합 및 해리 시간은 각각 180초 및 400초로 설정되었다. 매번 적가의 방식으로 마지막 주사를 완료한 후, 글라이신 용액(pH 2.0)을 사용하여 30 μL/분으로 30초 동안 칩을 재생시켰다.

[0651] 데이터 분석은 표준 1:1 결합 모델을 사용하는 Biacore™ 8K Evaluation Software 3.0에서 수행되었다. 동역학적 속도 상수(KD=koff/kon)의 몫으로부터 친화성 값을 추론하였다.

[0652] 당업자가 이해하는 바와 같이, 매개변수(예를 들어, 항체 농도)를 적절하게 조정한 동일한 방법을 각 시험된 항-EGFR 항체에 대해 수행하였다. 시험된 항체에 대한 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

표 3

[0653]

항체	EGFR 단백질	kon(1/Ms)	koff(1/s)	KD(M)
E-1C12	hEGFR-His	4.63E+04	5.21E-04	1.12E-08
	fasEGFR-His	7.53E+04	4.77E-06	6.34E-11
E-1G11	hEGFR-His	4.23E+04	1.23E-03	2.90E-08
	fasEGFR-His	3.67E+04	9.12E-04	2.49E-08
E-2B7	hEGFR-His	6.10E+04	2.86E-04	4.69E-09
	fasEGFR-His	6.43E+04	3.42E-04	5.32E-09
E-3A8	hEGFR-His	4.35E+04	1.01E-03	2.32E-08
	fasEGFR-His	4.87E+04	1.04E-03	2.13E-08
E-3D8	hEGFR-His	3.39E+04	1.32E-03	3.90E-08
	fasEGFR-His	3.87E+04	1.32E-03	3.40E-08
E-6C4	hEGFR-His	1.38E+05	8.65E-03	6.27E-08
	fasEGFR-His	1.90E+05	1.72E-02	9.03E-08

[0654] 결과는 6개의 항-EGFR 항체 다 인간 및 원숭이 EGFR에 모두 양호한 결합 친화성으로 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0655] 다른 유사한 실험에서, 가 hEGFR-His 또는 fasEGFR-His에 대한 항-EGFR 항체(E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2)의 결합 친화성이 검증되었다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 4개의 항체 E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2 모두가 인간 EGFR 및 원숭이 EGFR에 결합할 수 있다.

표 4

[0656]

항체	EGFR 단백질	kon(1/Ms)	koff(1/s)	KD(M)
E-9A6	hEGFR-His	1.86E+05	1.76E-03	9.44E-09
	fasEGFR-His	1.38E+05	1.73E-03	1.26E-08
E-9D2	hEGFR-His	2.52E+05	1.52E-02	6.03E-08
	fasEGFR-His	2.03E+05	2.03E-02	9.98E-08
E-9F3	hEGFR-His	6.49E+04	1.77E-03	2.72E-08
	fasEGFR-His	4.76E+04	1.90E-03	3.99E-08
E-9H2	hEGFR-His	1.54E+05	1.51E-02	9.83E-08
	fasEGFR-His	1.17E+05	1.77E-02	1.52E-07

[0657] **항-EGFR 항체의 내재화**

[0658] SNU-5 세포(ATCC, 참조 번호: CRL-5973)에 항-EGFR 항체(2.5μg/ml) 및 pHAb-염소 항-인간 IgG 2차 항체(Promega(Beijing) Biotech Co., Ltd., Cat#: G9845)를 첨가하였다. 37℃ 및 5% CO_2에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 세포를 원심분리하였고 FACS 완충액으로 세척하였다. 평균 형광 강도(MFI) 값은 유세포 분석기를 사용하여 측정하였고, 항-EGFR 항체의 세포내이입율을 계산하였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 5

[0659]

항체	MFI	양성 백분율
NC	11418	0.51%
NC+2차 항체	11472	0.65%
세툭시맙 유사체	14719	1.54%
E-1C12	13696	2.13%
E-1G11	20158	32.90%
E-2B7	14556	3.92%
E-3A8	16120	7.98%
E-3D8	16937	10.20%
E-6C4	15005	4.72%

[0660] 세툭시맙은 원래 ImClone Systems에 의해 개발되었고 2003년 스위스에서 Merck KGaA에 의해 단독요법으로 그리고 이리노테칸 난치성 전이성 결장직장암의 치료를 위해 이리노테칸과 조합된 Erbitux™으로서 처음 출시된 EGFR 표적화 키메라 모노클로날 IgG1 항체이며 이의 중쇄 및 경쇄 서열은 각각 서열 번호: 73 및 서열 번호: 74에 나타나 있다.

[0661] 다른 유사한 실험에서, 1시간 동안 A431 세포(ATCC, 참조 번호: CRL-1555)에서 항-EGFR 항체(E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2)의 내재화를 유세포 분석을 통해 검증하였다. 실험에 사용된 2차 항체는 pHAb-AffiniPure Fab 단편 염소 항-인간 IgG(Jackson Immuno Research, Cat#: 109-007-008)였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 6

[0662]

항체	양성 백분율
NC	0.48%
NC+2차 항체	0.82%
E-9A6	98.2%
E-9D2	99.6%
E-9F3	98.3%
E-9H2	95.6%

[0663] **실시예 2. 항-MET 항체의 제조 및 분석**

[0664] **항-MET 항체 생성**

[0665] hMET-Fc(ACROBiosystems Inc., Cat#: MET-H5256)는 RenLite ™ 마우스를 면역화하기 위해 사용되었다. 면역화 전, 마우스로부터 안와후혈을 음성 대조로 수집하였다. 1차 면역화에는 프로인트(Freund) 완전 보조제(CFA)를 사용하였고, 2차, 3차, 4차 면역화에는 프로인트 불완전 보조제(IFA)를 사용하였다. 총 4회의 면역화를 실시하였다. 4차 면역화 후 1주일에, 안와후혈을 수집하였고 FACS를 통해 항-인간 MET 항체의 혈청 역가를 검출하였다. 4차 면역화 후 2주에, 인간 MET 항원을 발현하는 hMET-Fc 및 CHO-S 세포를 미부 정맥 주사를 통한 충동 면역화에 사용하였다.

[0666] 항-MET 항체를 추가로 수득하기 위해 또는 항-MET 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 수득하기 위해 항원특이적 면역 세포를 (면역화된 마우스의 면역 기관으로부터) 단리하였다. 단일 세포 기술(예를 들어, Beacon® Optofluidic System, Berkeley Lights Inc.)을 사용하여 항원 특이적 모노클로날 항체를 분비하는 형질 세포를 스크리닝하여 발견한 다음, 역전사 및 PCR 시퀀싱을 사용하여 항체 가변 영역 서열을 수득하였다. 수득한 가변 영역 서열은 항체 발현을 위한 인간 IgG1 불변 영역을 코딩하는 서열을 함유하는 벡터에 클로닝되었다. 발현된 항체의 MET에 대한 결합은 FACS를 통해 검증되었다. 이러한 방법으로 수득한 예시적인 완전 인간 항체는 M-1C5, M-1E9, M-2F11, M-2F12, M-2G10, M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10을 포함하였다. 이러한 항체는 동일한 경쇄를 가지고 있으며, 이들의 서열은 항-EGFR 항체의 공통 경쇄 서열과 일치하며, 이들의 VH CDR 1~3 서열은 **도 8** 및 **도 9**에 나타나 있다. M-1E9, M-2F11, M-2F12, M-2G10, M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10의 VH 영역이 **도 11**에 나타나 있다.

[0667] **항-MET 항체의 종간 결합 분석**

[0668] SNU-5 세포 또는 fasMET-NIH3T3 세포는 5×10^4개 세포/웰의 밀도로 96웰 플레이트에 전이되었다. 연속 희석된 항-MET 항체를 96웰 플레이트에 첨가하였고 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 15분 동안 어둠 속에서 4℃에서 Anti-hIgG-Fc-Alex Flour 647 (RL1-H) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., Cat#: 109-606-170)와 함께 인큐베이션한 후 유세포 분석을 수행하였다. 아래 표에 나타난 바와 같이, M-2F12를 제외한 모든 항-MET 항체는 인간 및 원숭이 MET에 결합할 수 있다.

표 7

항체	세포	양성 세포 백분율	평가
NC	SNU-5	2.5%	결합 없음
	fasMET-NIH3T3	0.8%	결합 없음
M-1C5	SNU-5	94.6%	결합
	fasMET-NIH3T3	20.4%	결합
M-1E9	SNU-5	99.3%	결합
	fasMET-NIH3T3	48.8%	결합
M-2F11	SNU-5	97.1%	결합
	fasMET-NIH3T3	71.1%	결합
M-2F12	SNU-5	95.6%	결합
	fasMET-NIH3T3	0.18%	결합 없음
M-2G10	SNU-5	98.7%	결합
	fasMET-NIH3T3	21.0%	결합

[0669]

[0670] SNU-5는 MET 발현이 높은 인간 위암종 세포주이다. NIH3T3 세포를 형질전환시켜 원숭이(*Macaca fascicularis*) MET 단백질(서열 번호: 33)을 발현함으로써 fasMET-NIH3T3 세포를 수득하였다.

[0671] 다른 유사한 실험에서, 항-MET 항체 M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10의 hMET-NIH3T3 세포, fasMET-NIH3T3 세포 또는 dMET-NIH3T3 세포에 대한 종간 결합 활성을 유세포 분석을 통해 검증하였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 모든 항-MET 항체는 인간 및 원숭이 MET에 결합할 수 있다.

표 8

항체	세포	양성 세포 백분율	평가
NC	hMET-NIH3T3	1.01%	결합 없음
	fasMET-NIH3T3	1.29%	결합 없음
	dMET-NIH3T3	0.29%	결합 없음
M-6D12	hMET-NIH3T3	99.8%	결합
	fasMET-NIH3T3	71.4%	결합
	dMET-NIH3T3	5.33%	결합 없음
M-6E6	hMET-NIH3T3	99.2%	결합
	fasMET-NIH3T3	49.2%	결합
	dMET-NIH3T3	73.2%	결합
M-7D3	hMET-NIH3T3	99.6%	결합
	fasMET-NIH3T3	63.4%	결합
	dMET-NIH3T3	74.7%	결합
M-8D9	hMET-NIH3T3	99.8%	결합
	fasMET-NIH3T3	65.3%	결합
	dMET-NIH3T3	58.2%	결합
M-8E2	hMET-NIH3T3	99.6%	결합
	fasMET-NIH3T3	62.2%	결합
	dMET-NIH3T3	78.8%	결합
M-8H10	hMET-NIH3T3	99.8%	결합
	fasMET-NIH3T3	67.8%	결합
	dMET-NIH3T3	1.44%	결합 없음

[0672]

[0673] NIH3T3 세포를 형질전환시켜 인간 MET 단백질(서열 번호: 154)을 발현함으로써 hMET-NIH3T3 세포를 수득하였다. NIH3T3 세포를 형질전환시켜 개(*Canis lupus*) MET 단백질(서열 번호: 155)을 발현함으로써 dMET-NIH3T3 세포를 수득하였다.

[0674] **항-MET 항체의 결합 친화성**

[0675] 항-MET 항체의 His-태깅된 인간 MET 단백질(hMET-His, ACROBiosystems Inc., Cat#: MET-4-H5227) 및 His-태그깅 원숭이 MET(fasMET-His, Sino Biological Inc., Cat#: 70008-D08H)에 대한 결합 친화성은 미리 고정화된 Protein A 센서 칩이 장착된 Biacore™(Biacore, Inc., Piscataway N.J.) 8K 바이오센서를 사용하여 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정되었다. 시험된 항체에 대한 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

표 9

[0676]

항체	MET 단백질	kon(1/Ms)	koff(1/s)	KD(M)
M-1E9	hMET-His	2.32E+04	6.98E-04	3.01E-08
	fasMET-His	2.74E+04	2.99E-04	1.09E-08
M-2F11	hMET-His	5.77E+04	3.13E-03	5.42E-08
	fasMET-His	9.09E+04	4.68E-03	5.16E-08
M-2G10	hMET-His	1.89E+05	6.05E-03	3.19E-08
	fasMET-His	3.32E+05	1.68E-02	5.06E-08

[0677] 결과는 M-1E9, M-2F11 및 M-2G10이 원숭이 MET에 모두 양호한 결합 친화성으로 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0678] 다른 유사한 실험에서, 항-MET 항체인 M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10의 hMET-His, fasMET-His 또는 dMET-His(His-태깅된 개 MET, Sino, Cat#: 70008-D08H)에 대한 결합 친화성이 검증되었다. 텔리소투주맙 유사체를 양성 대조로서 사용하였다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 6개의 항체 모두가 인간 MET 및 원숭이 MET에 결합할 수 있으며, M-6E6, M-7D3 및 M-8E2는 또한 양호한 결합 친화성으로 개 MET와 결합할 수 있다. 그러나 텔리소투주맙 유사체는 인간 MET 및 원숭이 MET에만 결합 친화성을 나타내는 반면에, 개 MET에 대한 결합 친화성이 보이지 않았다(데이터를 나타내지 않음).

[0679] 텔리소투주맙은 MET를 표적으로 하는 인간화 IgG1 모노클로날 항체로서, AbbVie에서 MET 유전자 증폭을 통한 진행성 고형 종양 치료를 위해 임상 개발 초기 단계에 있으며, 이의 중쇄 및 경쇄 서열은 각각 서열 번호: 75 및 서열 번호: 76에 나타나 있다.

표 10

[0680]

항체	EGFR 단백질	kon(1/Ms)	koff(1/s)	KD(M)
M-6D12	hMET-His	3.91E+04	2.37E-03	6.06E-08
	fasMET-His	3.94E+04	4.16E-03	1.06E-07
	dMET-His	—	—	—
M-6E6	hMET-His	6.25E+04	6.34E-04	1.01E-08
	fasMET-His	3.34E+04	6.08E-04	1.82E-08
	dMET-His	6.90E+04	1.75E-02	2.53E-07
M-7D3	hMET-His	5.91E+04	6.84E-04	1.16E-08
	fasMET-His	4.83E+04	7.42E-04	1.54E-08
	dMET-His	5.50E+04	3.43E-03	6.23E-08
M-8D9	hMET-His	2.71E+04	5.05E-04	1.86E-08
	fasMET-His	2.38E+04	9.90E-04	4.17E-08
	dMET-His	—	—	—
M-8E2	hMET-His	5.22E+04	6.83E-04	1.31E-08
	fasMET-His	3.61E+04	1.25E-03	3.47E-08
	dMET-His	7.69E+04	3.84E-03	5.00E-08
M-8H10	hMET-His	6.97E+04	1.38E-03	1.99E-08
	fasMET-His	8.35E+04	3.21E-03	3.85E-08
	dMET-His	—	—	—

("—"는 결합 없음을 의미함)

[0681] 위의 결과는 모든 항-MET 항체가 인간 및 원숭이 MET에 결합할 수 있음을 나타내었다. M-6E6, M-7D3 및 M-8E2는 또한 개 MET에 결합할 수 있다.

[0682] **항-MET 항체의 내재화**

[0683] SUN-5 세포에 항-MET 항체(2.5μg/ml) 및 pHAb-염소 항-인간 IgG 항체(Promega(Beijing) Biotech Co., Ltd., Cat#: G9845)를 첨가하였다. 1시간 동안 인큐베이션한 후, 세포를 원심분리하였고 FACS 완충액으로 세척하였다. MFI 값은 유세포 분석기를 사용하여 측정하였고, 항-MET 항체의 세포내이입율을 계산하였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 11

[0684]

항체	MFI	양성 백분율
NC	11418	0.51%
NC+2차 항체	11473	0.65%
텔리소투주맙 유사체	21700	36.9%
M-1C5	13681	2.32%
M-1E9	17123	14.9%
M-2F11	25321	62.6%
M-2F12	17123	15.7%
M-2G10	27024	69.2%

[0685] 데이터는 M-2F11 및 M-2G10이 양성 대조인 텔리소투주맙 유사체보다 세포내이입율이 더 높음을 나타내었다.

[0686] 다른 유사한 실험에서, 2.5시간 동안 SNU-5 세포에서 항-MET 항체 M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10의 내재화를 유세포 분석을 통해 검증하였다. 실험에 사용된 2차 항체는 pHAb-AffiniPure Fab 단편 염소 항-인간 IgG(Jackson Immuno Research, Cat#: 109-007-008)였다. 결과는 아래 표에 나타나 있으며, 이는 항-MET 항체 M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10이 SNU-5 세포에서 2.5시간에 높은 세포내이입율을 나타냄을 나타내었다.

표 12

[0687]

항체	MFI	양성 백분율
NC	13177	1.00%
NC+2차 항체	13528	1.14%
ISO	13420	0.81%
M-6D12	42494	88.1%
M-6E6	38090	82.3%
M-7D3	39419	83.3%
M-8D9	35655	83.1%
M-8E2	38813	81.7%
M-8H10	43755	86.2%

[0688] **실시예 3. 항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 제조 및 분석**

[0689] EGFR 및 MET를 표적으로 하는 이중특이적 항원 결합 분자가 본원에서 제공된다. 이러한 항원 결합 분자는 이하 항-EGFR/MET 이중특이적 항체라고 한다.

[0690] **항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 제조**

[0691] 항-EGFR 항체(E-1C12, E-1G11, E-2B7, E-3A8, E-3D8, E-6C4, E-9A6, E-9D2, E-9F3 및 E-9H2) 및 항-MET 항체(M-1C5, M-1E9, M-2F11, M-2F12, M-2G10, M-6D12, M-6E6, M-7D3, M-8D9, M-8E2 및 M-8H10)은 쌍을 이루어 다양한 이중특이적 항체를 형성할 수 있다. 항체의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 벡터가 구축되었다. CHO-S 세포는 3개의 벡터로 공동 형질전환되었는데, 이는 항-EGFR 항체의 중쇄를 코딩하는 제1 벡터, 항-MET 항체의 중쇄를 코딩하는 제2 벡터 및 공통 경쇄를 코딩하는 제3 벡터를 포함한다. 14일 배양 후, 세포 상청액을 수집하였고

Protein A 친화성 크로마토그래피로 정제하였다.

[0692] 두 중쇄 사이의 잘못된 페어링 가능성을 감소시키기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 노브-인투-홀 돌연변이가 항-EGFR 암 중쇄 및 항-MET 암 중쇄의 Fc 영역에 도입되었다. 수득된 예시적인 이중특이적 항체는 E-1G11-M-1C5, E-1G11-M-1E9, E-1G11-M-2F11, E-1G11-M-2F12, E-1G11-M-2G10, E-2B7-M-1C5, E-2B7-M-1E9, E-2B7-M-2F11, E-2B7-M-2F12, E-2B7-M-2G10, E-3A8-M-1C5, E-3A8-M-1E9, E-3A8-M-2F11, E-3A8-M-2F12, E-3A8-M-2G10, E-3D8-M-1C5, E-3D8-M-1E9, E-3D8-M-2F11, E-3D8-M-2F12, E-3D8-M-2G10, E-6C4-M-1C5, E-6C4-M-1E9, E-6C4-M-2F11, E-6C4-M-2F12, E-6C4-M-2G10, E-9A6-M-1C5, E-9A6-M-1E9, E-9A6-M-2F11, E-9A6-M-2F12, E-9A6-M-2G10, E-9D2-M-1C5, E-9D2-M-1E9, E-9D2-M-2F11, E-9D2-M-2F12, E-9D2-M-2G10, E-9F3-M-1C5, E-9F3-M-1E9, E-9F3-M-2F11, E-9F3-M-2F12, E-9F3-M-2G10, E-9H2-M-1C5, E-9H2-M-1E9, E-9H2-M-2F11, E-9H2-M-2F12, E-9H2-M-2G10, E-1G11-M-6D12, E-1G11-M-6E6, E-1G11-M-7D3, E-1G11-M-8D9, E-1G11-M-8E2, E-1G11-M-8H10, E-2B7-M-6D12, E-2B7-M-6E6, E-2B7-M-7D3, E-2B7-M-8D9, E-2B7-M-8E2 및 E-2B7-M-8H10을 포함한다. 이중특이적 항체의 결합 친화성을 검증하기 위해, 항-EGFR 또는 항-MET 대조 이중특이적 항체도 생성하였는데, 대조 이중특이적 항체의 한 암은 EGFR 또는 MET를 인식하고 나머지 한 암은 CD28을 인식한다. 이러한 대조 이중특이적 항체를 생성하기 위해 유사한 방법이 사용되었는데, 예를 들어, RenLite™ 마우스를 면역화시켜 VH 서열을 수득하였다. 예시적인 대조 이중특이적 항체는 E-1G11-CD28 및 M-2F12-CD28로 명명되었다.

[0693] 모든 이중특이적 항체에 노브-인투-홀 돌연변이가 도입되었다. 예를 들어, E-1G11-M-2F12에서, E-1G11의 중쇄 불변 영역은 노브 돌연변이를 포함하고, M-2F12의 중쇄 불변 영역은 홀 돌연변이를 포함한다. E-1G11-CD28에서, E-1G11의 중쇄 불변 영역은 노브 돌연변이를 포함하고, CD28의 중쇄 불변 영역은 홀 돌연변이를 포함한다. 예시적인 항체 구조가 **도 1**에 나타나 있고, 여기서 표적 1 및 표적 2는 각각 EGFR 및 MET; 각각 MET 및 EGFR; 각각 EGFR 및 CD28; 또는 각각 CD28 및 MET일 수 있다.

[0694] 경쇄 불변 영역, 노브 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 및 홀 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역의 서열이 각각 서열 번호: 81, 서열 번호: 71 및 서열 번호: 72에 나타나 있다.

[0695] **EGFR 및/또는 MET를 표적으로 하는 항체의 내재화**

[0696] 항-EGFR 항체, 항-MET 항체 또는 항-EGFR/MET 이중특이적 항체와 pHAb-염소 항-인간 IgG 2차 항체를 각각 NCI-H1975 세포(ATCC, 참조 번호: CRL-5908), HCC827 세포(ATCC, 참조 번호: CRL-2868) 및 NCI-H292(ATCC, 참조 번호: CRL-1848) 세포에 첨가하였고 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 원심분리하였고 FACS 완충제로 세척하였다. MFI는 유세포 분석기를 사용하여 측정되었다. 항체의 세포내이입율을 계산하였다. 아이소타입 대조(ISO)을 위해, 관련 없는 표적 단백질을 표적으로 하는 항체가 사용되었다. 결과는 하기 표에 나타나 있다.

표 13

[0697]

항체	NCI-H1975		HCC827		NCI-H292	
	MFI	양성 집단	MFI	양성 집단	MFI	양성 집단
ISO	10667	4.79%	9332	0.50%	5607	1.01%
NC	10016	1.96%	8892	0.58%	5657	0.95%
텔리소투주맙 유사체	검출되지 않음	검출되지 않음	10344	0.63%	6969	2.32%
아미반타맙 유사체	검출되지 않음	검출되지 않음	30401	88.90%	13815	67.00%
E-6C4	24191	66.70%	27250	85.40%	10858	30.50%
M-2F11	22321	55.00%	10344	0.75%	6867	2.48%
M-2G10	22321	57.20%	11139	1.48%	7113	3.07%
CD28-E-6C4	17034	25.10%	11689	1.40%	8866	9.22%
CD28-M-2F11	14880	24.80%	8778	0.74%	6142	1.90%
M-2G10-CD28	15667	24.30%	9183	0.75%	6288	1.65%
E-6C4-M-2F11	34467	83.50%	16601	32.30%	10179	19.80%
E-6C4-M-2G10	25388	67.50%	14134	16.60%	9458	12.40%

[0698] 아미반타맙은 Janssen이 개발한 EGFR 및 MET를 표적으로 하는 완전 인간 이중특이적 항체이다. 이는 백금 기반 화학요법 중 또는 후 질환이 병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC)을 갖는 성인 환자의 치료를 위해 2021년 미국 및 유럽에서 라이브레반트(Rybrevant)라는 명칭으로 승인되었다. 아미반타맙의 중쇄 및 경쇄 서열은 서열 번호: 77~80에 나타나 있다.

[0699] 결과는 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11이 E-6C4-M-2G10보다 세포내이입율이 더 높음을 나타내었다. 이러한 2개의 이중특이적 항체는 또한 상응하는 모노클로날 항체인 M-2F11 또는 M-2G10보다 더 높은 세포내이입율을 나타내었다. 또한, 대조 이중특이적 항체 CD28-E-6C4, CD28-M-2F11 및 M-2G10-CD28은 상응하는 이중특이적 항체 또는 모노클로날 항체보다 더 유의하게 낮은 세포내이입율을 나타내었다.

[0700] **항체의 순도 분석**

[0701] 정제된 항-EGFR/MET 이중특이적 항체를 비환원 SDS-PAGE(나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동) 및 SEC-UPLC(크기 배제 크로마토그래피-고성능 액체 크로마토그래피)로 분석하였다.

[0702] 비환원 SDS-PAGE는 4~12% 아크릴아미드 겔을 사용하여 수행되었다. 단백질 샘플은 다음과 같이 제조되었다. 먼저, 2.4μL의 단백질 샘플을 6μL Tris-Glycine SDS 샘플 완충제(2×)(Invitrogen, Cat#: LC2676) 및 3.6μL 증류수와 혼합하였다. 그런 다음 혼합물을 2분 동안 끓인 후 로딩하기 전에 즉시 원심분리하였다. 각 샘플 4μg을 젤에 로딩하였다.

[0703] SEC-UPLC 방법에서는 항체 샘플을 정제수를 사용하여 1mg/mL로 희석하고 Agilent 1290 크로마토그래피 시스템(XBridge™ Protein BEH SEC 컬럼(200Å, Waters Corporation)과 연결)을 사용하였다. 하기 매개변수가 사용되었다: 이동상: 100mmol/L 인산염 완충제(PB)(pH 7.4) + 0.2mol/L NaCl + 10% 아세토니트릴; 유속: 1.8mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 검출 파장: 280nm; 주사량: 10μL; 샘플 트레이 온도: 6℃; 및 러닝타임: 7분. 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

표 14

[0704]

샘플	수율(mg/mL)	SEC-UPLC
세툭시맙 유사체	5.10	100%
텔리소투주맙 유사체	8.20	96.55%
E-1G11	10.10	100%
E-2B7	3.90	97.78%
E-3A8	6.40	97.99%
E-3D8	10.30	98.47%
E-6C4	6.00	95.64%
M-2F11	11.40	100%
M-2G10	11.60	96.42%
E-1G11-CD28	12.70	88.09%
E-3A8-CD28	6.50	71.37%
CD28-E-6C4	8.10	74.52%
CD28-M-2F11	5.80	98.62%
M-2G10-CD28	8.00	84.95%
E-1G11-M-2F11	10.40	97.81%
E-1G11-M-2G10	5.90	84.64%
E-3A8-M-2F11	3.90	95.76%
E-3D8-M-2G10	6.70	83.26%
E-6C4-M-2F11	7.10	100%
E-6C4-M-2G10	13.70	87.48%

[0705] **항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 결합 활성**

[0706] 항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 인간 EGFR, 인간 MET, 원숭이 EGFR 및 원숭이 MET에 대한 결합 활성은 미리 고정화된 Protein A 센서 칩이 장착된 Biacore™(Biacore, Inc., Piscataway N.J.) 8K 바이오센서를 사용하여 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 검정되었다.

[0707] 구체적으로, hEGFR-His(ACROBiosystems Inc., Cat#: EGR-H5222), hMET-His(ACROBiosystems Inc., Cat#: MET-H5227), fasEGFR-His(ACROBiosystems Inc., Cat#: EGR-C52H5) 및 fasMET-His(Sino Biological Inc., Cat#: 90304-C08H)를 400nM, 200nM, 100nM, 50nM, 25nM, 6.25nM, 3.125nM 및 1.5626nM으로 1× HBS-EP+ 완충제(PH 7.4)와 희석한 후, Biacore™ 8K 바이오센서에 약 50초 동안 10μL/분으로 주사하여 목적하는 단백질 밀도(예를 들어, 약 100 반응 단위(RU))를 달성하였다. 이후, 1× HBS-EP+ 완충액(PH 7.4)과 함께 1μg/ml 농도의 정제된 항체를 10μl/분으로 50초 동안 주사하였다. 해리를 400초 동안 모니터링하였다. 매번 적가의 방식으로 마지막

주사를 완료한 후, 글라이신 용액(pH 1.5)을 사용하여 30 μL/분으로 30초 동안 칩을 재생시켰다.

[0708] 동역학적 결합 속도(kon)와 해리 속도(koff)는 Biacore 8K Evaluation Software 3.0을 사용하여 데이터를 전체적으로 1:1 Langmuir 결합 모델에 피팅하여 동시에 수득하였다(Karlsson, R. Roos, H. Fagerstam, L. Petersson, B., 1994. *Methods Enzymology* 6. 99-110). 동역학적 속도 상수(KD=koff/kon)의 몫으로부터 친화성을 추론하였다.

[0709] 당업자가 이해하는 바와 같이, 매개변수(예를 들어, 항체 농도)를 적절하게 조정한 동일한 방법을 각 시험 대상 항체에 대해 수행하였다. 시험된 항체에 대한 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

표 15

[0710]

	분석물 1 용액	kon(1/Ms)	koff(1/s)	KD(M)
세툭시맙 유사체	hEGFR-His	1.40E+06	1.46E-03	1.05E-09
	fasEGFR-His	9.67E+05	1.74E-03	1.80E-09
	hMET-His	-	-	결합 없음
	fasMET-His	-	-	결합 없음
텔리소투주맙 유사체	hEGFR-His	-	-	결합 없음
	fasEGFR-His	-	-	결합 없음
	hMET-His	1.03E+05	1.00E-04	9.72E-10
	fasMET-His	6.26E+04	9.41E-05	1.50E-09
E-2B7	hEGFR-His	7.15E+04	3.01E-04	4.22E-09
	fasEGFR-His	4.56E+04	2.96E-04	6.49E-09
	hMET-His	-	-	결합 없음
	fasMET-His	-	-	결합 없음
E-6C4	hEGFR-His	2.40E+05	2.22E-02	9.24E-08
	fasEGFR-His	1.49E+05	2.35E-02	1.58E-07
	hMET-His	-	-	결합 없음
	fasMET-His	-	-	결합 없음
M-2F11	hEGFR-His	-	-	결합 없음
	fasEGFR-His	-	-	결합 없음
	hMET-His	3.96E+04	2.20E-03	5.56E-08
	fasMET-His	3.50E+04	3.78E-03	1.08E-07
M-2G10	hEGFR-His	-	-	결합 없음
	fasEGFR-His	-	-	결합 없음
	hMET-His	5.70E+04	3.62E-03	6.36E-08
	fasMET-His	7.72E+04	9.69E-03	1.26E-07
E-2B7-M-2F11	hEGFR-His	7.38E+04	5.03E-04	6.82E-09
	fasEGFR-His	4.43E+04	5.22E-04	1.18E-08
	hMET-His	3.87E+04	1.09E-03	2.81E-08
	fasMET-His	4.30E+04	3.85E-03	8.94E-08
E-6C4-M-2F11	hEGFR-His	3.04E+05	2.15E-02	7.07E-08
	fasEGFR-His	1.72E+05	1.98E-02	1.15E-07
	hMET-His	3.70E+04	1.87E-03	5.05E-08
	fasMET-His	3.63E+04	3.91E-03	1.08E-07
E-6C4-M-2G10	hEGFR-His	3.28E+05	1.74E-02	5.31E-08
	fasEGFR-His	1.36E+05	1.10E-02	8.09E-08
	hMET-His	3.95E+04	1.65E-03	4.17E-08
	fasMET-His	5.59E+04	7.00E-03	1.25E-07

[0711] 결과는 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 E-2B7-M-2F11, E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2G10이 모두 인간 EGFR, 인간 MET, 원숭이 EGFR 및 원숭이 MET에 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0712] 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11의 다른 인간 EGF 패밀리 단백질에 대한 결합 활성도 검증되었으며, 결과는 E-6C4-M-2F11이 인간 HER2, HER3 및 HER4에 결합할 수 없음을 나타내었다(데이터를 나타내지 않음).

[0713] **항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 안정성**

[0714] 6개의 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 E-1G11-M-2F11, E-3A8-M-2F11, E-3A8-M-2G10, E-3D8-M-2F11, E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2G10을 pH 6.0의 완충제(3mg/ml 히스티딘, 80mg/ml 수크로스 및 0.2mg/ml Tween® 80)을 사용하여 5mg/ml로 희석하였다. 희석된 항체를 밀봉된 에펜도르프 튜브에 4 ± 3℃(이하 4℃라 함)에서 7일 동안 보

관; 또는 40±3℃(이하 40℃)에서 7일 동안 유지하여 열안정성을 평가하였다. 대안적으로, 이중특이적 항체를 -80℃에서 동결한 후 실온에서 해동하였다. 동결-해동 실험은 10회(5일) 반복되었으며 항체 샘플은 실온에서 마지막 해동 후 검출되었다. 이중특이적 항체는 또한 낮은 pH 조건에서 인큐베이션되었다. 구체적으로, 항체는 pH 3.5의 1mol/L 아세트산에서 0시간 또는 6시간 동안 인큐베이션되었다.

[0715] 위의 처리 후, 하기의 분석을 수행하였다: (1) 가시적 불용성 물체의 용액 외관 및 존재를 관찰하는 것; (2) 크기-배제 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC)에 의해 항체의 순도 변화를 검출하는 것(모든 피크 면적의 합에 대한 주요 피크 면적의 백분율(순도, %)로 표시됨); (3) 소수성 상호작용 크로마토그래피-초성능 액체 크로마토그래피(HIC-UPLC) 방법을 사용하여 항체의 겉보기 소수성의 변화를 검출하는 것(주요 피크의 체류 시간(HIC, 분)으로 표시됨); (4) 비환원(CE-SDS(NR)) 조건하에 모세관 전기영동-나트륨 도데실 설페이트(CE-SDS)에 의해 항체의 순도 변화를 검출하는 것(모든 피크 면적의 합에 대한 주요 피크 면적의 백분율(순도, %)로 표시됨); (5) 모세관 등전 포커싱(Capillary Isoelectric Focusing, cIEF) 방법에 의해 항체 내의 전하 변이를 검출하는 것(주성분, 산성 성분 및 알칼리성 성분의 백분율로 표시됨).

[0716] SEC-UPLC 실험에서, 항체 샘플을 정제수로 1mg/mL로 희석하고, Agilent 1290 크로마토그래프 시스템(XBridge™ Protein BEH SEC 컬럼(200Å, Waters Corporation)과 연결됨)을 사용하였다. 하기 매개변수가 사용되었다: 이동상: 100mmol/L 인산염 완충제(pH 7.4) + 0.2mol/L NaCl + 10% 아세토니트릴; 유속: 1.8mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 검출 파장: 280nm; 주사량: 10μL; 샘플 트레이 온도: 약 6℃; 및 러닝타임: 7분.

[0717] HIC-HPLC 실험에는 Agilent 1260 크로마토그래프 시스템(ProPac™ HIC-10 컬럼(4.6×250mm, Thermo Scientific)과 연결)을 사용하였고, 샘플은 이동상 A를 사용하여 0.5mg/mL로 희석하였다. 하기 매개변수가 사용되었다: 이동상 A: 0.9M 황산암모늄, 0.1M 인산염 완충제(PB), 10% 아세토니트릴 pH 6.5; 이동상 B: 0.1M PB, 10% 아세토니트릴 pH 6.5; 유속: 0.8mL/분; 구배: 0분 100% A, 2분 100% A, 32분 100% B, 34분 100% B, 35분 100% A 및 45분 100% A; 컬럼 온도: 30℃; 검출 파장: 280nm; 주사량: 10μL; 샘플 트레이 온도: 약 6℃; 및 러닝타임: 45분.

[0718] cIEF 실험에서는 샘플 준비를 위해 Maurice cIEF Method Development Kit(Protein Simple, Cat#: PS-MDK01-C)를 사용하였다. 구체적으로, 40μg 단백질 샘플을 키트에서 하기 시약과 혼합하였다: 1μL Maurice cIEF pI 마커-4.05, 1μL Maurice cIEF pI 마커-9.99, 35μL 1% 메틸 셀룰로스 용액, 2μL 모리스 cIEF 500mM 아르기닌, 4μL 암포라이트(Pharmalyte pH 범위 3~10), 및 물(최종 부피가 100μL가 되도록 첨가됨). Maurice 분석기(Protein Simple, Santa Clara, CA)에서 Maurice cIEF 카트리지(PS-MC02-C)를 사용하여 이미징 모세관 등전 포커싱 스펙트럼을 생성하였다. 샘플은 총 10분 동안 포커싱되었다. 기구상에 설치된 분석 소프트웨어를 사용하여 280nm 초점 단백질의 흡광도를 통합하였다.

[0719] CE-SDS(NR) 실험에는, Maurice(Protein simple, Maurice™) 및 Maurice CE-SDS Size Application Kit(Protein simple, Cat#: PS-MAK02-S)를 사용하였다. 54μL 샘플 완충액, 6μL 항체 샘플, 2.4μL 25x 내부 표준, 3μL 250nM 요오도아세트아미드(SIGMA, Cat#: 16125)를 미세원심분리 튜브에 첨가한 후 3000rpm에서 1분 동안 원심분리하고 70℃ 수조에서 10분 동안 가열하였다. 이어서, 샘플을 실온으로 냉각시킨 후, 10000rpm에서 3분 동안 원심분리하였다. 그 다음 상청액 샘플 제제를 96웰 플레이트로 전이하고 Maurice에서 시험하였다. 하기의 파라미터가 사용되었다: 주사 전압 4.6kV, 주사 시간 20초, 분리 전압 5.75kV, 및 분리 시간 40분.

[0720] 항-EGFR/MET 이중특이적 항체의 상세한 결과가 아래 표에 나타나 있다. 결과는 E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2G10이 다른 시험된 항체보다 더 양호한 안정성뿐만 아니라 더 나은 물리적 및 화학적 특성을 가지고 있음을 나타내었다.

표 16

항체	처리	SEC 순도 (%)	HIC(분)	CE-SDS(NR)			cIEF			PI
				순도 (%)	HL(%)	HHL(%)	산성 피크 (%)	주요 피크 (%)	염기성 피크 (%)	
E-1G11-M-2F11	0일	90.64	2.61/5.11	90.1	5.6	2.5	21.4	73.6	4.9	8.455
	40℃ 7일	92.28	2.63/5.09	89.0	5.0	4.3	26.7	66.7	6.6	8.546
	동결 10	90.65	2.60/5.11	89.0	5.5	3.7	22.2	72.8	5.0	8.527
	pH 3.5 0시간	94.45	2.57/5.18	96.8	3.2	-	32.7	54.7	12.6	8.753
	pH 3.5 6시간	95.61	2.47/5.17	91.1	4.0	1.4	25.7	68.4	5.9	8.732
E-3D8-M-2G10	0일	95.10	4.69	68.3	16.7	5.5	8.0	85.5	6.5	8.590
	40℃ 7일	95.41	4.69	75.1	14.4	7.0	-	100	-	8.702
	동결 10	93.64	4.69	6.0	16.2	5.6	0.8	93.0	6.2	8.606
	pH 3.5 0시간	97.90	4.74	77.8	10.7	5.3	1.0	99.0	-	8.945
	pH 3.5 6시간	98.54	4.75	78.5	10.5	5.2	0.3	99.7	-	8.885
E-3D8-M-2F11	0일	80.79	2.56	97.2	-	2.1	52.1	47.9		8.836
	40℃ 7일	84.32	2.57	97.9	-	2.1	54.8	41.8	3.4	8.713
	동결 10	84.01	2.56	96.4	-	2.1	53.8	46.2	-	8.717
	pH 3.5 0시간	84.74	2.58	96.6	-	1.7	48.7	51.3	-	9.041
	pH 3.5 6시간	84.67	2.59	98.2	-	1.8	54.5	41.1	4.5	9.053
E-6C4-M-2F11	0일	90.82	7.41	88.8	6.0	2.9	33.6	62.5	3.9	8.766
	40℃ 7일	92.82	7.41	87.3	6.4	4.1	40.0	55.1	4.9	8.736
	동결 10	92.38	7.42	88.4	6.0	3.1	31.3	65.0	3.7	8.675
	pH 3.5 0시간	96.48	4.00/7.45	84.0	4.7	2.2	22.1	77.5	0.4	9.028
	pH 3.5 6시간	95.87	7.46	88.3	3.7	4.0	22.3	74.8	2.9	9.027
E-6C4-M-2G10	0일	86.72	4.01	79.1	4.9	4.6	50.4	44.9	4.7	8.544
	40℃ 7일	87.70	4.06	83.2	3.9	5.9	56.5	37.3	6.2	8.561
	동결 10	87.32	4.01	87.3	5.4	4.9	54.7	45.3	-	8.613
	pH 3.5 0시간	90.47	4.05	89.1	3.9	-	53.2	40.5	6.3	9.014
	pH 3.5 6시간	90.74	4.06	85.5	4.0	3.3	55.9	44.1	-	8.948

[0721]

[0722] **실시예 4. 항체-약물 접합체**

[0723] Protein A 정제 후, 이중특이적 항체 E-1G11-M-2F11, E-1G11-M-2G10, E-2B7-M-2F11, E-3A8-M-2F11, E-3A8-M-2G10, E-3D8-M-2F11, E-3D8-M-2G10, E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2G10을 투석하였고 PBS 완충제에서 한외여과를 통해 농축하였다. 농도는 UV 흡수에 의해 결정되었다. 이들 항체는 후속 항체 약물 커플링 반응에 사용되었다.

[0724] **약물 분자와 항체의 커플링**

[0725] 정제된 항체는 말레이미도카프로일-발린-시트룰린-p-아미노벤질옥시카르보닐(VC) 링커를 통해 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E) 또는 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)와 커플링되었다.

[0726] 항체-약물 접합체의 명명은 항체 이름 바로 뒤에 "ADC"를 붙인다. 예를 들어, E-1G11-M-2F11이 MMAE에 커플링되면, E-1G11-M-2F11-ADC로 명명된다.

[0727] HIC-HPLC는 항체와 약물 분자의 커플링을 검출하는 데 사용되었다. HIC-HPLC 실험에는 Agilent 1260 크로마토그래피 시스템(ProPac™ HIC-10 컬럼(4.6×250mm, Thermo Scientific)과 연결)을 사용하였고, 샘플은 이동상 A를 사용하여 0.5mg/mL로 희석하였다. 하기 매개변수가 사용되었다: 이동상 A: 0.9M 황산암모늄, 0.1M 인산염 완충제(PB), 10% 아세토니트릴 pH 6.5; 이동상 B: 0.1M PB, 10% 아세토니트릴 pH 6.5; 유속: 0.8mL/분; 구배: 0분 100% A, 2분 100% A, 32분 100% B, 34분 100% B, 35분 100% A 및 45분 100% A; 컬럼 온도: 30℃; 검출 파장: 280nm; 주사량: 10μL; 샘플 트레이 온도: 약 6℃; 및 러닝타임: 45분.

[0728] 아이소타입-대조의 경우, 인간 IgG1 아이소타입 대조를 MMAE에 커플링하여 아이소타입-ADC(ISO-ADC)를 형성하였다. HIC-HPLC 검출 결과는 아래 표에 나타나 있다. 결과는 ADC의 약물 대 항체 비율(DAR)이 약 4임을 나타내었다. 여기서 평균 DAR은 PA%(PA%는 280nm 피크 아래 면적으로 측정된 피크 면적 백분율)에 상응하는 약물 로드(0, 2, 4, 6 또는 8)를 곱하고 100으로 나누어 결정된다. 예를 들어, E-1G11-M-2F11-ADC의 평균 DAR은 다음과 같이 계산할 수 있다: [(6.69×0)+(23.45×2)+(41.60×4)+(18.60×6)+(9.67×8)]/100=4.0.

표 17

[0729]

	각 DAR 피크의 PA%					평균 DAR
	D0	D2	D4	D6	D8	
E-3A8-ADC	5.92	27.59	23.51	35.96	7.03	4.2
E-6C4-ADC	4.10	29.48	43.39	17.40	5.64	3.8
E-3D8-ADC	1.29	27.51	39.21	22.28	9.71	4.2
M-2G10-ADC	1.80	22.70	42.65	22.01	10.83	4.3
M-2F11-ADC	2.58	26.21	47.04	17.71	6.46	4.0
CD28-E-6C4-ADC	4.23	27.85	29.95	25.35	13.07	4.3
CD28-M-2F11-ADC	1.76	21.83	44.04	22.18	10.19	4.3
M-2G10-CD28-ADC	2.68	26.06	39.50	21.14	10.61	4.2
E-1G11-M-2F11-ADC	6.69	23.45	41.60	18.60	9.67	4.0
E-1G11-M-2G10-ADC	6.29	20.76	33.71	26.52	12.72	4.4
E-2B7-M-2F11-ADC	8.28	26.40	27.54	26.80	10.98	4.1
E-3A8-M-2F11-ADC	4.94	25.87	46.26	16.68	6.26	3.9
E-3A8-M-2G10-ADC	6.97	24.68	25.84	32.43	10.08	4.3
E-3D8-M-2F11-ADC	1.86	19.36	39.66	22.28	16.84	4.7
E-3D8-M-2G10-ADC	3.05	22.24	32.81	23.38	18.52	4.6
E-6C4-M-2F11-ADC	5.34	30.04	39.23	18.46	6.92	3.8
E-6C4-M-2G10-ADC	5.97	30.57	36.78	19.60	7.08	3.8

[0730] **체외 사멸 활성**

[0731] 다양한 농도의 정제된 항체(10 μg/mL, 3.33 μg/mL, 1.11 μg/mL, 0.37 μg/mL, 0.123 μg/mL, 0.041 μg/mL, 0.013 μg/mL 및 0.004 μg/mL)와 상응하는 ADC를 세포 배양 플레이트에서 배양된 인간 폐암 세포주 NCI-H1975(5×10^3)를 처리하기 위해 사용하였고, 사멸 활성을 IncuCyte(Sartorius AG, IncuCyte® S3)에서 72시간 인큐베이션 후 검출하였다. 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 18

[0732]

항체	IC50(μg/mL)
아미반타맙 유사체	검출되지 않음
E-6C4	검출되지 않음
M-2F11	검출되지 않음
E-6C4-ADC	0.064
M-2F11-ADC	0.163
CD28-E-6C4	검출되지 않음
CD28-M-2F11	검출되지 않음
CD28-E-6C4-ADC	1.550
CD28-M-2F11-ADC	0.889
E-6C4-M-2F11	검출되지 않음
E-6C4-M-2F11-ADC	0.212

[0733] 일부 데이터를 추가로 분석하였으며, 예를 들어, 10 μg/mL 농도에서의 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11 및 상응하는 ADC E-6C4-M-2F11-ADC의 암 세포 사멸 결과가 **도 2**에 나타나 있다. 상이한 농도 및 상이한 시간에서의 E-6C4-M-2F11-ADC의 상세한 사멸 결과는 아래 표에 나타나 있다.

표 19

	10μg/mL	3.33μg/mL	1.11μg/mL	0.37μg/mL	0.12μg/mL	0.04μg/mL	0.01μg/mL
0시간	37.36	39.91	37.09	39.32	40.52	42.14	41.63
8시간	35.54	38.55	37.19	42.39	45.58	49.02	49.97
16시간	31.49	33.57	34.14	39.14	46.69	56.13	60.43
24시간	32.63	35.03	35.64	40.68	48.16	63.21	72.08
32시간	39.29	42.54	43.09	49.66	57.32	71.08	82.00
40시간	45.83	48.88	49.60	56.70	65.99	79.45	90.99
48시간	48.38	51.54	51.50	61.07	70.95	86.52	95.97
56시간	49.51	53.29	54.17	64.16	75.85	91.12	98.27
64시간	51.34	56.09	55.99	67.57	79.84	95.07	99.25
72시간	52.86	57.44	57.58	70.57	83.68	97.12	99.71

참고: 값은 위상 객체 합류(%)를 나타냄.

[0734]

[0735] 위의 결과는 E-6C4-M-2F11이든 아미반타맙 유사체이든 모두 10μg/ml의 최고 농도에서 NCI-H1975를 사멸할 수 있는 능력이 없음을 나타내었다. 그러나, E-6C4-M-2F11-ADC는 다양한 농도에서 용량 의존적 방식으로 종양 세포의 성장을 효과적으로 억제할 수 있었다.

[0736] **실시예 5. NCI-H1975 이종이식 모델의 항종양 활성**

[0737] 폐선암종 모델에서 항체가 체내 종양 성장에 미치는 영향에 대해 시험되었다. 구체적으로, 약 5×10^6개 NCI-H1975 세포를 B-NDG 마우스(Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., Cat#: B-CM-002)에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에게 인산 완충 식염수(PBS) 또는 항체를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다. 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

[0738] 종양의 장축과 단축의 길이를 측정하여 종양의 부피를 0.5×(장축)×(단축)^{2}로 계산하였다. 종양 성장 억제(TGI)는 하기 공식을 사용하여 계산되었다: TGI(%) = [1-(Ti-T0)/(Vi-V0)]×100. Ti는 i일차에 처리군의 평균 종양 부피이다. T0은 0일차에 처리군의 평균 종양 부피이다. Vi는 i일차에 대조군의 평균 종양 부피이다. V0은 0일차에 대조군의 평균 종양 부피이다. 통계분석을 위해 T-test를 수행하였다. 60%보다 높은 TGI는 종양 성장의 명확한 억제를 나타낸다. P<0.05는 유의한 차이를 나타내는 임계값이다.

표 20

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	ISO-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-1G11-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-1G11-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	E-2B7-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	5	E-3A8-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	5	E-3D8-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G8	5	E-3D8-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G9	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G10	5	E-6C4-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G11	5	아미반타맙 유사체	10mg/kg	i.v.	QW	2

[0739]

[0740] 마우스의 체중도 주 2회 측정되었다. 군 배정 당일(0일차) 각 군의 평균 체중은 21.5g-24.3g 범위였다. 실험 종료 시(21일차), 각 군의 평균 체중은 20.4g-24.9g 범위였다. 따라서, 각 군의 평균 체중 변화는 91.1%-103.7% 범위였다. 결과는 시험된 항체가 내약성이 우수하고 마우스에게 분명히 독성이 없음을 나타내었다.

[0741] 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 11일(11일차) 및 실험 종료 시(21일차)의 종양 부피; 마우스의 생

존율; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험에 대한 결과를 요약한다.

표 21

군	종양 부피(mm³)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	11일차	21일차			
G1	260±14	987±82	2359±182	5/5	NA	NA
G2	260±20	594±30	1340±116	5/5	48.5	0.003
G3	260±19	145±18	107±4	5/5	107.3	1.7E-06
G4	260±19	226±14	185±33	5/5	103.6	2.5E-06
G5	260±18	197±20	174±14	5/5	104.1	2.2E-06
G6	259±23	234±19	124±25	5/5	106.4	1.9E-06
G7	259±23	177±21	109±19	5/5	107.2	1.8E-06
G8	259±23	152±20	103±17	5/5	107.5	1.7E-06
G9	259±18	79±31	38±7	5/5	110.5	1.4E-06
G10	260±19	107±15	83±10	5/5	108.4	1.6E-06
G11	260±19	143±20	294±40	5/5	98.4	3.9E-06

[0742]

[0743] 모든 처리군(G3-G11)의 종양 부피는 대조군(G1 및 G2)의 종양 부피보다 더 작았다. 처리군은 상이한 종양 억제 효과를 가지고 있었다. 3mg/kg(G3-G10)의 용량 수준에서 8개의 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 ADC는 모두 TGI가 100%를 초과하는 지속적이고 강력한 종양 억제 효과를 나타냈으며, 특히 E-6C4-M-2F11-ADC(G9)는 TGI가 110.5%로 가장 높았다. 10mg/kg에서, 모든 시험된 ADC의 TGI 값은 양성 대조군인 아미반타맙 유사체보다 더 높았다(TGI: 98.4%).

[0744] 다른 실험에서, 약 5×10^5개의 NCI-H1975 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하여 E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2F11-ADC의 항종양 활성을 결정하였으며, 종양이 약 400mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 군 배정 및 투여량에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 22

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	E-6C4-M-2F11-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2F11	10mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	E-6C4-M-2F11	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0745]

[0746] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. 종양 부피 및 체중은 주 2회 측정되었다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 12일(12일차) 및 실험 종료 시(22일차)의 종양 부피; 마우스의 생존율; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험의 결과를 요약한다.

표 23

군	종양 부피(mm³)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	12일차	22일차			
G1	384±9	1243±91	2016±156	5/5	NA	NA
G2	384±14	183±33	102±35	5/5	117.3	2.2E-06
G3	384±10	340±16	222±14	5/5	109.9	3.1E-06
G4	384±11	378±63	1009±156	5/5	61.7	0.002
G5	384±14	1067±115	1740±110	5/5	16.9	0.187

[0747]

[0748] 항체, ADC 또는 PBS로 처리된 상이한 군에서 마우스의 종양 부피는 **도 3**에 나타나 있으며, 여기서 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 ADC E-6C4-M-2F11-ADC(G2 및 G3)는 대조군(G1)에서의 PBS 및 군 G4 및 G5에서의 상응하는 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11에 비해 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었다.

[0749] 다른 실험에서, 약 1×10^{6}개의 NCI-H1975 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하여 E-9A6-ADC, E-9F3-ADC 및 E-9D2-ADC의 항종양 활성을 결정하였으며, 종양이 약 200mm^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 군 배정 및 투여량에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 24

[0750]

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	세툭시맙 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-9A6-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-9F3-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	E-9D2-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0751] 종양 부피 및 체중은 주 2회 측정되었다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 17일(17일차) 및 실험 종료 시(31일차)의 종양 부피; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험의 결과를 요약한다.

표 25

[0752]

군	종양 부피(mm^3)			TGI(%)	P 값
	0일차	17일차	31일차		
G1	192±5	1938±168	3341±67	NA	NA
G2	193±11	352±116	1712±262	51.7	0.014
G3	193±9	116±10	847±80	79.2	9.830E-06
G4	193±9	87±14	408±71	93.2	2.520E-06
G5	193±15	159±62	701±296	83.9	0.003

[0753] ADC 또는 PBS로 처리된 상이한 군의 마우스의 종양 부피를 **도 14**에 나타나 있으며, 여기서 항-EGFR 항체 E-9A6-ADC, E-9F3-ADC 및 E-9D2-ADC는 양성 대조군(G2)에서의 세툭시맙 유사체-ADC에 비해 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었다.

[0754] 다른 실험에서, NCI-H1975 세포를 Balb/c 누드 마우스에 피하 주사하여 ADC의 항종양 활성을 결정하였으며, 종양이 약 400mm^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 이후 마우스에게 PBS, E-6C4-M-2F11-ADC(1.5mg/kg, 3mg/kg 또는 6mg/kg, QW, 총 2회 투여) 또는 아미반타맙(Janssen, 참조 번호: LFSOL03)(10mg/kg, BIW, 총 4회 투여)을 정맥 주사(iv)로 주사하였다. 결과는 10mg/kg 투여량에서, E-6C4-M-2F11-ADC의 세 가지의 처리군 모두의 항종양 활성(각각 TGI 97.5%, 110.3% 및 110.8%)이 아미반타맙(TGI 12.9%)보다 더 강력함을 나타내었다.

[0755] **실시예 6. NCI-H292 이종이식 모델의 항종양 활성**

[0756] 폐암종 모델에서 항체가 체내 종양 성장에 미치는 영향에 대해 시험되었다. 약 1×10^{7}개 NCI-H292 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 300mm^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS 또는 항체를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다. 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 26

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	E-6C4-M-2F11-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2F11-ADC	1mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	아미반타맙 유사체	10mg/kg	i.v.	QW	2
G6	5	아미반타맙 유사체	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	5	아미반타맙 유사체	1mg/kg	i.v.	QW	2

[0757]

[0758] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. 항체로 처리된 군의 종양 크기는 **도 4**에 나타나 있다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 14일(14일차) 및 실험 종료 시(24일차)의 종양 부피; 마우스의 생존율; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험에 대한 결과를 요약한다.

표 27

군	종양 부피(mm^3)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	14일차	24일차			
G1	310±8	1371±285	2493±602	4/5	NA	NA
G2	316±14	94±60	59±22	5/5	111.8	0.002
G3	316±14	256±40	687±90	5/5	83.0	0.012
G4	310±15	1113±215	1780±263	5/5	32.7	0.279
G5	327±11	915±150	1538±267	4/5	44.5	0.197
G6	314±11	1380±320	1925±389	4/5	26.2	0.458
G7	311±14	1338±243	2485±536	4/5	0.4	0.993

[0759]

[0760] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중은 유지되었다. 10mg/kg E-6C4-M-2F11-ADC(G2)로 처리한 마우스의 체중은 0일차 21.1g에서 24일차 21.8g으로 증가 추세를 나타내었으며, 평균 체중 변화는 103.4%였다. 동일한 용량 수준에서, 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 ADC는 용량 의존적 방식으로 양성 대조군인 아미반타맙 유사체보다 더 양호한 항종양 활성을 나타내었다.

[0761] 다른 실험에서, 약 5×10^6개의 NCI-H292 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하여 E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2F11-ADC의 항종양 활성을 결정하였으며, 종양이 약 200mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 군 배정 및 투여량에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 28

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	ISO-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	E-6C4-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	5	M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	5	M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G8	5	CD28-E-6C4-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G9	5	CD28-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G10	5	M-2G10-CD28-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0762]

[0763] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. 종양 부피 및 체중은 주 2회 측정되었다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 11일(11일차) 및 실험 종료 시(21일차)의 종양 부피; 마우스의 생존율; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험에 대한 결과를 요약한다.

표 29

군	종양 부피(mm^3)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	11일차	21일차			
G1	264±24	1136±192	2421±303	2/5	NA	NA
G2	264±29	1006±318	1950±559	3/5	21.8	0.578
G3	265±27	264±60	606±151	5/5	84.2	0.002
G4	265±26	172±63	431±195	5/5	92.3	0.003
G5	265±28	130±23	275±50	5/5	99.5	7.5E-05
G6	265±33	623±177	1225±535	5/5	55.4	0.246
G7	264±34	545±111	959±218	5/5	67.8	0.015
G8	265±28	389±30	710±123	5/5	79.4	0.001
G9	265±32	675±114	1409±385	5/5	46.9	0.171
G10	265±31	785±229	1510±508	5/5	42.4	0.340

[0764]

[0765] 항체로 처리된 군의 종양 크기는 **도 5**에 나타나 있다. 처리군은 상이한 종양 억제 효과를 나타내었다. 전반적으로, 이중특이적 항체 ADC의 항종양 활성은 모노클로날 항체 ADC보다 더 강력하고 대조 이중특이적 항체 ADC보다 더 강력하다.

[0766] 다른 실험에서, 약 2×10^6개의 NCI-H292 세포를 Balb/c 누드 마우스에 피하 주사하여 ADC의 항종양 활성을 결정하였으며, 종양이 약 $300mm^3$의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙(Janssen, 참조 번호: LFSOL03)을 주사하였다. 군 배정 및 투여량에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 30

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	6	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	6	E-6C4-M-2F11-ADC	6mg/kg	i.v.	QW	2
G3	6	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	6	E-6C4-M-2F11-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G5	6	텔리소투주맙 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	6	MRG003 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	6	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	4

[0767]

[0768] MRG003은 Shanghai Miracogen에서 초기 임상 개발 중인, 고형 종양의 치료를 위해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 EGFR을 표적으로 하는 완전 인간 IgG1 모노클로날 항체로 구성되는 항체-약물 접합체이며, 이의 중쇄 및 경쇄 서열은 각각 서열 번호: 110 및 서열 번호: 111에 나타나 있다.

[0769] 종양 부피 및 체중은 주 2회 측정되었다. ADC로 처리된 군의 종양 크기는 **도 15**에 나타나 있다. 결과는 3mg/kg의 투여량에서 E-6C4-M-2F11-ADC(G3)의 항종양 활성이 양성 대조군(G5-G6)보다 더 강력하고, 6mg/kg의 투여량에서 E-6C4-M-2F11-ADC(G2)의 항종양 활성이 10mg/kg의 투여량에서 아미반타맙보다 더 강력함을 나타내었다. 또한, 이중특이적 항체 ADC E-6C4-M-2F11-ADC는 용량 의존적 종양 억제 효과를 나타내었다.

[0770] **실시예 7. SNU-5 이종이식 모델의 항종양 활성**

[0771] 위암종 모델에서 항체가 체내 종양 성장에 미치는 영향에 대해 시험되었다. 약 1×10^7개 SNU-5 세포를 B-NDG 마

우스에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 200㎣의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS 또는 항체를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다. 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 31

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	아미반타맙 유사체	10mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	아미반타맙 유사체	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2F11-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	5	E-6C4-M-2G10-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G7	5	E-6C4-M-2G10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G8	5	E-6C4-M-2F11	10mg/kg	i.v.	QW	2
G9	5	E-6C4-M-2F11	3mg/kg	i.v.	QW	2
G10	5	E-6C4-M-2G10	10mg/kg	i.v.	QW	2
G11	5	E-6C4-M-2G10	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0772]

[0773] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. ADC로 처리된 군의 종양 크기는 **도 6**에 나타나 있다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 10일(10일차) 및 실험 종료 시(24일차)의 종양 부피; 마우스의 생존율; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험에 대한 결과를 요약한다.

표 32

군	종양 부피(mm³)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	10일차	24일차			
G1	200±6	525±45	1194±91	5/5	NA	NA
G2	200±9	72±9	136±35	5/5	106.4	4.5E-06
G3	200±5	294±10	1111±64	5/5	8.4	0.475
G4	200±8	17±2	0	5/5	120.1	1.0E-06
G5	200±8	147±17	419±96	5/5	78.0	3.7E-04
G6	200±7	19±3	0	5/5	120.1	1.0E-06
G7	200±6	189±22	502±78	5/5	69.7	4.1E-04
G8	200±6	43±3	57±6	5/5	114.4	1.5E-06
G9	200±7	200±23	661±74	5/5	53.7	0.002
G10	194±8	44±6	106±29	5/5	108.8	3.1E-06
G11	200±6	216±28	803±94	5/5	39.4	0.017

[0774]

[0775] SNU-5 위암종 모델에서, ADC E-6C4-M-2F11-ADC 및 E-6C4-M-2G10-ADC는 모두 10mg/kg 또는 3mg/kg의 용량 수준에서 강력한 항종양 활성을 나타내었다. 이들의 종양 억제 효과는 상응하는 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11 및 E-6C4-M-2G10보다 더 양호하였으며 양성 대조인 아미반타맙 유사체보다 더 양호하였다.

[0776] **실시예 8. A431 이종이식 모델의 항종양 활성**

[0777] 피부암종 모델에서 항체가 체내 종양 성장에 미치는 영향에 대해 시험되었다. 약 5×10^6개의 A431 세포(ATCC, 참조 번호: CRL-1555)를 B-NDG 마우스에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 300㎣의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS 또는 항체를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다. 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 33

[0778]

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	3mg/kg	i.v.	QW	2
G2	5	ISO-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2F11	3mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	아미반타맙 유사체	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0779] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. 항체로 처리된 군의 종양 크기는 **도 7**에 나타나 있다. 위의 실험 결과와 유사하게도, A431 피부암종 체내 모델에서, E-6C4-M-2F11-ADC는 상응하는 이중특이적 항체 E-6C4-M-2F11보다 더 큰 종양 억제 효과를 나타내었으며, 둘 모두 양성 대조인 아미반타맙 유사체보다 더 큰 종양 억제 효과를 가지고 있었다.

[0780] **실시예 9. 인간 폐 환자 유래 이종이식(PDX) 모델의 체내 효능**

[0781] 두 가지 인간 폐 PDX(PDX001 및 PDX002) 모델에서 항체의 효과에 대해 시험되었다. 환자 유래 폐 종양 단편의 면역형광 염색을 수행하였고 HALO 3.2 버전을 통해 이미지를 분석하였다. 결과는 PDX001의 EGFR 양성 세포 및 MET 양성 세포는 각각 24.28% 및 25.71%이었다. PDX002에서는 EGFR 양성 세포와 MET 양성 세포가 각각 12.88%, 105.93%였다.

[0782] PDX001에서는, B-NDG 마우스의 우측 측복부에 환자 유래 폐 종양 단편(2mm×2mm×2mm)을 이식하였다. 마우스의 종양이 약 250~300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, 정맥내 투여(i.v.)를 통해 마우스에 PBS, 아미반타맙 유사체 또는 E-6C4-M-2F11-ADC를 주사하였다. 자세한 투여 방식은 아래 표에 나타나 있다.

표 34

[0783]

군	마우스의 수	항체	용량 (mg/kg)	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	6	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	6	E-6C4-M-2F11-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G3	6	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	6	E-6C4-M-2F11-ADC	1mg/kg	i.v.	QW	2
G5	6	아미반타맙 유사체	10mg/kg	i.v.	QW	2
G6	6	아미반타맙 유사체	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	6	아미반타맙 유사체	1mg/kg	i.v.	QW	2

[0784] 종양 부피를 주 2회 측정하였고, 결과는 표26에 나타나 있으며, 이는 대조군(G1) 및 아미반타맙 유사체 처리군(G5, G6 및 G7)에 비해, 10mg/kg(G2) 및 3mg/kg(G3)의 E-6C4-M-2F11-ADC를 이용한 처리가 EGFR/MET 공동 발현 인간 폐 PDX 모델에서 강력한 종양 성장 억제를 초래하였고, TGI%는 23일차(군 배정 후 23일)에 각각 109.3% 및 38.3%임을 나타내었다.

표 35

군	종양 부피(mm³)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	12일차	23일차			
G1	223±15	1241±122	2511±349	5/6	NA	NA
G2	223±17	47±12	10±2	6/6	109.3	2.37E-05
G3	223±17	423±160	1635±863	6/6	38.3	0.406
G4	223±16	1340±119	2791±204	5/6	-12.2	0.510
G5	223±22	1132±77	2666±212	6/6	-6.8	0.703
G6	223±18	1448±195	2465±145	3/6	2.0	0.926
G7	223±18	1144±86	3077±235	4/6	-24.7	0.246

[0785]

[0786] PDX002 모델에서, 마우스의 종양이 약 250~300mm^{3}의 부피에 도달했을 때, B-NDG 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 나누었다(군당 6마리). 처리군은 3mg/kg(G2) 및 1mg/kg(G3)의 E-6C4-M-2F11-ADC 처리 또는 3mg/kg(G4) 및 1mg/kg(G5)의 아미반타맙 유사체 처리를 위해 무작위로 선택되었다. 대조군 마우스에는 PBS(G1)를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다.

[0787] 각 군의 종양 크기는 **표 36**에 나타나 있다. 대조군(G1) 및 아미반타맙 유사체 처리군(G4 및 G5)에 비해, 3mg/kg의 E-6C4-M-2F11-ADC 처리(G2)는 MET 고발현 인간 폐 PDX 모델에서 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었다.

표 36

군	종양 부피(mm³)				생존	TGI(%)	P 값
	0일차	10일차	21일차	35일차			
G1	267±10	618±41	1681±206	3294±154	2/6	NA	NA
G2	267±11	381±38	308±38	538±80	6/6	91.1	2.78E-06
G3	267±12	479±35	900±121	2619±224	6/6	22.3	0.155
G4	267±13	686±55	1791±214	3509±239	3/6	-7.1	0.884
G5	267±12	805±99	2279±253	——	0/6	——	——

[0788]

[0789] **실시예 10. 인간 췌장 PDX 모델의 체내 효능**

[0790] 두 가지 인간 췌장 PDX(PDX003 및 PDX004) 모델에서 항체의 효과에 대해 시험되었다. 환자 유래 췌장 종양 단편의 면역형광 염색을 수행하였고 이미지를 HALO 3.2 버전을 통해 분석하였다. 결과는 PDX003의 EGFR 양성 세포 및 MET 양성 세포는 각각 7.98% 및 32.44%이었다. PDX004에서는, EGFR 양성 세포 및 MET 양성 세포가 각각 54.65%, 36.63%였다.

[0791] PDX003에서는, B-NDG 마우스의 우측 측복부에 환자 유래 췌장 종양 단편(2mm×2mm×2mm)을 이식하였다. 마우스의 종양이 약 300~400mm^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, 정맥내 투여(i.v.)를 통해 마우스에 PBS, 아미반타맙 유사체 또는 E-6C4-M-2F11-ADC를 주사하였다. 자세한 투여 방식은 아래 표에 나타나 있다.

표 37

군	마우스의 수	항체	용량 (mg/kg)	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	6	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	6	E-6C4-M-2F11-ADC	10mg/kg	i.v.	QW	2
G3	6	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	6	E-6C4-M-2F11-ADC	1mg/kg	i.v.	QW	2
G5	6	아미반타맙 유사체	10mg/kg	i.v.	QW	2
G6	6	아미반타맙 유사체	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	6	아미반타맙 유사체	1mg/kg	i.v.	QW	2

[0792]

[0793] 종양 부피를 주 2회 측정하였고, 결과는 **표 38**에 나타나 있으며, 이는 대조군에 비해, E-6C4-M-2F11-ADC를 이용한 처리가 인간 췌장 PDX 모델에서 10mg/kg, 3mg/kg 및 1mg/kg에서 유의한 종양 성장 억제를 초래하였고, TGI%는 21일차에 각각 129.2%, 127.7% 및 45.8%임을 나타내었다.

표 38

[0794]

군	종양 부피(mm^3)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	11일차	21일차			
G1	340±13	837±75	1389±114	5/6	NA	NA
G2	340±15	70±15	33±3	6/6	129.2	3.25E-07
G3	339±13	70±5	48±3	6/6	127.7	3.61E-07
G4	340±17	493±45	909±85	6/6	45.8	0.007
G5	340±16	666±60	1146±123	6/6	23.2	0.179
G6	340±18	705±62	1216±96	6/6	16.5	0.273
G7	340±18	811±65	1410±130	6/6	-2.0	0.905

[0795] PDX004 모델에서, 마우스의 종양이 약 250~300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군과 상이한 처리군으로 나누었다(군당 6마리). 시험된 항체 및 투여 빈도는 표28과 동일하였다.

[0796] 결과는 E-6C4-M-2F11-ADC 처리군(1mg/kg, 3mg/kg 및 10mg/kg 투여량 포함)은 모두 인간 췌장 PDX 모델에서 실질적인 항종양 활성을 야기하였으며, TGI%는 35일차(군 배정 후 35일)에 각각 46.9%, 109.4% 및 110.9%임을 나타내었으며, 이는 아미반타맙 유사체 처리군(각각 -13.3%, -0.6% 및 4.1%)보다 더 높았다.

[0797] **실시예 11. 약동학적 프로파일**

[0798] C57BL/6 마우스에서 항-EGFR/MET 이중특이적 항체 ADC의 약동학적 제거율을 결정하였다. 구체적으로, 마우스를 4개 군(군당 마우스 5마리)으로 배치하였고, E-6C4-M-2F11-ADC(G1, 3mg/kg; G2, 10mg/kg) 또는 E-6C4-M-2F11(G3, 3mg/kg; G4, 10mg/kg)을 정맥내 주사로 투여하였다. 투여 전 3일 및 투여 후 15분, 6시간, 1일, 2일, 5일, 10일, 14일 및 21일에 혈액 샘플을 수집하였다.

[0799] 항체 및 ADC의 혈청 수준은 샌드위치 ELISA에 의해 결정되었다. 간략하게 설명하면, 염소 항-인간 IgG(H+L)(Jackson ImmunoResearch Inc., Cat#: 109-005-088) 또는 항-MMAE mIgG(ACRO Biosystems Inc., Cat#: MME-M5252)를 최종 농도 2000ng/mL로 희석하였고, 96웰 플레이트(ELISA 플레이트)에 100 μL/웰로 첨가한 후, 2~8℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 플레이트를 PBS-T 완충액(Tween™ 20이 보충된 PBS)로 4회 세척하였다. 항체 미결합 영역은 2% BSA(소 혈청 알부민)로 2시간 동안 37℃에서 차단하였다. 이후, 플레이트를 PBS-T 완충액으로 4회 세척하였다. 세척 후, 차단 완충제(2% BSA) 100 μL를 각 웰에 첨가하였다. 웰을 밀봉하였고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트 세척기를 사용하여 플레이트를 세척한 후, 과산화효소 AffiniPure $F(ab')_2$ 단편 염소 항-인간 IgG, Fcγ 단편 특이적(Jackson ImmunoResearch Inc., Cat#: 109-036--098)을 플레이트의 각 웰에 100 μL/웰로 첨가하였고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 후 기질로서 테트라메틸벤지딘(TMB) 용액을 100 μL/웰로 96웰 플레이트에 첨가하였다. 암실에서 실온에서 인큐베이션한 후, 100 μL 종지 용액(Beyotime, Cat#: P0215)을 각 웰에 첨가하였다. 농도를 계산하기 위해 450nm와 630nm에서 플레이트의 발광 신호를 측정하였다. 각 시험 제품에 의해 제조된 교정 샘플의 흡광도 값과 상응하는 농도를 사용하여 4가지 매개변수(즉, $T_{1/2}$, C_{max}, $AUC_{0-21일차}$ 및 CL)로 구성된 표준 곡선을 생성하였다. 표준 곡선을 사용하여 각 혈청 샘플의 항체 또는 ADC 농도를 계산하였다. 각 시점에서 계산된 샘플 농도를 사용하여 약물 농도-시간 곡선을 생성하였다. Phoenix™ WinNolin 8.3을 사용하여 약동학적 매개변수를 계산하였다.

[0800] 결과는 아래 표에 나타나 있으며, 약물 분자의 접합이 이중특이적 항체의 체내 약동학적 제거율에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

표 39

군	용량(mg)	LBA	$T_{1/2}$(시간)	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0-21일차}$(시간*μg/mL)	CL (mL/hr/kg)
G1	3	ADC	124.426	55.578	2799.082	1.025
	3	항체	302.356	55.592	5634.357	0.380
G2	10	ADC	100.935	174.629	10520.343	0.918
	10	항체	256.849	172.604	19540.211	0.393
G3	3	항체	303.726	45.621	6370.19	0.340
G4	10	항체	350.753	188.259	25367.833	0.256

$T_{1/2}$: 종결 반감기;
C_{max}: 최대 농도;
$AUC_{0-21일차}$: 0-21일차에 혈액 농도-시간 곡선하 면적
CL: 제거율

[0801]

[0802] **실시예 12. ADC 조합의 체내 효능**

[0803] 다른 실험에서, 약 5×10^5개의 NCI-H1975 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하여 E-6C4-ADC와 M-2F11-ADC 조합의 체내 효능을 결정하였다. 종양이 약 $300mm^3$의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 대조군 및 상이한 처리군으로 무작위로 배치하였다. 군 배정 및 투여량에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 40

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	6	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	6	M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	6	E-6C4-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	6	M-2F11-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G5	6	E-6C4-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G6	6	E-6C4-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
		M-2F11-ADC	3mg/kg			
G7	6	E-6C4-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
		M-2F11-ADC	1.5mg/kg			
G8	6	E-6C4-ADC	0.75mg/kg	i.v.	QW	2
		M-2F11-ADC	0.75mg/kg			
G9	6	E-6C4-M-2F11	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G10	6	E-6C4-M-2F11	3mg/kg	i.v.	QW	2
G11	6	E-6C4-M-2F11-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G12	6	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0804]

[0805] 실험 기간 동안, 각 군의 마우스의 체중 사이에는 큰 차이가 관찰되지 않았다. 종양 부피 및 체중은 주 2회 측정되었다. 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 14일(14일차), 군 배정 후 21일(21일차) 및 군 배정 후 39일(해당되는 경우 39일차)의 종양 부피; 마우스의 생존율; TGI(%); 및 21일차에 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 P 값을 포함하는 이 실험의 결과를 요약한다.

표 41

[0806]

군	종양 부피(mm³)				생존	TGI(%)	P 값
	0일차	14일차	21일차	39일차			
G1	287±6	2074±165	2940±185	NA	5/6	NA	NA
G2	287±6	220±18	104±5	1963±111	6/6	106.9%	3.86E-08
G3	287±6	150±14	117±18	2146±190	6/6	106.4%	4.25E-08
G4	287±7	575±73	965±149	NA	6/6	74.4%	1.46E-05
G5	287±7	828±84	1521±174	NA	6/6	53.5%	3.46E-04
G6	287±7	63±16	42±11	901±159	6/6	109.2%	3.26E-08
G7	287±8	214±30	107±33	2187±211	6/6	106.8%	4.76E-08
G8	287±9	716±56	1358±108	NA	6/6	59.7%	2.96E-05
G9	287±8	1641±62	2593±122	NA	6/6	13.1%	0.141
G10	287±9	1209±112	2114±153	NA	6/6	31.1%	0.007
G11	287±10	216±16	217±10	2458±142	6/6	102.6%	5.60E-08
G12	287±9	57±23	40±13	1121±306	6/6	109.3%	3.27E-08

[0807] ADC 또는 PBS로 처리한 상이한 군의 마우스의 종양 부피는 **도 13**에 나타나 있다. PBS 군(G1)에 비해, 모노클로날 항체 ADC 군인 E-6C4-ADC(G3 및 G5) 및 M-2F11-ADC(G2 및 G4), 이중특이적 항체 ADC 군(G11 및 G12) 및 모노클로날 항체 ADC의 조합군(G6, G7 및 G8)은 모두 21일차에 항종양 활성을 유의하게 나타내었다.

[0808] 특히, 1.5mg/kg에서 M-2F11-ADC(G4) 및 E-6C4-ADC(G5)의 TGI%는 0.75mg/kg에서 M-2F11-ADC와 E-6C4-ADC(G8)의 조합의 TGI%와 비교할 만하나, 1.5mg/kg에서 E-6C4-M-2F11-ADC(G11)의 TGI%보다 더 낮았다.

[0809] 위의 결과와 유사하게도, 3mg/kg에서 M-2F11-ADC(G2) 및 E-6C4-ADC(G3)의 TGI%는 1.5mg/kg에서 M-2F11-ADC와 E-6C4-ADC(G7)의 조합의 TGI%와 비교할 만하나, 3mg/kg에서 E-6C4-M-2F11-ADC(G12)의 TGI%보다 더 낮았다.

[0810] 마우스 종양 부피 및 생존율을 21일차 이후에도 계속 모니터링하였다. 39일차의 실험 종료 시, 군 G1, G4, G5, G8, G9 및 G10의 마우스는 모두 사망하였고, 이와 반대로, 군 G2, G3, G6, G7, G11 및 G12의 마우스는 모두 생존하였으며, 39일차의 종양 부피 결과는 3mg/kg의 용량 수준에서, E-6C4-M-2F11-ADC(G12) 처리가 M-2F11-ADC(G2), E-6C4-ADC(G3) 또는 이들의 조합(G7)에 비해 더 양호한 항종양 효과를 가지고 있음을 나타내었다.

[0811] 결과는 또한 항-EGFR/MET 이중특이적 항체가 종양 억제에 동반상승 효과를 가지고 있음을 나타낸다.

[0812] **실시예 13. 인간 팽대부암종 PDX 모델에서의 체내 효능**

[0813] 인간 팽대부암종 PDX 모델에서 ADC의 효과에 대해 시험되었다. 환자 유래 팽대부 종양 단편의 면역형광 염색을 수행하였고 HALO 3.2 버전을 통해 이미지를 분석하였다. 결과는 EGFR 양성 세포 및 MET 양성 세포는 각각 94.03% 및 0.25%이었다.

[0814] B-NDG 마우스의 우측 측복부에 환자 유래 팽대부 종양 단편(2mm×2mm×2mm)을 이식하였다. 마우스의 종양이 약 250~300mm^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙(Janssen, Cat#: LFSOL03)을 주사하였다. 자세한 투여 방식은 아래 표에 나타나 있다.

표 42

[0815]

군	마우스의 수	항체	용량(mg/kg)	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	6	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	6	E-6C4-M-2F11-ADC	6mg/kg	i.v.	QW	2
G3	6	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	6	E-6C4-M-2F11-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G5	6	E-6C4-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	6	세툭시맙 유사체-ADC	6mg/kg	i.v.	QW	2
G7	6	세툭시맙 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G8	6	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	4

[0816] 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 14일(14일차) 및 군 배정 후 21일(21일차)의 종양 부피; TGI(%); 및 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값)를 포함하는 이 실험의 결과를 요약한다.

표 43

[0817]

군	종양 부피(mm^3)			TGI(%)	P 값
	0일차	14일차	21일차		
G1	273±10	780±82	1114±148	NA	NA
G2	273±11	152±20	65±10	124.8%	3.378E-05
G3	273±12	310±77	244±98	103.5%	0.001
G4	273±12	538±106	522±127	70.4%	0.016
G5	273±11	373±48	299±87	96.9%	0.001
G6	273±14	290±40	234±71	104.7%	3.174E-04
G7	273±11	413±72	440±102	80.2%	0.004
G8	273±13	756±78	1047±104	8%	0.719

[0818] 상이한 군의 마우스의 종양 부피는 **도 16**에 나타나 있다. 결과는 대조군 G1에 비해, 처리군에서 상이한 종양 억제 효과를 나타내었다. 처리군 중, 동일 투여량에서, E-6C4-M-2F11-ADC(G2 및 G3)가 가장 양호한 종양 억제 효과를 나타내었으며, 그 다음 상응하는 항-EGFR 항체 ADC E-6C4-ADC, 마지막으로 양성 대조인 세툭시맙 유사체-ADC가 뒤를 이었다. E-6C4-M-2F11-ADC는 용량 의존적 종양 억제 효과를 나타내었다. 또한, 이후, 군 배정 후 39일(39일차)까지 실험을 계속하였고, E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G3)는 각각 108.6% 및 83.7%의 TGI로 나타나 TGI가 71.0%인 E-6C4-ADC(G5) 및 TGI가 각각 78.7% 및 57.5%인 세툭시맙 유사체-ADC(G6-G7)보다 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었다.

[0819] **실시예 14. 인간 위암 PDX 모델의 체내 효능**

[0820] 환자 유래 위 종양 단편의 면역형광 염색을 수행하였고 HALO 3.2 버전을 통해 이미지를 분석하였다. 결과는 위 PDX 모델에서 EGFR 양성 세포 및 MET 양성 세포는 각각 80.53% 및 3.10%이었다.

[0821] B-NDG 마우스의 우측 측복부에 환자 유래 위 종양 단편(2mm×2mm×2mm)을 이식하였다. 마우스의 종양이 약 250~300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙(Janssen, 참조 번호: LFSOL03)을 주사하였다. 자세한 투여 방식은 아래 표에 나타나 있다.

표 44

[0822]

군	마우스의 수	항체	용량 (mg/kg)	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	E-6C4-M-2F11-ADC	6mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	E-6C4-M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	E-6C4-M-2F11-ADC	1.5mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	6

[0823] 종양 부피를 주 2회 측정하였고, 결과는 아래 표 및 **도 17**에 나타나 있으며, 이는 E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G4)를 이용한 처리군이 대조군(G1)에 비해 인간 위 PDX 모델에서 지속적인 강력한 종양 성장 억제를 초래하였고, 6mg/kg의 E-6C4-M-2F11-ADC가 10mg/kg의 아미반타맙에 비해 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었음을 나타낸다. 군 배정 후 77일(77일차)까지 종양 부피를 계속 모니터링하였고, E-6C4-M-2F11-ADC(G2-G4)는 아미반타맙(10mg/kg)에 비해 여전히 더 양호한 종양 억제 효과를 나타내었다.

표 45

군	종양 부피(mm³)			생존	TGI(%)	P 값
	0일차	28일차	56일차			
G1	262±23	1563±123	3033±157	3/5	NA	NA
G2	262±29	19±3	109±34	5/5	105.5%	3.672E-07
G3	262±26	86±23	648±180	5/5	86.1%	1.070E-04
G4	262±27	240±48	1176±325	5/5	67.0%	0.006
G5	262±24	40±6	643±391	5/5	86.3%	0.004

[0824]

[0825] **실시예 15. NUGC-4 이종이식 모델의 항종양 활성**

[0826] 위암 모델에서 ADC가 체내 종양 성장에 미치는 영향에 대해 시험되었다. 약 5×10^6개 NUGC-4 세포를 B-NDG 마우스에 피하 주사하였다. 종양 크기가 약 200㎣에 도달했을 때, 마우스를 종양 크기에 따라 처리군 또는 대조군으로 무작위로 배치하였다. 이어서, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS 또는 ADC를 주사하였다. 투여 빈도는 주 1회(총 2회 투여)로 하였다. 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 46

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	2
G2	5	ISO-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G3	5	M-2F11-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G4	5	M-8H10-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G5	5	M-8D9-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G6	5	M-8E2-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G7	5	M-6D12-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G8	5	M-7D3-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2
G9	5	텔리소투주맙 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	2

[0827]

[0828] G1 및 G2를 제외하고 상이한 군에서 마우스의 체중이 증가하였으며, 이는 G3-G9의 ADC가 내약성이 우수하며 마우스에 분명히 독성이 없음을 나타내었다.

[0829] 아래 표는 군 배정 당일(0일차), 군 배정 후 14일(14일차) 및 실험 종료 시(28일차)의 종양 부피; TGI(%); 처리군과 대조군 사이의 종양 부피의 통계적 차이(P 값); 및 종양이 없는 마우스의 수를 포함하는 이 실험에 대한 결과를 요약한다.

표 47

군	종양 부피(mm³)			TGI(%)	P 값(종양 부피)	종양 없음 (28일 차)
	0일차	14일차	28일차			
G1	198±12	699±82	1560±134	NA	NA	0/5
G2	198±13	689±32	1755±142	-14.3	0.347	0/5
G3	198±14	45±3	37±7	111.8	3.29E-06	0/5
G4	198±13	46±6	51±21	110.8	3.84E-06	0/5
G5	198±13	41±5	8±4	113.9	2.83E-06	2/5
G6	198±11	50±9	59±27	110.2	4.22E-06	0/5
G7	198±15	47±3	20±2	113.1	2.99E-06	0/5
G8	197±13	47±6	19±2	113.1	2.98E-06	0/5
G9	198±14	60±10	88±67	108.1	9.68E-06	0/5

[0830]

[0831] 종양 부피를 주 2회 측정하였고, 결과는 **표 47** 및 **도 18A 내지 도 18B**에 나타나 있으며, 이는 항-MET 항체 ADC

를 이용한 처리군(G3-G9)이 대조군(G1 및 G2)에 비해 인간 NUGC-4 이종이식 모델에서 강력한 종양 성장 억제를 초래함을 나타내었다. 텔리소투주맙 유사체-ADC(G9)의 종양 부피는 21일차부터 28일차까지 G3-G8의 종양 부피보다 더 높았으며, 이는 항-MET ADC(G3-G8)가 3mg/kg의 투여량에서 텔리소투주맙 유사체-ADC에 비해 더 양호한 종양 억제 효과를 가지고 있음을 시사한다. 구체적으로, 군 배정 후 28일차에, 종양 없는 마우스 2마리를 포함하는 M-8D9-ADC 처리군(G5)에서 생존된 마우스의 수는 3마리였다.

[0832] **실시예 16. 항체-약물 접합체**

[0833] 정제된 항체는 CPT-L 링커를 통해 CPT-1, CPT-2, CPT-3 또는 CPT-4에 커플링되었다. 항체-약물 접합체의 명명은 항체 이름 바로 뒤에 CPTx(x = 1, 2, 3 또는 4)를 붙인다. 예를 들어, E-6C4-M-2F11이 CPT-1에 커플링되면, E-6C4-M-2F11-CPT1로 명명된다. 다른 예로서, E-6C4-M-2F11이 CPT-2에 커플링되면, E-6C4-M-2F11-CPT2로 명명된다. 이러한 방법을 통해 수득한 예시적인 ADC는 E-1G11-CPT2, E-2B7-CPT2, E-3A8-CPT2, E-3D8-CPT1, E-6C4-CPT2, E-9A6-CPT1, M-1E9-CPT1, M-2F11-CPT2, M-2F12-CPT1, M-2G10-CPT2, M-8D9-CPT1, E-1G11-M-2F11-CPT2, E-1G11-M-2G10-CPT2, E-6C4-M-1C5-CPT1, E-6C4-M-2F11-CPT2, E-6C4-M-2G10-CPT2, E-9H2-M-2G10-CPT1, E-1G11-M-8D9-CPT2, 및 E-2B7-M-8H10-CPT1을 포함하였다.

[0834] HIC-HPLC는 항체와 약물 분자의 커플링을 검출하는 데 사용되었다. 인간 IgG1 분자를 CPT-2에 커플링시켜 아이소타입 대조로서 아이소타입-CPT2(ISO-CPT2)를 형성하였다. HIC-HPLC 검출 결과는 ADC의 약물 대 항체 비율(DAR)이 약 4 또는 8임을 나타내었다. ADC 이름과 관련하여, E-6C4-M-2F11-CPT1의 DAR이 4이면 ADC는 E-6C4-M-2F11-CPT1(DAR4)로 명명된다. E-6C4-M-2F11-CPT1의 DAR이 8이면 ADC는 E-6C4-M-2F11-CPT1(DAR8)로 명명된다.

[0835] **실시예 17. 폐암 모델에서 ADC의 항종양 활성**

[0836] 폐암종 모델에서 ADC가 체내 종양 성장 억제 효과에 대해 시험되었다. 구체적으로, 약 2×10^6개 NCI-H292 세포를 Balb/c 누드 마우스에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙을 주사하였다. ADC의 투여 빈도는 주 1회(총 1회 투여)로 하였다. 투여 일정, 경로 및 빈도에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 48

[0837]

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	1
G2	5	ISO-CPT2(DAR4)	10mg/kg	i.v.	QW	1
G3	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G4	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G5	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	10mg/kg	i.v.	QW	1
G6	5	ISO-CPT2(DAR8)	10mg/kg	i.v.	QW	1
G7	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G8	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G9	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	10mg/kg	i.v.	QW	1
G10	5	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	4

[0838] 결과는 DAR4 및 DAR8을 갖는 E-6C4-M-2F11-CPT2가 모두 양호한 종양 억제 효과를 나타냄을 나타내었다.

[0839] 유사한 실험에서, 약 2×10^6개 NCI-H1975 세포를 Balb/c 누드 마우스에 피하 주사하였다. 마우스의 종양이 약 300mm^3의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, 정맥내(i.v.) 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙을 주사하였다. 투여 일정, 경로 및 빈도에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 49

[0840]

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	1
G2	5	ISO-CPT2(DAR4)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G3	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	1.5mg/kg	i.v.	QW	1
G4	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G5	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G6	5	ISO-CPT2(DAR8)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G7	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	1.5mg/kg	i.v.	QW	1
G8	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G9	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G10	5	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	4

[0841] 위의 결과와 유사하게, DAR4 및 DAR8을 갖는 E-6C4-M-2F11-CPT2가 모두 양호한 종양 성장 억제 효과를 수득하였다.

[0842] **실시예 18. 췌장암 모드에서 ADC의 항종양 활성**

[0843] B-NDG 마우스의 우측 측복부에 췌장암 환자 유래 폐 종양 조직 단편(2㎜×2㎜×2㎜)을 이식하였다. 마우스의 종양이 약 200~300㎜^{3}의 부피에 도달했을 때, 마우스를 종양의 부피에 따라 상이한 군으로 무작위로 배치하였다. 이후, i.v. 투여를 통해 마우스에 PBS, ADC 또는 아미반타맙을 주사하였다. 투여 일정, 경로 및 빈도에 대한 상세한 내용은 아래 표에 나타나 있다.

표 50

[0844]

군	마우스의 수	항체	용량	경로	빈도	총 투여 횟수
G1	5	PBS	-	i.v.	QW	1
G2	5	텔리소투주맙 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	1
G3	5	MRG003 유사체-ADC	3mg/kg	i.v.	QW	1
G4	5	ISO-CPT2(DAR4)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G5	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	1mg/kg	i.v.	QW	1
G6	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G7	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR4)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G8	5	ISO-CPT2(DAR8)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G9	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	1mg/kg	i.v.	QW	1
G10	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	3mg/kg	i.v.	QW	1
G11	5	E-6C4-M-2F11-CPT2(DAR8)	6mg/kg	i.v.	QW	1
G12	5	아미반타맙	10mg/kg	i.v.	BIW	4

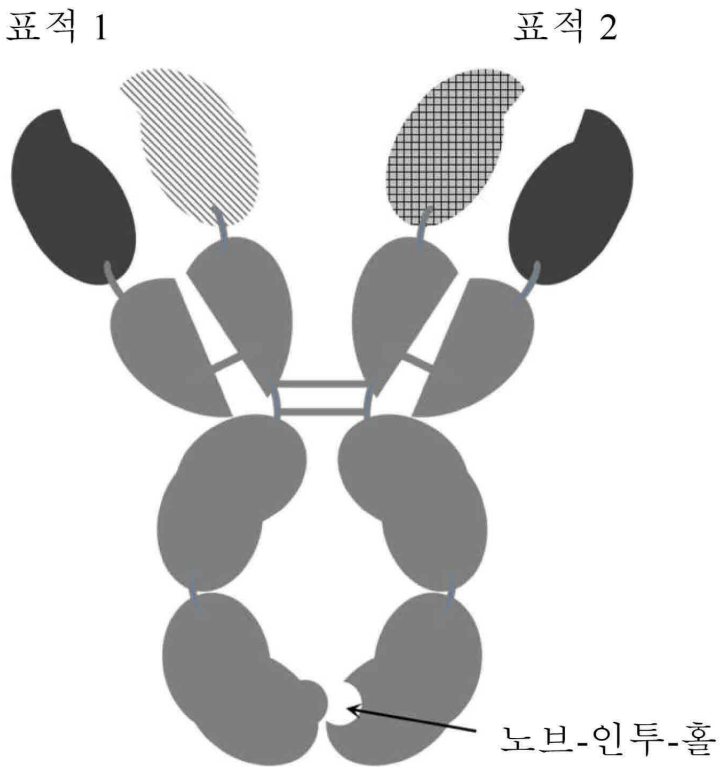
[0845] 결과는 DAR4 및 DAR8을 갖는 E-6C4-M-2F11-CPT2가 모두 췌장암을 치료하는 데 우수한 효능을 나타냄을 나타내었다.

[0846] **기타 실시양태**

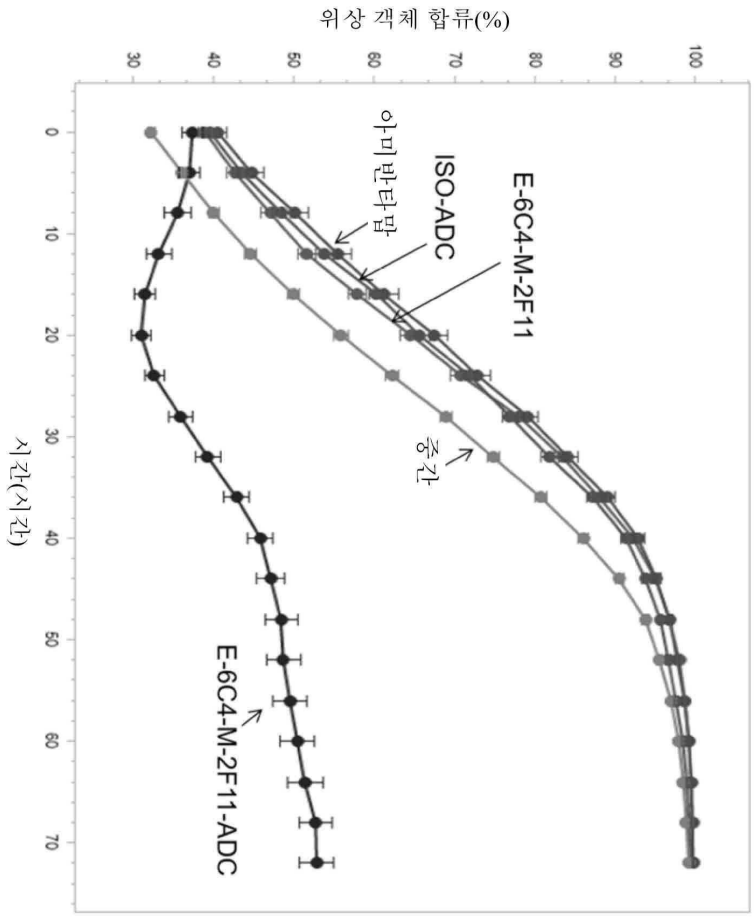
[0847] 본 발명이 이의 상세한 설명과 함께 설명되었으나, 전술한 설명은 첨부되는 청구범위의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아니라는 점을 이해하여야 한다. 다른 양태, 이점 및 변형은 하기 청구범위의 범위 내에 있다.

도면

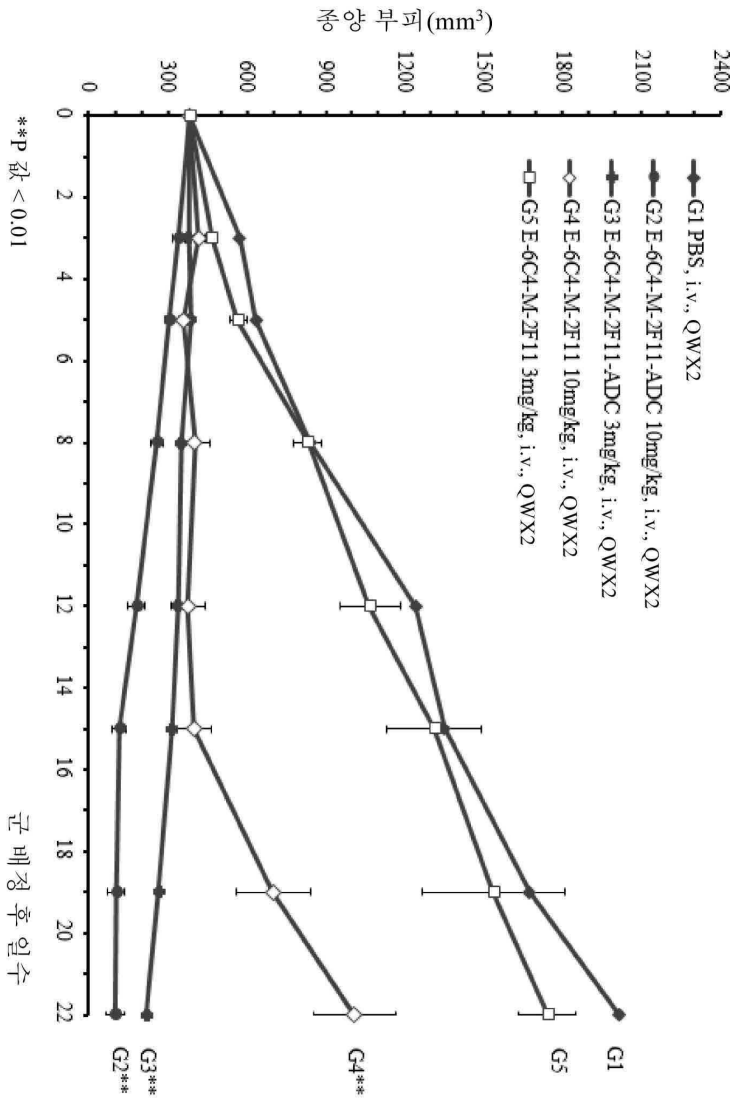
도면1



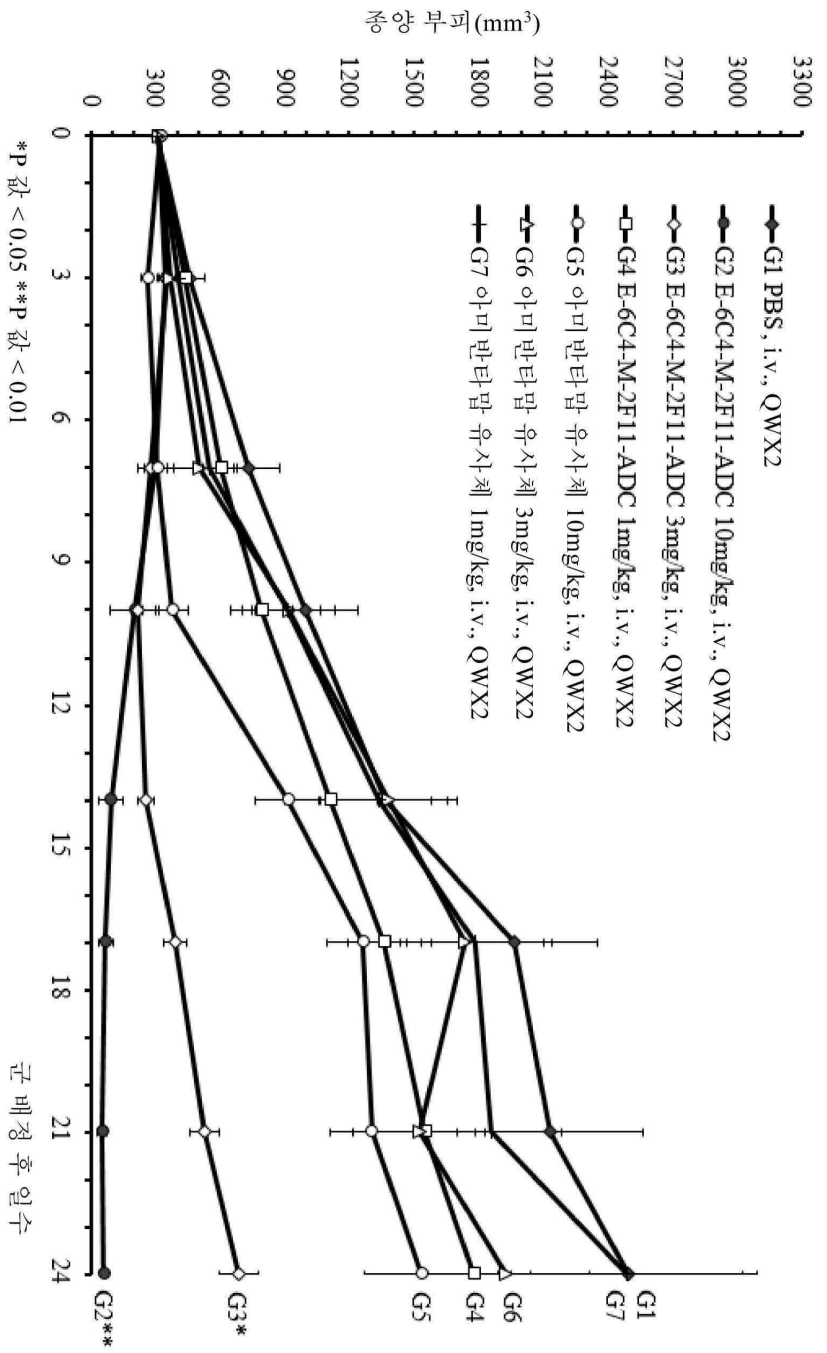
도면2


위상 객체 합류(%)
30
40
50
60
70
80
90
100
시간(시간)
0
10
20
30
40
50
60
70
아미반타맙
ISO-ADC
E-6C4-M-2F11
중간
E-6C4-M-2F11-ADC

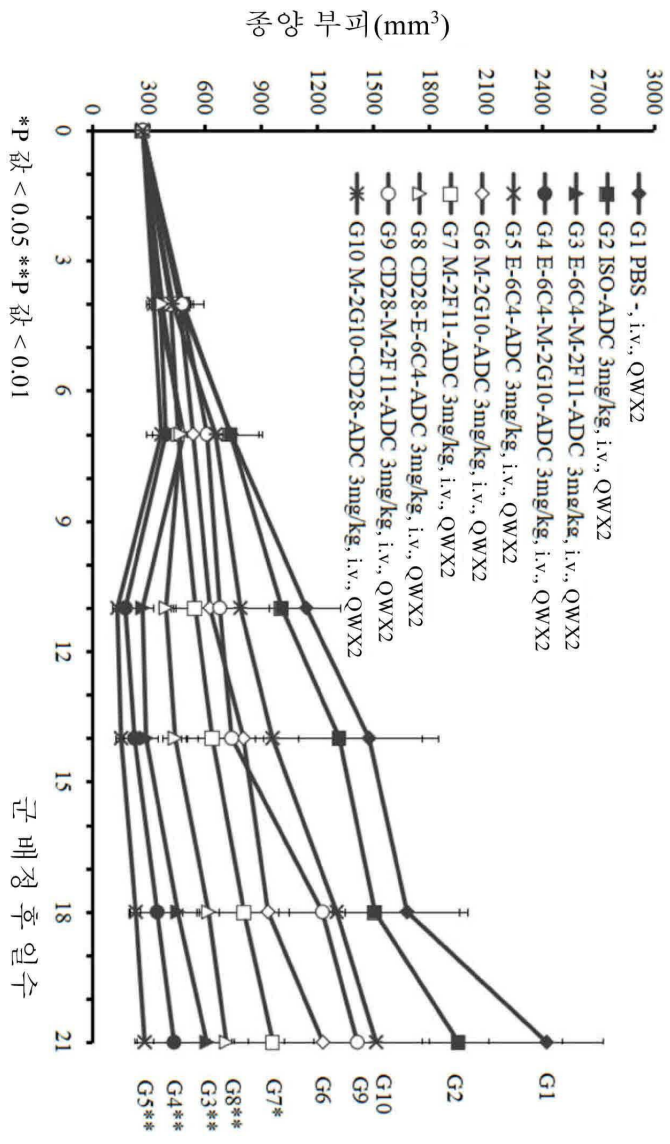
도면3


종양 부피(mm³)
0
300
600
900
1200
1500
1800
2100
2400
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
군 배정 후 일수
**P 값 < 0.01
G1 PBS, i.v., QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11 10mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-6C4-M-2F11 3mg/kg, i.v., QWX2
G2**
G3**
G4**
G5
G1

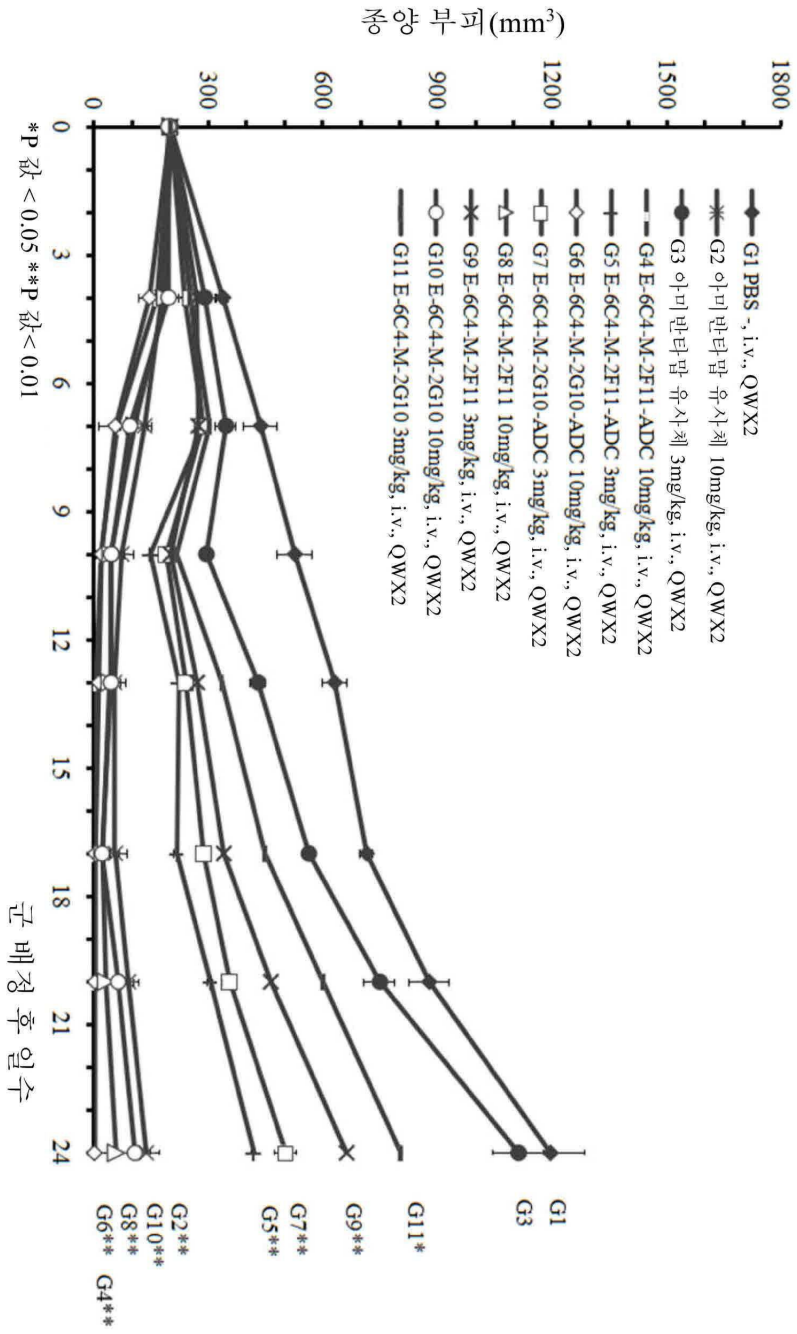
도면4


종양 부피(mm³)
3300
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
군 배정 후 일수
*P 값 < 0.05 **P 값 < 0.01
G1 PBS, i.v., QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 1mg/kg, i.v., QWX2
G5 아미반타맙 유사체 10mg/kg, i.v., QWX2
G6 아미반타맙 유사체 3mg/kg, i.v., QWX2
G7 아미반타맙 유사체 1mg/kg, i.v., QWX2
G2**
G3*
G5
G4
G6
G7
G1

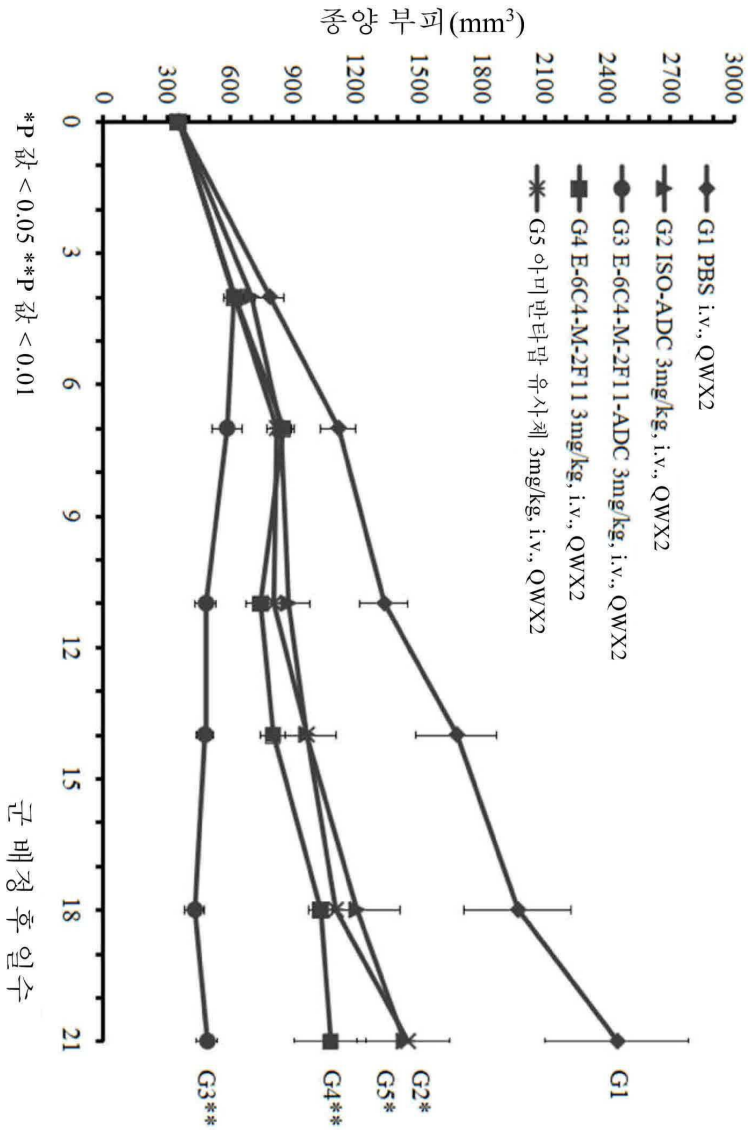
도면5


종양 부피(mm3)
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
군 배정 후 일수
G1 PBS -, i.v., QWX2
G2 ISO-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2G10-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-6C4-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 M-2G10-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G7 M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G8 CD28-E-6C4-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G9 CD28-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G10 M-2G10-CD28-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G2
G10
G9
G6
G7*
G8**
G3**
G4**
G5**
*P 값 < 0.05 **P 값 < 0.01

도면6


종양 부피(mm³)
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
군 배정 후 일수
*P 값 < 0.05 **P 값< 0.01
G1 PBS -, i.v., QWX2
G2 아미반타맙 유사체 10mg/kg, i.v., QWX2
G3 아미반타맙 유사체 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 E-6C4-M-2G10-ADC 10mg/kg, i.v., QWX2
G7 E-6C4-M-2G10-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G8 E-6C4-M-2F11 10mg/kg, i.v., QWX2
G9 E-6C4-M-2F11 3mg/kg, i.v., QWX2
G10 E-6C4-M-2G10 10mg/kg, i.v., QWX2
G11 E-6C4-M-2G10 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G3
G11*
G9**
G7**
G5**
G2**
G10**
G8**
G6**
G4**

도면7


종양 부피(mm³)
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
군 배정 후 일수
G1 PBS i.v., QWX2
G2 ISO-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11 3mg/kg, i.v., QWX2
G5 아미반타맙 유사체 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G2*
G5*
G4**
G3**
*P 값 < 0.05 **P 값 < 0.01

도면8

항-EGFR 항체 및 항-MET 항체의 중쇄에 대한 Kabat CDR

Ab	VH CDR1	서열 번호:	VH CDR2	서열 번호:	VH CDR3	서열 번호:
E-1G11	SYEMN	4	YISSAGSTIYYADSVKG	5	VWYSSGWSGCFAY	6
E-6C4	SGDYYWS	7	YIYYSGSTYYNPSLKS	8	ERVYSSSLDY	9
E-2B7	SGDYYWS	10	YIYYSGSTYYNPSLKS	11	NNDFGDYLYFDN	12
E-3A8	SYEMN	13	YISSSGSTIYYADSVKG	14	VWYSSGWSGCFAY	15
E-3D8	SYEMN	16	YISSSGSTIYYADSVKG	17	VWYSSGWSGCFAY	18
M-2F11	SNYWS	19	YIYHSGSTNYNPSLKS	20	GPVSIFGVVKYIDL	21
M-2G10	ICGIH	22	TISHDANDKYYADSVKG	23	DGNRGYDGYFDY	24
M-1E9	GYYWS	25	EINHSGSTNYNPSLKS	26	GRGIAAAGTYFDY	27
M-2F12	NYGMD	28	VIWNDGSKKYYGDFVKG	29	DLEGGQLADAFDV	30
E-9A6	SGDYYWN	82	YIYYSGSTYYNPSLKS	83	EGVYTIMVDY	84
E-9D2	SGDYYWS	85	YIYYSGSTYYNPSLKS	86	DLVYYYALDV	87
E-9F3	SGDYYWS	88	HIYYSGITYYNPSLKS	89	AGVYHDMDV	90
E-9H2	SGDYYWS	91	YIYYSGSTYYNPSLKS	92	VGVYSTSRDY	93
M-6D12	KSNWWT	112	EIHHSGSTNYNPSLKS	113	GGGYGYDFDY	114
M-6E6	STGVAMG	115	LIYWDDDKHYSPSLES	116	RRYTGYEDY	117
M-7D3	TTGVSVG	118	LIYWDDDKHYSPSLKS	119	GGYSSGWPGFYDL	120
M-8D9	GHYWS	121	YITYSGSTNYNPSLKS	122	IAVAGRVYYYGVDV	123
M-8E2	TSGVAVA	124	LIYWDDDKWYTPSLKT	125	RGSFNWNYGYFDY	126
M-8H10	GYYWT	127	ESNHGGSTNFNPSLKS	128	GGTIFGLKDAFDI	129

도면9

항-EGFR 항체 및 항-MET 항체의 중쇄에 대한 Chothia CDR

Ab	VH CDR1	서열 번호:	VH CDR2	서열 번호:	VH CDR3	서열 번호:
E-1G11	GFTFSSY	34	SSAGST	35	VWYSSGWSGCFAY	36
E-6C4	GGSINSGDY	37	YYSGS	38	ERVYSSSLDY	39
E-2B7	GGSINSGDY	40	YYSGS	41	NNDFGDYLYFDN	42
E-3A8	GFIFSSY	43	SSSGST	44	VWYSSGWSGCFAY	45
E-3D8	GFIFSSY	46	SSSGST	47	VWYSSGWSGCFAY	48
M-2F11	GGSISSN	49	YHSGS	50	GPVSIFGVVKYIDL	51
M-2G10	GFTFNIC	52	SHDAND	53	DGNRGYDGYFDY	54
M-1E9	GGSFSGY	55	NHSGS	56	GRGIAAAGTYFDY	57
M-2F12	GFTFNNY	58	WNDGSK	59	DLEGGQLADAFDV	60
E-9A6	GGSISSGDY	94	YYSGS	95	EGVYTIMVDY	96
E-9D2	GGSISSGDY	97	YYSGS	98	DLVYYYALDV	99
E-9F3	GGSINSGDY	100	YYSGI	101	AGVYHDMDV	102
E-9H2	GDSISSGDY	103	YYSGS	104	VGVYSTSRDY	105
M-6D12	GGSISKSN	130	HHSGS	131	GGGYGYDFDY	132
M-6E6	GFSLSSTGV	133	YWDDD	134	RRYTGYEDY	135
M-7D3	GFSLSTTGV	136	YWDDD	137	GGYSSGWPGFYDL	138
M-8D9	GGSISGH	139	TYSGS	140	IAVAGRVYYYGVDV	141
M-8E2	GFSLYTSGV	142	YWDDD	143	RGSFNWNYGYFDY	144
M-8H10	GGSFSGY	145	NHGGS	146	GGTIFGLKDAFDI	147

도면10

항체 공통 경쇄에 대한 Kabat 및 Chothia CDR

VL CDR1	서열 번호:	VL CDR2	서열 번호:	VL CDR3	서열 번호:
RASQSVSSYLA	1	DASNRAT	2	QQRSNWPPT	3

도면11a

Ab	설명	아미노산 서열	서열 번호:
/	공통 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	61
E-1G11	중쇄 가변 영역	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGMGLEWVSYISSAG STIYYADSVKGRFTISRDNAMNSLYLEMNSLRAEDTAVYYCVRVWYSSGWSGCFA YWGQGSLVTVSS	62
E-6C4	중쇄 가변 영역	QVQLQQWGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLESIGYIYYSG STYYNPSLKSRVTISADTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARERVYSSSLDYWGQG TLVTVSS	63
E-2B7	중쇄 가변 영역	EVQLQQWGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYS GSTYYNPSLKSRVTISLDTSKNQLSLKLSSVTAADTAVYYCARNNDFGDYLYFDNW GQGTLVTVSS	64
E-3A8	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFIFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAMNSLNLQMNSLRDEDTAVYYCVRVWYSSGWSGCFAY WGQGSLVTVSS	65
E-3D8	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRADDTAIYYCARVWYSSGWSGCFAY WGQGTLVTVSS	66
M-2F11	중쇄 가변 영역	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYHSGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGPVSIFGVVKYIDLWGRG TLVTVSS	67
M-2G10	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNICGIHWVRQAPGKGLEWVATISHDAN DKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNRGYDGYFDY WGQGTLVTVSS	68
M-1E9	중쇄 가변 영역	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRVTVSVDTSKKQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGRGIAAAGTYFDYW GQGNLVTVSS	69
M-2F12	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMDWVRQAPGKGLEWVAVIWN DGSKKYYGDFVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDLEGGQLADA FDVWGQGTMVTVSS	70
E-9A6	중쇄 가변 영역	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWNWIRQPPGKGLEWIGYIYYSG STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGVYTIMVDYWGQG TLVTVSS	106

도면11b

E-9D2	중쇄 가변 영역	EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSG STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDLVYYYALDVWGQ GTTVTVSS	107
E-9F3	중쇄 가변 영역	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGHIYYSG ITYYNPSLKSRVTISADTSKNQFSLKLTSVTVADTAVYYCDRAGVYHDMDVWGQG TTVTVSS	108
E-9H2	중쇄 가변 영역	EVQLVESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGDSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSG STYYNPSLKSRVIISLDTSKNQFSLKLISVTAADTAVYYCARVGVYSTSRDYWGQGT LVTVSS	109
M-6D12	중쇄 가변 영역	QVQLQQSGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISKSNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIHHSG STNYNPSLKSRVTISVEKTKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGYGYDFDYWGQ GTLVTVSS	148
M-6E6	중쇄 가변 영역	QVQLEQSGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSTGVAMGWIRQPPGKALEWLALIYWD DDKHYSPSLESRLTITKDTFKNQVVLSMTNMDPLDTATYYCTHRRYTGYEDYWGQ GILVTVSS	149
M-7D3	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGLTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVSVGWIRQPPGKALEWLALIYWD DDKHYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAPGGYSSGWPGFYD LWGRGTLVTVSS	150
M-8D9	중쇄 가변 영역	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGHYWSWIRQSPGKGLEWIGYITYSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCGTIAVAGRVYYYGVDVW GRGTTVTVSS	151
M-8E2	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLYTSGVAVAWIRQPPGKALEWLALIYWD DDKWYTPSLKTRLSITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAHRGSFNWNYGYF DYWGQGTLVTVSS	152
M-8H10	중쇄 가변 영역	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIRQPPGKGLEWIGESNHGG STNFNPSLKSRVTISVDTSKNHFSLKLSPVTAADTAVYYCTRGGTIFGLKDAFDIWG QGTMVTVSS	153

도면12a

명칭/설명	아미노산 서열	서열 번호
IgG1 경쇄 불변 영역	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	81
노브을 갖는 IgG1 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	71
홀을 갖는 IgG1 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	72
인간 EGFR(hEGFR)	LEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIAL NTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQ WRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCC HNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNY VVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDTLSINATNIKHFKNCTSISGDL HILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVV SLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE	31
원숭이 EGFR(fasEGFR)	LEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIAL NTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQ WRDIVSSEFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCC HNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNY VVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDTLSINATNIKHFKNCTSISGDL HILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVV SLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSSQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE	32

도면12b

	GCWGPEPRDCVSCQNVSRGRECVDKCNILEGEPREFVENSECIQCHPECLPQVMNITCTGRGPDNCIQCA HYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCARNGPKIPS	
원숭이 MET (fasMET-NIH3T3)	MKSKSKGLAECLAHDKPLTMKAPAVLVPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAE TAIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINM ALVVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPNQCPDCVVSALGAKVLSSV KDRFINFFVGNTINSSYFPHHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYIHAFESNNFIYF LTVQRETLNAQTFHTRIIRFCSLNSGLHSYMEMPLECILTEKRKKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLAR QIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNR TLLRNSSGCEARRDEYRAEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFVKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRS GPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGW CHDKCVRSEECPSGTWTQQICLPAIYKVFPTSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESC TLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPIITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNY LNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISG GSTITGVGKNLHSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGIL SKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVP NDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISIALLLLLGLFLWLKKRKQIKDLGSEL VRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSG DSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAV KSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDL IGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPV KWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEV MLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDT	
체톡시맙 중쇄(HC)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	73
체톡시맙 경쇄(LC)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	74

도면12c

텔리소투주맙 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQG RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	75
텔리소투주맙 LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	76
아미반타맙 EGFR HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	77
아미반타맙 EGFR LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC	78
아미반타맙 MET HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGR VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTINYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	79
아미반타맙 MET LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE	80

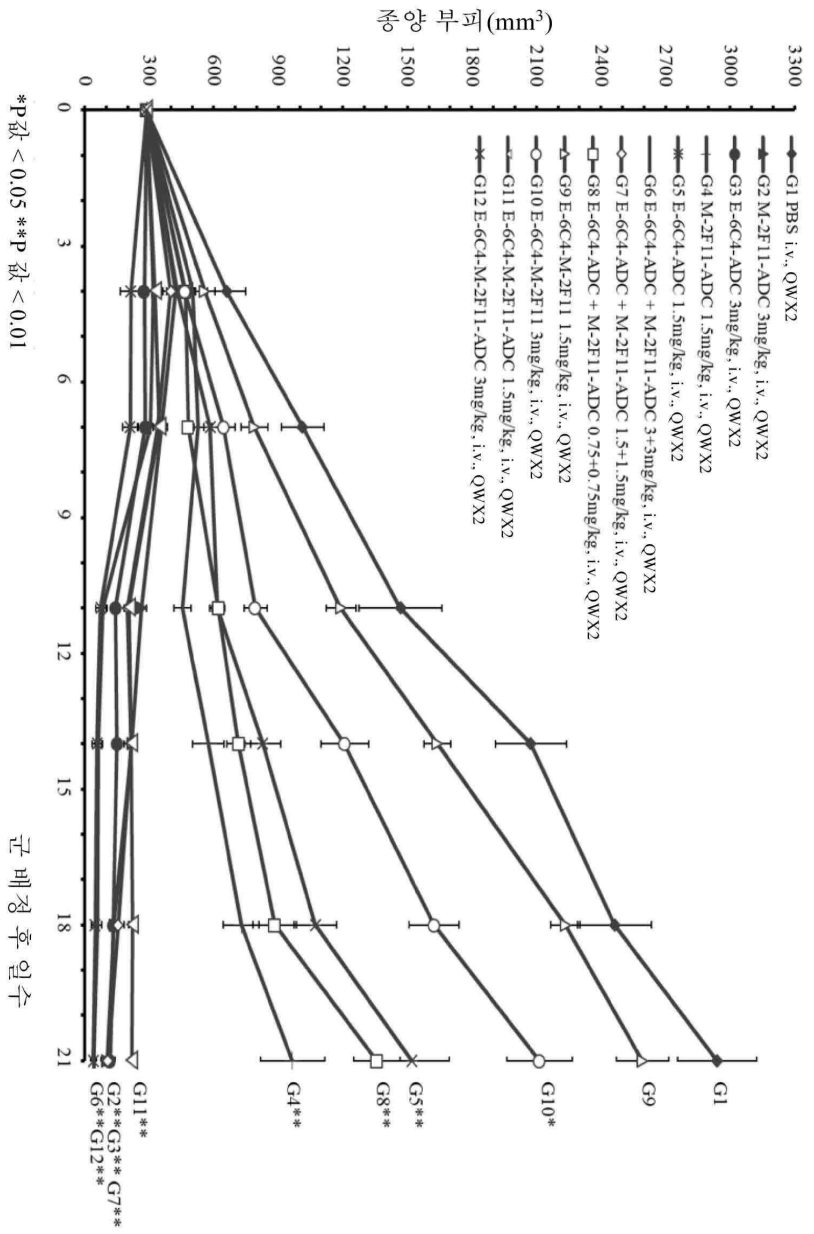
도면12d

	AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	
MRG003 HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSNYDVHWVRQAPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARALDYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	110
MRG003 LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTL TINSLEAEDAATYYCQQNNEWPTSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	111
인간 MET (hMET-NIH3T3)	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYI YVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGSVNR GTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHP LHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFC SINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDS AEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTT ALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVE HTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLP AIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNK HFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSN SILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVIN VHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVM ISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTV LGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSV SPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISSPLLQNTVHIDLSALNP ELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIM KDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKF VHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDV WSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELV SRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS	154

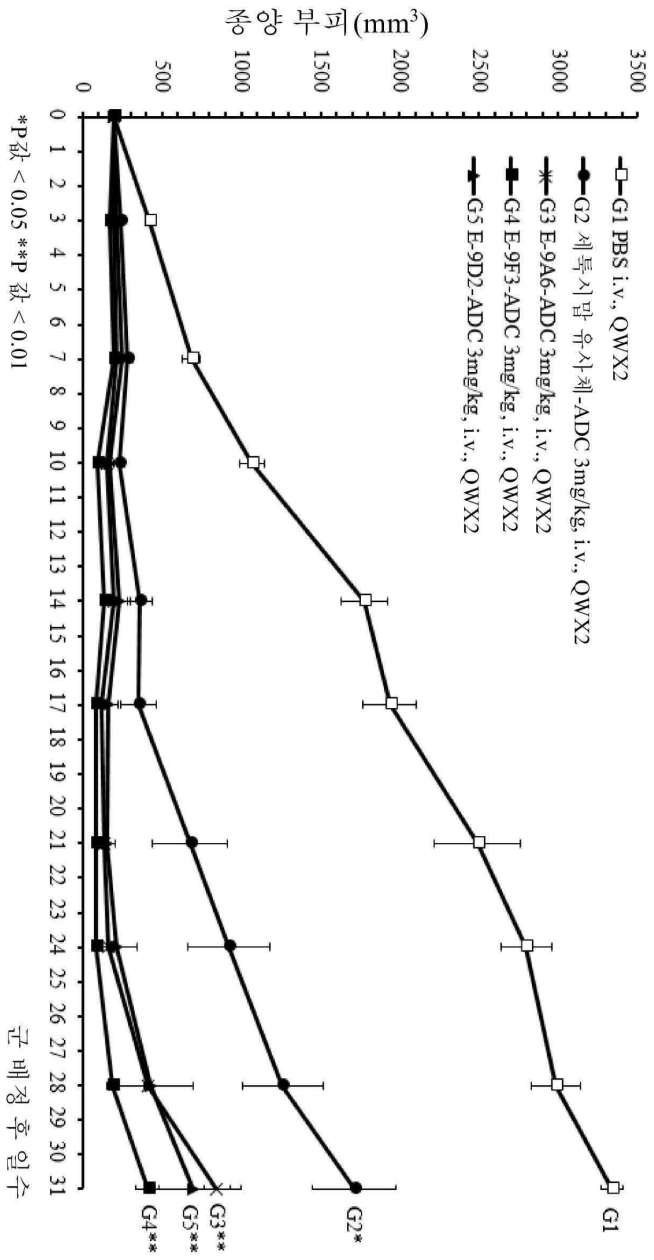
도면12e

개 MET (dMET-NIH3T3)	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQKSYGECKEALVKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVVLHKHHIYLGAVN YIYVLNDKDLQKVAEYKTGPVLEHPDCSPCQDCSHKANLSGGVWEDNINMALLVDTYYDDQLISCGSV HRGTCQRHILPPSNIADIQSEVHCMYSSQADEEPSQCPDCVVSALGTKVLISEKDRFINFFVGNTINSSDHP DHSLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNHFIYFLTVQRETLDAQTFHTRII RFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRKRKSTREEVFNILQAAYVSKPGAHLAKQIGANLNDDILYGVFAQS KPDSAEPMNRSAVCAFPIKYVNEFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARNDEYRT EFTTALQRVDLFMGQFNQVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGLSTPHVNFRLDSHPVSPE AIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITRIPLNGLGCEHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDRCVHLEECPTGAWTQ EVCLPAIYEVFPTSAPLEGGTVLTVCGWDFGFRRNNKFDLKKTKVFLGNESCTLTLSESTTNMLKCTVGP AVNEHFNISIIISNGRGTAQYSTFSYVDPIITSISPSYGPKNGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISMGGKTCTLKS VSDSILECYTPAQTATEFPIKLKIDLANREMNSFSYQEDPIVYAIHPTKSFISGGSTITAVGKNLNSVSVLR MVIDVHETRRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGIHSKYFDLIYVHNPVFKPFE KPVMISIGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCETIYSDSKAVLCKVPNDLLKLNNELNIEWKQAV SSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVISISTIVLLLLGLFLWLKRKKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSA RSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDLSPMLTSGDSDISSPLLQNTVHIDLSA LNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEG IIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASK KFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKS DVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPRAELRPSFSEL VSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSQDNIDGEGDT	155

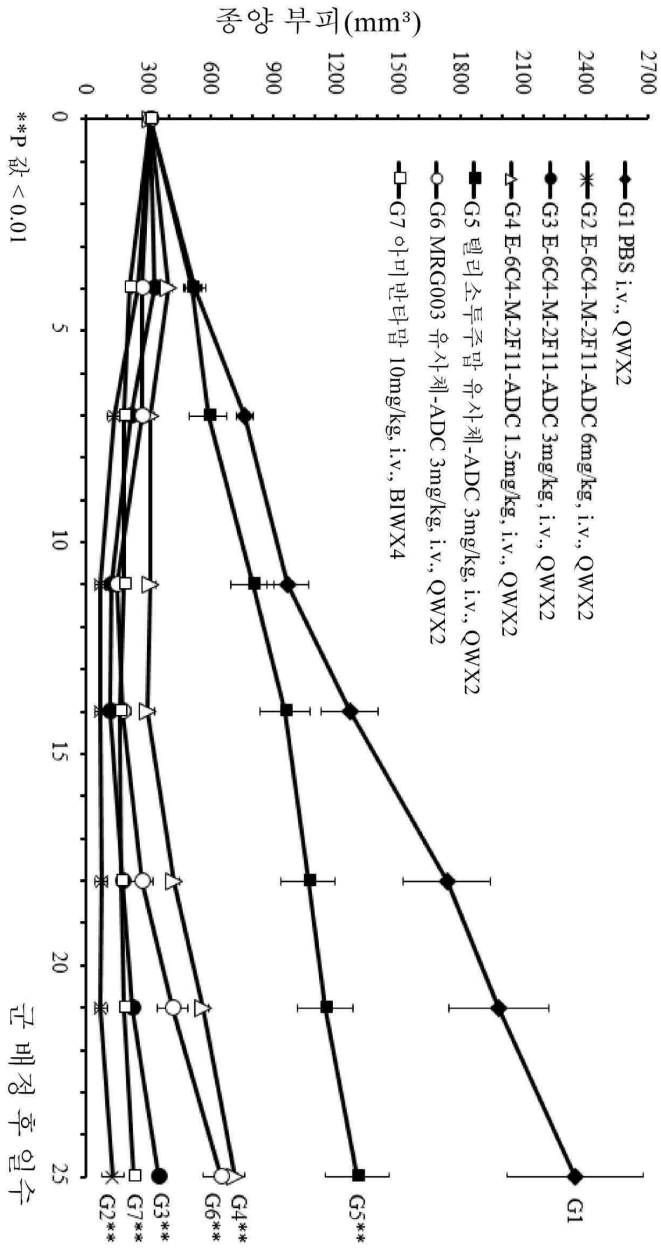
도면13


종양 부피(mm3)
3300
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
군 배정 후 일수
G1 PBS i.v., QWX2
G2 M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 M-2F11-ADC 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-6C4-ADC 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G6 E-6C4-ADC + M-2F11-ADC 3+3mg/kg, i.v., QWX2
G7 E-6C4-ADC + M-2F11-ADC 1.5+1.5mg/kg, i.v., QWX2
G8 E-6C4-ADC + M-2F11-ADC 0.75+0.75mg/kg, i.v., QWX2
G9 E-6C4-M-2F11 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G10 E-6C4-M-2F11 3mg/kg, i.v., QWX2
G11 E-6C4-M-2F11-ADC 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G12 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G9
G10*
G8**
G5**
G4**
G11**
G2**G3**G7**
G6**G12**
*P값 < 0.05 **P 값 < 0.01

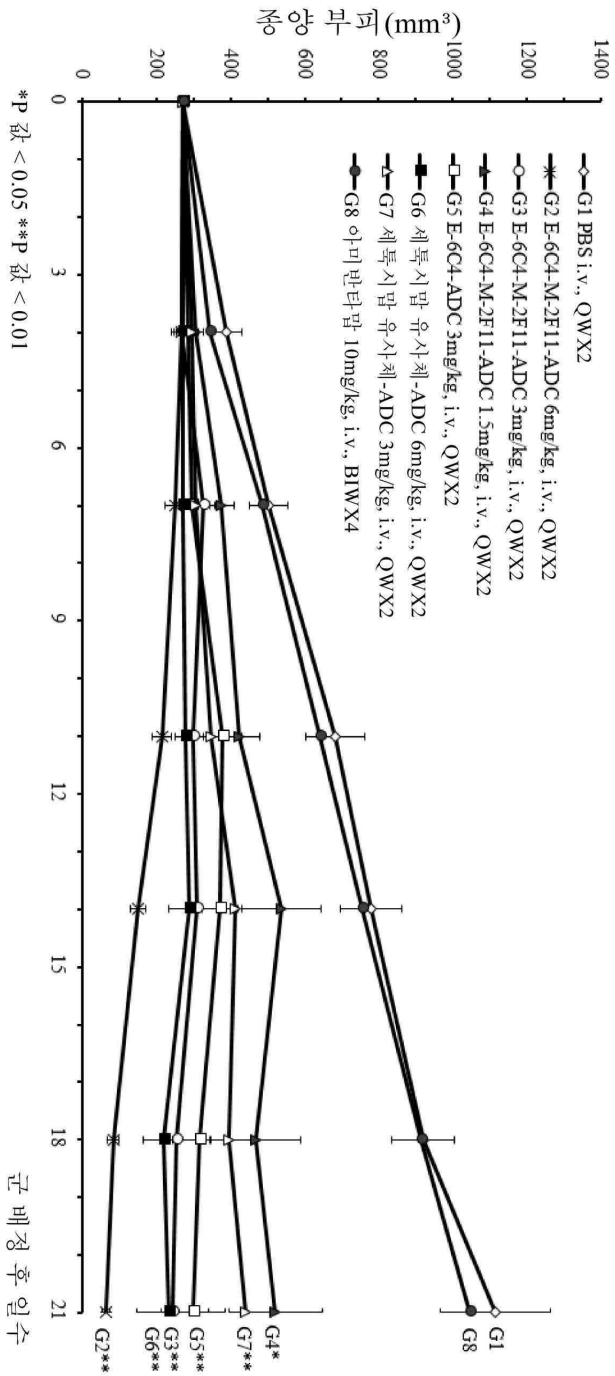
도면14


종양 부피(mm³)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
G1 PBS i.v., QWX2
G2 세툭시맙 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-9A6-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-9F3-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-9D2-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G2*
G3**
G5**
G4**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
군 배정 후 일수
*P값 < 0.05 **P 값 < 0.01

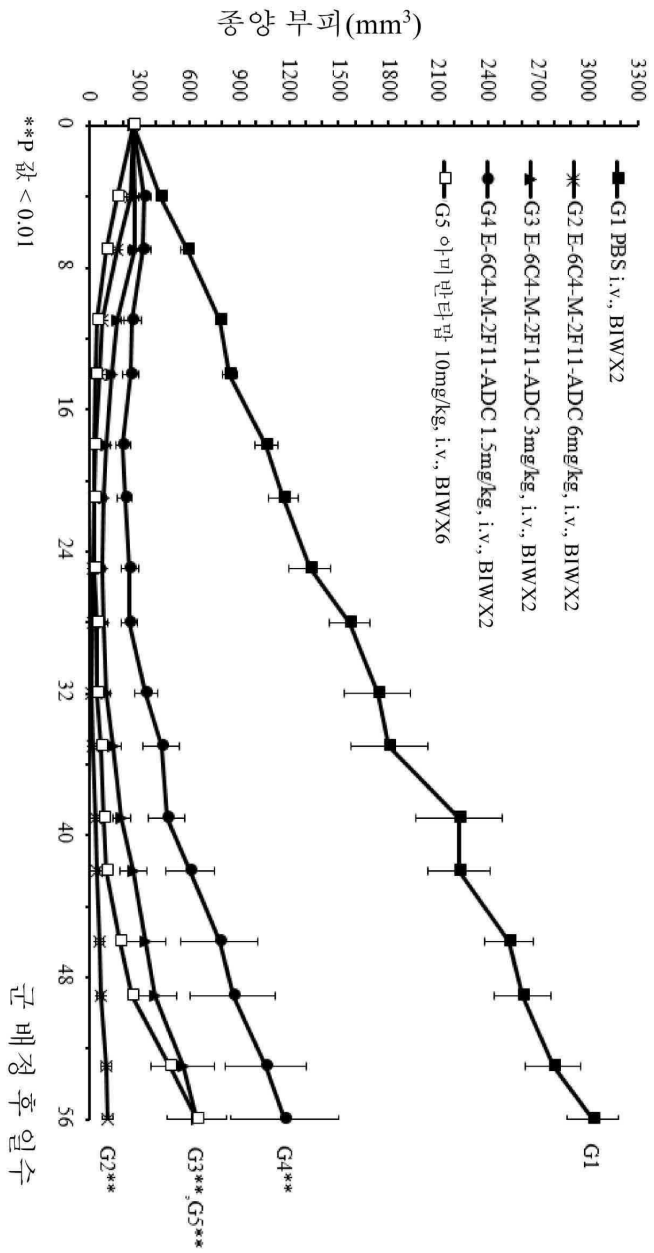
도면15


종양 부피(mm³)
0
300
600
900
1200
1500
1800
2100
2400
2700
0
5
10
15
20
25
군 배정 후 일수
**P 값 < 0.01
G1 PBS i.v., QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 6mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G5 텔리소투주맙 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 MRG003 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G7 아미반타맙 10mg/kg, i.v., BIWX4
G1
G2**
G3**
G4**
G5**
G6**
G7**

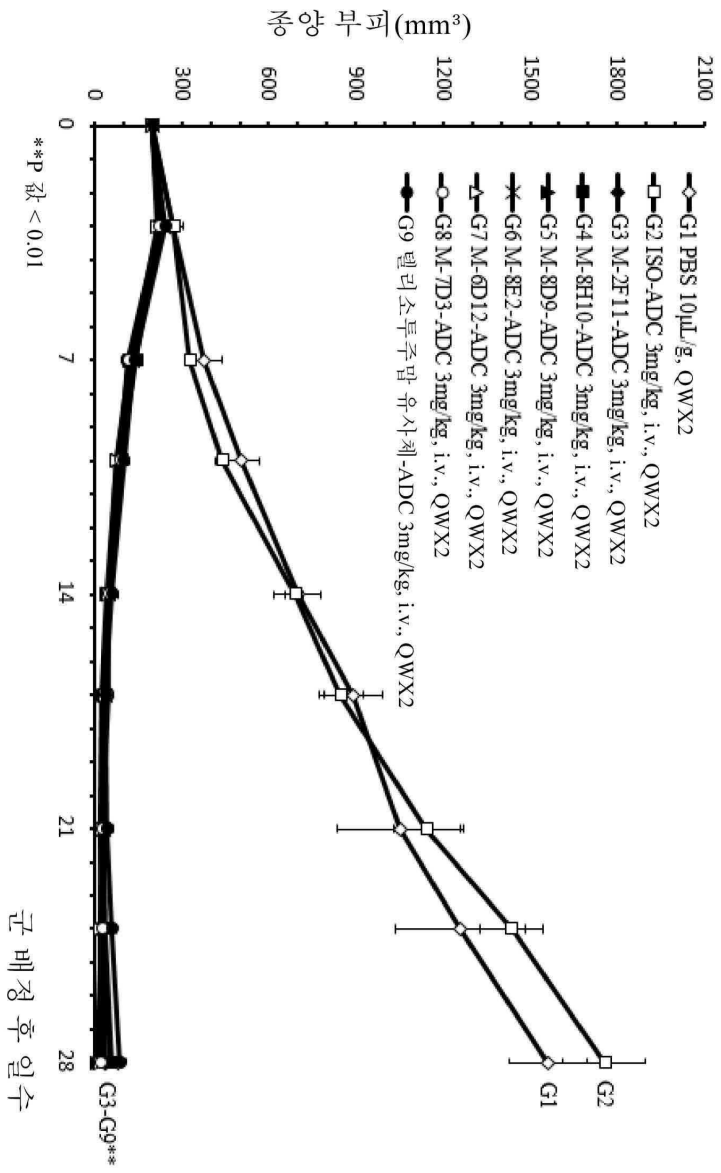
도면16


종양 부피(mm³)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
0
3
6
9
12
15
18
21
군 배정 후 일수
*P 값 < 0.05 **P 값 < 0.01
G1 PBS i.v., QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 6mg/kg, i.v., QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 1.5mg/kg, i.v., QWX2
G5 E-6C4-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 세툭시맙 유사체-ADC 6mg/kg, i.v., QWX2
G7 세툭시맙 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G8 아미반타맙 10mg/kg, i.v., BIWX4
G2**
G3**
G6**
G5**
G7**
G4*
G8
G1

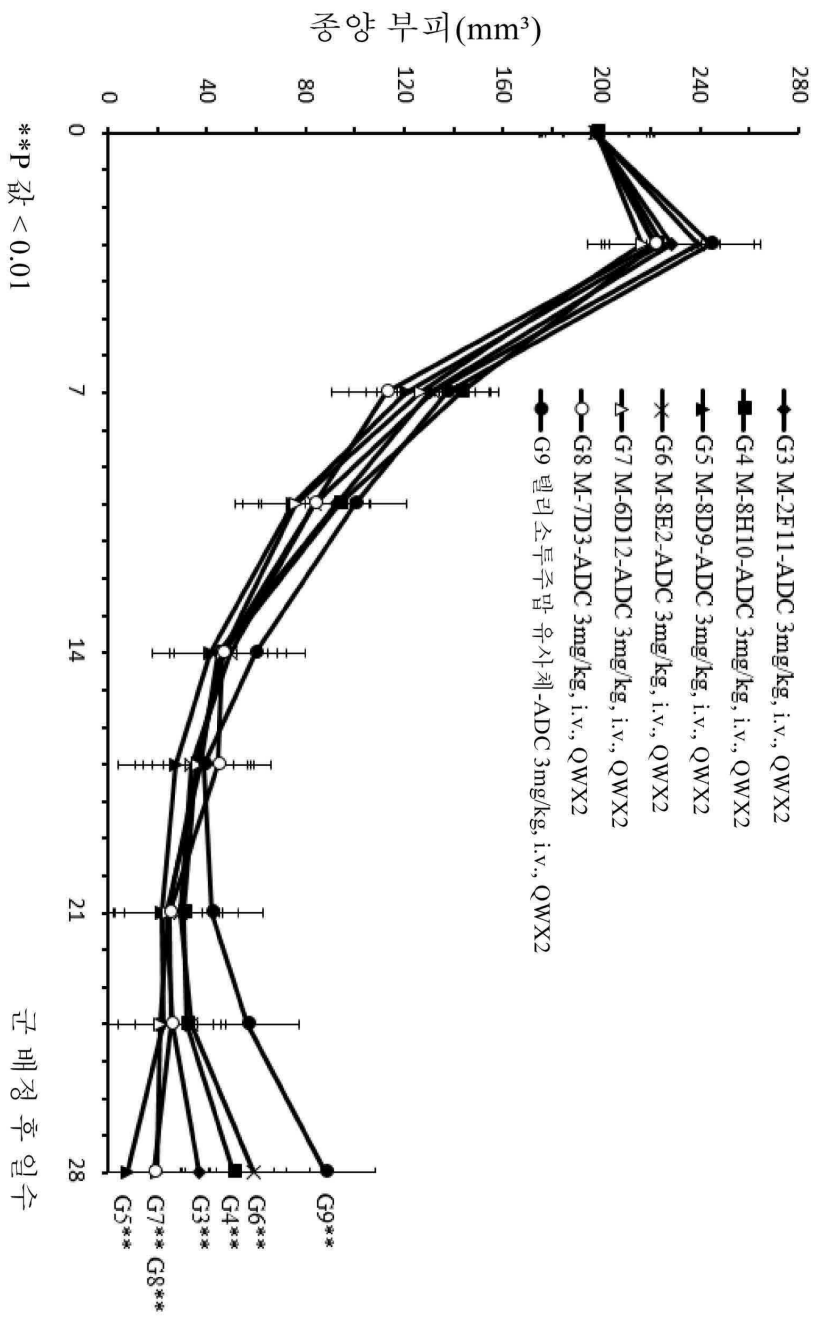
도면17


종양 부피(mm3)
3300
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
8
16
24
32
40
48
56
군 배정 후 일수
**P 값 < 0.01
G1 PBS i.v., BIWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 6mg/kg, i.v., BIWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., BIWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 1.5mg/kg, i.v., BIWX2
G5 아미반타맙 10mg/kg, i.v., BIWX6
G1
G2**
G3**, G5**
G4**

도면18a


종양 부피(mm³)
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
군 배정 후 일수
**P 값 < 0.01
G1 PBS 10μL/g, QWX2
G2 ISO-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G3 M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 M-8H10-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G5 M-8D9-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 M-8E2-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G7 M-6D12-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G8 M-7D3-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G9 텔리소투맙 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G1
G2
G3-G9**

도면18b


종양 부피(mm³)
0
40
80
120
160
200
240
280
0
7
14
21
28
군 배정 후 일수
**P 값 < 0.01
G3 M-2F11-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G4 M-8H10-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G5 M-8D9-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G6 M-8E2-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G7 M-6D12-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G8 M-7D3-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G9 텔리소투주맙 유사체-ADC 3mg/kg, i.v., QWX2
G9**
G6**
G4**
G3**
G7** G8**
G5**

도면19

	E-1G11	E-6C4	E-2B7	E-3A8	E-3D8	E-9A6	E-9D2	E-9F3	E-9H2
M-2F11	E-1G11-M-2F11	E-6C4-M-2F11	E-2B7-M-2F11	E-3A8-M-2F11	E-3D8-M-2F11	E-9A6-M-2F11	E-9D2-M-2F11	E-9F3-M-2F11	E-9H2-M-2F11
M-2G10	E-1G11-M-2G10	E-6C4-M-2G10	E-2B7-M-2G10	E-3A8-M-2G10	E-3D8-M-2G10	E-9A6-M-2G10	E-9D2-M-2G10	E-9F3-M-2G10	E-9H2-M-2G10
M-1E9	E-1G11-M-1E9	E-6C4-M-1E9	E-2B7-M-1E9	E-3A8-M-1E9	E-3D8-M-1E9	E-9A6-M-1E9	E-9D2-M-1E9	E-9F3-M-1E9	E-9H2-M-1E9
M-2F12	E-1G11-M-2F12	E-6C4-M-2F12	E-2B7-M-2F12	E-3A8-M-2F12	E-3D8-M-2F12	E-9A6-M-2F12	E-9D2-M-2F12	E-9F3-M-2F12	E-9H2-M-2F12
M-6D12	E-1G11-M-6D12	E-6C4-M-6D12	E-2B7-M-6D12	E-3A8-M-6D12	E-3D8-M-6D12	E-9A6-M-6D12	E-9D2-M-6D12	E-9F3-M-6D12	E-9H2-M-6D12
M-6E6	E-1G11-M-6E6	E-6C4-M-6E6	E-2B7-M-6E6	E-3A8-M-6E6	E-3D8-M-6E6	E-9A6-M-6E6	E-9D2-M-6E6	E-9F3-M-6E6	E-9H2-M-6E6
M-7D3	E-1G11-M-7D3	E-6C4-M-7D3	E-2B7-M-7D3	E-3A8-M-7D3	E-3D8-M-7D3	E-9A6-M-7D3	E-9D2-M-7D3	E-9F3-M-7D3	E-9H2-M-7D3
M-8D9	E-1G11-M-8D9	E-6C4-M-8D9	E-2B7-M-8D9	E-3A8-M-8D9	E-3D8-M-8D9	E-9A6-M-8D9	E-9D2-M-8D9	E-9F3-M-8D9	E-9H2-M-8D9
M-8E2	E-1G11-M-8E2	E-6C4-M-8E2	E-2B7-M-8E2	E-3A8-M-8E2	E-3D8-M-8E2	E-9A6-M-8E2	E-9D2-M-8E2	E-9F3-M-8E2	E-9H2-M-8E2
M-8H10	E-1G11-M-8H10	E-6C4-M-8H10	E-2B7-M-8H10	E-3A8-M-8H10	E-3D8-M-8H10	E-9A6-M-8H10	E-9D2-M-8H10	E-9F3-M-8H10	E-9H2-M-8H10

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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