(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0021399
(43) 공개일자 2025년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7039794
(22) 출원일자(국제) 2023년04월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/020354
(87) 국제공개번호 WO 2023/212294
국제공개일자 2023년11월02일
(30) 우선권주장
63/336,747 2022년04월29일 미국(US)

(71) 출원인
브로드윙 바이오 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300
(72) 발명자
피터슨, 앤드류
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 브로드윙 바이오 엘엘씨 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

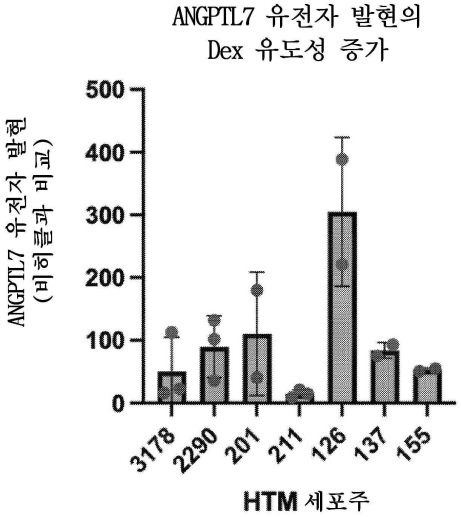
전체 청구항 수 : 총 133 항

(54) 발명의 명칭 **안지오포이에틴-관련 단백질 7-특이적 항체 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 녹내장 및 다른 시신경에 영향을 미치는 질환 및 망막 신경절 세포의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 시신경 손상을 예방하고 시력을 회복시키기 위해 안압(IOP)을 낮추기 위해 안지오포이에틴 관련 단백질 7(ANGPTL7)을 표적화하는 신규한 치료용 항체 및 관련 조성물 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 인간 안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7)에 특이적으로 결합하되, 선택적으로 상기 인간 ANGPTL7은 서열번호 370 내지 374 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

a. 대상체의 눈에 투여할 때 대조군과 비교하여 유출률(outflow facility)을 증가시키되, 선택적으로 상기 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 또는 ANGPTL7 단백질과 아이소타입 대조군 항체 처리이고; 그리고/또는

b. 약 100nM 이하의 K_D로 ANGPTL7에 결합하고; 그리고/또는

c. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ANGPTL7의 에피토프에 결합하고; 그리고/또는

d. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 ANGPTL7에 대한 결합을 경쟁하는

기능적 특성 중 하나 이상을 나타내는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단일클론이며, 선택적으로 재조합인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 전장 항체, 단일쇄 항체, 단일쇄 가변 단편(scFv), 가변 단편(Fv), 단편 항원 결합 영역(Fab), Fab-C, Fab'-SH, (Fab')2, 단일 도메인 항체(sdAb), VHH 항체, 나노바디, 낙타과 유래 단일 도메인 항체, 상어 IgNAR 유래 단일 도메인 항체 단편(VNAR), 다이어바디, 트라이어바디, 안티칼린 또는 압타머이되, 선택적으로 상기 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역과 같은 Fc 영역을 포함하는 전장 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 인간 ANGPTL7이 아닌 표적에 특이적으로 결합할 수 있되, 바람직하게는 상기 표적은 인간 눈에서 발현되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 항원 결합 모이어티;

b. 치료용 또는 세포독성 모이어티;

c. 검출 모이어티;

d. 정제 모이어티(purification moiety);

e. 반감기 연장 모이어티로서, 선택적으로 적어도 20개의 아미노산 길이이고 G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함하는 폴리펩타이드이며, 폴리펩타이드는 상기 항체의 C- 또는 N- 말단에 접합되는, 상기 반감기 연장 모이어티

로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 모이어티에 접합되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 HCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부 및 선택적으로 또한 상기 예시적인 항체의 상응하는 LCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부; 및/또는

b. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH 서열 및 선택적으로 또한 상기 예시적인 항체의 상응하는 VL 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL 서열(바람직하게는 상기 HCDR 또는 LCDR에서 변이는 허용되지 않음); 및/또는

c. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 CDR 중 6개 전부; 및/또는

d. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열; 및/또는

e. 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 전장 중쇄(VH + 불변) 서열 및 선택적으로 또한 상기 예시적인 항체의 상응하는 전장 경쇄(VL + 불변) 서열

을 포함하는 폴리펩타이드인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서, 선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 핵산 서열과 적어도 70%, 80%, 90% 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 9

제8항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터로서, 선택적으로 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스(LV) 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 또는 레트로바이러스 벡터인, 발현 벡터.

청구항 10

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터 및 선택적으로,

a. 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 방부제; 및/또는

b. 적어도 하나의 추가적인 활성 성분

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 선택적으로 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물을 사용한 전달에 의해, 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의해 대상체의 눈에 투여하기에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 12

약제로 사용하기 위한, 선택적으로 대상체에서 안질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제8항의 폴리뉴클레오타이드, 제9항의 벡터 또는 제10항 또는 제11항의 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질환은 상기 대상체의 눈에서 안압(intraocular pressure)을 증가시키고/시키거나 유출률을 감소시키는 것을 특징으로 하는, 항체, 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 방법은 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의한 상기 항체의 눈 투여를 포함하되, 상기 투여는 바람직하게는 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈로부터 선택되는 상기 대상체의 적어도 하나의 증상을 완화시키는, 항체, 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 조성물.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환이되, 선택적으로 상기 녹내장은 원발성 또는 글루코코르티코이드 유발성 녹내장인, 항체, 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 조성물.

청구항 16

안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7) 펩타이드에 대해 지시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상보성 결정 영역(CDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 상보성 결정 영역(CDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 HCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) $X_1YX_2IX_3$(서열번호 1)(여기서, X_1은 S 또는 D이고; X_2는 G 또는 Y이고; X_3은 S 또는 H임);

(b) TSGVGVG(서열번호 18);

(c) $X_1X_2X_3MX_4$(서열번호 27)(여기서, X_1은 V, S, D 또는 T이고; X_2는 Y, H 또는 F이고; X_3은 D, G, S 또는 A이고; X_4는 H, S 또는 N임); 또는

(d) $SX_1SX_2YWX_3$(서열번호 74)(여기서, X_1은 S 또는 G이고; X_2는 S 또는 Y이고; X_3은 G 또는 S임);

상기 HCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$(서열번호 7)(여기서, X_1은 S, I 또는 N이고; X_2는 A 또는 P이고; X_3은 Y 또는 N이고; X_4는 N 또는 T이고; X_5는 N 또는 A이고; X_6은 N 또는 K이고; X_7은 N 또는 K이고; X_8은 L 또는 F이고; X_9는 R 또는 Q임);

(b) $LIYWNDDKX_1YSPSLKS$(서열번호 21)(여기서, X_1은 R 또는 Q임);

(c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$(서열번호 43)(여기서, X_1은 G, T, S, A, V, H 또는 I이고; X_2는 I 또는 M이고; X_3은 D, N, T, S 또는 G이고; X_4는 P, W, S, G 또는 Y이고; X_5는 D, A, N, S 또는 Y이고; X_6은 G 또는 S이고; X_7은 D, G, Y, S, I 또는 N이고; X_8은 T, S, N, I, Y 또는 D이고; X_9는 Y, T, F, M, K, G 또는 I이고; X_{10}은 Y, G 또는 F이고; X_{11}은 P, Y 또는 A이고; X_{12}는 G, D 또는 A이고; X_{13}은 S 또는 D이고; X_{14}는 V, L 또는 S이고; X_{15}는 K 또는 M임); 또는

(d) $X_1IYYSGSTX_2SNPSLKS$(서열번호 78)(여기서, X_1은 S 또는 Y이고; X_2는 Y 또는 S임);

상기 HCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) 서열번호 13 내지 17;

(b) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$(서열번호 24)(여기서, X_1은 S, D 또는 N이고; X_2는 Y 또는 P이고; X_3은 G 또는 D이고; X_4는 D 또는 Y이고; X_5는 Y 또는 G이고; X_6은 W 또는 D이고; X_7은 L 또는 Y임);

(c) 서열번호 59 내지 73; 또는

(d) $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$(서열번호 82)(여기서, X_1은 Q 또는 A이고; X_2는 Y 또는 K이고; X_3은 I 또는 W이고; X_4는 S 또는 E이고; X_5는 T 또는 D이고; X_6은 E 또는 Y이고; X_7은 Y 또는 F이고; X_8은 F 또는 D이고; X_9는 Q 또는 Y임); 그리고

상기 LCDR1은 서열번호 87 내지 97, 서열번호 123 내지 127 또는 서열번호 141 내지 149 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 99 내지 109, 서열번호 129 내지 133 또는 서열번호 151 내지 159 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 111 내지 121, 서열번호 135 내지 139 또는 서열번호 161 내지 169 중 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7) 펩타이드에 대해 지시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상보성 결정 영역(CDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 상보성 결정 영역(CDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 LCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) $RASQX_1IX_2X_3X_4LX_5$(서열번호 86)(여기서, X_1은 G 또는 S이고; X_2는 S, R 또는 Y이고; X_3은 S, N 또는 I이고; X_4는 W, D 또는 Y이고; X_5는 A, G 또는 N임);

(b) $RSSQSLX_1X_2SX_3X_4X_5X_6YLX_7$(서열번호 122)(여기서, X_1은 L 또는 V이고; X_2는 H, Y 또는 F이고; X_3은 N 또는 D이고; X_4는 R 또는 G이고; X_5는 Y 또는 N이고; X_6은 N 또는 T이고; X_7은 D 또는 N임); 또는

(c) $RASQSVSX_1X_2X_3X_4A$(서열번호 140)(여기서, X_1은 S, N 또는 R이고; X_2는 Y 또는 S이고; X_3은 L 또는 Y이고; X_4는 A 또는 L임);

상기 LCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) AX_1SSLX_2S(서열번호 98)(여기서, X_1은 A 또는 T이고; X_2는 Q 또는 P임);

(b) $X_1X_2SNRX_3S$(서열번호 128)(여기서, X_1은 L, K 또는 E이고; X_2는 G 또는 V이고; X_3은 A 또는 D임); 또는

(c) X_1ASX_2RAT(서열번호 150)(여기서, X_1은 D 또는 G이고; X_2는 N, S 또는 T임);

상기 LCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함하고,

(a) $X_1QX_2X_3X_4X_5PX_6X_7$(서열번호 110)(여기서, X_1은 L 또는 Q이고; X_2는 A, H, S 또는 D이고; X_3은 N, F 또는 Y이고; X_4는 S, T 또는 N이고; X_5는 F, Y 또는 T이고; X_6은 W, L, I, P 또는 Y이고; X_7은 T 또는 Y임);

(b) $MQX_1X_2X_3X_4PX_5T$(서열번호 134)(여기서, X_1은 T 또는 G이고; X_2는 L 또는 T이고; X_3은 Q 또는 H이고; X_4는 T 또는 W이고; X_5는 Y 또는 W임); 또는

(c) $QQX_1X_2X_3X_4X_5X_6T$(서열번호 160)(여기서, X_1은 R, Y 또는 G이고; X_2는 S, G 또는 Q이고; X_3은 N, S 또는 V이고; X_4는 W, S 또는 I이고; X_5는 P 또는 L이고; X_6은 L, S, P 또는 T임); 그리고

상기 HCDR1은 서열번호 2 내지 6, 서열번호 19 내지 20, 서열번호 28 내지 42 또는 서열번호 75 내지 77 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 8 내지 12, 서열번호 22 내지 23, 서열번호 44 내지 58 또는 서열번호 79 내지 81 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 13 내지 17, 서열번호 25 내지 26, 서열번호 59 내지 73 또는 서열번호 83 내지 85 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 9

의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 20

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 21

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 22

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 23

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 24

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 25

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 26

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 27

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 28

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 29

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 30

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 31

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 32

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 33

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 34

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 35

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 36

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 37

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 38

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 39

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 40

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 41

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 42

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 HCDR1은 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 81의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 43

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 44

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 45

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 46

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 47

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 48

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 49

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 50

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 51

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 52

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 53

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 54

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 135의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 55

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 56

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호

131의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 57

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 58

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 59

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 141의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 161의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 60

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 152의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 61

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 143의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 153의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 62

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 154의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 63

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 64

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 156의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 65

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 147의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 66

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 67

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 LCDR1은 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 68

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는,

(a) 서열번호 170 내지 174;

(b) 서열번호 190 내지 191;

(c) 서열번호 198 내지 212; 또는

(d) 서열번호 258 내지 260

중 임의의 것과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 69

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VL은,

(a) 서열번호 180 내지 184;

(b) 서열번호 194 내지 195;

(c) 서열번호 228 내지 242; 또는

(d) 서열번호 264 내지 266

중 임의의 것과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 70

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 170과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 180과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 71

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 171과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 181과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 72

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 172와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 182와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 73

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 173과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 183과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 74

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 174와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 184와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 75

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 76

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 77

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 78

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 79

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 80

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 201과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 231과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 81

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 82

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 233과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 83

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 84

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 85

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 86

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 87

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 88

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 209와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 239와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 89

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 90

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기

VL은 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 91

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 92

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 93

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 259와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 265와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 94

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 95

제16항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 ANGPTL7에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시키는, 항체.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 및 ANGPTL7 단백질과 아이소타입 대조군 항체 처리로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서,

(a) 상기 VH는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) 상기 VH는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) 상기 VH는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) 상기 VH는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(e) 상기 VH는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(f) 상기 VH는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(g) 상기 VH는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(h) 상기 VH는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(i) 상기 VH는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(j) 상기 VH는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(k) 상기 VH는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 233과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(l) 상기 VH는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(m) 상기 VH는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(n) 상기 VH는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(o) 상기 VH는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(p) 상기 VH는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(q) 상기 VH는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 98

제81항 또는 제82항에 있어서,

(a) 상기 VH는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) 상기 VH는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) 상기 VH는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 99

제95항 또는 제96항에 있어서,

(a) 상기 VH는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) 상기 VH는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) 상기 VH는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) 상기 VH는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(e) 상기 VH는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(f) 상기 VH는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(g) 상기 VH는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(h) 상기 VH는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 233과 적어도

90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(i) 상기 VH는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(j) 상기 VH는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(k) 상기 VH는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 100

제95항 또는 제96항에 있어서,

(a) 상기 VH는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) 상기 VH는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) 상기 VH는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 101

제16항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체 및/또는 키메라 항체인, 항체.

청구항 102

제16항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv 및 $(Fab')_2$ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단편인, 항체.

청구항 103

제16항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 단일특이성 항체인, 항체.

청구항 104

제16항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 이중특이성 항체인, 항체.

청구항 105

제16항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 검출 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 106

제16항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 정제 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 107

제16항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 반감기 연장 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 반감기 연장 모이어티는 적어도 20개의 아미노산 길이이고 G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 항체.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 반감기 연장 폴리펩타이드는 상기 항체의 C-말단 또는 N-말단에 부착되는, 항체.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 조성물은 눈 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 눈 투여는 유리체액으로의 주사를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 113

제111항에 있어서, 상기 눈 투여는 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물을 사용하여 상기 항체를 전달하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 114

녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제16항 또는 제17항의 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 눈으로 투여되고, 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환과 관련된 적어도 하나의 증상을 치료하는, 방법.

청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환과 관련된 적어도 하나의 증상은 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈을 포함하는, 방법.

청구항 117

제114항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물을 투여하는 단계는 상기 대상체의 눈에서 안압을 약화시키고/시키거나 유출률을 증가시키는, 방법.

청구항 118

제114항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 100 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 119

제114항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 120

폴리뉴클레오타이드로서, 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 70% 동일성을 갖는, 폴리뉴클레오타이드:

(a) 서열번호 175 내지 179;

(b) 서열번호 192 내지 193;

(c) 서열번호 213 내지 227; 또는

(d) 서열번호 261 내지 263.

청구항 121

폴리뉴클레오타이드로서, 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 70% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드:

(a) 서열번호 185 내지 189;

(b) 서열번호 196 내지 197;

(c) 서열번호 243 내지 257; 또는

(d) 서열번호 267 내지 269.

청구항 122

폴리뉴클레오타이드로서, 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드:

(a) 서열번호 175 내지 179;

(b) 서열번호 192 내지 193;

(c) 서열번호 213 내지 227; 또는

(d) 서열번호 261 내지 263.

청구항 123

폴리뉴클레오타이드로서, 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드:

(a) 서열번호 185 내지 189;

(b) 서열번호 196 내지 197;

(c) 서열번호 243 내지 257; 또는

(d) 서열번호 267 내지 269.

청구항 124

폴리뉴클레오타이드로서,

(a) 서열번호 175와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 185와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(b) 서열번호 176과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 186과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(c) 서열번호 177과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 187과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(d) 서열번호 178과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 188과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는

(e) 서열번호 179와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 189와 적어도 70% 동일한 핵산 서열

을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 125

폴리뉴클레오타이드로서,

(a) 서열번호 192와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 196과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는

(b) 서열번호 193과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 197과 적어도 70% 동일한 핵산 서열

을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 126

폴리뉴클레오타이드로서,

(a) 서열번호 213과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 243과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(b) 서열번호 214와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 244와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(c) 서열번호 215와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 245와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(d) 서열번호 216과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 246과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(e) 서열번호 217과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 247과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(f) 서열번호 218과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 248과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(g) 서열번호 219와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 249와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(h) 서열번호 220과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 250과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(i) 서열번호 221과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 251과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(j) 서열번호 222와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 252와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는

(k) 서열번호 223과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 253과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(l) 서열번호 224와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 254와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(m) 서열번호 225와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 255와 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(n) 서열번호 226과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 256과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는

(o) 서열번호 227과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 257과 적어도 70% 동일한 핵산 서열

을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 127

폴리뉴클레오타이드로서,

(a) 서열번호 261과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 267과 적어도 70% 동일한 핵산 서열;

(b) 서열번호 262와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 268과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는

(c) 서열번호 263과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 269와 적어도 70% 동일한 핵산 서열

을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 128

제120항 내지 제127항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 발현 벡터는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스(LV) 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 및 레트로바이러스 벡터 중 적어도 하나인, 발현 벡터.

청구항 130

안구 유전자 요법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 유효량의 제128항 또는 제129항의 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 131

녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제128항 또는 제129항의 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 약제학적 조성물을 투여하는 단계는 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환의 적어도 하나의 증상을 치료하는, 방법.

청구항 132

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 370 내지 374의 임의의 아미노산 서열을 갖는 ANGPTL7 폴리펩타이드로부터의 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 133

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 항체는 약 100nM 이하의 K_D로 ANGPTL7 폴리펩타이드로부터의 에피토프에 결합하는, 항체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호참조**

[0002] 본 출원은 2022년 4월 29일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/336,747호의 우선권과 이익을 주장하며, 이 기초 출원은 모든 목적을 위해 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 2023년 3월 30일에 생성되고 파일 크기가 410,410바이트인 "40185_601_SequenceListing"이라는 제목의 여기에 제출된 컴퓨터 판독 가능한 서열 목록의 텍스트는 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 개시내용의 실시형태는 녹내장 및 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 질환의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 시신경 손상을 예방하고 시력을 회복시키기 위해 안압(intraocular pressure: IOP)을 낮추기 위해 안지오포이에틴 관련 단백질 7(ANGPTL7)을 표적화하는 신규한 치료용 항체, 관련 조성물 및 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 녹내장은 시야 상실, 궁극적으로 실명으로 이어질 수 있는 시신경 유두부(nerve head)에서의 특징적인 구조적 변화와 관련된 시신경병증의 그룹이다. 실명은 일반적으로 시력 검사표 상의 시력이 20/200 이하이거나 시야가 20도 미만인 것으로 정의된다. 법적 실명은 가장 잘 보이는 눈으로 이러한 기준을 충족하는 것을 지칭한다. 2020년까지, 전 세계적으로 대략 7,960만 명이 녹내장을 앓을 것이며 1,100만 명 이상이 녹내장으로 인해 양쪽 눈이 실명될 것이다. 40세 이상의 미국인 200만 명 이상이 녹내장을 앓고 있으며, 미국 인구를 대상으로 한 연구에 따르면 이들 중 절반 이상이 진단을 받지 않거나 치료를 받지 않는 것으로 추정된다. 흑인 및 히스패닉계의 경우, 녹내장은 돌이킬 수 없는 실명의 주요 원인이다. 녹내장은 이러한 집단의 실명 사례 중 25% 이상을 차지하며, 당뇨망막병증(흑인과 히스패닉계에서 각각 7.3% 및 14.3%를 차지함)과 연령 관련 황반변성(흑인과 히스패닉계에서 각각 4.4% 및 14.3%를 차지함)보다 더 흔한 실명의 원인이다. 히스패닉계의 경우, 녹내장으로 인한 실명은 백내장으로 인한 실명보다 더 흔하다(28.6% 대 14.3%). 2009년에 의료보험(Medicare) 수혜자들은 녹내장 관련 방문, 검사 및 시술에 7억 4,800만 달러를 지출하였다. 시각 장애인이 아닌 녹내장 환자는 기능적 제한이 있을 수 있으며, 이로 인해 운전을 중단하고 독서 능력이 감소할 수 있다.

[0008] 가장 흔한 두 가지 녹내장 형태는 원발성 개방각 녹내장(primary open-angle glaucoma: POAG) 및 원발성 폐쇄각 녹내장(primary angle-closure glaucoma: PACG)으로, 미국과 유럽에서는 전자가 후자보다 대략 7배 더 흔하다. POAG 및 PACG를 치료하지 않고 방치하면, 전형적인 질환 경과는 만성적이고 점진적이며 돌이킬 수 없는 시야 상실로 이어지고, 이로 인해 터널 시야(tunnel vision)로 진행되어 궁극적으로 중심 시야(central vision)를 잃게 될 수 있다. 무작위 임상 시험에서 안압을 낮추는 치료가 결과를 개선시키는 것으로 나타났다. 눈의 각도는 홍채와 각막 사이의 연결 지점으로, 여기서 섬유주대(trabecular meshwork)가 눈의 전방으로부터 안방수(aqueous humor)를 배출한다. POAG에서는, 홍채 조직에 의해 섬유주대가 차단 해제되면서 각도가 열린 상태로 유지된다. 안압은 시신경에 있는 망막 신경절 세포의 축삭에 기계적 스트레스로 전달되어 세포 사멸을 초래한다. 그러나, 녹내장 환자의 약 50%는 진단 시 안압이 소위 10 내지 21mmHg의 "정상" 범위 내에 있다. 망막 신경절 세포의 30%가 소실된 후에야 주변 시야 검사에서 시야 결손이 나타난다. PACG에서는, 주변 홍채가 정상적인 방수 유출(aqueous outflow)을 방해한다. 이로 인해 증가된 안압이 증가하고 시신경이 손상될 수 있다. PACG의 위험이 있는 눈은 더 짧고 전방이 더 얕은 경향이 있다. PACG 환자는 안압이 갑자기 상승한 후 발생하거나 발병이 잠행성이며 대부분 무증상인 만성 PACG로부터 발생하는 급성 또는 아급성 이벤트를 겪을 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용의 실시형태는 인간 안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의

항원 결합 단편을 포함하며, 선택적으로 상기 인간 ANGPTL7은 서열번호 370 내지 374 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드이다.

[0010] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음 기능적 특성 중 임의의 하나 이상을 나타낸다: 대상체의 눈에 투여된 경우 대조군에 비해 유출률(outflow facility)을 증가시키고(선택적으로 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 또는 ANGPTL7 단백질과 아이소타입 대조군 항체 처리임); 그리고/또는 약 100nM 이하의 K_D로 ANGPTL7에 결합하고; 그리고/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ANGPTL7의 에피토프에 결합하고; 그리고/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 ANGPTL7에 대한 결합을 경쟁한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단일클론이고, 선택적으로 재조합이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 인간화 또는 키메라이다.

[0012] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 전장 항체, 단일쇄 항체, 단일쇄 가변 단편(scFv), 가변 단편(Fv), 단편 항원 결합 영역(Fab), Fab-C, Fab'-SH, (Fab')2, 단일 도메인 항체(sdAb), VHH 항체, 나노바디, 낙타과 유래 단일 도메인 항체, 상어 IgNAR 유래 단일 도메인 항체 단편(VNAR), 다이어바디, 트라이어바디, 안티칼린 또는 압타머이며, 선택적으로 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역과 같은 Fc 영역을 포함하는 전장 항체이다.

[0013] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 선택적으로 인간 ANGPTL7이 아닌 표적에 특이적으로 결합할 수 있고, 바람직하게는 상기 표적은 인간 눈에서 발현되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 항원 결합 모이어티; 치료용 또는 세포독성 모이어티; 검출 모이어티; 정제 모이어티(purification moiety); 선택적으로 적어도 20개의 아미노산 길이이고, G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함하고, 항체의 C- 또는 N-말단에 접합되는 폴리펩타이드인 반감기 연장 모이어티로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 모이어티에 접합된다.

[0014] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 HCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 LCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH 서열 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 VL 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL 서열(바람직하게는 HCDR 또는 LCDR에서 변이는 허용되지 않음); 및/또는 표 11에 제공된 서열의 임의의 예시적인 항체의 CDR 중 6개 전부; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 전장 중쇄(VH + 불변) 서열 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 전장 경쇄(VL + 불변) 서열을 포함하는 폴리펩타이드이다.

[0015] 본 개시내용의 실시형태는 또한 임의의 선행하는 단락의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 핵산 서열과 적어도 70%, 80%, 90% 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0016] 본 개시내용의 실시형태는 또한 선행하는 단락의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 포함하며, 이는 선택적으로 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스(LV) 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다.

[0017] 본 개시내용의 실시형태는 또한 선행하는 단락 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터 및 선택적으로: 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 방부제; 및/또는 적어도 하나의 추가적인 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 선택적으로 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물을 사용한 전달에 의해, 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의해 대상체의 눈에 투여하기에 적합하다.

[0018] 본 개시내용의 실시형태는 또한 약제로 사용하기 위한, 선택적으로 대상체에서 안질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 임의의 선행하는 단락의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환은 대상체의 눈에서 안압의 증가 및/또는 유출률의 감소를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 방법은 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의한 항체의 눈 투여를 포함하되, 상기 투여는 바람직하게는 대상체에서 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈로부터 선택되는 적어도 하나의 증상을 완화시킨다. 일부

실시형태에서, 질환은 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환이되, 선택적으로 상기 녹내장은 원발성 또는 글루코코르티코이드 유발성 녹내장이다.

[0019] 본 개시내용의 실시형태는 상보성 결정 영역(CDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)과 상보성 결정 영역(CDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7) 펩타이드 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $X_1YX_2IX_3$(서열번호 1)(여기서, X_1은 S 또는 D이고; X_2는 G 또는 Y이고; X_3은 S 또는 H임); (b) TSGVGVG(서열번호 18); (c) $X_1X_2X_3MX_4$(서열번호 27)(여기서, X_1은 V, S, D 또는 T이고; X_2는 Y, H 또는 F이고; X_3은 D, G, S 또는 A이고; X_4는 H, S 또는 N임); 또는 (d) $SX_1SX_2YWX_3$(서열번호 74)(여기서, X_1은 S 또는 G이고; X_2는 S 또는 Y이고; X_3은 G 또는 S임). 일부 실시형태에서, HCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$(서열번호 7)(여기서, X_1은 S, I 또는 N이고; X_2는 A 또는 P이고; X_3은 Y 또는 N이고; X_4는 N 또는 T이고; X_5는 N 또는 A이고; X_6은 N 또는 K이고; X_7은 N 또는 K이고; X_8은 L 또는 F이고; X_9는 R 또는 Q임); (b) $LIYWNDDKX_1YSPSLKS$(서열번호 21)(여기서, X_1은 R 또는 Q임); (c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$(서열번호 43)(여기서, X_1은 G, T, S, A, V, H 또는 I이고; X_2는 I 또는 M이고; X_3은 D, N, T, S 또는 G이고; X_4는 P, W, S, G 또는 Y이고; X_5는 D, A, N, S 또는 Y이고; X_6은 G 또는 S이고; X_7은 D, G, Y, S, I 또는 N이고; X_8은 T, S, N, I, Y 또는 D이고; X_9는 Y, T, F, M, K, G 또는 I이고; X_{10}은 Y, G 또는 F이고; X_{11}은 P, Y 또는 A이고; X_{12}는 G, D 또는 A이고; X_{13}은 S 또는 D이고; X_{14}는 V, L 또는 S이고; X_{15}는 K 또는 M임); 또는 (d) $X_1IYYSGSTX_2SNPSLKS$(서열번호 78)(여기서, X_1은 S 또는 Y이고; X_2는 Y 또는 S임). 일부 실시형태에서, HCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) 서열번호 13 내지 17; (b) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$(서열번호 24)(여기서, X_1은 S, D 또는 N이고; X_2는 Y 또는 P이고; X_3은 G 또는 D이고; X_4는 D 또는 Y이고; X_5는 Y 또는 G이고; X_6은 W 또는 D이고; X_7은 L 또는 Y임); (c) 서열번호 59 내지 73; 또는 (d) $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$(서열번호 82)(여기서, X_1은 Q 또는 A이고; X_2는 Y 또는 K이고; X_3은 I 또는 W이고; X_4는 S 또는 E이고; X_5는 T 또는 D이고; X_6은 E 또는 Y이고; X_7은 Y 또는 F이고; X_8은 F 또는 D이고; X_9는 Q 또는 Y임).

[0020] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 LCDR1은 서열번호 87 내지 97, 서열번호 123 내지 127 또는 서열번호 141 내지 149 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 99 내지 109, 서열번호 129 내지 133 또는 서열번호 151 내지 159 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 111 내지 121, 서열번호 135 내지 139 또는 서열번호 161 내지 169 중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH와 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL을 포함하는 ANGPTL7 펩타이드 또는 이의 항원 결합 단편에 대해 지시된 항체를 제공하되, LCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $RASQX_1IX_2X_3X_4LX_5$(서열번호 86)(여기서, X_1은 G 또는 S이고; X_2는 S, R 또는 Y이고; X_3은 S, N 또는 I이고; X_4는 W, D 또는 Y이고; X_5는 A, G 또는 N임); (b) $RSSQSLX_1X_2SX_3X_4X_5X_6YLX_7$(서열번호 122)(여기서, X_1은 L 또는 V이고; X_2는 H, Y 또는 F이고; X_3은 N 또는 D이고; X_4는 R 또는 G이고; X_5는 Y 또는 N이고; X_6은 N 또는 T이고; X_7은 D 또는 N임); 또는 (c) $RASQSVSX_1X_2X_3X_4A$(서열번호 140)(여기서, X_1은 S, N 또는 R이고; X_2는 Y 또는 S이고; X_3은 L 또는 Y이고; X_4는 A 또는 L임). 일부 실시형태에서, LCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) AX_1SSLX_2S(서열번호 98)(여기서, X_1은 A 또는 T이고; X_2는 Q 또는 P임); (b) $X_1X_2SNRX_3S$(서열번호 128)(여기서, X_1은 L, K 또는 E이고; X_2는 G 또는 V이고; X_3은 A 또는 D임); 또는 (c) X_1ASX_2RAT(서열번호 150)(여기서, X_1은 D 또는 G이고; X_2는 N, S 또는 T임). 일부 실시형태에서, LCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $X_1QX_2X_3X_4X_5PX_6X_7$(서열번호 110)(여기서, X_1은 L 또는 Q이고; X_2는 A, H, S 또는 D이고; X_3은 N, F 또는 Y이고; X_4는 S, T 또는 N이고; X_5는 F, Y 또는 T이고; X_6은 W, L, I, P 또는 Y이고; X_7은 T 또는 Y임); (b) $MQX_1X_2X_3X_4PX_5T$(서열번호 134)(여기서, X_1은 T 또는 G이고; X_2는 L 또는 T이고; X_3은 Q 또는 H이고; X_4는 T 또는 W이고; X_5는 Y 또는 W임); 또는 (c) $QQX_1X_2X_3X_4X_5X_6T$(서열번호 160)(여기서, X_1은 R, Y 또는 G이고; X_2는 S, G 또는 Q이고; X_3은 N, S 또는 V이고; X_4는 W, S 또는 I이

고; X_5는 P 또는 L이고; X_6은 L, S, P 또는 T임).

[0022] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 HCDR1은 서열번호 2 내지 6, 서열번호 19 내지 20, 서열번호 28 내지 42 또는 서열번호 75 내지 77 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 8 내지 12, 서열번호 22 내지 23, 서열번호 44 내지 58 또는 서열번호 79 내지 81 중 임의의 아미노산 서열을 포함하고; 및 HCDR3은 서열번호 13 내지 17, 서열번호 25 내지 26, 서열번호 59 내지 73 또는 서열번호 83 내지 85 중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 81의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함한다. 일

부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 141의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 161의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 152의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 143의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 153의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 154의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 156의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 147의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 VH는 다음 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열번호 170 내지 174; (b) 서열번호 190 내지 191; (c) 서열번호 198 내지 212; 또는 (d) 서열번호 258 내지 260. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 VL은 다음 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열번호 180 내지 184; (b) 서열번호 194 내지 195; (c) 서열번호 228 내지 242; 또는 (d) 서열번호 264 내지 266. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 170과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 180과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 171과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 181과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 172와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 182와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 173과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 183과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 174와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 184와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 190과

적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 201과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 231과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 233과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 209와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 239와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 259와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 265와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 다양한 기능적 특성을 포함하는 항-ANGPTL7 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 ANGPTL7(또는 이의 단편)에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 및 ANGPTL7 단백질과 아이소타입 대조군 항체 처리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 (a) 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (h) 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (i) 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (j) 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (k) 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 233과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (l) 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (m) 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (n) 서열번호 190과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (o) 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서

열을 포함하는 VH 및 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (p) 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (q) 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 (a) 서열번호 210과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 240과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호 200과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (c) 서열번호 258과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 264와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 (a) 서열번호 207과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호 204와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 234와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호 260과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호 205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 235와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호 206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 236과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호 208과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호 191과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 195와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (h) 서열번호 203과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 233과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (i) 서열번호 212와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 242와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (j) 서열번호 198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 228과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (k) 서열번호 190과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 194와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 (a) 서열번호 202와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 232와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호 211과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 241과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (c) 서열번호 199와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0029] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 단일클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체 및/또는 키메라 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv 및 $(Fab')_2$ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단편이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 단일특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 이중특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 동일하거나 상이한 항원의 상이한 에피토프를 인식하는 2가 항체, 3가 항체 또는 4가 항체를 형성하는 2개 이상의 단일 도메인 항체를 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 항체는 검출 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 정제 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 반감기 연장 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반감기 연장 모이어티는 적어도 20개의 아미노산 길이이고 G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반감기 연장 폴리펩타이드는 항체의 C-말단 또는 N-말단에 부착된다.

[0031] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 안질환(예를 들어, 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환)을 치료하기 위해 치료학적 유효량으로 약제학적 조성물의 일부로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 눈 투여에 적합하다. 일부 실시형태에서, 눈 투여는 유리체액으로의 주사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 눈 투여는 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물을 사용하여 항체를 전달하는 것을 포함한다.

[0032] 본 개시내용의 실시형태는 또한 녹내장 및/또는 시신경 및/또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 방법은 치료학적 유효량의 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 눈으로 투여되고, 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환과 관련된 적어도 하나의 증상을 치료

한다. 일부 실시형태에서, 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환과 관련된 적어도 하나의 증상은 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물을 투여하면 안압이 약화되고/되거나 대상체의 눈에서 유출률이 증가한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.0001 mg/용량 내지 약 100 mg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.0001 mg/㎖ 내지 약 100 mg/㎖ 범위의 용량으로 투여된다.

[0033] 본 개시내용의 실시형태는 또한 본 개시내용의 임의의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 임의의 다음 핵산 서열과 적어도 70% 동일한 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 임의의 다음 핵산 서열과 적어도 70% 동일한 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 임의의 다음 핵산 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 임의의 다음 핵산 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269.

[0034] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 175와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 185와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (b) 서열번호 176과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 186과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (c) 서열번호 177과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 187과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (d) 서열번호 178과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 188과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는 (e) 서열번호 179와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 189와 적어도 70% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 192와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 196과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는 (b) 서열번호 193과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 197과 적어도 70% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 213과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 243과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (b) 서열번호 214와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 244와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (c) 서열번호 215와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 245와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (d) 서열번호 216과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 246과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (e) 서열번호 217과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 247과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (f) 서열번호 218과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 248과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (g) 서열번호 219와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 249와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (h) 서열번호 220과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 250과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (i) 서열번호 221과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 251과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (j) 서열번호 222와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 252와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는 (k) 서열번호 223과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 253과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (l) 서열번호 224와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 254와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (m) 서열번호 225와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 255와 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (n) 서열번호 226과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 256과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는 (o) 서열번호 227과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 257과 적어도 70% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 261과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 267과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; (b) 서열번호 262와 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 268과 적어도 70% 동일한 핵산 서열; 또는 (c) 서열번호 263과 적어도 70% 동일한 핵산 서열 및 서열번호 269와 적어도 70% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0038] 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 임의의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 대상체에게 항체를 전달하기 위한 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 제조하는 데 적합하다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 유전자 요법에 사용하기에 적합하다(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 대상체에게 전달하기

위한 발현 벡터). 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이거나 AAV 백본을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 렌티바이러스 벡터(LV)이거나 LV 백본을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다.

[0039] 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 또한 유효량의 본 명세서에 기재된 발현 벡터(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터)를 포함하는 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함하는, 안구 유전자 요법을 필요로 하는 대상체에게 안구 유전자 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 또한 유효량의 본 명세서에 기재된 발현 벡터(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물을 투여하면 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환 중 적어도 하나의 증상을 치료한다.

[0040] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 370 내지 374의 임의의 아미노산 서열을 갖는 ANGPTL7 폴리펩타이드 또는 이의 변이체의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 약 100nM 이하의 K_D로 ANGPTL7 폴리펩타이드의 에피토프에 결합한다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1: 덱사메타손으로 5일간 처리한 후 대조군에 비해서 *ANGTPL7* 유전자 발현의 수준을 보여주는 대표적인 데이터.

도 2: RNAseq 패널을 사용하여 인간 TM 및 SC 세포에서 ANGPTL7(50 mg/mℓ)을 3일간 처리한 결과 나타난 처리로 인한 유전자 변화의 대표적인 데이터.

도 3a 내지 도 3c: ANGPTL7이 유출률에 미치는 영향을 평가하기 위해 생체외 인간 눈 조직 모델로 사용된 3D-HTM 스캐폴딩 기술(Glauconix)의 대표적인 개략도(도 3a). 도 3b는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/mℓ의 ANGPTL7로 처리된 3D-HTM 공여자 2의 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=4였다. 도 3c는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/mℓ의 ANGPTL7로 처리된 3D-HTM 공여자 3에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=4였다.

도 4a 내지 도 4c: 도 4a는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손 또는 25, 50, 150 ng/mℓ의 ANGPTL7로 처리된 공여체 1에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=3이었다. 도 4b는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손 또는 25, 50, 150 ng/mℓ의 ANGPTL7로 처리된 공여체 2에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=3이었다. 도 4c는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손 또는 25, 50, 150 ng/mℓ의 ANGPTL7로 처리된 공여체 3에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=3이었다(도 4a 내지 도 4c의 데이터를 생성하는 데 사용된 3D-HTM 스캐폴딩 기술의 개략도에 대해 도 3a 참조).

도 5a 내지 도 5d: 4가지 상이한 면역화 프로토콜/코호트(도 5a - 코호트 1; 도 5b - 코호트 2; 도 5c - 코호트 3; 도 5d - 코호트 4)에 따라 ANGPTL7로 면역화된 마우스의 항원 양성 혈청 역가를 결정하는 데 사용된 대표적인 ELISA 결과.

도 6a 내지 도 6i: 항원에 대한 결합을 차단하는 항체의 능력을 분석하는 대표적인 히트맵으로부터의 데이터(도 6a) 및 유사한 경쟁 프로파일을 갖는 항체를 순차적으로 그룹화하는 대표적인 계통수를 포함한 ANGPTL7 항체 교차 차단 실험의 대표적인 결과. 도 6b는 과립형 비닝 네트워크로부터의 데이터를 포함한다. 도 6c는 합한 이진 계통수로부터의 데이터를 포함한다(색상은 커뮤니티 비닝 네트워크의 빈(bin)을 나타낸다). 도 6d는 커뮤니티 비닝 네트워크로부터의 데이터를 포함한다. 도 6e는 huANGPTL7-his(P62)에 대한 친화도에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6f는 항체 공급원(하이브리도마 또는 파지)에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6g는 피브리노

겐 도메인(P60P) 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6h는 토끼 ANGPTL7(p66) 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6i는 마우스 ANGPTL7 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다.

도 7: 3D HTM/HSC 조직 모델을 사용한 종래의 유출률에 대한 항-ANGPTL7 항체의 효과에 대한 대표적인 결과(도 3a 참조). 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/㎖ ANGPTL7(1.1nM) 단독, 50ng ANGPTL7 + 11.1nM의 아이소타입 대조군 항체(330) 및 11.1nM의 20가지의 상이한 항-ANGPTL7 항체와 50 ng/㎖ ANGPTL7로 처리된 하나의 공여체 세포주의 유출률. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 아이소타입 대조군(330)에 대한 효과에 대해 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001, ****P<.0001 처리 그룹당 N=3이었다.

도 8a 내지 도 8c: ANGPTL7 넉아웃 마우스에서 덱사메타손 유발성 고안압증의 효과에 대한 대표적인 데이터. 도 8a는 이식 수술 후 마우스의 체중 데이터를 포함하며; 덱사메타손은 PBS 처리된 마우스와 비교하여 수컷 마우스의 체중 증가를 저해하여 덱사메타손 삼투 펌프의 적절한 기능을 확인시켜주었다. 도 8b는 PBS 대조군 또는 덱사메타손(4 mg/kg/일)이 투여된 ANGPTL7 WT 및 ANGPTL7 KO 마우스의 안압(IOP) 데이터를 포함하며; 삼투 펌프는 0일차에 이식되었다. 도 8c는 28일에 걸친 PBS 비히클 또는 덱사메타손(4 mg/kg/일)을 포함하는 삼투 펌프가 이식된 ANGPTL7 WT 및 ANGPTL7 KO 마우스의 IOP의 변화의 대표적인 데이터를 포함한다. 모든 IOP 값은 기준선(0일차) 판독값으로 정규화되었다.

도 9a 내지 도 9r: 뉴질랜드 화이트종(New Zealand White) 토끼에서의 단일 유리체내(IVT) 주사를 사용한 항-ANGPTL7 항체의 생체내 내약성을 보여주는 대표적인 데이터. 표시된 항-ANGPTL7 항체는 오른쪽 눈(OD)에 0.5mg 용량(도 9c, 도 9d, 도 9g, 도 9h, 도 9k, 도 9l, 도 9o, 도 9p) 또는 2.0mg 용량(도 9e, 도 9f, 도 9i, 도 9j, 도 9m, 도 9n, 도 9q, 도 9r), 또는 왼쪽 눈(OS)에 상응하는 비히클 용량으로 주입되었다(도 9a 및 도 9b는 2mg 용량의 대조군으로부터의 데이터를 포함한다). 안압(IOP) 측정(도 9a, 도 9c, 도 9e, 도 9g, 도 9i, 도 9k, 도 9m, 도 9o, 도 9q) 및 IOP의 변화(도 9b, 도 9d, 도 9f, 도 9h, 도 9j, 도 9l, 도 9n, 도 9p, 도 9r)는 21일에 걸쳐 표시된 시점에서 측정되었다.

도 10a 내지 도 10c: 비히클과 비교한 0.5mg 또는 2.0mg(OU) 용량에서의 안압(IOP) 측정치(도 10a); 기준선과 비교한 IOP의 변화(도 10b); 및 총 안구 검사 점수(OE)(도 10c)를 포함한 ANGPTL7 항체인 ATX-P-424에 대한 대표적인 약동학적(PK) 데이터.

도 11a 내지 도 11c: 비히클과 비교한 0.5mg 또는 2.0mg(OU) 용량에서의 안압(IOP) 측정치(도 11a); 기준선과 비교한 IOP의 변화(도 11b); 및 총 안구 검사 점수(OE)(도 11c)를 포함한 ANGPTL7 항체인 ATX-P-439에 대한 대표적인 약동학적(PK) 데이터.

도 12a 내지 도 12c: 비히클과 비교한 0.5mg 또는 2.0mg(OU) 용량에서의 안압(IOP) 측정치(도 12a); 기준선과 비교한 IOP의 변화(도 12b); 및 총 안구 검사 점수(OE)(도 12c)를 포함한 ANGPTL7 항체인 ATX-P-448에 대한 대표적인 약동학적(PK) 데이터.

도 13a 내지 도 13c: 아프리카 녹색 원숭이에서의 단일 유리체내(IVT) 주사를 사용한 항-ANGPTL7 항체의 생체내 내약성을 보여주는 대표적인 데이터. 데이터는 기준선(3일차)과 식염수 및 라타노프로스트의 국소 투여 6시간 후인 10일차(도 13a)에서의 절대 IOP 값; 식염수(3일차) 또는 라타노프로스트(10일차)의 국소 투여 6시간 후의 IOP의 변화(도 13b); 및 비히클과 라타노프로스트 투여 사이의 IOP의 변화(도 13c)를 포함한다.

도 14a 내지 도 14h: 아이소타입 대조군(BTX-330) 및 단일 비히클 눈과 비교한 2mg의 표시된 항-ANGPTL7 항체가 투여된 아프리카 녹색 원숭이에서의 대표적인 IOP 측정치(도 14a, 도 14c, 도 14e 및 도 14g) 및 IOP의 변화(도 14b, 도 14d, 도 14f 및 도 14h).

도 15: 도 14a 내지 도 14h의 모든 투여 그룹에 걸친 안구 검사(OE)의 대표적인 임상 점수.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 개시내용의 실시형태는 녹내장 및 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 안압(IOP)을 감소시키고/시키거나 유출률을 증가시켜 시신경 손상을 예방하고/하거나 시력을 회복시키기 위한 수단으로 안지오포이에틴 관련 단백질 7(ANGPTL7)을 표적화하는 신규한 치료용 항체를 제공한다.

[0043] 안지오포이에틴 유사 단백질(ANGPTL)은 안지오포이에틴 단백질과 구조적 유사성을 갖는 단백질 패밀리이다. 7개

의 단백질이 처음에 이 패밀리(ANGPTL1-7)로 그룹화되었고, 최근에는 ANGPTL8이라는 또 다른 단백질이 확인되었다. ANGPTL 단백질은 아미노 말단 이중 코일 도메인뿐만 아니라 카복실 말단 피브리노겐 유사 도메인을 갖고 있지만, ANGPTL8은 후자의 도메인이 없다. ANGPTL 단백질은 Tie 1 및 Tie 2와 같은 타이로신 카이네이스 수용체에 결합하지 않는 것으로 알려져 있어 안지오포이에틴 단백질과 구별된다. ANGPTL 단백질은 대사, 염증 및 암에서 상이한 생리학적 역할을 하는 것으로 나타났다. 이러한 단백질을 비만 및 인슐린 저항성과 연관시키는 증거가 증가하고 있다. 예를 들어, ANGPTL2는 지방과다증 및 인슐린 저항성뿐만 아니라 2형 당뇨병의 발병과 관련이 있는 것으로 나타났다. ANGPTL3, 4 및 8은 지질단백질 리페이스의 저해를 통해 지질 대사를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 유사하게는, ANGPTL6은 대사 증후군이 있는 대상체에서 더 높은 것으로 나타났으며, HDL 수준과 긍정적인 연관성이 있는 것으로 나타났다. ANGPTL8의 수준은 비만 및 당뇨 대상체에서 더 높고, 비당뇨 대상체에서는 인슐린 저항성 및 공복 혈당과 긍정적인 연관성이 있는 것으로 나타났다.

[0044] 그러나, ANGPTL7은 각막의 기질층에서 처음 발견된 ANGPTL 단백질 패밀리의 잘 연구되지 않은 구성원이다. ANGPTL7의 수준은 녹내장에서 증가하는 것으로 나타났으며, 이의 과발현은 콜라겐 발현 수준을 증가시키는 반면, 이의 글루코코르티코이드에 의한 유도는 파이브로넥틴, 미오실린 및 MMP1을 포함한 녹내장 관련 중요 단백질의 상향 조절을 유발한다. 이러한 데이터는 ANGPTL7이 섬유주대의 세포외 매트릭스와 이의 스테로이드에 대한 반응을 조정할 수 있음을 시사한다. 추가적으로, ANGPTL7은 WNT/-베타-카테닌 신호전달 경로와의 상호작용을 통해 다양한 암과 잠재적으로 관련이 있는 것으로 나타났다. 현재, ANGPTL7을 표적화하는 치료적 접근법은 없다.

[0045] 녹내장은 전 세계적으로 진행성 시신경병증을 특징으로 하는 돌이킬 수 없는 시력 상실의 주요 원인이다. 가장 흔한 형태의 녹내장은 원발성 개방각 녹내장(POAG)으로, 이는 항상 POAG의 발병 기전의 주요 위험 요인인 높은 안압(IOP)을 동반한다. 일부 경우에, 덱사메타손(DEX)의 장기간 사용은 IOP가 상승할 위험을 높이며, 이로 인해 POAG와 많은 공통적인 특성이 있는 이차성 녹내장이 발생한다. POAG의 발병 기전은 DEX 유발성 고안압증의 근본 메커니즘으로부터 추론될 수 있다. DEX 유발성 분자 메커니즘을 이해하는 것은 글루코코르티코이드 유발성 녹내장 및 POAG에 대한 요법을 개발하는 데 도움이 될 수 있다. 추가적으로, 높은 IOP는 안방수(AH)의 증가된 유출 저항성으로 인해 발생한다. 축적된 증거는 가교된 액틴 네트워크를 형성하는 섬유주대(TM)의 액틴 세포골격 재배열이 이러한 증가된 저항성에 중요한 요인임을 시사한다. 이전의 연구에서는 안지오포이에틴 유사 7(ANGPTL7)의 농도가 녹내장성 AH에서 증가하고 TM에서 ANGPTL7의 과발현이 세포외 매트릭스(extracellular matrix: ECM)의 성분을 변화시킨다는 것을 발견하였다. 최근의 연구에서는 ANGPTL7 단백질 변형 변이체가 녹내장에 강력한 보호 효과를 발휘한다는 것을 발견하였으며, ANGPTL7을 녹내장에 대한 치료 표적으로 제안하였다. 따라서, ANGPTL7은 TM의 ECM을 조절하고 IOP를 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있다.

[0046] 이에 따라, ANGPTL7이 녹내장 및 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 관련 질환의 병인에서 어떠한 역할을 하는지를 결정하고 동시에 항-ANGPTL7 항체를 사용하여 ANGPTL7 활성을 조절하는 것에 기반한 치료용 플랫폼을 개발하기 위한 실험이 수행되었다.

[0047] **정의**

[0048] 본 기술에 대한 이해를 용이하게 하기 위해, 아래에 여러 용어 및 어구를 정의한다. 추가적인 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시되어 있다.

[0049] 본 개시내용의 실시형태 설명하는 맥락에서(특히 이하의 청구범위의 맥락에서) "단수형" 및 "적어도 하나"와 같은 용어 및 이와 유사한 지시어의 사용은 본 명세서에 달리 명시되어 있지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수형 및 복수형을 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "적어도 하나"라는 용어 뒤에 하나 이상의 항목의 목록(예를 들어, "A 및 B 중 적어도 하나")이 오는 경우, 본 명세서에 달리 명시되어 있지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 나열된 항목(A 또는 B)으로부터 선택된 하나의 항목 또는 나열된 항목(A 및 B) 중 2개 이상의 임의의 조합을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"은 달리 언급되지 않는 한 개방형 용어로 해석되어야 한다(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미한다). 본 명세서에서 값의 범위를 인용하는 것은 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한 단순히 범위 내에 속하는 각 개별 값을 개별적으로 참조하는 단축된 방법으로 사용하려는 것이며, 각 개별 값은 본 명세서에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 원용된다. 본 명세서에 기재된 모든 방법은 본 명세서에 달리 명시되어 있지 않거나 달리 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 개시내용의 다양한 실시형태를 더 잘 설명하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 이러한 실시형태의 범위를 제한하는 것이

아니다. 본 명세서의 어떠한 언어도 본 개시내용의 다양한 실시형태를 실시하는 데 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "또는"은 포괄적인 "또는"의 연산자이며, 달리 문맥상 명확히 규정되지 않는 한 용어 "및/또는"과 동일하다. 용어 "에 기반한"은 배타적인 것이 아니며, 달리 문맥상 명확히 규정되지 않는 한 기술되지 않은 추가적인 인자를 기반으로 할 수도 있다. 또한, 명세서 전반에 걸쳐, "단수형"의 의미에는 복수형의 참조가 포함된다. "에(in)"의 의미에는 "에("in" 및 "on")"가 포함된다.

[0051] 본 출원의 청구범위에 사용되는 접속구 "본질적으로 이루어지는"은 청구항의 범위를 문헌[*In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976)]에 논의되어 있는 바와 같이 청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는" 특정 물질 또는 단계로 제한한다. 예를 들어, 인용된 요소로 "본질적으로 이루어지는" 조성물은 인용되지 않은 오염 물질을 오염 물질이 존재하더라도 순수한 조성물과 비교하였을 때 인용된 조성물의 기능을 변경하지 않는 수준으로 포함할 수 있으며, 즉, 인용된 성분으로 "이루어지는" 조성물이다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하나 이상"은 1보다 큰 숫자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "하나 이상"은 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 20개 이상, 50개 이상, 100개 이상 또는 이보다 더 많은 수 중 하나를 포함한다.

[0053] "1개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "2개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "3개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "4개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "5개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "6개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "7개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "8개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "9개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "10개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "11개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "12개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "13개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만", "14개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만" 또는 "15개 이상 그보다 더 높은 숫자 미만"이라는 용어는 더 높은 숫자로 제한되지 않는다. 예를 들어, 더 높은 숫자는 10,000, 1,000, 100, 50 등일 수 있습니다. 예를 들어, 더 높은 숫자는 대략 50(예를 들어, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 32, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2)일 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역글로불린" 또는 "항체"는 척추동물의 혈액 또는 기타 체액에서 발견되는 단백질을 지칭하며, 이는 면역계에서 세균 및 바이러스와 같은 이물질을 식별하고 중화시키는 데 사용된다. 전형적으로, 면역글로불린 또는 항체는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 단백질이다. CDR은 항원 결합을 담당하는 항체의 "초가변 영역"(아래에서 추가로 논의됨)을 형성한다. 전체 항체는 전형적으로 4개의 폴리펩타이드로 이루어진다: 중쇄(H) 폴리펩타이드의 2개의 동일한 카피와 경쇄(L) 폴리펩타이드의 2개의 동일한 카피. 각 중쇄는 하나의 N 말단 가변(V_H) 영역과 3개의 C 말단 불변(C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}) 영역을 포함하고, 각 경쇄는 하나의 N 말단 가변(V_L) 영역과 하나의 C 말단 불변(C_L) 영역을 포함한다. 항체의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 2개의 별도의 유형인 카파(κ) 또는 람다(λ) 중 하나로 지정될 수 있다. 전형적인 항체에서, 각 경쇄는 이황화물 결합에 의해 중쇄에 연결되어 있고, 2개의 중쇄는 이황화물 결합에 의해 서로 연결되어 있다. 경쇄 가변 영역은 중쇄의 가변 영역과 정렬되고, 경쇄 불변 영역은 중쇄의 첫 번째 불변 영역과 정렬된다. 중쇄의 나머지 불변 영역은 서로 정렬된다.

[0055] 각 경쇄 및 중쇄의 쌍의 가변 영역은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다. V_H 및 V_L 영역은 동일한 일반 구조를 가지며, 각 영역은 4개의 프레임워크(FW 또는 FR) 영역을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "프레임워크 영역"은 CDR 사이에 위치한 가변 영역 내의 비교적 보존된 아미노산 서열을 지칭한다. 각 가변 도메인에는 FR1, FR2, FR3 및 FR4로 지정되는 4개의 프레임워크 영역이 있다. 프레임워크 영역은 가변 영역의 구조적 프레임워크를 제공하는 β 시트를 형성한다(예를 들어, 문헌[C. A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, N.Y. (2001)] 참조).

[0056] 프레임워크 영역은 3개의 CDR에 의해 연결된다. 위에 논의된 바와 같이, CDR1, CDR2 및 CDR3로 알려져 있는 3개의 CDR은 항원 결합을 담당하는 항체의 "초가변 영역"을 형성한다. CDR은 프레임워크 영역에 의해 형성된 베타 시트 구조를 연결하고, 어떤 경우에는 이의 일부를 포함하는 루프를 형성한다. 경쇄와 중쇄의 불변 영역은 항체가 항원에 결합하는 데 직접적으로 관여하지 않지만, 불변 영역은 가변 영역의 배향에 영향을 미칠 수 있다. 불변 영역은 또한 효과기 분자 및 세포와의 상호 작용을 통한 항체 의존적 보체 매개성 용해 또는 항체 의존적 세

포 독성에 참여하는 것과 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 항체 또는 다른 엔티티(entity)(예를 들어, 항원 결합 도메인)가 항원 또는 에피토프를 "특이적으로 인식"하거나 이에 "특이적으로 결합"하는 경우, 이는 단백질 및/또는 거대 분자의 복잡한 혼합물에서 항원을 우선적으로 인식하고 항원 또는 에피토프를 디스플레이하지 않는 다른 엔티티보다 상당히 더 높은 친화력으로 항원 또는 에피토프에 결합한다. 이와 관련하여, "상당히 더 높은 친화력"은 목적하는 검정 또는 측정 장비를 사용하여 엔티티와 구별되는 항원 또는 에피토프를 검출할 수 있을 만큼 충분히 높은 친화력을 의미한다. 전형적으로, 이는 적어도 10^{7} M^{-1}(예를 들어, $>10^{7}$ M^{-1}, $>10^{8}$ M^{-1}, $>10^{9}$ M^{-1}, $>10^{10}$ M^{-1}, $>10^{11}$ M^{-1}, $>10^{12}$ M^{-1}, $>10^{13}$ M^{-1} 등)의 결합 상수(K_a)를 갖는 결합 친화도를 의미한다. 소정의 이러한 실시형태에서, 항체는 상이한 항원이 해당 특정 에피토프를 포함하는 한 상이한 항원에 결합할 수 있다. 소정의 경우에, 예를 들어, 상이한 종으로부터의 상동 단백질은 동일한 에피토프를 포함할 수 있다.

[0058] 용어 "항체의 단편", "항체 단편" 및 항체의 "항원 결합 단편"은 본 명세서에서 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 하나 이상의 항체의 단편을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다(일반적으로, 문헌[Holliger et al., *Nat. Biotech.*, *23*(9): 1126-1129 (2005)] 참조). 본 명세서에 기재된 항체의 임의의 항원 결합 단편은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 항체 단편은 바람직하게는, 예를 들어, 하나 이상의 CDR, 가변 영역(또는 이의 일부), 불변 영역(또는 이의 일부) 또는 이들의 조합을 포함한다. 항체 단편의 예는 (i) V_L, V_H, C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어지는 1가 단편인 Fab 단편, (ii) 힌지 영역에서 이황화물 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편, (iii) 항체의 단일 암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지는 Fv 단편, (iv) 온화한 환원 조건을 사용하여 F(ab')2 단편의 이황화물 브리지를 끊어서 생성되는 Fab' 단편, (v) 이황화물 안정화 Fv 단편(dsFv) 및 (vi) 항원에 특이적으로 결합하는 항체 단일 가변 영역 도메인(V_H 또는 V_L) 폴리펩타이드인 도메인 항체(dAb)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단일클론 항체"는 항원의 단일 에피토프에 대해 지시된 B 림프구의 단일 클론에 의해 생성된 항체를 지칭한다. 단일클론 항체는 전형적으로 문헌[Köhler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, *5*: 511-519 (1976)]에 최초로 기술되어 있는 바와 같은 하이브리도마 기술을 사용하여 생산된다. 단일클론 항체는 또한 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 4,816,567 참조)을 사용하여 생산되고 파지 디스플레이 항체 라이브러리(예를 들어, 문헌[Clackson et al. *Nature*, *352*: 624-628 (1991)); 및 Marks et al., *J. Mol. Biol.*, *222*: 581-597 (1991)] 참조)로부터 단리될 수 있거나, 완전 인간 면역글로불린 시스템을 보유하는 트랜스제닉 마우스로부터 생산될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, *23*(9): 1117-25 (2005) 및 Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, *181*: 69-97 (2008)] 참조). 대조적으로, "다중클론" 항체는 동물 내의 다양한 B 세포 계통에 의해 분비되는 항체이다. 다중클론 항체는 동일한 항원의 여러 에피토프를 인식하는 면역글로불린 분자의 집합이다.

[0060] 용어 "핵산", "폴리뉴클레오타이드", "뉴클레오타이드 서열" 및 "올리고뉴클레오타이드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 피리미딘 및/또는 퓨린 염기, 바람직하게는 각각 사이토신, 티민 및 우라실 및 아데닌 및 구아닌의 중합체 또는 올리고머를 지칭한다(문헌[Albert L. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, at 793-800 (Worth Pub. 1982)] 참조). 해당 용어는 임의의 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드 또는 펩타이드 핵산 성분 및 이의 임의의 화학적 변이체, 예컨대, 이들 염기의 메틸화, 하이드록시메틸화 또는 글리코실화된 형태를 포함한다. 중합체 또는 올리고머는 조성물에서 이종 또는 동종일 수 있거나, 자연적으로 발생하는 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 인공적으로 또는 합성적으로 생산될 수 있다. 또한, 핵산은 DNA 또는 RNA 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 동종이중체, 이종이중체 및 하이브리드 상태를 포함한 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태로 영구적으로 또는 일시적으로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 또는 핵산 서열은, 예를 들어, DNA/RNA 나선, 펩타이드 핵산(PNA), 모폴리노 핵산(예를 들어, 문헌[Braasch and Corey, *Biochemistry*, *41*(14): 4503-4510 (2002)] 및 미국 특허 5,034,506 참조), 잠금 핵산(LNA; 문헌[Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, *97*: 5633-5638 (2000)] 참조), 사이클로헥센일 핵산(문헌[Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, *122*: 8595-8602 (2000)] 참조) 및/또는 리보자임과 같은 다른 종류의 핵산 구조를 포함한다. 용어 "핵산" 및 "핵산 서열"은 또한 천연 뉴클레오타이드와 동일한 기능을 나타낼 수 있는 비천연 뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 비뉴클레오타이드 빌딩 블록(예를 들어, "뉴클레오타이드 유사체")을 포함하는 사슬을 포함할 수 있다.

[0061] 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 임의의 길이의 아미

노산의 중합체 형태를 지칭하며, 이는 코딩 및 논코딩된 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 유도체화된 아미노산 및 변형된 펩타이드 백본을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "핵산" 또는 "핵산 분자"는 일반적으로 임의의 리보핵산 또는 데옥시리보핵산을 지칭하며, 이는 비변형되거나 변형된 DNA 또는 RNA일 수 있다. "핵산"은 제한 없이 단일 가닥 및 이중 가닥 핵산을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "핵산"은 또한 하나 이상의 변형된 염기를 포함하는 위에 기재된 바와 같은 DNA를 포함한다. 따라서, 안정성 또는 다른 이유로 변형된 백본을 갖는 DNA는 "핵산"이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "핵산"은 핵산의 이러한 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태뿐만 아니라, 예를 들어, 단순 및 복합 세포를 포함한 바이러스 및 세포의 특징인 DNA의 화학적 형태를 포괄한다.

[0063] 용어 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 2개 이상, 바람직하게는 3개 초과, 일반적으로 10개 초과의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드를 갖는 분자를 지칭한다. 정확한 크기는 여러 요인에 따라 달라질 것이며, 이는 결국 올리고뉴클레오타이드의 최종 기능 또는 용도에 따라 달라진다. 올리고뉴클레오타이드는 화학적 합성, DNA 복제, 역전사 또는 이들의 조합을 포함한 임의의 방식으로 생성될 수 있다. DNA의 전형적인 데옥시리보뉴클레오타이드는 티민, 아데닌, 사이토신 및 구아닌이다. RNA의 전형적인 리보뉴클레오타이드는 우라실, 아데닌, 사이토신 및 구아닌이다.

[0064] 용어 "상보적인" 및 "상보성"은 염기 페어링 규칙 관계에 있는 뉴클레오타이드(예를 들어, 1개의 뉴클레오타이드) 또는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 연속적인 뉴클레오타이드)를 지칭한다. 예를 들어, 서열 5'-A-G-T-3'서열 3'-T-C-A-5'와 상보적이다. 상보성은 염기 페어링 규칙에 따라 핵산의 일부 염기만이 일치할 때 "부분적"일 수 있다. 또는, 핵산 사이에는 "완전한(complete)" 또는 "전체적인(total)" 상보성이 있을 수 있다. 핵산 가닥 사이의 상보성의 정도는 핵산 가닥 사이의 혼성화의 효율 및 강도에 영향을 미칠 수 있다. 이는 증폭 반응 및 핵산 간의 결합에 의존하는 검출 방법에서 특히 중요하다.

[0065] 용어 "유전자"는 RNA, 또는 폴리펩타이드 또는 이의 전구체의 생산에 필요한 코딩 서열을 포함하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA) 서열을 지칭한다. 기능성 폴리펩타이드는 전장 코딩 서열 또는 폴리펩타이드의 목적하는 활성 또는 기능적 특성(예를 들어, 효소적 활성, 리간드 결합, 신호 전달 등)이 유지되는 한 코딩 서열의 임의의 부분에 의해 암호화될 수 있다. 용어 "부분"은 유전자에 대해 언급할 때 해당 유전자의 단편을 지칭한다. 단편의 크기는 몇 개의 뉴클레오타이드에서 하나의 뉴클레오타이드를 뺀 전체 유전자 서열까지 다양할 수 있다. 따라서, "유전자"의 적어도 일부를 포함하는 뉴클레오타이드는 유전자의 단편 또는 전체 유전자를 포함할 수 있다.

[0066] 용어 "유전자"는 또한 구조적 유전자의 코딩 영역을 포함하며, 5' 및 3' 말단 둘 다에서 코딩 영역에 인접하여, 예를 들어, 유전자가 전장 mRNA의 길이(예를 들어, 코딩, 조절, 구조 및 기타 서열 포함)에 상응하도록 각 말단에서 약 1kb 거리에 걸쳐서 위치한 서열을 포함한다. 코딩 영역의 5'에 위치하고 mRNA에 존재하는 서열은 5' 비번역 또는 미번역 서열로 지칭된다. 3' 또는 코딩 영역의 하류에 위치하고 mRNA에 존재하는 서열은 3' 비번역 또는 3' 미번역 서열로 지칭된다. 용어 "유전자"는 유전자의 cDNA와 게놈 형태를 모두 포괄한다. 일부 유기체(예를 들어, 진핵생물)에서, 유전자의 게놈 형태 또는 클론은 "인트론" 또는 "개재 영역" 또는 "개재 서열"이라고 하는 논코딩 서열로 중단된 코딩 영역을 포함한다. 인트론은 핵 RNA(hnRNA)으로 전사되는 유전자의 분절이고; 인트론은 인핸서와 같은 조절 요소를 포함할 수 있다. 인트론은 핵 또는 일차 전사체로부터 제거되거나 "스플라이스 아웃"되고; 따라서 인트론은 메신저 RNA(mRNA) 전사체에 존재하지 않는다. mRNA는 번역 중에 신생(nascent) 폴리펩타이드의 서열 또는 아미노산의 순서를 지정하는 역할을 한다.

[0067] 인트론을 포함하는 것 외에도, 유전자의 게놈 형태는 또한 RNA 전사체에 존재하는 서열의 5' 및 3' 말단 둘 다에 위치한 서열을 포함할 수 있다. 이러한 서열은 "측접(flanking)" 서열 또는 영역으로 지칭된다(이러한 측접 서열은 mRNA 전사체에 존재하는 비번역 서열의 5' 또는 3'에 위치한다). 5' 측접 영역은 유전자의 전사를 제어하거나 이에 영향을 미치는 프로모터 및 인핸서와 같은 조절 서열을 포함할 수 있다. 3' 측접 영역은 전사 종결, 전사 후 절단 및 폴리아데닐화를 지시하는 서열을 포함할 수 있다.

[0068] 용어 "야생형"은 유전자에 대해 언급할 때 자연적으로 발생하는 공급원으로부터 단리된 유전자의 특성을 갖는 유전자를 지칭한다. 용어 "야생형"은 유전자 산물에 대해 언급할 때 자연적으로 발생하는 공급원으로부터 단리된 유전자 산물의 특성을 갖는 유전자 산물을 지칭한다. 용어 "야생형"은 단백질에 대해 언급할 때 자연적으로 발생하는 단백질의 특성을 갖는 단백질을 지칭한다. 대상에 적용되는 용어 "자연적으로 발생하는"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 사람의 손으로 의도적으로 변형되지 않은 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이

드 서열은 자연적으로 발생하는 것이다. 야생형 유전자는 종종 집단에서 가장 자주 관찰되는 유전자 또는 대립유전자이며, 따라서 임의로 유전자의 "정상적" 또는 "야생형" 형태로 표시된다. 대조적으로, 용어 "변형된" 또는 "돌연변이체"는 유전자 또는 유전자 산물에 대해 언급할 때 각각 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교하였을 때 서열 및/또는 기능적 특성(예를 들어, 변경된 특성)에 변형을 나타내는 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다. 자연적으로 발생하는 돌연변이체는 단리될 수 있다는 것에 유의하여야 하며; 이는 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교하였을 때 변경된 특성을 갖는다는 사실로 확인된다.

[0069] 용어 "대립유전자"는 유전자의 변이를 지칭하며; 변이는 변이체 및 돌연변이체, 다형성 유전자좌 및 단일 뉴클레오타이드 다형성 유전자좌, 프레임시프트 및 스플라이스 돌연변이를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대립유전자는 집단 내에서 자연적으로 발생할 수 있거나, 집단의 임의의 특정 개체의 일생 동안 발생할 수 있다.

[0070] 따라서, 용어 "변이체" 및 "돌연변이체"는 뉴클레오타이드 서열에 대해 언급할 때 일반적으로 관련된 다른 핵산 서열과 하나 이상의 뉴클레오타이드가 다른 핵산 서열을 지칭한다. "변이"는 2개의 상이한 뉴클레오타이드 서열 간의 차이이며; 전형적으로, 하나의 서열은 참조 서열이다.

[0071] 용어 "면역원" 및 "항원"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 동물(예를 들어, 포유동물)에서 면역 반응을 유도하는 임의의 분자, 화합물 또는 물질을 지칭한다. "면역 반응"은, 예를 들어, 항체 생성 및/또는 면역 효과기 세포의 활성화를 수반할 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 항원은 포유동물에서 면역 반응을 유발하는 임의의 단백질성 또는 비단백질성(예를 들어, 탄수화물 또는 지질) 분자의 임의의 서브유닛, 단편 또는 에피토프를 포함할 수 있다. 용어 "에피토프"는 항체 또는 항원 수용체에 의해 인식되는 항원의 서열을 지칭한다. 에피토프는 해당 분야에서 "항원 결정기"로도 지칭된다. 소정의 실시형태에서, 에피토프는 항체에 의해 특이적으로 결합되는 항원의 영역이다. 소정의 실시형태에서, 에피토프는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설폰일기와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 에피토프는 특정한 3차원 구조적 특성(예를 들어, "구조적" 에피토프) 및/또는 특정한 전하 특성을 가질 수 있다. 항원은 바이러스, 세균, 기생충, 진균, 원생동물, 프리온, 세포 또는 세포외 기원의 단백질 또는 펩타이드일 수 있으며, 이는 포유동물에서 면역 반응을 유발하며 바람직하게는 보호 면역으로 이어진다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 일반적으로 대상체에게 무독성인 활성 성분 이외의 약제학적 제형의 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 완충액, 부형제, 안정화제 또는 방부제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 제형"은 일반적으로 그 안에 포함되는 활성 성분(예를 들어, 항-ANGPTL7 항체, 항체 접합체, 융합 단백질 또는 중합체 제형)의 생물학적 활성이 효과적일 수 있도록 하는 형태이며 제형이 투여될 대상체에게 허용할 수 없을 정도로 독성인 추가적인 성분을 포함하지 않는 제제를 지칭한다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변형어)는 일반적으로 치료 중인 개체의 자연스러운 과정을 변경하고자 하는 시도로 임상 중재를 지칭하며, 예방을 위해 또는 임상 병리 과정 중에 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발을 예방하는 것, 증상을 완화시키는 것, 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 감소시키는 것, 전이를 예방하는 것, 질환 진행의 속도는 늦추는 것, 질환 상태를 개선 또는 완화시키는 것 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 다른 조성물(예를 들어, 항체 접합체, 융합 단백질 또는 중합체 제형)은 질환의 발병을 지연시키거나 질환의 진행을 늦추는 데 사용된다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 용어 "반감기"는 일반적으로 물질(예를 들어, 항-ANGPTL7 항체, 항체 접합체, 융합 단백질(예를 들어, Fab 융합 단백질) 또는 중합체 제형)의 농도가 생체내(예를 들어, 눈(예를 들어, 유리체)) 또는 시험관내에서 절반으로 감소하는 데 필요한 시간을 지칭한다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 작용제, 예를 들어, 약제학적 제형의 "유효량"은 일반적으로 목적하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.

[0077] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어, 인간 및 원숭이와 같은 비인간 영장류), 토끼 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 개체 또는 대상체는 인간이다. "대상체"는 "환자"일 수 있다.

[0078] **항-ANGPTL7 항체**

[0079] 본 개시내용의 실시형태는 녹내장 및 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 안압(IOP)을 감소시키고/시키거나 유출률을 증가시켜 시신경 손상을 예방하고/하거나 시력을 회복시키기 위한 수단으로 안지오포이에틴 관련 단백질 7(ANGPTL7)을 표적화하는 신규한 치료용 항체를 제공한다.

[0080] 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는 인간 안지오포이에틴 유사 단백질 7(ANGPTL7)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하되, 선택적으로 상기 인간 ANGPTL7은 서열번호 370 내지 374 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드이다.

[0081] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음 기능적 특성 중 임의의 하나 이상을 나타낸다: 대상체의 눈에 투여된 경우 대조군에 비해 유출률을 증가시키고(선택적으로 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 또는 ANGPTL7 단백질과 아이소타입 대조군 항체 처리임); 그리고/또는 약 100nM 이하의 K_D로 ANGPTL7에 결합하고; 그리고/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ANGPTL7의 에피토프에 결합하고; 그리고/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 ANGPTL7에 대한 결합을 경쟁한다.

[0082] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단일클론이고, 선택적으로 재조합이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 인간화 또는 키메라이다.

[0083] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 전장 항체, 단일쇄 항체, 단일쇄 가변 단편(scFv), 가변 단편(Fv), 단편 항원 결합 영역(Fab), Fab-C, Fab'-SH, (Fab')2, 단일 도메인 항체(sdAb), VHH 항체, 나노바디, 낙타과 유래 단일 도메인 항체, 상어 IgNAR 유래 단일 도메인 항체 단편(VNAR), 다이어바디, 트라이어바디, 안티칼린 또는 압타머이며, 선택적으로 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역과 같은 Fc 영역을 포함하는 전장 항체이다.

[0084] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 선택적으로 인간 ANGPTL7이 아닌 표적에 특이적으로 결합할 수 있고, 바람직하게는 상기 표적은 인간 눈에서 발현되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 항원 결합 모이어티; 치료용 또는 세포독성 모이어티; 검출 모이어티; 정제 모이어티; 선택적으로 적어도 20개의 아미노산 길이이고, G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함하고, 항체의 C- 또는 N- 말단에 접합되는 폴리펩타이드인 반감기 연장 모이어티로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 모이어티에 접합된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함하는 폴리펩타이드이다: 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 HCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 LCDR 중 1개, 2개 또는 3개 전부; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH 서열 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 VL 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL 서열(바람직하게는 HCDR 또는 LCDR에서 변이는 허용되지 않음); 및/또는 표 11에 제공된 서열의 임의의 예시적인 항체의 CDR 중 6개 전부; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열; 및/또는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 전장 중쇄(VH + 불변) 서열 및 선택적으로 또한 예시적인 항체의 상응하는 전장 경쇄(VL + 불변) 서열.

[0086] 본 개시내용의 실시형태는 또한 임의의 선행하는 단락의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드는 표 11에 제공된 서열의 예시적인 항체 중 어느 하나의 핵산 서열과 적어도 70%, 80%, 90% 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0087] 본 개시내용의 실시형태는 또한 선행하는 단락의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 포함하며, 이는 선택적으로 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스(LV) 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다.

[0088] 본 개시내용의 실시형태는 또한 선행하는 단락 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터 및 선택적으로: 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 방부제; 및/또는 적어도 하나의 추가적인 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 선택적으로 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물을 사용한 전달에 의해, 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의해 대상체의 눈에 투여하기에 적합하다.

[0089] 본 개시내용의 실시형태는 또한 약제로 사용하기 위한, 선택적으로 대상체에서 안질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 임의의 선행하는 단락의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환은 대상체의 눈에서 안압의 증가 및/또는 유출률의 감소를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 방법은 바람직하게는 유리체액으로의 주사에 의한 항체의 눈 투여를 포함하되, 상기 투여는 바람직하게는 대상체에서 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈로부터 선택되는 적어도 하나의 증상을 완화시킨다. 일부 실시형태에서, 질환은 녹내장 및/또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환이되, 선택적으로 상기 녹내장은 원발성 또는 글루코코르티코이드 유발성 녹내장이다.

[0090] 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이, 항-ANGPTL7 항체가 생성되었으며, 이의 구조적 및 기능적 특성이 밝혀졌다. 이러한 데이터에 기초하여, 본 개시내용의 실시형태는 상보성 결정 영역(CDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 상보성 결정 영역(CDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로 구성되는 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $X_1YX_2IX_3$(서열번호 1)(여기서, X_1은 S 또는 D이고; X_2는 G 또는 Y이고; X_3은 S 또는 H임); (b) TSGVGVG(서열번호 18); (c) $X_1X_2X_3MX_4$(서열번호 27)(여기서, X_1은 V, S, D 또는 T이고; X_2는 Y, H 또는 F이고; X_3은 D, G, S 또는 A이고; X_4는 H, S 또는 N임); 또는 (d) $SX_1SX_2YWX_3$(서열번호 74)(여기서, X_1은 S 또는 G이고; X_2는 S 또는 Y이고; X_3은 G 또는 S임). 일부 실시형태에서, HCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$(서열번호 7)(여기서, X_1은 S, I 또는 N이고; X_2는 A 또는 P이고; X_3은 Y 또는 N이고; X_4는 N 또는 T이고; X_5는 N 또는 A이고; X_6은 N 또는 K이고; X_7은 N 또는 K이고; X_8은 L 또는 F이고; X_9는 R 또는 Q임); (b) $LIYWNDDKX_1YSPSLKS$(서열번호 21)(여기서, X_1은 R 또는 Q임); (c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$(서열번호 43)(여기서, X_1은 G, T, S, A, V, H 또는 I이고; X_2는 I 또는 M이고; X_3은 D, N, T, S 또는 G이고; X_4는 P, W, S, G 또는 Y이고; X_5는 D, A, N, S 또는 Y이고; X_6은 G 또는 S이고; X_7은 D, G, Y, S, I 또는 N이고; X_8은 T, S, N, I, Y 또는 D이고; X_9는 Y, T, F, M, K, G 또는 I이고; X_{10}은 Y, G 또는 F이고; X_{11}은 P, Y 또는 A이고; X_{12}는 G, D 또는 A이고; X_{13}은 S 또는 D이고; X_{14}는 V, L 또는 S이고; X_{15}는 K 또는 M임); 또는 (d) $X_1IYYSGSTX_2SNPSLKS$(서열번호 78)(여기서, X_1은 S 또는 Y이고; X_2는 Y 또는 S임). 일부 실시형태에서, HCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) 서열번호 13 내지 17; (b) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$(서열번호 24)(여기서, X_1은 S, D 또는 N이고; X_2는 Y 또는 P이고; X_3은 G 또는 D이고; X_4는 D 또는 Y이고; X_5는 Y 또는 G이고; X_6은 W 또는 D이고; X_7은 L 또는 Y임); (c) 서열번호 59 내지 73; 또는 (d) $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$(서열번호 82)(여기서, X_1은 Q 또는 A이고; X_2는 Y 또는 K이고; X_3은 I 또는 W이고; X_4는 S 또는 E이고; X_5는 T 또는 D이고; X_6은 E 또는 Y이고; X_7은 Y 또는 F이고; X_8은 F 또는 D이고; X_9는 Q 또는 Y임).

[0091] 위의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 외에도, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 87 내지 97, 서열번호 123 내지 127 또는 서열번호 141 내지 149 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열번호 99 내지 109, 서열번호 129 내지 133 또는 서열번호 151 내지 159 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 111 내지 121, 서열번호 135 내지 139 또는 서열번호 161 내지 169 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0092] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 및 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL을 포함하는 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, LCDR1은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $RASQX_1IX_2X_3X_4LX_5$(서열번호 86)(여기서, X_1은 G 또는 S이고; X_2는 S, R 또는 Y이고; X_3은 S, N 또는 I이고; X_4는 W, D 또는 Y이고; X_5는 A, G 또는 N임); (b) $RSSQSLX_1X_2SX_3X_4X_5X_6YLX_7$(서열번호 122)(여기서, X_1은 L 또는 V이고; X_2는 H, Y 또는 F이고; X_3은 N 또는 D이고; X_4는 R 또는 G이고; X_5는 Y 또는 N이고; X_6은 N 또는 T이고; X_7은 D 또는 N임); 또는 (c) $RASQSVSX_1X_2X_3X_4A$(서열번호 140)(여기서, X_1은 S, N 또는 R이고; X_2는 Y 또는 S이고; X_3은 L 또는 Y이고; X_4는 A 또는 L임). 일부 실시형태에서, LCDR2는 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) AX_1SSLX_2S(서열번호 98)(여기서, X_1은 A 또는 T이고; X_2는 Q 또는 P임); (b) $X_1X_2SNRX_3S$(서열번호 128)(여기서, X_1은 L, K 또는 E이고;

X_2는 G 또는 V이고; X_3은 A 또는 D임); 또는 (c) X_1ASX_2RAT(서열번호 150)(여기서, X_1은 D 또는 G이고; X_2는 N, S 또는 T임). 일부 실시형태에서, LCDR3은 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함한다: (a) $X_1QX_2X_3X_4X_5PX_6X_7$(서열번호 110)(여기서, X_1은 L 또는 Q이고; X_2는 A, H, S 또는 D이고; X_3은 N, F 또는 Y이고; X_4는 S, T 또는 N이고; X_5는 F, Y 또는 T이고; X_6은 W, L, I, P 또는 Y이고; X_7은 T 또는 Y임); (b) $MQX_1X_2X_3X_4PX_5T$(서열번호 134)(여기서, X_1은 T 또는 G이고; X_2는 L 또는 T이고; X_3은 Q 또는 H이고; X_4는 T 또는 W이고; X_5는 Y 또는 W임); 또는 (c) $QQX_1X_2X_3X_4X_5X_6T$(서열번호 160)(여기서, X_1은 R, Y 또는 G이고; X_2는 S, G 또는 Q이고; X_3은 N, S 또는 V이고; X_4는 W, S 또는 I이고; X_5는 P 또는 L이고; X_6은 L, S, P 또는 T임).

[0093] 위의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열 외에도, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 2 내지 6, 서열번호 19 내지 20, 서열번호 28 내지 42 또는 서열번호 75 내지 77 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열번호 8 내지 12, 서열번호 22 내지 23, 서열번호 44 내지 58 또는 서열번호 79 내지 81 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열번호 13 내지 17, 서열번호 25 내지 26, 서열번호 59 내지 73 또는 서열번호 83 내지 85 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0094] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 2의 HCDR1, 서열번호 8의 HCDR2 및 서열번호 13의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 3의 HCDR1, 서열번호 9의 HCDR2 및 서열번호 14의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 10의 HCDR2 및 서열번호 15의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 5의 HCDR1, 서열번호 11의 HCDR2 및 서열번호 16의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 12의 HCDR2 및 서열번호 17의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 7의 HCDR1, 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 20의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 19의 HCDR1, 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 20의 HCDR1, 서열번호 23의 HCDR2 및 서열번호 26의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 28의 HCDR1, 서열번호 44의 HCDR2 및 서열번호 59의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 29의 HCDR1, 서열번호 45의 HCDR2 및 서열번호 60의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 30의 HCDR1, 서열번호 46의 HCDR2 및 서열번호 61의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 31의 HCDR1, 서열번호 47의 HCDR2 및 서열번호 62의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 32의 HCDR1, 서열번호 48의 HCDR2 및 서열번호 63의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 33의 HCDR1, 서열번호 49의 HCDR2 및 서열번호 64의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 34의 HCDR1, 서열번호 50의 HCDR2 및 서열번호 65의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 35의 HCDR1, 서열번호 51의 HCDR2 및 서열번호 66의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 36의 HCDR1, 서열번호 52의 HCDR2 및 서열번호 67의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 37의 HCDR1, 서열번호 53의 HCDR2 및 서열번호 68의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 38의 HCDR1, 서열번호 54의 HCDR2 및 서열번호 69의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 39의 HCDR1, 서열번호 55의 HCDR2 및 서열번호 70의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 40의 HCDR1, 서열번호 56의 HCDR2 및 서열번호 71의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 41의 HCDR1, 서열번호 57의 HCDR2 및 서열번호 72의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 42의 HCDR1, 서열번호 58의 HCDR2 및 서열번호 73의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 75의 HCDR1, 서열번호 79의 HCDR2 및 서열번호 83의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 76의 HCDR1, 서열번호 80의 HCDR2 및 서열번호 84의 HCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 77의 HCDR1, 서열번호 81의 HCDR2 및 서열번호 85의 HCDR3을 포함한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 87의 LCDR1, 서열번호 99의 LCDR2 및 서열번호 111의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 88의 LCDR1, 서열번호 100의 LCDR2 및 서열번호 112의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 89의 LCDR1, 서열번호 101의 LCDR2 및 서열번호 113의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 90의 LCDR1, 서열번호 102의 LCDR2 및 서열번호 114의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 91의 LCDR1, 서열번호 103의 LCDR2 및 서열번호 115의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호

92의 LCDR1, 서열번호 104의 LCDR2 및 서열번호 116의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 93의 LCDR1, 서열번호 105의 LCDR2 및 서열번호 117의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 94의 LCDR1, 서열번호 106의 LCDR2 및 서열번호 118의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 95의 LCDR1, 서열번호 107의 LCDR2 및 서열번호 119의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 96의 LCDR1, 서열번호 108의 LCDR2 및 서열번호 120의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 97의 LCDR1, 서열번호 109의 LCDR2 및 서열번호 121의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 123의 LCDR1, 서열번호 129의 LCDR2 및 서열번호 135의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 124의 LCDR1, 서열번호 130의 LCDR2 및 서열번호 136의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 125의 LCDR1, 서열번호 131의 HCDR2 및 서열번호 137의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 126의 LCDR1, 서열번호 132의 LCDR2 및 서열번호 138의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 127의 LCDR1, 서열번호 133의 LCDR2 및 서열번호 139의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 141의 LCDR1, 서열번호 151의 LCDR2 및 서열번호 161의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 142의 LCDR1, 서열번호 152의 LCDR2 및 서열번호 162의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 143의 LCDR1, 서열번호 153의 LCDR2 및 서열번호 163의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 144의 LCDR1, 서열번호 154의 LCDR2 및 서열번호 164의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 145의 LCDR1, 서열번호 155의 LCDR2 및 서열번호 165의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 146의 LCDR1, 서열번호 156의 LCDR2 및 서열번호 166의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 147의 LCDR1, 서열번호 157의 LCDR2 및 서열번호 167의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 148의 LCDR1, 서열번호 158의 LCDR2 및 서열번호 168의 LCDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 149의 LCDR1, 서열번호 159의 LCDR2 및 서열번호 169의 LCDR3을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 VH는 (a) 서열번호 170 내지 174; (b) 서열번호 190 내지 191; (c) 서열번호 198 내지 212; 또는 (d) 서열번호 258 내지 260 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 VL은 (a) 서열번호 180 내지 184; (b) 서열번호 194 내지 195; (c) 서열번호 228 내지 242; 또는 (d) 서열번호 264 내지 266 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 170과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 180과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 171과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 181과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 172와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 182와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 173과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 183과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 174와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 184와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동

일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 194와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 195와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 228과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 229와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 230과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 201과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 231과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 232와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 233과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 234와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 235와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 236과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 237과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산

서열을 포함하고, VL은 서열번호 238과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 209와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 239와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 240과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 241과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 242와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 264와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 259와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 265와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 266과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다.

[0098] 본 명세서에 기재된 바와 같은 핵산 또는 아미노산 서열 "동일성"은 관심 핵산 또는 아미노산 서열을 참조 핵산 또는 아미노산 서열과 비교함으로써 결정될 수 있다. 두 개 이상의 서열 사이의 최적의 정렬을 얻고 동일성을 계산하기 위한 여러 가지 수학적 알고리즘이 알려져 있으며, 이는 다수의 이용 가능한 소프트웨어 프로그램에 통합되어 있다. 이러한 프로그램의 예로는 CLUSTAL-W, T-Coffee 및 ALIGN(핵산 및 아미노산 서열 정렬용), BLAST 프로그램(예를 들어, BLAST 2.1, BL2SEQ 및 이의 이후 버전) 및 FASTA 프로그램(예를 들어, FASTA3x, FAS™ 및 SSEARCH)(서열 정렬 및 서열 유사성 검색용)을 포함한다. 서열 정렬 알고리즘도, 예를 들어, 문헌 [Altschul et al., *J. Molecular Biol.*, *215*(3): 403-410 (1990), Beigert et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *106*(10): 3770-3775 (2009), Durbin et al., eds., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009), Soding, *Bioinformatics*, *21*(7): 951-960 (2005), Altschul et al., *Nucleic Acids Res.*, *25*(17): 3389-3402 (1997) 및 Gusfield, *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997)]에 개시되어 있다.

[0099] 본 개시내용에 기초하여 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 상기 언급된 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 단편의 하나 이상의 아미노산은 다른 아미노산으로 대체 또는 치환될 수 있다. 아미노산 "대체" 또는 "치환"은 폴리펩타이드 서열 내의 주어진 위치 또는 잔기에 있는 한 아미노산을 동일한 위치 또는 잔기에 있는 또 다른 아미노산으로 대체하는 것을 지칭한다. 아미노산은 대체로 "방향족" 또는 "지방족"으로 분류된다. 방향족 아미노산은 방향족 고리를 포함한다. "방향족" 아미노산의 예는 히스티딘(H 또는 His), 페닐알라닌(F 또는 Phe), 타이로신(Y 또는 Tyr) 및 트립토판(W 또는 Trp)을 포함한다. 비방향족 아미노산은 대체로 "지방족"으로 분류된다. "지방족" 아미노산의 예는 글리신(G 또는 Gly), 알라닌(A 또는 Ala), 발린(V 또는 Val), 류신(L 또는 Leu),

아이소류신(I 또는 Ile), 메티오닌(M 또는 Met), 세린(S 또는 Ser), 트레오닌(T 또는 Thr), 시스테인(C 또는 Cys), 프롤린(P 또는 Pro), 글루탐산(E 또는 Glu), 아스파르트산(A 또는 Asp), 아스파라긴(N 또는 Asn), 글루타민(Q 또는 Gln), 라이신(K 또는 Lys) 및 아르기닌(R 또는 Arg)을 포함한다. 지방족 아미노산은 4개의 하위 그룹으로 세분화될 수 있다. "대형 지방족 비극성 하위 그룹"은 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어진다. "지방족 약간 극성 하위 그룹"은 메티오닌, 세린, 트레오닌 및 시스테인으로 이루어진다. "지방족 극성/전하를 띠는 하위 그룹"은 글루탐산, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루타민, 라이신 및 아르기닌으로 이루어진다. "소형 잔기 하위 그룹"은 글리신 및 알라닌으로 이루어진다. 전하를 띠는/극성 아미노산의 기는 3개의 하위 그룹으로 세분화될 수 있다: 라이신 및 아르기닌으로 이루어지는 "양전하를 띠는 하위 그룹", 글루탐산 및 아스파르트산으로 이루어지는 "음전하를 띠는 하위 그룹" 및 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지는 "극성 하위 그룹". 방향족 아미노산은 2개의 하위 그룹으로 세분화될 수 있다: 히스티딘 및 트립토판으로 이루어지는 "질소 고리 하위 그룹" 및 페닐알라닌 및 타이로신으로 이루어지는 "페닐 하위 그룹".

[0100] 아미노산 대체 또는 치환은 보존적, 반보존적 또는 비보존적일 수 있다. 어구 "보존적 아미노산 치환" 또는 "보존적 돌연변이"는 하나의 아미노산이 공통적인 특성을 가진 또 다른 아미노산으로 대체되는 것을 지칭한다. 개별 아미노산 간의 공통적인 특성을 정의하는 기능적인 방식은 동족 유기체의 상응하는 단백질 간의 아미노산 변화의 정규화된 빈도를 분석하는 것이다(Schulz and Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag, New York (1979)). 이러한 분석에 따르면, 아미노산의 그룹은 그룹 내 아미노산이 서로 우선적으로 교환되는 곳으로 정의될 수 있으며, 이로 인해 전체 단백질 구조에 미치는 영향이 서로 가장 유사해진다. 보존적 아미노산 치환의 예는 위에 기재된 하위 그룹 내의 아미노산 내에서 아미노산을 치환하는 것, 예를 들어, 라이신을 아르기닌으로 치환하거나 양전하가 유지될 수 있도록 그 반대로, 글루탐산을 아스파르트산으로 치환하거나 음전하가 유지될 수 있도록 그 반대로, 세린을 트레오닌으로 치환하거나 유리 -OH가 유지될 수 있도록 그 반대로, 그리고 글루타민을 아스파라긴으로 치환하거나 유리 $-NH_2$가 유지될 수 있도록 그 반대로 치환하는 것을 포함한다. "반보존적 돌연변이"는 위에 나열된 동일한 그룹 내에 있는 아미노산의 아미노산 치환을 포함하지만 동일한 하위 그룹 내의 치환은 포함하지 않는다. 예를 들어, 아스파르트산을 아스파라긴으로 또는 아스파라긴을 라이신으로 치환하는 것은 동일한 그룹 내에 있지만 상이한 하위 그룹에 있는 아미노산을 포함한다. "비보존적 돌연변이"는 상이한 그룹 간의 아미노산 치환, 예를 들어, 라이신을 트립토판으로 또는 페닐알라닌을 세린으로 치환하는 것 등을 포함한다.

[0101] 또한, 하나 이상의 아미노산은 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 삽입(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열로의 삽입)될 수 있다. 임의의 수의 적합한 아미노산이 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 아미노산 서열에 삽입될 수 있다. 이와 관련하여, 적어도 하나의 아미노산(예를 들어, 2개 이상, 5개 이상 또는 10개 이상의 아미노산) 그러나 20개를 넘지 않는 아미노산(예를 들어, 18개 이하, 15개 이하 또는 12개 이하의 아미노산)이 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 아미노산 서열에 삽입될 수 있다. 예를 들어, 1 내지 10개의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산)이 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 아미노산 서열에 삽입될 수 있다. 이와 관련하여, 아미노산(들)은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 임의의 적합한 위치에 삽입될 수 있다. 바람직하게는, 아미노산(들)은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3)에 삽입된다.

[0102] 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 아미노산 서열은 본 명세서에 기재된 특정 아미노산 서열에 제한되지 않는다. 실제로, 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ANGPTL7에 대한 구조적 결합을 위해 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 경쟁하는 임의의 중쇄 폴리펩타이드 또는 경쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체 경쟁은, 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯 또는 면역조직화학 방법과 같은 일상적인 펩타이드 경쟁 검정을 사용하여 검정될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 4,828,981 및 8,568,992; 및 문헌[Braitbard et al., *Proteome Sci.*, *4*: 12 (2006)] 참조).

[0103] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 전체 항체 또는 전체 항체의 항원 결합 단편일 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 본 개시내용에 포함되는 항원 결합 항체 단편은 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, scFv, dsFv, dAb 및 단일쇄 결합 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체 단편 및 이의 치료적 유용성은, 예를 들어, 문헌[Nelson, A.L., MAbs. 2010 Jan-Feb; 2(1): 77-83; Joosten et al., Microbial Cell Factories volume 2, Article number: 1 (2003); 및 Bates A, Power CA., Antibodies (Basel). 2019;8(2):28; doi:10.3390/antib8020028]에 추가로 기술되어 있다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항원 결합 단편은 짧은 폴리펩타이드 링커를 통해 면역글로불린의 중쇄(VH)와 경쇄(VL)가 융합하여 생성된 조작된 항체인 단일쇄 가변 단편(scFv)이다. 단일쇄 가변 도메인(Fv) 단편(scFv)은 주로 모 단일클론 항체와 비교하여 개선된 약동학적 특

성과 저렴한 비용으로 대량 생산이 비교적 용이하기 때문에 다양한 임상 및 치료 용도로 해당 분야에서 사용된다(Monnier et al., Antibodies 2013, 2(2), 193-208; doi.org/10.3390/antib2020193; Safdari et al., Mol Med. 2016; 22: 258-270; 및 Lu, R., Hwang, Y., Liu, I. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci 27, 1 (2020). https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z).

[0104] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 다이어바디일 수 있다. 다이어바디는 2가 또는 이중특이성일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 트라이어바디 및 테트라바디도 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)]에 기술되어 있다. 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 단일 도메인 항체(나노바디로도 지칭됨)일 수 있다. 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전체 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전체 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 소정의 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(Domantis, Inc., 매사츠세츠주 월섬 소재; 예를 들어, 미국 특허 제6,248,516 B1호 참조). 항체 단편은 온전한 항체의 단백질분해성 소화뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 바와 같이 재조합 숙주 세포(예를 들어, 대장균 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기법에 의해 만들어질 수 있다.

[0105] 다른 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 전체 항체이다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 전체 항체는 중쇄(H) 폴리펩타이드의 2개의 동일한 카피와 경쇄(L) 폴리펩타이드의 2개의 동일한 카피를 포함한다. 각 중쇄는 하나의 N 말단 가변(V_H) 영역과 3개의 C 말단 불변(C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}) 영역을 포함하고, 각 경쇄는 하나의 N 말단 가변(V_L) 영역과 하나의 C 말단 불변(C_L) 영역을 포함한다. 중쇄 C 말단 불변 영역은 항체 클래스를 결정하고 체액 및 세포 효과기 기능을 담당하는 단편 결정화(Fc) 도메인을 포함한다. 항체는 5개의 주요 클래스(또는 "아이소타입")인 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE로 나뉘며, 이들은 면역계에서의 기능이 다르다. IgG는 인간의 총 혈청 항체의 60%를 차지하는 혈액에서 가장 풍부한 면역글로불린이다. IgG 항체는 혈청 내 존재비의 순서대로 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 하위 분류될 수 있다(IgG1이 가장 풍부하다)(Vidarsson et al., Frontiers in Immunology. 5: 520 (2014)). 본 명세서에 기재된 전체 항-ANGPTL7 단일클론 항체는 임의의 적합한 클래스 및/또는 하위 클래스일 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일클론 항체는 클래스 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)이다. 예를 들어, 단일클론 항체는 IgG1 항체일 수 있다.

[0106] 위에 논의된 바와 같이, Fc 도메인은 표적 세포의 수용체에 대한 결합 및 보체 고정(항원을 제거하는 효과기 기능을 촉발함)과 같은 항체의 여러 가지 효과기 기능을 매개한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 변경하도록 변형되거나 조작될 수 있다. 예를 들어, Fc 도메인은 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 및 항체 의존성 세포 식세포작용(ADCP)을 개선시키고 혈청 반감기를 제어하도록 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체의 Fc 도메인은 Fcɣ 수용체(FcɣR) 및 신생아 Fc 수용체(FcRn)와 같은 Fc 수용체에 대한 친화도를 조절하도록 조작될 수 있다. 실제로, 항체와 FcɣR 간의 상호작용의 최적화는 다양한 질환의 치료를 위한 치료용 항체의 활성을 향상시키는 유망한 접근법으로 부상하였다(Mimoto et al., Curr. Pharm. Biotechnol. 17, 1298-1314 (2016); Lazar et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4005-4010 (2006); Richards et al., Mol. Cancer Ther. 7, 2517-2527 (2008); Nordstrom et al., Breast Cancer Res. 13, R123 (2011); 및 Kang, T.H., Jung, S.T., Exp Mol Med 51, 1-9 (2019)). Fc 도메인은 또한, 예를 들어, 더 높은 FcRn 결합을 위해 IgG Fc를 조작함으로써 혈청 반감기를 개선시키도록 변형될 수 있다(Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28, 157-159 (2010); 및 Dall'Acqua et al., J. Immunol. 169, 5171-5180 (2002)). 다른 실시형태에서, Fc 도메인은 치료 효능을 개선시키기 위해 1가 또는 항체 이중특이성을 생성하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 동종이량체를 형성하지 않고, FcɣRI에 대해서는 높은 친화성을 나타내지만 FcɣRIIIa에 대한 결합은 검출되지 않는 가용성 단량체인 mFc로 유지되는 Fc 도메인이 생성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 항원 결합에 대한 이중특이성 특성을 얻어 동종이량체 형성을 회피하기 위해 이종이량체 Fc 도메인이 생성될 수 있다. 조작된 Fc 도메인은 점 돌연변이를 유도하거나 Fc 도메인의 글리코실화를 변형시킴으로써 생성될 수 있다(Saunders, K.O., Front Immunol. 2019;10:1296; Kelley, R.F., Meng, Y.G., Liu et al., J Biol Chem. 2014;289:3571-90; Monnet et al., MAbs. 2014;6:422-36; Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114:3485-90; 및 Lin et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:10611-6; 상기 Kang and Jung).

[0107] **다중특이성 항-ANGPTL7 항체**

[0108] 위에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 단일클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체 및/또는 키메라 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv 및 $(Fab')_2$ 단편으로 이루어

진 군으로부터 선택되는 단편이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 단일특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 이중특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 동일하거나 상이한 항원의 상이한 에피토프를 인식하는 2가 항체, 3가 항체 또는 4가 항체를 형성하는 2개 이상의 단일 도메인 항체를 포함한다.

[0109] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-ANGPTL7 항체는 키메라 항체이다. 소정의 키메라 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81:6851-6855 (1984)]에 기술되어 있다. 한 예에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 원숭이와 같은 비인간 영장류로부터 유래되는 가변 도메인)과 인간 불변 도메인을 포함한다. 추가 예에서, 키메라 항체는 모 항체로부터 클래스 또는 하위 클래스가 변경된 "클래스 전환된(class switched)" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0110] 소정의 실시형태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비인간 항체는 인간에 대한 면역원성을 줄이는 동시에 모 비인간 항체의 특이성과 친화성을 유지하기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들어, CDR(또는 이의 일부)은 비인간 항체로부터 유래되고 FR(또는 이의 일부)은 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 또한 선택적으로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체의 일부 FR 잔기는, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 회복시키거나 개선시키기 위해 비인간 항체(예를 들어, HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0111] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)]에서 검토되었으며, 예를 들어, 문헌[Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 제5,821,337호, 제7,527,791호, 제6,982,321호 및 제7,087,409호; 문헌[Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005)](특이성 결정 영역(SDR) 이식을 기술하고 있음); 문헌[Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991)]("재표면화"를 기술하고 있음); 문헌[Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005)]("FR 셔플링"을 기술하고 있음); 및 문헌[Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer,* 83:252-260 (2000)](FR 셔플링에 대한 "가이드 선택" 접근법을 기술하고 있음)에 추가로 기술되어 있다.

[0112] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 2가, 3가 또는 4가 형식으로 만들어질 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 이형(heteromeric) 중쇄를 갖는 2가의 이중특이성 항체(예를 들어, 트리오맙(Triomab), 놉 인투 홀(knobs-into-hole; KIH), 듀오바디(Duobody) 등)일 수 있다. 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단에 융합된 다른 결합 도메인을 갖는 IgG(예를 들어, 이중 가변 도메인[DVD], IgG-scFv 융합체, 맙티린(Mabtyrin)(중쇄의 C 말단에 융합된 비항체 결합 스캐폴드 "센티린"을 갖는 IgG)로 구성된 4가의 다중특이성 항체일 수 있다. 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 구조 내에 추가적인 항원 결합 부위가 추가된 IgG로 구성될 수 있다(예를 들어, 2-in-1 항체, F-Star의 MAT "모듈형 항체 기술" 플랫폼). 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 2 내지 3개의 표적을 처리하는 2가, 3가 또는 4가 형식으로 만들어질 수 있는 짧은 펩타이드 링커에 의해 연결된 조작된 항체 단편일 수 있다(예를 들어, 이중특이성 T-세포 관여항체(BiTE), 나노바디 플랫폼, 이중 친화성 재표적화(DART) 항체, "탠덤 항체" 구조(TandAb)). 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 화학적으로 커플링된 IgG로 구성될 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 적어도 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이성 항체와 같은 다중특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이중특이성 항체의 하나의 암(arm)(예를 들어, 항원 결합 부분)을 형성하는 데 사용될 수 있는 반면, 이중특이성 항체의 다른 암은 다른 항원에 특이적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 항원은 인터류킨-1 베타(IL-1β), 인터류킨-6(IL-6); 인터류킨-6 수용체(IL-6R); 인터류킨-13(IL-13); IL-13 수용체(IL-13R); PDGF(예를 들어, PDGF-BB); 안지오포이에틴; 안지오포이에틴 2(Ang2); Tie2; S1P; 인테그린 αvβ3, αvβ5 및 α5β1; 베타셀룰린; 아펠린/APJ; 에리트로포이에틴; 보체 인자 D; TNFα; HtrA1; VEGF 수용체(예를 들어, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, 막 결합 VEGF 수용체(mbVEGFR) 또는 가용성 VEGF 수용체(sVEGFR)); ST-2 수용체; 및 보체 경로 구성요소인 C2, 인자 B, 인자 H, CFHR3, C3b, C5, C5a 및 C3a와 같은 연령 관련 황반변성(AMD) 위험과 유전적으로 연관된 단백질; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; 인터류킨-8(IL-8); CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC; COL10A1; 및 TNFRSF10A를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 이중특이성 항체는 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 항-VEGF

항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 이러한 이중특이성 항체는 다양한 메커니즘을 표적화하는 데 사용될 수 있으므로 추가적인 치료적 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 항-ANGPTL7 암은 본 개시내용의 임의의 항-ANGPTL7 항체일 수 있고, 항-VEGF 암은 항-VEGF, 항-VEGFR1 및 항-VEGFR2 암을 포함하여 항-VEGF 항체(예를 들어, 베바시주맙, 세바시주맙 및 라니비주맙), 항-VEGFR2 항체 및 관련 분자(예를 들어, 라무시루맙, 타니비루맙, 아플리베르셉트), 항-VEGFR1 항체 및 관련 분자(예를 들어, 이크루쿠맙, 아플리베르셉트(VEGF Trap-Eye; EYLEA®) 및 ziv-아플리베르셉트(VEGF Trap; ZALTRAP®)), VEGF 이중특이성 항체(예를 들어, MP-0250, 바누시주맙(VEGF-ANG2))의 항-VEGF 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 VEGF 길항제일 수 있다.

[0115] **항-ANGPTL7 항체의 기능적 특성**

[0116] 위의 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 다양한 기능적 특성을 포함하는 항-ANGPTL7 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 항원 결정기(에피토프)와의 상호작용을 통해 ANGPTL7(서열번호 370) 또는 이의 변이체 또는 동형 단백질의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 인간 ANGPTL7 피브리노겐 도메인으로부터의 항원/에피토프(예를 들어, ATX-P-60; 서열번호 373), 전장 인간 ANGPTL7 단량체 변이체 L59P_L84P로부터의 항원/에피토프(ATX-P-62; 서열번호 371), 전장 인간 ANGPTL7 단량체 변이체 L59 GGPGG로부터의 항원/에피토프(ATX-P-63; 서열번호 372), 인간 야생형 ANGPTL7 다량체로부터의 항원/에피토프(PExt-1; 서열번호 374)에 결합한다.

[0117] 일부 실시형태에서, ANGPTL7 폴리펩타이드에 대한 항-ANGPTL7 항체의 결합은 안압을 감소시키고/시키거나 유출률을 증가시킨다(예를 들어, 실시예 9 및 도 7 참조). 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 100nM 이하의 K_D로 인간 ANGPTL7의 에피토프에 결합한다(예를 들어, 실시예 10 참조). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 ANGPTL7(또는 이의 단편)에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 대조군은 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 및 ANGPTL7 단백질/폴리펩타이드와 아이소타입 대조군 항체의 처리로 이루어진 군으로부터 선택된다(예를 들어, 도 7 참조). 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 240과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 230과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 264와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 237과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 234와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하

는 VH 및 서열번호 235와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 236과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 238과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 195와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 233과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 242와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 228과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 194와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 232와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 241과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 229와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 ANGPTL7(또는 이의 단편)에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 대조군은 임의의 비히클 처리, 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 및/또는 ANGPTL7 단백질/폴리펩타이드와 아이소타입 대조군 항체의 처리이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 210과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도

94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 240과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 200과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 230과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 258과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 264와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0119] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 ANGPTL7(또는 이의 단편)에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 대조군은 임의의 덱사메타손 처리, ANGPTL7 단백질 처리 및/또는 ANGPTL7 단백질/폴리펩타이드와 아이소타입 대조군 항체의 처리이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 207과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 237과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 204와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 234와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 260과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 205와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 235와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 206과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 236과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 208과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 238과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 191과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 195와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 203과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 233과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 212와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%,

적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 242와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 198과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 228과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 190과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 194와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체는 ANGPTL7(또는 이의 단편)에 결합하여 대조군에 비해 유출률을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 대조군은 임의의 덱사메타손 처리 및/또는 ANGPTL7 단백질 처리이다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 202와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 232와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 211과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 241과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 서열번호 199와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 229와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0121] **폴리펩타이드 및 발현 벡터**

[0122] 본 개시내용의 실시형태는 또한 본 개시내용의 임의의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 80% 동일한(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 80% 동일한(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 85% 동일한(예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 85% 동일한(예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일

부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 95% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 175 내지 179; (b) 서열번호 192 내지 193; (c) 서열번호 213 내지 227; 또는 (d) 서열번호 261 내지 263. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 다음 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 95% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 서열을 포함한다: (a) 서열번호 185 내지 189; (b) 서열번호 196 내지 197; (c) 서열번호 243 내지 257; 또는 (d) 서열번호 267 내지 269.

[0123] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 175와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 185와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (b) 서열번호 176과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 186과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (c) 서열번호 177과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 187과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (d) 서열번호 178과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 188과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (e) 서열번호 179와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 189와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 213과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 243과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (b) 서열번호 214와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 244와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (c) 서열번호 215와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 245와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (d) 서열번호 216과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 246과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (e) 서열번호 217과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 247과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (f) 서열번호 218과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 248과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (g) 서열번호 219와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 249와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (h) 서열번호 220과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 250과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (i) 서열번호 221과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 251과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도

90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; 또는 (j) 서열번호 222와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 252와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (k) 서열번호 223과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 253과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (l) 서열번호 224와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 254와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; 또는 (m) 서열번호 225와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 255와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (n) 서열번호 226과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 256과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; 또는 (o) 서열번호 227과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 257과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열을 포함한다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 (a) 서열번호 261과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 267과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (b) 서열번호 262와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 268과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열; (c) 서열번호 263과 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열 및 서열번호 269와 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한) 핵산 서열을 포함한다.

[0126] 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 임의의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 대상체에게 항체를 전달하기 위한 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 제조하는 데 적합하다. 소정의 실시형태에서, 핵산 서열은 벡터의 형태이다. 벡터는, 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스) 또는 파지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 4th edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012), 및 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)] 참조).

[0127] 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 이외에, 벡터는 바람직하게는 숙주 세포에서 항체 암호화 핵산 서열의 발현을 제공하는 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결인자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등과 같은 발현 제어 서열을 포함한다. 예시적인 발현 제어 서열은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기술되어 있다.

[0128] 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터는 임의의 적합한 원핵 세포 또는 진핵 세포를 비롯한 이에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 발현할 수 있는 숙주 세포에 도입될 수 있다. 적합한 원핵세포 세포의 예는 바실러스(*Bacillus*)(예컨대, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 및 바실러스 브레비스(*Bacillus brevis*)), 에스케리키아(*Escherichia*)(예컨대, 대장균(*E. coli*)), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 스트렙토마이세스(*Streptomyces*), 살모넬라(*Salmonella*) 및 어위니아(*Erwinia*) 속으로부터의 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 유용한 원핵세포 세포는 다양한 대장균 균주(예를 들어, K12, HB101(ATCC 번호 33694), DH5α, DH10, MC1061(ATCC 번호 53338) 및 CC102)를 포함한다. 적합한 진핵 세포는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 효모 세포, 곤충 세포 및 포유동물 세포를 포함한다. 적합한 효모 세포

의 예는 한세눌라(*Hansenula*), 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*), 피키아(*Pichia*), 리노스포리듐(*Rhinosporidium*), 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 및 쉬조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*) 속으로부터의 세포를 포함한다. 적합한 곤충 세포는 Sf-9 및 HIS 세포(Invitrogen, 캘리포니아주 칼즈배드 소재)를 포함하며, 예를 들어, 문헌[Kitts et al., *Biotechniques*, *14*: 810-817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol.*, *4*: 564-572 (1993); 및 Lucklow et al., *J. Virol.*, *67*: 4566-4579 (1993)]에 기술되어 있다. 적합한 포유동물 세포의 예는 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)(ATCC 번호 CCL61), CHO DHFR-세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *97*: 4216-4220 (1980)), 인간 배아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC 번호 CRL1573) 및 3T3 세포(ATCC 번호 CCL92)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 포유동물 세포주는 원숭이 COS-1(ATCC 번호 CRL1650) 및 COS-7 세포주(ATCC 번호 CRL1651)뿐만 아니라 CV-1 세포주(ATCC 번호 CCL70)이다. 추가의 예시적인 포유동물 숙주 세포는 형질전환된 세포주를 포함한 영장류 세포주 및 설치류 세포주를 포함한다. 정상 이배체 세포, 일차 조직의 시험관내 배양으로부터 유래된 세포 균주뿐만 아니라 일차 이식편도 적합하다. 다른 적합한 포유동물 세포주는 마우스 신경아세포종 N2A 세포, HeLa, 마우스 L-929 세포 및 BHK 또는 HaK 햄스터 세포주를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들은 모두 ATCC로부터 입수 가능하다. 적합한 포유동물 숙주 세포를 선택하는 방법 및 이러한 세포의 형질전환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 정제 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Ausubel et al., eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J. (2002)] 참조). 바람직하게는, 포유동물 세포는 인간 세포이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 벡터는 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체에 검출 모이어티를 부착시키기 위한 수단을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 벡터는 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체에 정제 모이어티를 부착시키기 위한 수단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체에 커플링될 수 있는 예시적인 검출 및/또는 정제 모이어티/태그는 헤마글루티닌(HA), c-Myc, V5, DYKDDDDK, His 태그(예를 들어, 6x-HIS), 글루타티온 S-트랜스퍼레이스(GST), 말토스 결합 단백질(MBP), 형광단(예를 들어, 녹색 형광 단백질(GFP), 적색 형광 단백질(RFP), mCherry, 발색단 및/또는 발광 펩타이드(예를 들어, 루시퍼레이스)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0130] 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 유전자 요법에 사용하기에 적합하다(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 대상체에게 전달하기 위한 발현 벡터). 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 발현 벡터는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이거나 AAV 백본을 포함한다. 예를 들어, AAV 벡터는 치료 목적을 포함하여 인간 대상체에게 유전자 전달하기 위해 설계, 생산 및 사용되었다. 전형적으로, 유전자 전달에 사용하기 위한 AAV 벡터는 기능적 Rep 및 Cap 코딩 바이러스 서열이 없는 복제 결함 AAV 게놈을 포함한다. 이러한 복제 결함 AAV 벡터는 더 바람직하게는 Rep 및 Cap 코딩 서열의 대부분 또는 전부가 없으며, 본질적으로 1개 또는 2개의 AAV ITR 서열과 패키징 서열을 유지한다. 결함이 있는 게놈은 바이러스 입자에 패키징되어, "AAV 벡터"라고도 하는 결함이 있는 재조합된 AAV 바이러스를 형성한다. 이러한 AAV 벡터를 생산하는 방법은 패키징 세포, 보조 바이러스 또는 플라스미드 및/또는 바큘로바이러스 시스템을 사용하는 것을 포함하여 문헌에 개시되어 있다(Samulski et al., (1989) J. Virology 63, 3822; Xiao et al., (1998) J. Virology 72, 2224; Inoue et al., (1998) J. Virol. 72, 7024; WO98/22607; WO2005/072364). 유사형 AAV 벡터를 생산하는 방법(예를 들어, WO00/28004)뿐만 아니라 생체내 투여 시 면역원성을 줄이기 위해 AAV 벡터를 다양하게 변형시키거나 제형화하는 방법도 보고되어 있다(예를 들어, WO01/23001; WO00/73316; WO04/112727; WO05/005610; WO99/06562 참조). AAV 벡터는 다양한 혈청형의 AAV로부터 제조되거나 유래될 수 있으며, 이는 서로 또는 다른 유형의 바이러스와 혼합하여 키메라(예를 들어, 유사형) AAV 바이러스를 생산할 수도 있다. tAAV의 예는 인간 AAV4 벡터, 인간 AAV7 벡터, 인간 AAV9 벡터, 인간 AAV10 벡터 또는 소 AAV 벡터이다. AAV 벡터는 단일 AAV 혈청형으로부터 유래될 수 있거나, 적어도 2개의 별개의 AAV 혈청형으로부터 유래되는 서열 또는 성분을 포함할 수 있는(유사형 AAV 벡터), 예를 들어, 하나의 AAV 혈청형(예를 들어, AAV9)으로부터 유래된 AAV 게놈과 적어도 부분적으로 별개의 AAV 혈청형으로부터 유래된 캡시드를 포함하는 AAV 벡터이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 AAV 벡터는 아데노 관련 바이러스로부터 유래될 수 있는 적어도 하나의 구성요소를 포함하는 벡터이다. 바람직하게는, 해당 구성요소는 벡터가 표적 세포를 감염시키거나 형질도입시키고 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 발현(예를 들어, 안구 전달/발현)하는 생물학적 메커니즘에 관여한다.

[0131] 다른 실시형태에서, 발현 벡터는 렌티바이러스 벡터(LV)이거나 LV 백본을 포함한다. 렌티바이러스는 더 큰 레트로바이러스 그룹의 일부이다. 렌티바이러스의 자세한 목록은 문헌[Coffin et al (1997) "Retroviruses" Cold Spring Harbour Laboratory Press Eds: JM Coffin, SM Hughes, HE Varmus pp 758-763]에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 렌티바이러스는 영장류 및 비영장류 그룹으로 나뉠 수 있다. 영장류 렌티바이러스의 예는 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 자가면역 결핍 증후군(AIDS)을 유발하는 바이러스 및 원숭이 면역결핍 바이러스(SIV)를

포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비영장류 렌티바이러스 그룹은 프로토타입 "슬로우 바이러스" 비스나/마에디 바이러스(VMV)뿐만 아니라 관련 염소 관절염-뇌염 바이러스(CAEV), 말 전염성 빈혈 바이러스(EIAV), 고양이 면역결핍 바이러스(FIV), 마에디 비스나 바이러스(MVV) 및 소 면역결핍 바이러스(BIV)를 포함한다. 일 실시형태에서, 렌티바이러스 벡터는 HIV-1, HIV-2, SIV, FIV, BIV, EIAV, CAEV 또는 비스나 렌티바이러스로부터 유래된다. 렌티바이러스 패밀리는 렌티바이러스가 분열 및 비분열 세포를 모두 감염시킬 수 있는 능력이 있다는 점에서 레트로바이러스와 다르다(Lewis et al (1992) EM BO J 11 (8): 3053-3058 및 Lewis and Emerman (1994) J Virol 68 (1):510-516). 대조적으로, MLV와 같은 다른 레트로바이러스는, 예를 들어, 근육, 뇌, 폐 및 간 조직을 구성하는 세포와 같이 분열하지 않거나 분열이 느린 세포를 감염시킬 수 없다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 렌티바이러스 벡터는 렌티바이러스로부터 유래될 수 있는 적어도 하나의 구성요소를 포함하는 벡터이다. 바람직하게는, 해당 구성요소는 벡터가 표적 세포를 감염시키거나 형질도입시키고 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 발현(예를 들어, 안구 전달/발현)하는 생물학적 메커니즘에 관여한다.

[0132] 안구 유전자 요법을 위한 추가적인 조성물 및 방법은, 예를 들어, 문헌[Bordet, T., and Behar-Cohen, F., "Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives," Drug Discovery Today, Volume 24, Issue 8, August 2019, Pages 1685-1693]에서 찾을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 대상체에게 전달(예를 들어, 안구 전달)하는 데 사용될 수 있는 유전자 요법 플랫폼, 방법 및 조성물은 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 US20220025396, US20220011308, US20210371877, US20210363192, US20190078099, US20190038724 및 US10494646B2에 개시되어 있는 플랫폼, 방법 및 조성물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 대상체에게 전달(예를 들어, 안구 전달)하는 데 사용될 수 있는 유전자 요법 플랫폼, 방법 및 조성물은 보체 캐스케이드의 최종 단계에서 형성되는 막 공격 복합체를 단백질 생성물인 가용성 CD59를 통해 차단하는 HMR59(Hemera Biosciences)를 기반으로 하는 플랫폼, 방법 및 조성물을 포함한다. HMR59는 단일 안구내 주사로 투여되도록 설계되었다.

[0133] 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 또한 유효량의 본 명세서에 기재된 발현 벡터(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터)를 포함하는 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함하는, 안구 유전자 요법을 필요로 하는 대상체에게 이를 투여하는 방법을 제공한다. 아래에 추가로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 또한 녹내장 및 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 발현 벡터(예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물을 투여하면 녹내장 또는 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환의 적어도 하나의 증상을 치료한다.

[0134] **조성물 및 치료 방법**

[0135] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 안질환(예를 들어, 녹내장)을 치료하기 위해 치료학적 유효량으로 약제학적 조성물의 일부로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 눈 투여에 적합하다. 일부 실시형태에서, 눈 투여는 유리체액으로의 주사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 눈 투여는 결막 삽입물, 콘택트 렌즈, 겔, 나노입자, 점막부착성 중합체, 연고, 용액, 현탁액, 점안액 및/또는 이식물(예를 들어, Susvimo™)을 사용하여 항체를 전달하는 것을 포함한다. 최근의 눈 투여 방법 및 제형은, 예를 들어, 문헌[Souto, E.B., et al. "Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents," Pharmaceutics, 2019 Sep; 11(9): 460]에서 찾을 수 있다.

[0136] 이들 실시형태에 따르면, 방법은 치료학적 유효량의 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 눈으로 투여되고, 녹내장 또는 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환의 적어도 하나의 증상을 치료한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 눈의 통증, 안압, 두통, 조명 주변의 무지개색 후광, 약시, 흐릿한 시야, 좁아진 시야, 주변 시야 장애, 맹점, 메스꺼움, 구토 및 충혈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물을 투여하면 안압이 감소하거나 약화되고/되거나 대상체의 눈에서의 유출률이 증가하거나 향상된다.

[0137] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 0.0001 mg/용량 내지 약 100 mg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.001 mg/용량 내지 약 100 mg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.01 mg/용량 내지 약 100 mg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.1 mg/용량 내지 약 100 mg/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 1.0 mg/용량 내

지 약 100 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 10 ㎎/용량 내지 약 100 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 10 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 1.0 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 0.1 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 0.001 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.01 ㎎/용량 내지 약 10 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.001 ㎎/용량 내지 약 1.0 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.1 ㎎/용량 내지 약 10 ㎎/용량 범위의 용량으로 투여된다.

[0138] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.001 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.01 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 1.0 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 10 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 1.0 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 0.1 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 0.01 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.0001 ㎎/㎖ 내지 약 0.001 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.01 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.001 ㎎/㎖ 내지 약 1.0 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체는 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖ 범위의 용량으로 투여된다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 효과는 치료적이며, 즉, 효과는 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해한 증상을 부분적으로 또는 완전히 치료하는 것이다. 이를 위해, 본 개시내용의 방법은 "치료학적 유효량"의 항-ANGPTL7 항체 또는 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. "치료학적 유효량"은 목적하는 치료적 결과를 달성하는 데 필요한 투여 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료학적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 요인 및 단일클론 항체가 개체에서 목적하는 반응을 이끌어낼 수 있는 능력에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효량은 대상체에서 녹내장 또는 시신경과 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환의 적어도 하나의 증상을 치료하는 양이다. 일부 실시형태에서, 약리학적 및/또는 생리학적 효과는 예방적일 수 있으며, 즉, 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 것이다. 이와 관련하여, 본 개시내용의 방법은 "예방학적 유효량"의 항-ANGPTL7 항체 또는 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. "예방학적 유효량"은 목적하는 예방적 결과(예를 들어, 녹내장 또는 녹내장과 관련된 적어도 하나의 증상의 예방)를 달성하는 데 필요한 투여 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.

[0140] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효량의 전형적인 용량은 치료할 각 눈에 대해, 예를 들어, 약 0.0001 ㎎/용량 내지 약 100 ㎎/용량의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효량은 약 0.001 ㎎/용량 내지 약 100 ㎎/용량, 약 0.01 ㎎/용량 내지 약 100 ㎎/용량, 약 0.05 ㎎/용량 내지 약 50 ㎎/용량, 약 0.1 ㎎/용량 내지 약 10 ㎎/용량, 약 0.5 ㎎/용량 내지 약 5 ㎎/용량 및 약 1 ㎎/용량 내지 약 10 ㎎/용량의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효 농도는 용액 밀리리터당, 예를 들어, 약 0.0001㎎ 내지 약 100㎎ 항체의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효 농도는 약 0.001 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖, 약 0.01 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖, 약 1.0 ㎎/㎖ 내지 약 100 ㎎/㎖, 약 0.001 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖, 약 0.01 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 50 ㎎/㎖, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 25 ㎎/㎖, 약 0.1 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖ 및 약 1.0 ㎎/㎖ 내지 약 10 ㎎/㎖의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체의 치료학적 유효 용량은 정확히 또는 대략, 0.1㎎, 0.2㎎, 0.25㎎, 0.3㎎, 0.35㎎, 0.4㎎, 0.45㎎, 0.5㎎, 0.55㎎, 0.6㎎, 0.65㎎, 0.7㎎, 0.75㎎, 0.8㎎, 0.85㎎, 0.9㎎, 0.95㎎, 1.0㎎, 2.0㎎, 3.0㎎, 4.0㎎, 5.0㎎, 10.0㎎, 15.0㎎, 20.0㎎ 또는 25.0㎎일 수 있거나, 전술한 값 중 임의의 2개로 한정된 범위 내에 속할 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 지속 방출 제형(예를 들어, 안

구 이식물)은 정확히 또는 대략 0.1mg, 0.2mg, 0.25mg, 0.3mg, 0.35mg, 0.4mg, 0.45mg, 0.5mg, 0.55mg, 0.6mg, 0.65mg, 0.7mg, 0.75mg, 0.8mg, 0.85mg, 0.9mg, 0.95mg, 1.0mg, 2.0mg, 3.0mg, 4.0mg, 5.0mg, 10.0mg, 15.0mg, 20.0mg 또는 25.0mg 또는 전술한 값 중 임의의 2개로 한정된 범위 내에 속하는 양의 항-ANGPTL7 항체일 수 있다.

[0141] 치료적 또는 예방적 효능은 치료받는 환자를 주기적으로 평가함으로써 모니터링될 수 있다. 병태에 따라 며칠 이상에 걸쳐 반복적으로 투여하는 경우, 치료는 질환 증상이 원하는 대로 억제될 때까지 반복된다. 그러나, 다른 투여 양생법도 유용할 수 있으며, 이는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 목적하는 투여량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다. 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 안구, 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측, 설하 또는 좌약 투여를 포함한 표준 투여 기법을 사용하여 포유동물에게 투여될 수 있다. 조성물은 바람직하게는 눈 투여에 적합하다.

[0142] 본 명세서에 기재된 조성물 및 치료 방법에 따르면, 본 개시내용의 실시형태는 항-ANGPTL7 항체가 대상체에게 덜 자주 투여될 수 있도록 향상된 반감기(예를 들어, 눈 투여 후)를 갖는 항-ANGPTL7 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 반감기 연장 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반감기 연장 모이어티는 당업계에 공지된 임의의 수단(예를 들어, 융합 단백질의 생성)에 의해 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체에 커플링될 수 있는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체에 커플링될 수 있는 폴리펩타이드는 적어도 20개의 아미노산 길이이고, G, A, S, T, E 및 P 잔기의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반감기 연장 폴리펩타이드는 항체의 C-말단 또는 N-말단에 부착된다. 일부 실시형태에서, 이는 US8933197, US7846445, US7855279, US8492530, US9938331, US8673860, US9371369, US9926351, US10961287, US10172953 및 US10953073에 추가로 기술되어 있는 바와 같이 "XTEN화(XTENylation)"으로 지칭된다.

[0143] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한) 조성물이며, 이는 담체, 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한) 담체 및 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 임의의 적합한 담체가 본 개시내용의 맥락 내에서 사용될 수 있으며, 이러한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 조성물은, 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소듐 벤조에이트 및 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제를 포함할 수 있다. 두 가지 이상의 방부제의 혼합물이 선택적으로 사용될 수 있다. 또한, 완충제가 조성물에 포함될 수 있다. 적합한 완충제는, 예를 들어, 시트르산, 소듐 시트레이트, 인산, 포타슘 포스페이트 및 기타 다양한 산 및 염을 포함한다. 두 가지 이상의 완충제의 혼합물이 선택적으로 사용될 수 있다. 약제학적 용도를 위한 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)]에 기술되어 있다.

[0144] 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여되면, 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 생물학적 활성은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성은 항-ANGPTL7 항체의 안정성을 결정함으로써 평가될 수 있다. 항-ANGPTL7 항체의 생물학적 활성은 또한 ANGPTL7 펩타이드에 대한 결합 친화도를 결정하고/하거나 교차 반응할 수 있는 펩타이드에 대한 결합 친화도를 평가함으로써 평가될 수 있다. 용어 "친화도"는 두 가지 작용제의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 지칭하며 해리 상수(K_D)로 표현된다. 에피토프에 대한 항체의 친화도와 같은 리간드에 대한 작용제의 결합 친화도는, 예를 들어, 약 1펨토몰(femtomolar; fM) 내지 약 1밀리몰(millimolar; mM)(예를 들어, 약 1피코몰(picomolar; pM) 내지 약 1나노몰(nanomolar; nM) 또는 약 1nM 내지 약 1마이크로몰(micromolar; μM))일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체의 친화도는 약 1nm 내지 약 20nm, 바람직하게는 약 5nm 내지 약 10nm일 수 있다. 관심 항원 또는 에피토프에 대한 항체 친화도는 임의의 당업계에서 인정된 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 형광 활성화 세포 분류(FACS), 분리 가능 비드(예를 들어, 자성 비드), 항원 패닝 및/또는 ELISA(예를 들어, 문헌[Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, New York, N.Y., 2001] 참조)를 포함한다.

[0145] 일부 실시형태에서, 항-ANGPTL7 항체 또는 항-ANGPTL7 항체를 포함하는 조성물은 단독으로 또는 다른 약물/치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-ANGPTL7 항체는 본 명세서에 개시된 바와 같은 녹내장 또는 다른 안구 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환의 치료 또는 예방을 위한 다른 작용제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 또는 중합체 제형은 요법에서 단독으로 또는 다른 작용제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-ANGPTL7 항체는 적어도

하나의 추가적인 치료제와 공동 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 또 다른 항체, 화학치료제, 세포독성제, 항신생혈관제, 면역억제제, 프로드러그, 사이토카인, 사이토카인 길항제, 세포독성 방사선요법, 코르티코스테로이드, 항구토제, 암 백신, 진통제, 성장 저해제 또는 이들의 조합이다.

[0146] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 기타 안질환을 치료/예방하는 약물/치료제와 함께 투여된다. 임의의 적합한 녹내장 치료제가 안구 장애(예를 들어, 예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)를 치료하기 위해 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형과 병용하여 추가적인 치료제로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 프로스타글란딘(예를 들어, Xalatan(라타노프로스트), Travatan Z(트라보프로스트), Zioptan(타플루프로스트) 및 Lumigan(비마토프로스트)), 로 카이네이스 저해제(예를 들어, Rhopressa(네타르수딜)), 일산화질소(예를 들어, Vyzulta(라타노프로스틴 부노드) 및 동공 축소제 또는 콜린제(예를 들어, Isopto Carpine(필로카르핀))을 포함하지만 이에 제한되지 않는 눈으로부터 체액의 배출을 촉진시킴으로써 안압을 낮추는 작용제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체는 알파-아드레날린성 효능제(예를 들어, Iopidine(아프라클로니딘) 및 알파간 P 또는 Qoliana(브리모니딘)), 베타 차단제(예를 들어, Betoptic(베탁솔롤) 및 Betimol, Istalol 또는 Timoptic(티몰롤)) 및 탄산탈수효소 저해제(예를 들어, Trusopt(도르졸라미드) 및 Azopt(브린졸라미드))를 포함하지만 이에 제한되지 않는 눈에서 생성되는 체액의 양을 줄임으로써 안압을 낮추는 작용제와 함께 투여될 수 있다. 추가적으로, 이러한 치료제 중 하나 이상이 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체와 함께 레이저 치료(예를 들어, 섬유주성형) 및 수술(예를 들어, 녹내장 이식 수술 및 최소 침습 녹내장 수술(MIGS))과 같은 다른 치료와 병용하여 투여될 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체, 항체 접합체, 융합 단백질 또는 중합체 제형은 추가적인 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체, 항체 접합체, 융합 단백질 또는 중합체 제형은 추가적인 치료제 전 또는 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제(들)는 VEGF, IL-1β; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; 안지오포이에틴; Ang2; Tie2; S1P; 인테그린 αvβ3, αvβ5 및 α5β1; 베타셀룰린; 아펠린/APJ; 에리트로포이에틴; 보체 인자 D; TNFα; HtrA1; VEGF 수용체; ST-2 수용체; 및 보체 경로 구성요소인 C2, 인자 B, 인자 H, CFHR3, C3b, C5, C5a 및 C3a와 같은 AMD 위험과 유전적으로 연관된 단백질; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; 인터류킨-8(IL-8); CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC; COL10A1; 및 TNFRSF10A로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 생물학적 분자에 결합한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 위의 임의의 실시형태에 따른(또는 이에 적용되는 바와 같은) 일부 실시형태에서, 안구 장애는 증식성 망막병증, 맥락막 혈관신생(CNV), 녹내장, 시신경에 영향을 미치는 질환, 망막 신경절 세포에 영향을 미치는 질환, 당뇨 및 기타 허혈 관련 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 변성 근시, 폰 히펠-린다우병, 눈의 조직구증, CRVO 및 BRVO를 포함한 망막 정맥 폐색(RVO), 각막 혈관신생, 망막 혈관신생 및 미숙아 망막증(ROP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 안구내 혈관신생 질환이다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형은 안구 장애, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)의 치료를 위해 적어도 하나의 추가적인 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 안구 장애의 치료를 위한 병용 요법을 위한 예시적인 추가적인 치료제는, 예를 들어, 항-VEGF 항체(예를 들어, 항-VEGF Fab LUCENTIS®(라니비주맙)), 가용성 수용체 융합 단백질(예를 들어, 재조합 가용성 수용체 융합 단백질 EYLEA®(VEGF Trap Eye로도 알려져 있는 아플리베르셉트; Regeneron/Aventis)), 압타머(예를 들어, 항-VEGF 페길화 압타머 MACUGEN®(페갑타닙 소듐; NeXstar Pharmaceuticals/OSI Pharmaceuticals)) 및 VEGFR 타이로신 카이네이스 저해제(예를 들어, 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(ZD6474), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171), 바탈라닙(PTK787), 세막사닙(SU5416; SUGEN) 및 SUTENT®(수니티닙)); 트립토판일-tRNA 합성효소(TrpRS); 스쿠알라민; RETAANE®(데포 현탁액용 아네코르타브 아세테이트; Alcon, Inc); Combretastatin A4 프로드러그(CA4P); MIFEPREX®(미페프리스톤-ru486); 수브테논 트라이암시놀론 아세토나이드; 유리체내 결정질 트라이암시놀론 아세토나이드; 매트릭스 메탈로프로테이네이스 저해제(예를 들어, Prinomastat(AG3340; Pfizer)); 플루오시놀론 아세토나이드(플루오시놀론 안구내 이식물 포함; Bausch & Lomb/Control Delivery Systems); 리노마이드; 인테그린 β3 기능 저해제; 안지오스타틴 및 이들의 조합을 포함한 VEGF 길항제와 같은 항신생혈관제를 포함한다.

[0149] 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질

환)의 치료를 위해 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형과 병용하여 사용될 수 있는 추가적인 치료제의 추가 예는 VISUDYNE®(베르테포르핀; 전형적으로 비열 레이저를 이용한 광역학적 요법과 함께 사용되는 광활성화 약물), PKC412, Endovion(NS 3728; NeuroSearch A/S), 신경영양 인자(예를 들어, 신경교 유래 신경영양 인자(GDNF) 및 섬모 신경영양 인자(CNTF)), 딜티아젬, 도르졸라미드, PHOTOTROP®, 9-시스-망막, 눈 약물(예를 들어, 포스폴린 아이오다이드, 에코티오페이트 또는 탄산탈수효소 저해제), 베오바스타트(AE-941; AEterna Laboratories, Inc), Sirna-027(AGF-745; Sirna Therapeutics, Inc), 뉴로트로핀(단지 예로서 NT-4/5 포함, Genentech), Cand5(Acuity Pharmaceuticals), INS-37217(Inspire Pharmaceuticals), 인테그린 길항제(Jerini AG 및 Abbott Laboratories 제품 포함), EG-3306(Ark Therapeutics Ltd), BDM-E(BioDiem Ltd), 탈리도마이드(예를 들어, EntreMed, Inc 제품 사용), 카디오트로핀-1(Genentech), 2-메톡시에스트라다이올(Allergan/Oculex), DL-8234(Toray Industries), NTC-200(Neurotech), 테트라티오몰리브데이트(University of Michigan), LYN-002(Lynkeus Biotech), 미세조류 화합물(Aquasearch/Albany, Mera Pharmaceuticals), D-9120(Celitech Group plc), ATX-S10(Hamamatsu Photonics), TGF-베타 2(Genzyme/Celtrix), 타이로신 카이네이스 저해제(예를 들어, Allergan, SUGEN 또는 Pfizer의 제품), NX-278-L(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), Opt-24(OPTIS France SA), 망막 세포 신경절 신경보호제(Cogent Neurosciences), N-나이트로피라졸 유도체(Texas A&M University System), KP-102(Krenitsky Pharmaceuticals), 사이클로스포린 A, 광역학적 요법에 사용되는 치료제(예를 들어, VISUDYNE®; 수용체 표적화 PDT(Bristol-Myers Squibb, Co.); PDT를 위한 주사용 포르피머 소듐; 베르테포르핀(QLT Inc.); PDT를 위한 로스타포르핀(Miravent Medical Technologies); PDT를 위한 탈라포르핀 소듐(Nippon Petroleum); 및 모텍사핀 루테튬(Pharmacyclics, Inc)), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(예로서, Novagali Pharma SA에서 테스트된 제품 및 ISIS-13650(Isis Pharmaceuticals) 포함) 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0150] 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형은, 예를 들어, 레이저 광응고술(예를 들어, 범망막 광응고술(PRP)), 드루젠 레이저 치료, 황반 원공 수술, 황반 전위 수술, 이식형 소형 망원경, PHI-모션 혈관조영술(마이크로 레이저 요법 및 공급 혈관 치료로도 알려져 있음), 양성자 빔 요법, 미세자극 요법, 망막 박리 및 유리체 수술, 공막 돌륭술(scleral buckle), 황반하 수술, 동공 열요법, 광반응계 I 요법, RNA 간섭(RNAi)의 사용, 체외 혈액 여과기법(막 차등 여과 및 유동요법(rheotherapy)으로도 알려져 있음), 마이크로칩 이식, 줄기 세포 요법, 유전자 대체 요법, 리보자임 유전자 요법(저산소 반응 요소에 대한 유전자 요법(Oxford Biomedica); Lentipak(Genetix); 및 PDEF 유전자 요법(GenVec) 포함), 광수용체/망막 세포 이식(이식 가능한 망막 상피 세포(Diacrin, Inc.); 망막 세포 이식(Cell Genesys, Inc) 포함), 침술 및 이들의 조합을 포함한 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)의 치료를 위한 요법 또는 수술 절차와 병용하여 투여될 수 있다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형은 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)의 치료를 위해 항신생혈관제와 병용하여 투여될 수 있다. 임의의 적합한 항신생혈관제는 문헌[Carmeliet et al. *Nature* 407:249-257, 2000]에 나열된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 개시내용의 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항신생혈관제는 항-VEGF 항체(예를 들어, 항-VEGF Fab LUCENTIS®(라니비주맙), RTH-258(구명칭 ESBA-1008, 항-VEGF 단일쇄 항체 단편; Novartis) 또는 이중특이성 항-VEGF 항체(예를 들어, 항-VEGF/항-안지오포이에틴 2 이중특이성 항체, 예컨대, RG-7716; Roche)), 가용성 재조합 수용체 융합 단백질(예를 들어, EYLEA®(아플리베르셉트)), VEGF 변이체, 가용성 VEGFR 단편, VEGF 또는 VEGFR을 차단할 수 있는 압타머(예를 들어, 페갑타닙), 중화 항-VEGFR 항체, VEGFR 타이로신 카이네이스의 소분자 저해제, 항-VEGF DARPin®(예를 들어, 아비시파르 페골), VEGF 또는 VEGFR의 발현을 저해하는 작은 간섭 RNA, VEGFR 타이로신 카이네이스 저해제(예를 들어, 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(ZD6474), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171), 바탈라닙(PTK787), 세막사닙(SU5416; SUGEN) 및 SUTENT®(수니티닙)) 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 VEGF 길항제이다.

[0152] 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)의 치료를 위해 본 개시내용의 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형과 병용하여 투여될 수 있는 다른 적합한 항신생혈관제는 코르티코스테로이드, 혈관신생억제성 스테로이드, 아네코르타브 아세테이트, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 타이로신 카이네이스 저해제, 매트릭스 메탈로프로테이네이스(MMP) 저해제, 인슐린 유사 성장 인자 결합 단백질 3(IGFBP3), 기질 유래 인자(SDF-1) 길항제(예를 들어, 항-SDF-1 항체), 색소 상피 유래 인자(PEDF), 감마 세크레테이스, 델타 유사 리간드 4, 인테그린 길항제, 저산소 유도성 인자

(HIF)-1α 길항제, 단백질 카이네이스 CK2 길항제, 줄기 세포(예를 들어, 내피 전구 세포)가 혈관신생(예를 들어, 항혈관 내피 카드헤린(CD-144) 항체 및/또는 항-SDF-1 항체) 부위로 귀소하는 것(homing)을 저해하는 작용제 및 이들의 조합을 포함한다.

[0153] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항체 접합체, 융합 단백질 및/또는 중합체 제형은 항염증성 약물, 포유류 라파마이신 표적(mTOR) 저해제(예를 들어, 라파마이신, AFINITOR®(에베롤리무스) 및 TORISEL®(템시롤리무스)), 사이클로스포린, 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(예를 들어, 항-TNFα 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르톨리주맙 페골 및 골리무맙) 또는 가용성 수용체 융합 단백질(예를 들어, 에타너셉트)), 항보체제, 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 또는 이들의 조합과 같은 안구 장애(예를 들어, 녹내장 또는 시신경 또는 망막 신경절 세포와 관련이 있거나 이에 영향을 미치는 기타 질환)의 치료를 위해 혈관신생에 활성을 갖는 작용제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0154] 치료 용도 이외에, 본 명세서에 기재된 항-ANGPTL7 항체 또는 항원 결합 단편은 진단 또는 연구 응용 분야에서 사용될 수 있다. 연구 응용 분야는, 예를 들어, 샘플(예를 들어, 인간 체액 또는 세포나 조직 추출물)에서 ANGPTL7 폴리펩타이드 또는 단백질을 검출하기 위해 항-ANGPTL7 항체 및 표지를 활용하는 방법을 포함한다. 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 진단 및/또는 연구 목적으로 샘플에서 ANGPTL7을 측정하기 위한 임의의 적합한 검정에 사용될 수 있다. 이러한 검정은 샌드위치 면역검정, 효소 면역검정(EIA), 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 측면 유동 검정, 경쟁적 저해 면역검정(예를 들어, 정방향 및 역방향), 경쟁적 결합 검정, 포스터 공명 에너지 전달(FRET), 1단계 항체 검출 검정, 단일 분자 검출 검정, 방사면역검정(RIA) 및 FACS를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 6,143,576; 6,113,855; 6,019,944; 5,985,579; 5,947,124; 5,939,272; 5,922,615; 5,885,527; 5,851,776; 5,824,799; 5,679,526; 5,525,524; 및 5,480,792; 및 문헌[Adamczyk et al., *Anal. Chim. Acta*, *579*(1): 61-67 (2006)]에 개시되어 있다.

[0155] 항-ANGPTL7 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 키트, 예를 들어, 항체를 사용하여 검정(예를 들어, ANGPTL7을 검출하는 검정)을 수행하기 위한 지침과 미리 결정된 양의 시약의 패키징된 조합으로 제공될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편 및 이를 사용하기 위한 지침을 포함하는 키트를 제공한다. 지침은 종이 형태 또는 디스크, CD, DVD 등과 같은 컴퓨터 판독 가능한 형태일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 키트는 검정을 수행하기 위한 교정기 또는 대조군 및/또는 적어도 하나의 용기(예를 들어, 튜브, 미세역가 플레이트 또는 스트립) 및/또는 검정 완충액 또는 세척 완충액과 같은 완충액을 포함할 수 있다. 이상적으로, 키트는 검정을 수행하는 데 필요한 모든 구성요소, 즉, 시약, 표준물질, 완충액, 희석제 등을 포함한다. 안정화제, 완충액(예를 들어, 차단 완충액 또는 용해 완충액) 등과 같은 기타 첨가제가 키트에 포함될 수 있다. 다양한 시약의 상대적인 양은 검정의 민감도를 실질적으로 최적화시키는 시약 용액의 농도를 제공하기 위해 변할 수 있다. 시약은 부형제를 포함한 건조 분말(전형적으로, 동결 건조)로 제공될 수 있으며, 이는 용해 시 적절한 농도의 시약 용액을 제공할 수 있을 것이다.

[0156] 다음 실시예는 본 개시내용의 다양한 실시형태를 추가로 설명하지만 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0157] **실시예**

[0158] 당업자라면 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 방법의 다른 적합한 수정 및 적합화가 쉽게 적용 가능하고 인식 가능하며, 본 개시내용의 범위 또는 본 명세서에 개시된 양태 및 실시형태를 벗어나지 않고 적합한 동등물을 사용하여 만들어질 수 있다는 것을 쉽게 알 수 있을 것이다. 이제 본 개시내용을 상세히 기술하였지만, 다음 실시예를 참조함으로써 본 개시내용을 더욱 명확하게 이해될 것이며, 이는 단지 본 개시내용의 일부 양태 및 실시형태를 예시하기 위한 것일 뿐 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서에 언급된 모든 저널 참고문헌, 미국 특허 및 간행물의 개시내용은 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0159] 본 개시내용은 다음의 비제한적인 실시예를 통해 설명되는 여러 양태를 갖고 있다.

[0160] **실시예 1**

[0161] 이 실시예는 일차 인간 섬유주대 세포에서의 유전자 발현의 덱사메타손 유발성 변화를 설명한다. 사후 인간 공여자로부터 단리된 일차 섬유주대 세포를 덱사메타손(DEX)으로 처리하였다. 비히클에 대한 *ANGTPL7* 유전자 발현의 변화를 도 1에 도시된 바와 같이 qPCR을 사용하여 정량화하였다. 이러한 데이터를 사용하여, RNAseq와 같은 추후 연구를 위해 강력한 DEX 반응자를 선택하였다.

[0162] 특히, 일차 인간 섬유주대 세포를 10% 소태아 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 DMEM에 접종

하였다. 세포를 96-웰 플레이트에 20,000개 세포/웰로 도말하였다. 배지를 주 3회 교체하였다. 1주 후, 세포를 1% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 DMEM을 사용하여 추가로 분화시켰다. 세포를 최소 1주 이상 낮은 농도의 혈청과 함께 인큐베이션하였으며, 배지는 주 3회 교체하였다.

[0163] 덱사메타손(DEX) 처리를 위해, 배지를 제거하고, 100nM DEX 또는 0.1% 에탄올(EtOH, 비히클)을 포함한 배지로 교체하였다. 2 내지 3일 후에 배지를 새로 교체하고, qPCR을 위해 5일차에 Cells to Ct 키트를 사용하여 세포를 수거하였다. Quantstudio6 qPCR 기계에서 Life Technologies의 *ANGPTL7* TaqMan 검정을 사용하여 qPCR을 실행하였다. 유전자 발현은 EtOH 대조군으로 정규화하였다.

[0164] **실시예 2**

[0165] 이 실시예는 인간 섬유주대(TM) 및 쉴렘관(Schlemm's Canal: SC) 세포에서의 유전자 발현의 ANGPTL7 처리 유발성 변화에 대한 RNAseq를 설명한다(도 2). 간략하게는, 일차 인간 섬유주대 및 쉴렘관 세포를 10% 소태아 혈청(PBS)과 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 DMEM에 접종하였다. 세포를 6-웰 형식에 200k 세포/웰로 접종하였다. 세포를 1주 동안 낮은 혈청에서 분화시켰으며, 배지를 주 3회 교체하였다. ANGPTL7 처리를 위해, 배지를 제거하고, BIORTUS에서 만든 50 ng/㎖의 ANGPTL7 단백질을 포함하는 배지로 교체하였다. 처리 배지는 3일 동안 매일 새로 교체하였다. 3일 후, 세포를 회전시켜 펠릿으로 동결시킨 다음, SeqMatic으로 배송하여 처리할 때까지 -80℃ 냉동고에 보관하였다.

[0166] **실시예 3**

[0167] 생체공학적 생체외 인간 눈 조직 모델에서 유출률에 대한 ANGPTL7의 효과를 결정하기 위한 실험을 수행하였다. Glauconix는 생체공학적 3D 인간 섬유주대(HTM) 세포를 인간 쉴렘관(HSC) 세포와 공동 배양하여 다층 성장을 가능하게 하는 독점 기술을 개발하였으며, 이를 통해 인간 눈에서 압력 상승을 담당하는 조직의 구조를 모방하였다(도 3a). 이를 통해 IOP 조절과 관련된 종점의 분석이 가능하다. 이러한 세포의 스캐폴딩을 사용하여 비히클(DMSO), 덱사메타손(IOP를 높이는 것으로 알려진 스테로이드) 및 인간 ANGPTL7 단백질의 유출률에 대한 처리 효과를 비교하였다.

[0168] 간략하게는, HTM 세포를 해동시키고, 약 7일 동안 성장시켰다(2일마다 배지 교체). HTM 세포를 스캐폴드에 접종하고, HSC 세포를 같은 날 해동시키고; HTM 세포를 스캐폴드에서 7일 동안 성장시켰으며, 배지는 2일마다 교체하였다. HSC를 HTM 스캐폴드의 뒷면에서 공동 배양하고, 10 내지 12일 동안 성장시켰으며, 배지는 2일마다 교체하였다. HTM/HSC 작제물은 처리 전날 1% 배지에서 혈청을 결핍시켰다. 처리 1일차를 0일로 하였다. 3일차에, 상청액을 수집하여 재처리하고, 이 과정을 6일차 및 9일차에 반복하였다. 10일차에 관류를 실시하였다.

[0169] 도 3b는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/㎖의 ANGPTL7로 처리된 3D-HTM 공여자 2에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석하였으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=4였다. 도 3c는 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/㎖의 ANGPTL7로 처리된 3D-HTM 공여자 3에 대한 유출률을 보여주는 대표적인 데이터를 포함한다. 샘플은 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 분석되었으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001 처리 그룹당 N=4였다. 이러한 데이터는 ANGPTL7 처리가 DEX 처리와 유사하게 두 공여자 모두의 유출률을 감소시켰음을 보여준다.

[0170] **실시예 4**

[0171] 생체공학적 생체외 인간 눈 조직 모델을 사용하여 유출률에 대한 ANGPTL7의 효과를 결정하기 위한 실험을 수행하였다. Glauconix는 생체공학적 3D 인간 섬유주대(HTM) 세포를 인간 쉴렘관(HSC) 세포와 공동 배양하여 다층 성장을 가능하게 하는 독점 기술을 개발하였으며, 이를 통해 인간 눈에서 압력 상승을 담당하는 조직의 구조를 모방하였다(도 3a; 실시예 3의 예시적인 프로토콜도 참조). 이를 통해 IOP 조절과 관련된 종점의 분석이 가능하다.

[0172] 이 실험에서는 3가지 상이한 공여자 HTM 세포주에서 유출률에 대해 ANGPTL7 단백질의 3가지 상이한 용량(25, 50 및 150 ㎍/㎖)을 비교하였다(도 4a 내지 도 4c). 이 실시예에서, 실험은 3가지 상이한 HTM 공여자의 유출률에 대한 ANGPTL7 효과(SOW1로부터) 및 용량 반응 효과의 재현성에 초점을 맞추었다.

[0173] **실시예 5**

[0174] **재조합 ANGPTL7 단백질의 생성.** 면역원/항원, 스크리닝 시약 및/또는 대조군 시약으로 사용될 수 있는 특정 단백질을 생산하기 위해 재조합 단백질을 제조하였다. 목적하는 특성을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 패널을 생산하기

위해 모든 노력을 기울였다. 이 특정 실시예에서는, Biortus에서 생산된 아웃소싱 물질을 인간 ANGPTL7 다량체에 사용하였으며, 돌연변이체 인간 단량체를 생산하는 데 단백질 공학 작업을 사용하였다. 절단되었지만 조작되지 않은 야생형 피브리노겐 도메인만을 함유하는 인간 ANGPTL7 단량체도 생산하였다.

[0175] 인간, 아프리카 녹색 원숭이 및 토끼 ANGPTL7에 상응하는 서열을 갖는 단백질을 생산하였다. 인간 및 아프리카 녹색 원숭이 서열은 단량체 물질의 생산에 유리하도록 조작된 반면, 토끼 단백질은 단량체, 3량체 및 6량체의 혼합물이었다. 완성되었을 때, 모든 단백질 제제는 분석 방법에 의해 순도가 90%를 초과하였고, 밀리리터당 내독소 단위가 1 미만이었다.

[0176] 인실리코(*in silico*) 분석을 시작으로, 인간, 토끼 및 아프리카 녹색 원숭이 ANGPTL7의 적절한 야생형 아미노산 서열이 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스로부터 발견되고 추출되었다. 그런 다음, 실험 계획에 따라 Geneious Prime 소프트웨어를 사용하여 서열을 추가로 분석하고 수동으로 수정하였다. 구체적으로, 단량체 ANGPTL7의 생산과 관련하여, 다량체화 메커니즘을 면밀히 조사하였다. 구조적으로, ANGPTL7은 2개의 도메인인 작은 N 말단 이중 코일 도메인과 더 큰 C 말단 피브리노겐 유사 도메인으로 이루어진다. 도메인 수준에서 피브리노겐 단백질과의 유사성, 이전에 발표된 연구 및 이중 코일 도메인의 잘 알려진 생물학적 기능을 고려하여, N 말단 영역이 단량체 돌연변이체를 조작하기 위해 집중하여야 할 영역으로 식별되었다. 이중 코일 도메인은 소수성 및 전하를 띠는 아미노산의 잘 정의된 헵타드 반복부를 따른다. 알파 나선의 두 회전당 대략 7개의 아미노산이 존재한다는 특성과 및 세포 외부 또는 내부 공간의 수성 환경과 함께 이러한 반복부는 전하를 띠는 아미노산이 수성 환경에 직면하는 동안 소수성 측쇄가 코일 내부에 패킹된다. 각 선형 알파 나선이 에너지적으로 유리한 "패킹된(packed)" 상태에 도달하기 위해 다른 나선에 의존하기 때문에 이량체화, 삼량체화 또는 다른 더 높은 차수의 다량체가 발생한다. 선형성 및/또는 소수성 및 전하를 띠는 헵타드를 파괴하는 접근법은 단량체를 초래할 수 있다. 이 이론적 프레임워크에 따라 두 가지 전략을 설계하였다. 59번 및 84번 아미노산 위치 둘 다에서 류신을 프롤린으로 치환하거나 59번 위치의 류신을 글리신-글리신-프롤린-글리신-글리신으로 대체한 작제물을 인실리코로 구축하여 프로젝트를 위해 설계된 서열의 패널에 추가하였다. 59번 위치의 류신을 5개의 아미노산으로 대체하는 것이 가장 성공적임이 입증되었다. C 말단 피브리노겐 유사 도메인 서열에만 상응하는 인간 ANGPTL7의 절단된 형태의 버전도 서열의 패널에 추가하였다.

[0177] 모든 서열을 취약점(liabilities)에 대해 검사하고, 정제를 용이하게 하거나, 면역원성을 낮추거나 분석 스크리닝을 단순화시키기 위해 "태그"를 암호화하는 추가 아미노산 서열을 추가하도록 변형시켰다. 이 작업에 사용된 단백질 태그의 예는 HIS 태그 및 Avi 태그를 포함한다. 태그를 서로 분리하였으며, 짧은 링커 서열을 사용하여 ANGPTL7 서열과 분리하였다. 모든 태그는 서열의 C 말단에 추가하였다. 추가적으로, 천연 신호 펩타이드를 제거하고, 재조합 발현에 유리한 신호 펩타이드로 대체하였다.

[0178] 모든 변형이 완료된 후, 아미노산 서열은 DNA 서열로 다시 번역되어 인간 게놈에서 발견되는 코돈 편향에 맞게 최적화되었다. 이러한 최적화된 DNA 서열을 Integrated DNA Technologies로 보내 5' 및 3' 말단에 DNA 오버행이 있는 DNA 단편(들)으로 제작하였다. DNA 오버행 및 Gibson 클로닝 방법을 활용하여, 이러한 DNA 단편을 예상 서열로 조립하고 CMV 프로모터에 의해 구동되는 포유동물 발현 플라스미드에 클로닝하였다. 플라스미드를 적절한 항생제를 선택하여 대장균에서 증식시키고, Qiagen에서 구입한 상업적으로 입수 가능한 제조 키트를 활용하여 재조합 발현에 유용한 규모로 제조하였다. 그런 다음, 플라스미드 및 발현 유전자의 서열을 Sanger 시퀀싱을 사용하여 확인하였다.

[0179] 폴리에틸렌이민을 사용하여, 서열이 검증된 플라스미드를 재조합 발현에 적합화된 인간 배아 신장 세포에 형질감염시켰다. 형질감염 후 1일차에, 세포에 재조합 단백질 발현을 증가시키도록 설계된 화학 물질과 영양소를 보충하였다. 이러한 보충제는 소듐 프로피오네이트, 발프로산, 글루코스, 글루타민 및 다양한 효모 용해물을 포함한다. 형질감염 후 5일차에, 발현 세포 배양물을 수거하였다. 재조합 단백질이 성장 배지로 분비됨에 따라, 세포, 세포 단편 및 세포 찌꺼기를 원심분리 및 기공이 0.22마이크론 이하인 막을 통한 여과를 통해 제거하였다. 재조합 단백질로 조건화된 정화된 배양 배지는 이제 정제할 준비가 되었다. FPLC(고속 압력 액체 크로마토그래피) 및 C 말단 태그(들)에 적절한 상업적으로 입수 가능한 사전 패킹된 친화성 크로마토그래피 칼럼을 사용하여, 관심 단백질을 세포 배양 배지로부터 정제하고, 크로마토그래피 칼럼에 고정시켰다. HIS 태깅된 단백질의 경우, Ni-NTA 아가로스 칼럼을 사용하였다. 이어서, 칼럼/태그/크로마토그래피의 유형에 따라 각각 특이적인 여러 칼럼 세척을 수행하였다. 관심 단백질을 HIS 태깅된 단백질의 경우 300mM의 이미다졸을 사용하여 칼럼으로부터 용리하였다.

[0180] 단백질 품질 및 양을 SDS-PAGE 겔 전기영동, 분광 광도법 및 분석-SEC(크기 배제 크로마토그래피)의 조합을 사

용하여 평가하였다. 이 프로젝트의 대부분의 단백질은 추가 정제가 필요하였다. 단백질을 더 연마하기 위해, FPLC 및 제2 크로마토그래피 칼럼을 사용하였다. 크기 배제 칼럼으로 달성된 크기에 따른 분리는 단백질 순도를 최대 90% 초과까지 증가시켰다. SEC는 또한 친화성 크로마토그래피 용리 완충액에서 최종 선택 완충액(PBS)으로의 완충액 교환을 가능하게 하였다. 그런 다음, 단백질 샘플을 품질 관리로 넘겼다. 정제 중 임의의 시점에서 단백질 농도를 증가시킬 필요가 있는 경우, Amicon Ultra 분자량 컷오프(MWCO) 여과 장치를 사용하여 완충액으로부터 단백질을 분리하여 단백질을 농축시켰다. 관심 단백질 크기와의 양립성을 보장하기 위해 MWCO를 선택하였다. 최종 품질 관리로 넘어가기 전에, 모든 최종 샘플을 밀리리터당 1밀리그램 초과로 농축시켰다.

[0181] 최종 단백질 샘플의 내독소 오염을 Charles River의 Endosafe PTS 시스템을 사용하여 검정하였다. 분광 광도법으로 최종 단백질 농도를 결정하였다. 3마이크로그램의 최종 샘플을 분석 SEC 칼럼(YMC Diol 300)에 주입하여 최종 순도를 결정하였다. 추가적으로, 때로는 SDS-PAGE 전기영동을 수행하여 최종 품질을 결정하였다. 모든 최종 지표를 통과하면, 멸균 0.22마이크론 필터를 사용하여 단백질을 생물안전 캐비닛에서 멸균시켰다. 이어서, 멸균 분취하고 액체 질소에서 급속 동결시켜 -80℃에서 보관하였다.

[0182] **실시예 6**

[0183] **면역화된 마우스로부터의 ANGPTL7 항체 서열의 회수**. *ANGPTL7 면역화*: Alloy Therapeutic의 트랜스제닉 인간화 마우스인 ATX-GK의 4개의 코호트를 표준 5주 RIMMS 프로토콜을 사용하여 다양한 인간 ANGPTL7 항원으로 면역화시켰다: 완전 프로인트 항원보강제에 유화시킨 항원을 10㎍ 피하 투여한 후 불완전 프로인트 항원보강제에 유화시킨 항원을 5주마다 피하 투여하였다.

[0184] 코호트 1: 인간 ANGPTL7 피브리노겐 도메인(ATX-P-60; 서열번호 373)으로 면역화된 3마리의 ATX-GK 마우스. 코호트 2: 전장 인간 ANGPTL7 단량체 변이체 L59P_L84P(ATX-P-62; 서열번호 371)로 면역화된 3마리의 ATX-GK 마우스. 코호트 3: 전장 인간 ANGPTL7 단량체 변이체 L59 GGPGG(ATX-P-63; 서열번호 372)로 면역화된 3마리의 ATX-GK 마우스. 코호트 4: 인간 야생형 ANGPTL7 다량체(PExt-1; 서열번호 374)로 면역화된 3마리의 ATX-GK 마우스.

[0185] 4주차에 채혈을 실시하고, ELISA에 의해 항원 양성 혈청 역가 및 정제 태그 음성 혈청 역가를 테스트하였다. ELISA 플레이트를 1 ㎍/㎖의 ANGPTL7 면역원 또는 면역원과 동일한 정제 태그가 있는 무관련 단백질로 코팅하였다. 항원 코팅된 플레이트를 1:300에서 시작하여 10배씩 연속 희석한 혈청 7개와 함께 인큐베이션하였다. 항원에 결합된 항체를 항-마우스 IgG HRP 2차 항체 및 원스텝 TMB 용액으로 검출하였다. 450㎚에서의 흡광도 신호를 ELISA 마이크로플레이트 판독기로 측정하였다(도 5a 내지 도 5d).

[0186] *하이브리도마:* 고역가 마우스로부터 면역 조직을 수거하고 항체 발견을 위해 보존하였다. ANGPTL7 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 역가 양성 마우스의 비장 및 림프절로부터의 단일 B 세포와 골수종 세포를 융합시켜 생성하였다. 하이브리도마 융합체의 20개의 96 웰 플레이트를 생성하고 확장시켰다. ANGPTL7 특이적 항체를 발현하는 하이브리도마를 ELISA를 통한 항원 결합으로 검출하였다. 하이브리도마 상청액 내 항체의 친화도를 Octet 기구를 사용하여 SPR로 측정하였다. 하이브리도마 상청액의 ANGPTL7 항체를 바이오센서에 로딩하였다. 반응은 간섭 패턴의 ㎚ 이동으로 측정하였으며, 바이오센서 표면에 결합된 항체의 수에 비례하였다. ANGPTL7과 고정화된 항체의 결합 상호작용을 결합(association)으로 측정하였다(kon). 분석물 결합 후, 바이오센서를 ANGPTL7이 없는 PBS에 담그고, 결합된 항원을 항체로부터 해리시켰다(kdis). ANGPTL7에 대한 항체의 KD(M) 또는 친화도를 kdis/kon로 측정하였다.

[0187] 검증된 하이브리도마로부터의 중쇄 및 경쇄를 시퀀싱하였다. 하이브리도마를 분비하는 ANGPTL7 항체로부터 RNA를 단리하고, 유전자 특이적 프라이머를 사용하여 역전사를 통해 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 클로닝한 후, 가변 사슬 유전자 특이적 프라이머로 PCR 증폭시켰다. PCR 산물을 표준 Sanger 시퀀싱 방법으로 시퀀싱하였다.

[0188] *파지 디스플레이*: 유전자 특이적 프라이머를 사용하여 역전사를 통해 고역가 면역화 마우스의 비장으로부터 가변 중쇄 및 경쇄를 증폭시킨 후, 가변 사슬 유전자 특이적 프라이머로 PCR 증폭시켰다. 가변 영역을 파지 g3p 단백질에서 Fab를 발현하도록 설계된 파지 디스플레이 벡터에 클로닝하였다. 고유한 Fab를 발현하는 파지의 라이브러리를 증폭시키고 정제하였다. 파지를 스트렙타비딘 자성 비드에 포획된 바이오티닐화된 ANGPTL7 항원에 결합시켰다. 여러 차례의 엄격한 세척 후에도 항원 비드에 결합된 상태로 남아 있는 파지를 염기성 트라이에틸아민 용액을 사용하여 용리시키고, Tris 완충액(pH 8.0)으로 중화시켰다. 용리된 파지를 TG1 세균 세포에 재감염시키고, M13 헬퍼 파지를 공동 감염시켜 증폭시킨 후, PEG 침전으로 정제하였다. Fab를 발현하는 정제된 파지를 기술된 바와 같이 항원 결합을 위해 선택하였다. 제2 라운드로부터의 파지를 희석하여 TG1 세포에 감염시켰

다. 두 라운드의 패닝으로부터 나온 파지의 다중클론 풀을 ELISA로 테스트하여 해당 풀에 ANGPTL7 특이적 파지가 포함되어 있는지 확인하였다. 단일 감염된 세균 콜로니로부터 롤링 서클 증폭 및 표준 Sanger 시퀀싱을 사용하여 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 시퀀싱하였다.

[0189] *항체 시퀀싱*: 하이브리도마 및 파지 디스플레이 캠페인으로부터 얻은 고유한 가변 중쇄 및 경쇄 쌍을 CMV 프로모터의 제어하에 HEK293 세포에서 IgG로 전장 항체를 발현하도록 설계된 벡터에 클로닝하였다. 항체 발현 벡터를 폴리에틸렌이민과 복합시켜 HEK293 배양물에 형질감염시켰다. 293 세포 배양 배지에서 37℃에서 5일 동안 진탕시킨 후, 항체를 아가로스 기반 단백질 A 수지에 포획하였다. 여러 차례의 엄격한 세척 후, 항체를 글리신 용액(pH 3)에서 용리시키고, Hepes(pH 9)로 중화시키고, 완충액을 PBS로 교환하였다.

[0190] **실시예 7**

[0191] **인간 ANGPTL7 단일클론 항체 시차 주사 형광측정(DSF).** 효과적인 단일클론 항체의 개발은 생물학적 활성뿐만 아니라 동질성 및 안정성과 같은 물리화학적 특성에도 달려 있다. mAb 안정성은 제형에 따라 영향을 받을 수 있다. mAb의 안정성을 연구하는 데 사용되는 많은 기법 중에, 시차 주사 형광측정(DSF)은 우수한 처리량과 최소한의 물질 소비를 모두 제공한다. DSF는 환경에 민감한 염료의 형광 강도 변화에 기초하여 단백질 펼침 전환 온도(Tm)를 측정한다.

[0192] 실험을 수행하여 용융 온도를 결정함으로써 본 개시내용의 인간 ANGPTL7 단일클론 항체("ATX" 항체)의 열 안정성을 평가하였다. 열 안정성은 Applied Biosystems의 단백질 열 이동(Protein Thermal Shift: PTS) 검정을 활용하여 시차 주사 형광측정(DSF)을 통해 평가하였다. 제조업체의 지침에 따라 검정을 수행하였다. 간략하게는, 평가할 항체를 단백질 열 이동 염료 및 완충액과 혼합하여 3중으로 준비하고; 25℃에서 95℃까지의 실시간 용융 실험을 QuantStudio 3에서 실행하였다. 단백질 열 이동 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하고, 용융 곡선으로부터 용융 온도(Tm)를 계산하였다(표 1).

표 1

인간 항-ANGPTL7 단일클론 항체의 DSF 분석.

단백질 열 이동 검정 결과		
샘플 ID	Tm D - 평균	Tm 2 - 평균
ATX-P-423	62.50	
ATX-P-424	62.69	73.14
ATX-P-425	62.97	71.94
ATX-P-427	62.78	67.87
ATX-P-428	62.62	79.24
ATX-P-429	62.64	80.49
ATX-P-430	62.59	
ATX-P-431	60.77	
ATX-P-432	62.82	
ATX-P-433	62.68	72.49
ATX-P-434	62.82	75.29
ATX-P-435	62.68	78.38
ATX-P-436	62.33	80.83
ATX-P-437	62.42	
ATX-P-438	62.63	81.09
ATX-P-439	62.77	83.42
ATX-P-440	62.58	79.68
ATX-P-442	62.44	85.10
ATX-P-443	62.45	
ATX-P-444	62.10	
ATX-P-445	62.61	
ATX-P-446	62.10	
ATX-P-447	62.31	
ATX-P-448	62.33	72.19
ATX-P-449	62.24	80.41

[0193]

[0194] **실시예 8**

[0195] **ANGPTL7 항체 교차 차단.** 실시간 무표지 바이오센서(Carterra LSA)에서 고속 대량 에피토프 비닝 실험을 수행하여 서로 항원에 결합하는 것을 차단하는 능력에 기초하여 대량의 mAb 패널을 분류하였다. 쌍별 에피토프 비닝 분석에서, 항원 및 항체 2(분석물 항체)를 항체 1(리간드 항체)이 공유적으로 미리 로딩된 센서 칩(HC200M)에

순차적으로 적용하였다. 분석 항체에 노출 시 반응이 증가하는 것은 두 항체 사이에 경쟁이 없음을 나타내는 반면, 신호에 변화가 없는 것은 경쟁이 있음을 나타낸다. 테스트 세트의 다른 항체에 대해 동일한 차단 프로파일을 갖는 항체를 하나의 빈(bin)으로 그룹화하였다. 커뮤니티 네트워크 플롯을 사용하여 유사하지만 반드시 동일하지는 않은 경쟁 프로파일을 공유하는 mAb의 클러스터링을 탐색하였다.

[0196] 빈 네트워크 플롯에서와 같이 히트 맵의 샌드위치/차단 할당에만 엄격히 의존하는 대신(도 6a), 계층적 클러스터링을 분류된 히트 맵에 적용하여 다양한 계통수 및 네트워크 플롯을 생성하였으며, 이를 통해 다양한 비닝 매개변수를 기반으로 mAb를 점진적으로 그룹화하였다(도 6b 내지 도 6i). 도 6b는 과립형 비닝 네트워크로부터의 데이터를 포함한다. 도 6c는 합한 이진 계통수로부터의 데이터를 포함한다(색상은 커뮤니티 비닝 네트워크의 빈을 나타낸다). 도 6d는 커뮤니티 비닝 네트워크로부터의 데이터를 포함한다. 도 6e는 huANGPTL7-his(P62)에 대한 친화도에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6f는 항체 공급원(하이브리도마 또는 파지)에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6g는 피브리노겐 도메인(P60P) 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6h는 토끼 ANGPTL7(p66) 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다. 도 6i는 마우스 ANGPTL7 결합에 기반한 비닝 데이터를 포함한다.

[0197] **실시예 9**

[0198] **ANGPTL7 기능적 평가**. 3D HTM/HSC 조직 모델을 사용하여 기존 유출률에 대한 항-ANGPTL7 항체의 효과를 테스트하기 위한 실험을 수행하였다(도 3a/실시예 3 참조). 이 연구의 목적은 ANGPTL7이 결합하는 항체를 스크리닝하여 방수 유출로(aqueous outflow tract)의 오가노이드 모델에서 ANGPTL7의 유출률 저하를 차단시킬 수 있는지 여부를 결정하는 것이다. ANGPTL7의 활성을 차단시킴으로써 유출률을 증가시킬 수 있는 항체는 추가 연구를 위한 약물 후보이다.

[0199] 위에 기재된 생체공학적 생체외 인간 유출로 모델을 사용하여 연구를 수행하였다. Glauconix는 생체공학적 3D 인간 섬유주대(HTM) 세포와 인간 쉴렘관(HSC) 세포를 공동 배양하여 다층 성장을 가능하게 하는 독점 기술을 개발하였으며, 이를 통해 인간 눈의 압력 상승을 담당하는 조직의 구조를 모방하였다. 이를 통해 IOP 조절과 관련된 종점의 분석이 가능하다. 위에 기재된 이전의 실험은 덱사메타손 및 ANGPTL7이 둘 다 3D 인간 조직 모델에서 유출률을 현저히 감소시키는 것으로 나타났다. 이 실험에서, ANGPTL7 처리에 따른 유출률에 대한 20가지 항-ANGPTL7 항체의 효과를 조사하였다.

[0200] 도 7에 도시된 바와 같이, 비히클(DMSO), 500nM 덱사메타손, 50 ng/㎖ ANGPTL7(1.1nM) 단독, 50ng ANGPTL7 + 11.1nM의 아이소타입 대조군 항체(330) 및 11.1nM의 20가지 상이한 항-ANGPTL7 항체와 50 ng/㎖ ANGPTL7로 처리한 하나의 공여 세포주의 유출률을 보여준다. 샘플을 일원 ANOVA(GraphPad Prism Software, Inc., 캘리포니아주 라호이아 소재)를 사용하여 아이소타입 대조군(330)에 대한 효과에 대해 분석하였으며, *P<0.05, **P<.0.01, ***P<.001, ****P<.0001 처리 그룹당 N=3이었다. 이러한 데이터는 본 개시내용의 항-ANGPTL7 항체가 유출률을 회복시키는 효능이 있음을 명확히 보여준다.

[0201] **실시예 10**

[0202] **ANGPTL7 항체 동역학**. ANGPTL7 단백질의 인간 피브리노겐 도메인을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험을 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 ㎎/㎖ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 200nM 농도의 1가 P60(huANGPTL7-피브리노겐-his)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 피팅하여 1가 K_D를 결정하였다. 결합 종료 시 반응(㎚)도 결정하였다(표 2).

표 2

ANGPTL7 단백질의 인간 피브리노겐 도메인과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	200 nM 에서 AHC > 항체 > P60 (huANGPTL7-피브리노겐-his)				
Ab ID	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	완전 R^2
ATX-P-423	0.69	1.83E-08	1.96E+05	3.60E-03	0.99
ATX-P-424	0.41	1.06E-07	1.11E+05	1.18E-02	0.99
ATX-P-425	0.36	3.05E-07	7.04E+04	2.14E-02	1.00
ATX-P-427	0.50	6.51E-08	1.55E+05	1.01E-02	0.96
ATX-P-428	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.42
ATX-P-429	0.52	7.53E-08	4.23E+04	3.18E-03	1.00
ATX-P-430	0.13	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.90
ATX-P-432	0.10	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-433	0.66	1.09E-08	2.23E+05	2.43E-03	0.96
ATX-P-434	0.53	4.63E-10	2.58E+05	1.20E-04	0.99
ATX-P-435	0.45	7.70E-08	2.52E+04	1.94E-03	1.00
ATX-P-436	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-437	0.60	6.58E-10	2.13E+05	1.40E-04	1.00
ATX-P-438	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-439	0.28	P.F.	P.F.	P.F.	0.75
ATX-P-440	0.39	5.58E-08	4.65E+04	2.60E-03	0.97
ATX-P-442	0.69	4.62E-09	3.41E+05	1.58E-03	0.96
ATX-P-443	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.41
ATX-P-444	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-445	0.12	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-446	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.90
ATX-P-447	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-448	0.54	4.69E-09	9.47E+04	4.44E-04	0.97
ATX-P-449	0.08	N.B.	N.B.	N.B.	0.67

[0203]

[0204] 인간 ANGPTL7-his 단백질을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험도 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 ㎎/㎖ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 1가 결합 동역학을 측정하기 위해, 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 0.343 내지 250nM(3배 연속 희석) 농도 범위의 1가 P62(huANGPTL7-his)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 전역으로 피팅하여 1가 K_D를 결정하였다(표 3).

표 3

인간 ANGPTL7-his 단백질과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	250 nM, 3X 희석에서 AHC > 항체 > P62 (huANGPTL7-his)			
Ab ID	**KD (M)**	**kon(1/Ms)**	**kdis(1/s) 또는 (koff)**	**완전 R^2**
ATX-P-423	3.58E-08	1.48E+05	5.30E-03	1.00
ATX-P-424	1.64E-07	5.30E+04	8.68E-03	0.99
ATX-P-425	2.19E-07	6.50E+04	1.42E-02	0.98
ATX-P-427	3.97E-07	6.60E+04	2.62E-02	1.00
ATX-P-428	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-429	9.27E-08	3.75E+04	3.48E-03	0.99
ATX-P-430	6.56E-08	1.33E+05	8.73E-03	0.92
ATX-P-431	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-432	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-433	1.30E-09	4.31E+05	5.60E-04	0.99
ATX-P-434	6.71E-10	2.62E+05	1.76E-04	1.00
ATX-P-435	3.51E-08	3.89E+04	1.37E-03	0.98
ATX-P-436	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-437	매우 낮은 KD	매우 낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-438	7.81E-08	1.28E+05	1.00E-02	0.98
ATX-P-439	4.11E-10	1.02E+06	4.18E-04	1.00
ATX-P-440	8.40E-08	3.96E+04	3.32E-03	0.98
ATX-P-442	1.21E-09	4.68E+05	5.68E-04	0.99
ATX-P-443	N.B.	N.B.	N.B.	0.00
ATX-P-444	2.17E-10	3.57E+05	7.72E-05	1.00
ATX-P-445	4.24E-10	6.49E+05	2.75E-04	0.99
ATX-P-446	1.57E-10	4.00E+05	6.28E-05	1.00
ATX-P-447	낮은 KD	낮은 KD	느리고, 불안정함	0.99
ATX-P-448	9.83E-11	3.27E+05	3.22E-05	1.00
ATX-P-449	매우 W.B.	매우 W.B.	매우 W.B.	0.00

[0205]

[0206] 인간 ANGPTL7 GGPGG_sub-his 단백질을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험도 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 mg/mℓ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 100nM 농도의 1가 P63(huANGTPL7-GGPGG_sub-his)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 피팅하여 1가 K_D를 결정하였다. 결합 종료 시 반응(nm)도 결정하였다(표 4).

표 4

인간 ANGPTL7 GGPGG_sub-his 단백질과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	100 nM 에서 AHC > 항체 > P63 (huANGTPL7-GGPGG_sub-his)				
Ab ID	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	완전 R^2
ATX-P-423	0.73	2.82E-08	1.29E+05	3.63E-03	0.98
ATX-P-424	0.43	5.45E-08	9.62E+04	5.24E-03	0.96
ATX-P-425	0.35	1.31E-07	8.04E+04	1.05E-02	0.97
ATX-P-427	0.45	P.F.	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-428	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.75
ATX-P-429	0.46	8.31E-08	4.06E+04	3.37E-03	1.00
ATX-P-430	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.97
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.91
ATX-P-432	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-433	0.71	1.89E-08	1.34E+05	2.53E-03	0.96
ATX-P-434	0.70	1.50E-09	1.40E+05	2.10E-04	0.99
ATX-P-435	0.36	6.48E-08	3.07E+04	1.99E-03	0.99
ATX-P-436	0.13	N.B.	N.B.	N.B.	0.98
ATX-P-437	0.73	1.37E-09	1.29E+05	1.77E-04	0.99
ATX-P-438	0.19	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-439	0.31	P.F.	P.F.	P.F.	0.80
ATX-P-440	0.38	6.37E-08	4.33E+04	2.76E-03	0.97
ATX-P-442	0.82	9.67E-09	1.85E+05	1.79E-03	0.97
ATX-P-443	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.80
ATX-P-444	0.56	7.07E-10	4.76E+05	3.37E-04	0.96
ATX-P-445	0.64	P.F.	P.F.	P.F.	0.90
ATX-P-446	0.56	6.48E-10	4.97E+05	3.22E-04	0.94
ATX-P-447	0.71	1.32E-09	4.65E+05	6.15E-04	0.93
ATX-P-448	0.53	6.02E-09	8.34E+04	5.02E-04	0.97
ATX-P-449	0.15	N.B.	N.B.	N.B.	0.84

[0207]

[0208] 마우스 ANGPTL7 단백질을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험도 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 ㎎/㎖ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 200nM 농도의 1가 muANGPTL7-his(R&D 시스템)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 피팅하여 1가 K_D를 결정하였다. 결합 종료 시 반응(㎚)도 결정하였다(표 5).

표 5

마우스 ANGPTL7 단백질과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	200 nM 에서 AHC > 항체 > muANGPTL7-his (R&D Systems)				
Ab ID	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	완전 R^2
ATX-P-423	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.89
ATX-P-424	0.14	N.B.	N.B.	N.B.	0.91
ATX-P-425	0.20	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	0.85
ATX-P-427	0.48	1.03E-08	1.20E+05	1.23E-03	0.90
ATX-P-428	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.90
ATX-P-429	0.00	N.B.	N.B.	N.B.	0.70
ATX-P-430	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.47
ATX-P-431	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-432	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-433	0.17	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	P.F. / L.R.	0.89
ATX-P-434	0.54	7.28E-09	1.41E+05	1.03E-03	0.92
ATX-P-435	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.76
ATX-P-436	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-437	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-438	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.89
ATX-P-439	0.53	P.F.	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-440	0.21	5.53E-08	1.66E+04	9.15E-04	0.99
ATX-P-442	0.32	P.F.	P.F.	P.F.	0.84
ATX-P-443	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.86
ATX-P-444	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.45
ATX-P-445	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.62
ATX-P-446	0.05	N.B.	N.B.	N.B.	0.99
ATX-P-447	0.12	N.B.	N.B.	N.B.	0.94
ATX-P-448	0.69	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-449	0.75	8.57E-10	8.16E+04	7.00E-05	0.99

[0209]

[0210] 토끼 ANGPTL7 단백질을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험도 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 mg/mℓ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 200nM 농도의 1가 P66(토끼 ANGPTL7-his)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 피팅하여 1가 KD를 결정하였다. 결합 종료 시 반응(nm)도 결정하였다(표 6).

표 6

토끼 ANGPTL7 단백질과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	200 nM 에서 AHC > 항체 > P66 (토끼 ANGPTL7-his)				
Ab ID	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	완전 R^2
ATX-P-423	1.02	6.69E-09	8.29E+04	5.54E-04	0.99
ATX-P-424	0.93	4.65E-09	5.24E+04	2.44E-04	0.99
ATX-P-425	0.95	2.38E-09	4.12E+04	9.79E-05	1.00
ATX-P-427	0.93	3.21E-09	4.16E+04	1.33E-04	1.00
ATX-P-428	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.81
ATX-P-429	0.04	N.B.	N.B.	N.B.	0.92
ATX-P-430	0.21	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-431	0.11	N.B.	N.B.	N.B.	0.86
ATX-P-432	0.09	N.B.	N.B.	N.B.	0.70
ATX-P-433	0.90	7.02E-09	1.04E+05	7.27E-04	0.99
ATX-P-434	0.81	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-435	0.01	N.B.	N.B.	N.B.	0.67
ATX-P-436	0.02	N.B.	N.B.	N.B.	0.70
ATX-P-437	0.80	7.86E-10	1.27E+05	1.00E-04	0.99
ATX-P-438	0.42	7.16E-09	6.79E+04	4.86E-04	0.98
ATX-P-439	0.92	2.95E-09	1.01E+05	2.98E-04	0.98
ATX-P-440	0.57	6.27E-09	5.07E+04	3.18E-04	0.98
ATX-P-442	0.95	3.38E-09	1.44E+05	4.87E-04	0.99
ATX-P-443	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.85
ATX-P-444	0.30	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-445	0.26	N.B.	N.B.	N.B.	0.96
ATX-P-446	0.41	3.19E-09	1.08E+05	3.46E-04	0.98
ATX-P-447	0.65	3.33E-09	8.31E+04	2.77E-04	0.99
ATX-P-448	0.75	9.49E-10	4.77E+04	4.52E-05	0.99
ATX-P-449	0.74	6.26E-10	6.53E+04	4.08E-05	0.99

[0211]

[0212] 인간 ANGPTL7 다량체 단백질을 갖는 항-ANGPTL7 항체의 반응성 및 해리 상수(K_D)를 결정하기 위한 실험도 수행하였다. Octet HTX(ForteBio)에서 1x PBS(pH 7.4), 0.1 ㎎/㎖ BSA, 0.05% 소듐 아자이드 및 0.02% Tween 20에서 결합 실험을 수행하였다. 50nM 농도의 항체를 미리 수화된 AHC 바이오센서에 5분 동안 로딩하였다. 로딩된 센서를 100nM 농도의 Pext-01(huANGTPL7-FLAG)에 침지시켜 5분 동안 결합시킨 후 10분 동안 해리시켰다. 결과를 ForteBio Data Analysis 11.1로 분석하고, 1:1 결합 모델에 피팅하여 겉보기 KD를 결정하였다. 결합 종료 시 반응(㎚)도 결정하였다(표 7).

표 7

인간 ANGPTL7 다량체 단백질과 항-ANGPTL7 항체의 반응성.

	100 nM 에서 AHC > 항체 > Pext-01 (huANGTPL7-FLAG 다량체)				
Ab ID	**반응**	**KD (M)**	**kon(1/Ms)**	**kdis(1/s)**	**완전 R^2**
ATX-P-423	0.87	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-424	0.76	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-425	0.83	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-427	0.82	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-428	0.05	N.B.	N.B.	N.B.	0.95
ATX-P-429	0.58	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-430	0.20	N.B.	N.B.	N.B.	0.98
ATX-P-431	0.21	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-432	0.22	N.B.	N.B.	N.B.	1.00
ATX-P-433	0.72	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-434	0.68	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.98
ATX-P-435	0.45	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-436	0.16	N.B.	N.B.	N.B.	0.97
ATX-P-437	0.71	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.98
ATX-P-438	0.60	6.53E-08	3.71E+04	2.42E-03	0.99
ATX-P-439	0.87	1.28E-08	7.98E+04	1.02E-03	1.00
ATX-P-440	0.61	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	1.00
ATX-P-442	0.79	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.98
ATX-P-443	0.03	N.B.	N.B.	N.B.	0.92
ATX-P-444	0.70	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.97
ATX-P-445	0.80	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.97
ATX-P-446	0.75	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.97
ATX-P-447	0.91	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.96
ATX-P-448	0.58	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.99
ATX-P-449	0.65	낮은 KD	낮은 KD	느린 Koff	0.98

[0213]

[0214] **실시예 11**

[0215] ANGPTL7은 ANGPTL 패밀리의 구성원이지만 그 기능은 특성 규명되어 있지 않다. 이전의 연구는 *ANGPTL7* 유전자의 기능 상실 변이체는 녹내장으로부터의 보호와 감소된 안압(IOP)과 관련이 있음을 보여주었다. 따라서, ANGPTL7이 IOP 항상성에 미치는 역할과 치료제 개발을 위한 표적으로서의 잠재력을 조사하기 위한 실험을 수행하였다.

[0216] 간략하게는, Lexicon Therapeutics에서 *ANGPTL7* 넉아웃 모델을 129SvEv-C57BL/6 혼합 유전적 배경에서 생성하였다. ANGPTL7 WT(N=14) 및 ANGPTL7 KO(N=17) 마우스에게 PBS 또는 덱사메타손-사이클로덱스트린 용액(4 mg/kg/일)이 채워진 삼투 펌프를 28일 동안 이식하였다. 체중 및 IOP를 매주 측정하였다. Alzet 삼투 펌프(모델 1004)를 PBS 또는 45.45 mg/㎖의 덱사메타손-사이클로덱스트린 용액으로 멸균 충전하여 평균 30g의 마우스에게 4 mg/kg/일의 용량을 투여하였다. 그런 다음, 펌프를 이식 전 48시간 동안 37℃의 0.9% 생리식염수에서 인큐베이션하였다. 0일차에, 체중 및 IOP를 측정한 다음, 마우스를 다음 4개의 처리 그룹으로 무작위화하여 사용하였다: Angptl7 KO + PBS, N=8; Angplt7 KO + 덱사메타손, N=9; Angptl7 WT + PBS, N=5; 및 Angptl7 WT + 덱사메타손, N=14. PBS 또는 덱사메타손 펌프를 마우스에게 피하로 이식하였다. IOP 및 체중을 매주 7, 14, 21 및 28일에 측정하였다. 28일차에, 최종 체중 및 IOP를 측정하였다. OS/OD를 제핵하고 액체 질소에서 급속 냉동하였다. 인도적인 IACUC 절차에 따라 마우스를 안락사시켰다.

[0217] ANGPTL7 넉아웃 마우스에서 덱사메타손 유발성 고안압증 효과의 대표적인 결과는 도 8a 내지 도 8c에 제공되어 있다. 도 8a는 마우스 이식 수술 후 마우스의 체중 데이터를 포함하며; 덱사메타손은 PBS 처리된 마우스와 비교하여 수컷 마우스의 체중 증가를 저해하여 덱사메타손 삼투 펌프의 적절한 기능을 확인시켜주었다. 도 8b는 PBS 대조군 또는 덱사메타손(4 mg/kg/일)이 투여된 ANGPTL7 WT 및 ANGPTL7 KO 마우스의 안압(IOP) 데이터를 포함하며; 삼투 펌프는 0일차에 이식되었다. 도 8c는 PBS 비히클 또는 덱사메타손(4 mg/kg/일)을 포함한 삼투 펌프가 이식된 ANGPTL7 WT 및 ANGPTL7 KO 마우스의 28일에 걸친 IOP의 변화의 대표적인 데이터를 포함한다. 모든 IOP

값은 기준선(0일) 판독값으로 정규화하였다.

[0218] **실시예 12**

[0219] **생체내 내약성**. 뉴질랜드 화이트종 토끼에서 단일 유리체내(IVT) 주사를 사용하여 항-ANGPTL7 항체의 생체내 내약성을 테스트하기 위한 실험을 수행하였다. 대표적인 데이터는 도 9a 내지 도 9r에 제공되어 있다. 표시된 항-ANGPTL7 항체("BTX" 표시는 "ATX-P" 표시와 상호 교환적임)를 오른쪽 눈(OD)에 0.5mg 용량(도 9c, 도 9d, 도 9g, 도 9h, 도 9k, 도 9l, 도 9o, 도 9p) 또는 2.0mg 용량(도 9e, 도 9f, 도 9i, 도 9j, 도 9m, 도 9n, 도 9q, 도 9r)으로 또는 왼쪽 눈(OS)에 상응하는 비히클 용량으로 주사하였다(도 9a 및 도 9b는 2mg 용량의 대조군으로부터의 데이터를 포함한다). 안압(IOP) 측정(도 9a, 도 9c, 도 9e, 도 9g, 도 9i, 도 9k, 도 9m, 도 9o, 도 9q) 및 IOP의 변화(도 9b, 도 9d, 도 9f, 도 9h, 도 9j, 도 9l, 도 9n, 도 9p, 도 9r)를 21일의 기간에 걸쳐 표시된 시점에서 측정하였다.

[0220] 간략하게는, 동물에게 0일차에 투여하였으며, IOP를 -3일로 정규화하였다(처리 그룹당 N = 3; $p < 0.05$). 동물에게 0일차에 투여하였다. 이원 ANOVA를 사용하여 실험용 눈(OD)을 비히클 눈(OS)과 비교하였다. 유리체내 주사(0일)의 경우, 토끼를 1% 트로픽아마이드 HCl로 산동시키고, 뷰프레노르핀(0.01 내지 0.05 mg/kg)을 SC로 투여하였다. 케타민/자일라진 칵테일(4 내지 10/20 내지 50 mg/kg)을 IM 주사하여 토끼를 진정시키고, 국소 5% 베타딘 용액을 사용하여 눈을 무균 상태로 준비한 후, 멸균 눈 세정제로 헹구고 0.5% 프로파라카인 HCl을 한 방울 적용하였다. Colibri 포셉으로 결막을 살짝 잡고 27 내지 30 G 바늘을 사용하여 주사하고, 전방 윤부(평면부(pars plana)를 통과)에서 2 내지 3㎜ 후방 윤부에서 바늘을 약간 뒤쪽으로 위치시켜 렌즈와의 접촉을 피하였다. 주사기의 내용물을 분사한 후 바늘을 천천히 빼내었다. 주사 과정 후, 항생제 안과 용액 1방울을 안구 표면에 국소적으로 적용하였다. 각 주사 그룹의 경우, 기준선 안구 검사 및 IOP 측정값을 투여 후 24시간 및 3, 8, 14 및 21일에 얻었다. PK 분석을 위한 최종 혈액 수집(아래 참조)은 21에 실시하였다.

[0221] 모든 동물의 양쪽 눈의 안압(IOP)을 표시된 시점에서 측정하였다. 국소 마취제를 사용하지 않고 Tonovet 프로브(iCare 안압계, 핀란드 에스푸 소재) 측정을 수행하였다. Tonovet 프로브의 팁을 각막 중앙에 살짝 접촉시켰다. 6회 연속 측정값을 얻었다. 6회 측정 후, 표시된 평균 IOP를 기록하였다. 시술을 위해 동물에게 진정제는 필요하지 않았다.

[0222] **실시예 13**

[0223] **약동학적(PK) 평가**. 이전의 연구(위에 기재됨)에 따르면 여러 가지 신규한 항-ANGPTL7 항체의 0.5mg 및 2.0mg의 투여는 토끼에서 21일의 기간 동안 내약성이 좋은 것으로 나타났다. 따라서, 내약성이 좋은 여러 가지 항-ANGPTL7 항체의 약동학(PK)을 평가하기 위한 실험을 수행하였다. 뉴질랜드 화이트종 토끼에게 ATX-P-424(도 10a 내지 도 10c), ATX-P-439(도 11a 내지 도 11c) 및 ATX-P-448(도 12a 내지 도 12c)을 각각 단일 양측(single bilateral: OU) 주사하였다("BTX" 표시는 "ATX-P" 표시와 상호 교환적임). 표시된 ANGPTL7 항체에 대한 대표적인 약동학적(PK) 데이터는 비히클과 비교한 0.5mg 또는 2.0mg(OU)으로 투여한 안압(IOP) 측정값(도 10a, 도 11a 및 도 12a); 기준선과 비교한 IOP의 변화(도 10b, 도 11b 및 도 12b); 및 총 안구 검사 점수(OE)(도 10c, 도 11c 및 도 12c)를 포함한다.

[0224] 간략하게는, 적어도 1㎖의 전혈을 귀의 가장자리 정맥 또는 심장 천자(말단 채혈만)를 통해 채취하고, 플라스틱 레드 탑 튜브(항응고제 또는 혈청 분리 겔이 들어 있지 않음)에 넣고 표시된 시점에 혈청을 채취하였다. 대안적으로, 정맥에 접근이 불가능하거나 추후 채혈에 재사용하기에 최적이 아닌 경우에 중심 귀동맥을 활용하였다. 바늘을 삽입하기 전에 리도카인 5% 연고를 얇은 층으로 혈관 위의 피부에 도포하였다. 혈관 확장을 촉진시키기 위해 윈터그린 오일도 필요에 따라 도포하였다. 수집 후, 튜브를 3 내지 5회 뒤집어서 부드럽게 혼합하였다. 혈액 샘플을 처리하기 전 30 내지 60분 동안 실온에 보관하였다. 전혈 샘플을 냉장 원심분리기에서 4℃에서 10분 동안 2,000 x g로 원심분리하였다. 원심분리 직후, 투명한 혈청을 네(4) 개의 200㎕ 샘플로 분취하여 분석을 위해 배송할 때까지 -80℃에서 냉동 보관하였다. 추가적으로, 수의안과 의사가 슬릿 램프 생체현미경과 간접 검안경을 사용하여 완전 안구 검사를 수행하여 기준선 및 표시된 시점에 투약하기 전에 모든 동물에 대해 안구 표면 형태와 전후부 염증을 평가하였다. 모든 동물은 이 연구의 고려 대상으로 정상적인 안구 검사를 받았다. 안구 후방부에 대한 추가적인 스코어링 매개변수를 사용한 수정된 Hackett 및 McDonald 안구 등급 시스템을 스코어링에 사용하였다.

[0225] 0.5mg의 ATX-P-424의 분석을 위해, 동물에게 하루씩 차이를 두고 2개의 상이한 코호트(N=6 및 N=4)로 나누어 투여하였다. 동물에게 0일차에 투여하고, 24시간 및 7, 14 및 21일에 안락사시켰다(시점당 N=2). 측정당 눈의 수

는 0일차 및 1일차에 N=20, 7일차에 N=12, 14일차에 N=8 및 21일차에 N=4의 눈을 포함하였다. 2.0㎎의 ATX-P-424의 분석을 위해, 0일차에 토끼(N=6)가 20 이상의 OE 점수를 나타내어 안락사시켰다. ATX-P-439의 분석을 위해, 측정은 0일차 및 1일차에 N=20의 눈을 포함하였다. 두 가지 용량의 ATX-P-439가 투여된 동물(그룹당 N=6)은 24시간 후에 20 이상의 OE 점수를 나타내어 안락사시켰다. 제2 코호트에서는 동물에게 추가 투여를 하지 않았다. ATX-P-448의 분석을 위해, N=6 및 N=4의 2개의 상이한 코호트에서 동물에게 하루씩 엇갈려 투여하였다. 동물에게 0일차에 투여하고, 24시간 및 7, 14 및 21일차에 안락사시켰다(시점당 N=2). 측정당 눈의 수는 0일차 및 1일차에 N=20, 7일차에 N=12의 눈, 14일차에 N=8의 눈 및 21일차에 N=4의 눈을 포함하였다.

[0226] **실시예 14**

[0227] **생체내 내약성(비인간 영장류)**. 비인간 영장류(아프리카 녹색 원숭이)에서 단일 유리체내(IVT) 주사를 사용하여 항-ANGPTL7 항체의 생체내 내약성을 테스트하기 위한 실험을 수행하였다. 도 13a 내지 도 13c는 기준선(3일차) 및 식염수 및 라타노프로스트의 국소 투여 후 6시간째인 10일차의 절대 IOP 값(도 13a); 식염수(3일차) 또는 라타노프로스트(10일차)의 국소 투여 후 6시간째의 IOP의 변화(도 13b); 및 비히클과 라타노프로스트 투여 사이의 IOP의 변화(도 13c)의 대표적인 데이터를 포함한다. 도 14a 내지 도 14h는 아이소타입 대조군(BTX-330) 및 단일 비히클 눈과 비교하여 2㎎의 표시된 항-ANGPTL7 항체가 투여된 아프리카 녹색 원숭이에서 대표적인 IOP 측정값(도 14a, 도 14c, 도 14e 및 도 14g) 및 IOP의 변화(도 14b, 도 14d, 도 14f 및 도 14h)를 포함한다. 그리고, 도 15는 모든 투여 그룹에 걸친 안구 검사(OE)의 대표적인 임상 점수를 포함한다.

[0228] 간략하게는, 기저 IOP 값이 16㎜Hg 이상 26㎜Hg 이하인 동물을 식별하기 위해 원숭이를 사전 스크리닝하였다. 사전 스크리닝을 위해, 오전 8:00시 내지 10:00시 사이에 케타민/자일라진(각각 8 ㎎/㎏ 및 1.6 ㎎/㎏)으로 원숭이를 진정시켜 리바운드 안압계(Tonovet®)를 사용하여 IOP를 측정하였다. 동물이 완전히 진정되지 않은 경우, 케타민/자일라진을 추가로 투여하였다. IOP 측정을 위해 목표 용량보다 25%를 초과하는 용량을 필요로 하는 임의의 동물은 우선적으로 제외 대상으로 지정하였다. IOP 측정은 초기 진정제 투여(T=0) 후 5 내지 10분 후에 수행하였다. IOP를 측정하기 1분 전에 동물이 앙와위 자세를 취하게 하고(OS는 OD 직전에 분석될 것임), 진정제를 투여하는 동안 다른 시간에는 엎드린 자세를 취하게 하였다. 진정, 신체 위치 조정 및 IOP 측정 절차를 초기 사전스크리닝 평가 6시간 후(T=6시간)에 동일한 방식으로 반복하였다. T=0과 T=6시간 사이에 IOP가 5㎜Hg 이상 떨어지는 임의의 원숭이(진정제 투여에 대한 IOP 민감도)는 연구에서 제외하였다. T=6시간 IOP 측정이 완료된 후, 원숭이는 눈과 전반적인 건강을 평가하기 위해 슬릿 램프 생체현미경, 안저 검사 및 컬러 안저 사진(color fundus photography: CFP)을 통해 안과 스크리닝을 받았다. 정상적인 검사 소견을 보인 원숭이는 연구에 등록하고, 사전 스크리닝 T=0 IOP에 기초하여 처리 그룹으로 무작위 배정하였다.

[0229] 스크리닝 활동을 완료한 지 최소 7일 및 2상 시작 전 적어도 7일 동안, 동물을 진정시키고 스크리닝에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여 IOP를 평가하였다. T=0 IOP 측정을 완료한 직후, 한쪽 눈에는 1 gtt(약 35㎕)의 라타노프로스트 0.005% 안과 용액(Xalatan® 또는 동등물) 및 다른 쪽 눈에는 0.9% 식염수를 투여하였다. 오전 8:00시 내지 10:00시 사이에 투여를 수행하였다. 후속 IOP 평가를 T=6시간에 수행하여 각 동물에 대한 IOP 저하 반응을 결정하였다. 스크리닝과 1상 동안 T=0과 T=6시간 사이의 IOP의 절대적 변화를 각 눈에 대해 계산하고, 이후 진정제 단독 투여와 라타노프로스트 투여 사이의 ΔIOP 차이 퍼센트(ΔΔIOP%)를 다음 공식을 사용하여 결정하였다:

$$= 100 - \left(\frac{\Delta IOP(\text{스크리닝})}{\Delta IOP\ (1\ \text{상})} \times 100\right)$$

[0230]

[0231] 이후에 티몰롤에 대한 반응으로 평균 ΔΔIOP%를 기준으로 동물의 순위를 매겼다. 진정제 단독 투여에 비해 IOP 및 티몰롤 투여에 대한 반응에 대한 진정제 투여의 영향을 최소한으로 보이는 동물("티몰롤 반응자")을 연구에 등록하였다. 이러한 기준에 기초하여 모집할 동물이 15마리 미만인 것으로 확인된 경우, 최대 8마리의 추가적인 동물을 동일한 방식으로 스크리닝하여 연구 등록을 완료하였다.

[0232] IVT 투여를 위해, 국소 프로파라카인 0.5%를 투여하고, 효과가 나타나도록 30초 동안 기다린 후 눈 거울을 대고 눈 표면을 5% 베타딘 용액에 이어 멸균된 0.9% 식염수로 헹구었다. 처리 배정에 따라 양쪽 눈(OU)에 31 게이지 5/16인치 바늘/주사기(Ulticare VetRx U-100 또는 동등물)를 사용하여 윤부에서 약 2㎜ 뒤쪽의 치조골 수준에서 하측두쪽으로 삽입하여 IVT 주사를 시행하였다. 주사 후, 국소 항생제 안과 연고(네오마이신, 폴리믹신, 바시트라신 또는 동등물)를 투여하였다.

[0233] 표시된 시점에서, TonoVet(iCare, 핀란드 소재) 안압계를 개(d) 보정 설정으로 세팅하여 안압(IOP) 측정값을 수집하였다. TonoVet 리바운드 안압계를 잘 견뎠으며, 추가적인 국부 진통제는 필요하지 않았다. 모든 IOP 측정은 동물이 케타민 및 자일라진으로 진정된 상태에서 수행하였다. 동물에게 각각 예정된 측정 5 내지 10분 전에 진정제를 투여하고, 각각 IOP를 측정하기 1분 전에 앙와위 자세를 취하게 하고(OS는 OD 직전에 분석될 것임), 진정제를 투여하는 동안 다른 시간에는 엎드린 자세를 취하게 하였다. 각 IOP 평가를 완료한 후, 동물을 엎드린 자세를 취하게 하고, 진정 상태에서 회복될 때까지 이 자세를 유지하였다. 각 시점에서 각 눈에 대해 3회 측정하고, 평균값을 IOP 분석에 사용하였다.

[0234] 추가적으로, 지정된 시점에서, 양쪽 눈(OU)을 슬릿 램프 생체현미경으로 검사하였다. 비인간 영장류 안과 스코어링 시스템 및 검사 구성요소로부터 얻은 요약 점수를 사용하여 정성적인 임상 안과 소견에 스코어링을 적용하였다. 지정된 시점에서, Topcon TRC-50EX 망막 카메라와 Canon 6D 디지털 이미징 하드웨어 및 New Vision Fundus 영상 분석 시스템 소프트웨어를 사용하여 망막의 양측 색상 안저 영상을 중심와(fovea)를 중심으로 50° 시야로 촬영하였다. 지정된 시점에서, 혈액 샘플(0.5 내지 1㎖)을 수집하여 K_2EDTA 라벤더 탑 진공 채혈기에 옮기고, 조심스럽게 여러 번 뒤집고, Abaxis VetScan HM5 혈액 분석기에서 CBC와 감별 분석을 실시할 때까지 얼음 위에 유지하였다. 지정된 시점에서 대퇴 정맥 또는 복재 정맥을 통해 전혈(3㎖)을 수집하였다. 혈액을 진공 채혈기 튜브(항응고제 없음)로 옮기고, 실온에서 대략 1시간 동안 인큐베이션한 후 4℃에서 10분 동안 4000rpm으로 원심분리하고, 혈청 분취물(시점당 약 0.5㎖×2개 분취물)을 단리하였다. 분취물을 -70℃ 이하에서 보관한 후 지정된 실험실로 보내 NAb 분석을 실시하였다. 지정된 시점에서, 국소 프로파라카인 0.5%를 투여하고, 효과가 나타나도록 30초 동안 기다린 후 눈 거울을 대고 눈 표면을 5% 베타딘 용액에 이어 멸균된 0.9% 식염수로 헹구었다. 31 게이지 바늘이 있는 0.3㎖ 인슐린 주사기를 사용하여 이측 각막 윤부(temporal limbus)로부터 약 2 mm 앞쪽의 전방으로 안방수(50㎕)를 샘플링하였다. 수성 샘플을 동결 튜브로 옮겨 급속 냉동하고, -70℃ 이하에서 보관한 후 후원사가 지정한 실험실로 보내 분석하였다. 전반적인 건강 상태와 안구 병리의 증거를 확인하기 위해 하루에 두 번 우리 옆에서 대상체를 평가하였다. 프로토콜에 정의된 종점으로부터 생성된 데이터를 수집, 요약 및 분석하였다. 데이터가 필요한 가정을 충족시키는 경우 명시된 통계 분석을 수행하였다. 데이터가 정의된 통계적 방법에 대한 가정을 충족시키지 못하는 경우, 가능한 한 대안적인 방법을 사용하였다. P 값 ≤0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주될 것이다.

[0235] **서열**

[0236] 본 명세서에 참조된 다양한 아미노산 서열 및 핵산 서열이 아래에 제공되어 있다.

표 8

항-ANGPTL7 항체(CDR 서열)

서열 번호	항체 명칭:	서술자:	서열:
VH 패밀리: IGHV1			
1	-	HCDR1 컨센서스	$X_1YX_2IX_3$ (X_1은 S 또는 D이고; X_2는 G 또는 Y이고; X_3은 S 또는 H임)
2	ATX-P-428	HCDR1	SYGIS
3	ATX-P-429	HCDR1	SYGIS
4	ATX-P-443	HCDR1	SYGIS
5	ATX-P-431	HCDR1	DYYIH
6	ATX-P-432	HCDR1	DYYIH
7	-	HCDR2 컨센서스	$WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$ (X_1은 S, I, 또는 N이고; X_2는 A 또는 P이고; X_3은 Y 또는 N이고; X_4는 N 또는 T이고; X_5는 N 또는 A이고; X_6은 N 또는 K이고; X_7은 N 또는 K이고; X_8은 L 또는 F이고; X_9는 R 또는 Q임)
8	ATX-P-428	HCDR2	WISAYNGNTNYAQNLRG
9	ATX-P-429	HCDR2	WISAYNGNTNYAQNLRG
10	ATX-P-443	HCDR2	WIIAYNGNTNYAQKLQG
11	ATX-P-431	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
12	ATX-P-432	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
13	ATX-P-428	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
14	ATX-P-429	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
15	ATX-P-443	HCDR3	DTGFSFDY
16	ATX-P-431	HCDR3	EDNGNYGDVFDI
17	ATX-P-432	HCDR3	EDNGNYGDVFDI
VH 패밀리: IGHV2			
18	-	HCDR1 컨센서스	TSGVGVG
19	ATX-P-442	HCDR1	TSGVGVG
20	ATX-P-437	HCDR1	TSGVGVG
21	-	HCDR2 컨센서스	$LIYWNDDKX_1YSPSLKS$ (X_1은 R 또는 Q임)
22	ATX-P-442	HCDR2	LIYWNDDKRYSPSLKS
23	ATX-P-437	HCDR2	LIYWNDDKQYSPSLKS
24	-	HCDR3 컨센서스	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6FFDX_7$ (X_1은 S, D, 또는 N이고; X_2는 Y 또는 P이고; X_3은 G 또는 D이고; X_4는 D 또는 Y이고; X_5는 Y 또는 G이고; X_6은 W 또는 D이고; X_7은 L 또는 Y임)
25	ATX-P-442	HCDR3	DYGDYWFFDL
26	ATX-P-437	HCDR3	NPDYGDFFDY
VH 패밀리: IGHV3			
27	-	HCDR1 컨센서스	$X_1X_2X_3MX_4$ (X_1은 V, S, D, 또는 T이고; X_2는 Y, H, 또는 F이고; X_3은 D, G, S, 또는 A이고; X_4는 H, S, 또는 N임)
28	ATX-P-444	HCDR1	VYDMH
29	ATX-P-445	HCDR1	SHDMH
30	ATX-P-446	HCDR1	SYDMH
31	ATX-P-447	HCDR1	DYDMH
32	ATX-P-427	HCDR1	DYGMS
33	ATX-P-440	HCDR1	DYGMS
34	ATX-P-424	HCDR1	SYSMN

[0237]

35	ATX-P-425	HCDR1	TYSMN
36	ATX-P-430	HCDR1	SYAMS
37	ATX-P-439	HCDR1	SYAMS
38	ATX-P-449	HCDR1	SYGMH
39	ATX-P-448	HCDR1	SYGMH
40	ATX-P-423	HCDR1	SYGMH
41	ATX-P-438	HCDR1	SYGMH
42	ATX-P-433	HCDR1	DFAMH
43	-	HCDR2 컨센서스	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ (X_1은 G, T, S, A, V, H, 또는 I이고; X_2는 I 또는 M이고; X_3은 D, N, T, S, 또는 G이고; X_4는 P, W, S, G, 또는 Y이고; X_5는 D, A, N, S, 또는 Y이고; X_6은 G 또는 S이고; X_7은 D, G, Y, S, I, 또는 N이고; X_8은 T, S, N, I, Y, 또는 D이고; X_9는 Y, T, F, M, K, G, 또는 I이고; X_{10}은 Y, G, 또는 F이고; X_{11}은 P, Y, 또는 A이고; X_{12}는 G, D, 또는 A이고; X_{13}은 S 또는 D이고; X_{14}는 V, L, 또는 S이고; X_{15}는 K 또는 M임)
44	ATX-P-444	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
45	ATX-P-445	HCDR2	GIDPAGDTYYPDSVKG
46	ATX-P-446	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
47	ATX-P-447	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSLKG
48	ATX-P-427	HCDR2	GINWNGGSTGYADSVKG
49	ATX-P-440	HCDR2	TINWNGGNTGYADSVKG
50	ATX-P-424	HCDR2	SITSSSYIFYADSLKG
51	ATX-P-425	HCDR2	SITSSSYMFYADSVMG
52	ATX-P-430	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
53	ATX-P-439	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
54	ATX-P-449	HCDR2	VISYYGSNKYYADSVKG
55	ATX-P-448	HCDR2	VMSYDGINGYYADSVKG
56	ATX-P-423	HCDR2	HITYDGSDKYYGDSVKG
57	ATX-P-438	HCDR2	IISYDGNNKYYADSVKG
58	ATX-P-433	HCDR2	GIGWNSGSIGYADSVKG
59	ATX-P-444	HCDR3	GEESNSSEDGFDI
60	ATX-P-445	HCDR3	GEASSSSEDAFDI
61	ATX-P-446	HCDR3	GEDNSSSEDAFDI
62	ATX-P-447	HCDR3	GEDSSSSEDAFDI
63	ATX-P-427	HCDR3	YSGSFRDAFDI
64	ATX-P-440	HCDR3	DEGAAGLGYYFDY
65	ATX-P-424	HCDR3	DSNWGEAFDI
66	ATX-P-425	HCDR3	DSNWGEAFDI
67	ATX-P-430	HCDR3	DGDYYYYYMDV
68	ATX-P-439	HCDR3	VERDMVRGHYYYYMDV
69	ATX-P-449	HCDR3	GITMDV
70	ATX-P-448	HCDR3	LVYADDAFDI
71	ATX-P-423	HCDR3	DGYSSGWWYFDY
72	ATX-P-438	HCDR3	ERGYSSSSGYYYYYMDV
73	ATX-P-433	HCDR3	APDYGDYYFDY
VH 패밀리: IGHV4			
74	-	HCDR1 컨센서스	$SX_1SX_2YWX_3$ (X_1은 S 또는 G이고; X_2는 S 또는 Y이고; X_3은 G 또는 S임)
75	ATX-P-434	HCDR1	SSSSYWG
76	ATX-P-435	HCDR1	SSSSYWG
77	ATX-P-436	HCDR1	SGSYYWS

[0238]

78	-	HCDR2 컨센서스	X_1IYYSGSTX$_2$SNPSLKS (X_1은 S, 또는 Y이고; X_2는 Y 또는 S임)
79	ATX-P-434	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
80	ATX-P-435	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
81	ATX-P-436	HCDR2	YIYYSGSTSYNPSLKS
82	-	HCDR3 컨센서스	$X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9Y$ (X_1은 Q 또는 A이고; X_2는 Y 또는 K이고; X_3은 I 또는 W이고; X_4는 S 또는 E이고; X_5는 T 또는 D이고; X_6은 E 또는 Y이고; X_7은 Y 또는 F이고; X_8은 F 또는 D이고; X_9는 Q 또는 Y임)
83	ATX-P-434	HCDR3	QYISGTEYFQY
84	ATX-P-435	HCDR3	QYISGTEYFQY
85	ATX-P-436	HCDR3	AKWEGDYFDY
VH 패밀리: IGKV1			
86	-	LCDR1 컨센서스	RASQX$_1$IX$_2$X$_3$X$_4$LX$_5$ (X_1은 G 또는 S이고; X_2는 S, R, 또는 Y이고; X_3은 S, N, 또는 I이고; X_4는 W, D, 또는 Y이고; X_5는 A, G, 또는 N임)
87	ATX-P-439	LCDR1	RASQGISSWLA
88	ATX-P-424	LCDR1	RASQGIRNDLG
89	ATX-P-425	LCDR1	RASQGIRIDLG
90	ATX-P-423	LCDR1	RASQGIRNDLG
91	ATX-P-442	LCDR1	RASQGISSYLA
92	ATX-P-437	LCDR1	RASQSISSYLN
93	ATX-P-440	LCDR1	RASQSISSWLA
94	ATX-P-433	LCDR1	RASQSISIYLN
95	ATX-P-436	LCDR1	RASQSISSYLN
96	ATX-P-434	LCDR1	RASQSIYSYLN
97	ATX-P-427	LCDR1	RASQGIRNDLG
98	-	LCDR2 컨센서스	AX$_1$SSLX$_2$S (X_1은 A 또는 T이고; X_2는 Q 또는 P임)
99	ATX-P-439	LCDR2	AASSLQS
100	ATX-P-424	LCDR2	AASSLPS
101	ATX-P-425	LCDR2	AASSLPS
102	ATX-P-423	LCDR2	AASSLQS
103	ATX-P-442	LCDR2	AASSLQS
104	ATX-P-437	LCDR2	AASSLQS
105	ATX-P-440	LCDR2	ATSSLQS
106	ATX-P-433	LCDR2	AASSLQS
107	ATX-P-436	LCDR2	AASSLQS
108	ATX-P-434	LCDR2	AASSLQS
109	ATX-P-427	LCDR2	AASSLQS
110	-	LCDR3 컨센서스	X_1QX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$PX$_6$X$_7$ (X_1은 L 또는 Q이고; X_2는 A, H, S, 또는 D이고; X_3은 N, F, 또는 Y이고; X_4는 S, T, 또는 N이고; X_5는 F, Y, 또는 T이고; X_6은 W, L, I, P, 또는 Y이고; X_7은 T 또는 Y임)
111	ATX-P-439	LCDR3	QQANSFPWT
112	ATX-P-424	LCDR3	LQHNSYPWT
113	ATX-P-425	LCDR3	LQHNSYPWT
114	ATX-P-423	LCDR3	LQHNSYPLT
115	ATX-P-442	LCDR3	QQSFSTPLT
116	ATX-P-437	LCDR3	QQSFSTPLT
117	ATX-P-440	LCDR3	QQSYSTPIT
118	ATX-P-433	LCDR3	QQSYTTPLT
119	ATX-P-436	LCDR3	QQSYSTPLT

[0239]

120	ATX-P-434	LCDR3	QQSYSTPPYT
121	ATX-P-427	LCDR3	LQDYNYPYT
VH 패밀리: IGKV2			
122	-	LCDR1 컨센서스	RSSQSLX$_1$X$_2$SX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YLX$_7$ (X$_1$은 L 또는 V이고; X$_2$는 H, Y, 또는 F이고; X$_3$은 N 또는 D이고; X$_4$는 R 또는 G이고; X$_5$는 Y 또는 N이고; X$_6$은 N 또는 T이고; X$_7$은 D 또는 N임)
123	ATX-P-429	LCDR1	RSSQSLLHSNRYNYLD
124	ATX-P-444	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
125	ATX-P-445	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
126	ATX-P-446	LCDR1	RSSQSLVFSDGNTYLN
127	ATX-P-447	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
128	-	LCDR2 컨센서스	X$_1$X$_2$SNRX$_3$S (X$_1$은 L, K, 또는 E이고; X$_2$는 G 또는 V이고; X$_3$은 A 또는 D임)
129	ATX-P-429	LCDR2	LGSNRAS
130	ATX-P-444	LCDR2	KVSNRDS
131	ATX-P-445	LCDR2	EVSNRDS
132	ATX-P-446	LCDR2	KVSNRDS
133	ATX-P-447	LCDR2	EVSNRDS
134	-	LCDR3 컨센서스	MQX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$PX$_5$T (X$_1$은 T 또는 G이고; X$_2$는 L 또는 T이고; X$_3$은 Q 또는 H이고; X$_4$는 T 또는 W이고; X$_5$는 Y 또는 W임)
135	ATX-P-429	LCDR3	MQTLQTPYT
136	ATX-P-444	LCDR3	MQGTHWPWT
137	ATX-P-445	LCDR3	MQGTHWPWT
138	ATX-P-446	LCDR3	MQGTHWPWT
139	ATX-P-447	LCDR3	MQGTHWPWT
VH 패밀리: IGKV3			
140	-	LCDR1 컨센서스	RASQSVSX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$A (X$_1$은 S, N, 또는 R이고; X$_2$는 Y 또는 S이고; X$_3$은 L 또는 Y이고; X$_4$는 A 또는 L임)
141	ATX-P-449	LCDR1	RASQSVSSYLA
142	ATX-P-448	LCDR1	RASQSVSSYLA
143	ATX-P-435	LCDR1	RASQSVSNYLA
144	ATX-P-428	LCDR1	RASQSVSSSYLA
145	ATX-P-443	LCDR1	RASQSVSSSYLA
146	ATX-P-431	LCDR1	RASQSVSSSYLA
147	ATX-P-432	LCDR1	RASQSVSSSYLA
148	ATX-P-430	LCDR1	RASQSVSSSYLA
149	ATX-P-438	LCDR1	RASQSVSRSYLA
150	-	LCDR2 컨센서스	X$_1$ASX$_2$RAT (X$_1$은 D 또는 G이고; X$_2$는 N, S, 또는 T임)
151	ATX-P-449	LCDR2	DAS NRAT
152	ATX-P-448	LCDR2	DAS NRAT
153	ATX-P-435	LCDR2	DAS NRAT
154	ATX-P-428	LCDR2	GAS SRAT
155	ATX-P-443	LCDR2	GAS SRAT
156	ATX-P-431	LCDR2	GAS SRAT
157	ATX-P-432	LCDR2	GAS SRAT
158	ATX-P-430	LCDR2	GAS SRAT
159	ATX-P-438	LCDR2	GAS TRAT
160	-	LCDR3 컨센서스	QQX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$T (X$_1$은 R, Y, 또는 G이고; X$_2$는 S, G, 또는 Q이고; X$_3$은 N, S, 또는 V이고; X$_4$는 W, S, 또는 I이고; X$_5$는 P 또는 L이고; X$_6$은 L, S, P, 또는 T임)

[0240]

161	ATX-P-449	LCDR3	QQRSNWPLT
162	ATX-P-448	LCDR3	QQRSNWPLT
163	ATX-P-435	LCDR3	QQRSNWPS
164	ATX-P-428	LCDR3	QQYGSSPPT
165	ATX-P-443	LCDR3	QQYGSSLT
166	ATX-P-431	LCDR3	QQYGSSPPT
167	ATX-P-432	LCDR3	QQYGSSPPT
168	ATX-P-430	LCDR3	QQYGSSPPT
169	ATX-P-438	LCDR3	QQGQVIPPT

[0241]

표 9

항-ANGPTL7 항체(VH 및 VL 서열)

서열 번호	항체 명칭:	서술자:	서열:
170	ATX-P-428	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQNLRGRVAMTTDTSTTTAYMELRS LRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGTLVTVSS
171	ATX-P-443	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQ GLEWMGWIIAYNGNTNYAQKLQGRITMTTNTSTNTAYMELRSL RSDDTAVYYCGRDTGFSFDYWGQGTLVTVSS
172	ATX-P-429	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQNLRGRVAMTTDTSTTTAYMELRS LRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGTLVTVSS
173	ATX-P-431	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGP GLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYWAREDNGNYGDVFDIWGQGTMVTVSS
174	ATX-P-432	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGP GLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCAREDNGNYGDVFDIWGQGTMVTVSS
175	ATX-P-428	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACC TTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT AACACAAACTATGCACAGAACCTCCGGGGCAGAGTCGCCATG ACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTACATGGAGTTGAGG AGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA GTTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
176	ATX-P-443	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACC TTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCCAGGGCAGAATCACCATG ACCACAAACACATCCACGAACACAGCCTACATGGAGCTGAGG AGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGA GATACGGGGTTTTCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
177	ATX-P-429	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACC TTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT AACACAAACTATGCACAGAACCTCCGGGGCAGAGTCGCCATG ACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTACATGGAGTTGAGG AGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA GTTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
178	ATX-P-431	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACC TTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGG CCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACACTGGT GCCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATG ACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGC AGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTGGGCGAGA GAAGATAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGA CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
179	ATX-P-432	VH –	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT

[0242]

		뉴클레오타이드	GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACC TTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGG CCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACACTGGT GCCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATG ACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGC AGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGA GAAGATAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGA CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
180	ATX-P-428	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPPTFGGGTKVEIK
181	ATX-P-443	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSLTFGGGTKVDIK
182	ATX-P-429	VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNRYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGV YYCMQTLQTPYTFGQGTKLEIK
183	ATX-P-431	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPPTFGGGTKVEIK
184	ATX-P-432	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPPTFGGGTKVEIK
185	ATX-P-428	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGC AGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
186	ATX-P-443	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGC AGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
187	ATX-P-429	VL – 뉴클레오타이드	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC CTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCC TCCTGCATAGTAATAGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCA GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCT AATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGA TCAGGCACAGATTTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGGCT GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACT CCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
188	ATX-P-431	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGC AGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
189	ATX-P-432	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA

[0243]

			CTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGC AGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
190	ATX-P-437	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGK ALEWLALIYWNDDKQYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMD PMDTATYYCAHNPDYGDFFDYWGQGTLVTVSS
191	ATX-P-442	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGK ALEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNLVVLTMTNMD PVDTATYYCARDYGDYWFFDLWGRGTPVTVSS
192	ATX-P-437	VH – 뉴클레오타이 드	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCC ACACAGACCCTCACGTTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCAC TCAGCACTAGTGGCGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCC CAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGGAATG ATGATAAACAGTACAGCCCTTCTCTGAAGAGCAGGCTCACCA TCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGA CCAACATGGACCCTATGGACACAGCCACATATTACTGTGCAC ACAACCCTGACTACGGTGACTTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
193	ATX-P-442	VH – 뉴클레오타이 드	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCC ACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCAC TCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCC CAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGGAATG ATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCA TCACCAAGGACACCTCCAAAAACCTGGTGGTCCTTACAATGA CCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCAC GTGACTACGGTGACTACTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCCGTGG CACCCCGGTCACCGTCTCCTCA
194	ATX-P-437	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYYCQQSF STPLTFGGGTKLEIK
195	ATX-P-442	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SFSTPLTFGGGTKLEIK
196	ATX-P-437	VL – 뉴클레오타이 드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCA TTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CATTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
197	ATX-P-442	VL – 뉴클레오타이 드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCA TTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
198	ATX-P-444	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVYDMHWVRQVSGK GLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRV GDTAVYYCLRGEESNSSEDGFDIWGQGTMVTVSS
199	ATX-P-445	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQVTGK GLEWVSGIDPAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRA GDTAVYYCTRGEASSSSEDAFDIWGQGTMVTVSS
200	ATX-P-446	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYDMHWVRQVIGK GLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLRA

[0244]

[0245]

			GDTAVYYCTRGEDNSSSEDAFDIWGQGTMVTVSS
201	ATX-P-447	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYDMHWVRQTTGK GLEWVSGIDPDGDTYYPGSLKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRA GDTAVYYCTRGEDSSSSEDAFDIWGQGTMVTVSS*
202	ATX-P-427	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDYGMSWVRQVPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSSL RAEDTALYYCASYSGSFRDAFDIWGQGTMVTVSS
203	ATX-P-440	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSTINWNGGNTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTALYYCARDEGAAGLGYYFDYWGQGTLVTVSS
204	ATX-P-424	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSITSSSYIFYADSLKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDSNWGEAFDIWGQGTMVTVSS
205	ATX-P-425	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGK GLEWVSSITSSSSYMFYADSVMGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTADYYCARDSNWGEAFDIWGQGTMVTVSS
206	ATX-P-430	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDGDYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
207	ATX-P-439	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVERDMVRGHYYYYMDVWGKGTTVTVSS
208	ATX-P-423	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVSHITYDGSDKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDGYSSGWWYFDYWGQGTLVTVSS
209	ATX-P-438	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR DEDTAVYYCAKERGYSSSSGYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
210	ATX-P-448	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVMSYDGINGYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLVYADDAFDIWGQGTTVTVSS
211	ATX-P-449	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYHCARGITMDVWGKGTTVTVSS
212	ATX-P-433	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFAMHWVRQGPGK GLEWVSGIGWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKAPDYGDYYFDYWGQGTLVTVSS
213	ATX-P-444	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCC TCAGTGTCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTTCAGGAA AAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGTGACA CATACTATCCCGGCTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGTCGGGGACACGGCTGTGTATTATTGTCTAAGAGGGG AGGAAAGCAACTCGTCCGAGGATGGTTTTGATATATGGGGAC AAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
214	ATX-P-445	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCCACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTACAGGAA AAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGCTGGTGACA CATACTATCCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCTA GAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAG AGGCTAGTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGAC AAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA
215	ATX-P-446	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCC TCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTATAGGAA

			AAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGTGACA CATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGAAGATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAG AGGATAACAGCTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGAC AAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA
216	ATX-P-447	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCG GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACC ATCAGTGACTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAACTACAGGA AAAGGTCTAGAATGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGCGAC ACATATTATCCAGGCTCCTTGAAGGGGCGATTCACCATCTCCA GAGAAAATGCCAAGAATTCTTTGTATCTTCAAATGAACAGTC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAG AGGATAGTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGAC AAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
217	ATX-P-427	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCT TTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGTA GTACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAGCA GTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGCT ATAGTGGGAGCTTCCGTGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAG GGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
218	ATX-P-440	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCTACTATTAATTGGAATGGTGGTA ACACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACA GTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGAG ATGAAGGAGCAGCTGGACTTGGATACTACTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
219	ATX-P-424	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGTAGTTACA TATTCTACGCAGACTCATTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACAGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGATTC TAACTGGGGCGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAAT GGTCACCGTCTCTTCA
220	ATX-P-425	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGTTTCACCT TCAGTACTTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGTAGTAGTT ACATGTTCTACGCAGACTCAGTGATGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTACCTACAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGATTATTACTGTGCGAGAGA TTCTAATTGGGGGGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGAC AATGGTCACCGTCTCTTCA
221	ATX-P-430	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAG ACGGTGACTACTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAG

[0246]

			GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
222	ATX-P-439	VH – 뉴클레오타이드	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAG TGGAAAGGGATATGGTTCGGGGCCACTACTACTACTACATGG ACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA
223	ATX-P-423	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA AGGGGCTGGAGTGGGTGTCACATATAACATATGATGGAAGTG ATAAATACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAG ATGGGTATAGCAGTGGCTGGTGGTACTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
224	ATX-P-438	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA AGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATCATATGATGGAAATA ATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGATGAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAAAG AGAGGGGGTATAGCAGCTCGTCCGGCTACTACTACTACTACA TGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
225	ATX-P-448	VH – 뉴클레오타이드	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACAGCCG GGAAGGTCACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAGTGGATTCCCAT TTAGCTCCTACGGGATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGGTA AGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATGAGTTACGATGGAATTA ACGGCTATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCT CAAGAGACAACTCTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACA GTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAT TGGTGTATGCCGATGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
226	ATX-P-449	VH – 뉴클레오타이드	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACAGCCG GGAAGGTCACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAGTGGATTCGCCT TTAGTTCCTACGGCATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCAGGTA AGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCCTACTACGGATCTA ATAAATATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCT CAAGAGACAACTCTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACA GTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAG GGATTACTATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCA
227	ATX-P-433	VH – 뉴클레오타이드	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTGATGATTTTGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGGTCCAGGGA AGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTGGAATAGTGGTA GCATCGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACA GTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAAAG CCCCTGACTACGGTGACTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
228	ATX-P-444	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVG IYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
229	ATX-P-445	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQR

[0247]

			PGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
230	ATX-P-446	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVFSDGNTYLNWFQQRP GQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
231	ATX-P-447	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
232	ATX-P-427	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQ DYNYPYTFGQGTKLEIK
233	ATX-P-440	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPITFGQGTRLEIK
234	ATX-P-424	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAIYYCLQH NSYPWTFGQGTKVEIK
235	ATX-P-425	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGWFQQKPGKAPK RLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQH NSYPWTFGQGTKVEIK
236	ATX-P-430	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPPTFGGGTKVEIK
237	ATX-P-439	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANSFPWTFGQGTKVDIK
238	ATX-P-423	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFALTISSLQPEDFATYYCLQ HNSYPLTFGGGTKLEIK
239	ATX-P-438	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPGQAP RLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ GQVIPPTFGQGTKVEIK
240	ATX-P-448	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPLTFGGGTKVEIK
241	ATX-P-449	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPLTFGGGTKVEIK
242	ATX-P-433	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLNWYQQKPGTAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAAYYCQQS YTTPLTFGGGTKVEIK
243	ATX-P-444	VL – 뉴클레오타이드	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCT CGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTC TAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGG GTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAAGGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTG GCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
244	ATX-P-445	VL – 뉴클레오타이드	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCT CGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGGTTTC TAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGG GTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTG GCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
245	ATX-P-446	VL –	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC

[0248]

		뉴클레오타이드	TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCT CGTATTCAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTC TAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGG GTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTG GCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
246	ATX-P-447	VL – 뉴클레오타이드	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCT CGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGGTTTC TAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGG GTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTG GCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
247	ATX-P-427	VL – 뉴클레오타이드	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCA TTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGCACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT TATTACTGTCTACAAGATTACAATTACCCGTACACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
248	ATX-P-440	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTA TTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAA
249	ATX-P-424	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCA TTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAATT TATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
250	ATX-P-425	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCA TTAGAATTGATTTAGGCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCGCCTCATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
251	ATX-P-430	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGC AGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
252	ATX-P-439	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTA TTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG

[0249]

			GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT TACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTCGGCC AAGGGACCAAAGTGGATATCAAA
253	ATX-P-423	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCA TTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CGCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
254	ATX-P-438	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACACTGTCTCTTAGCC CTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGC GTGTCCAGAAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA CAGGCTCCCAGACTGCTGATCATCGGAGCCTCTACAAGAGCC ACCGGCATTCCCGATAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACC GATTTCACCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGTCAGCAGGGCCAAGTGATCCCTCCTACCT TTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
255	ATX-P-448	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
256	ATX-P-449	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
257	ATX-P-433	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCA TTAGCATCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGCT TACTACTGTCAACAGAGTTACACTACCCCGCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
258	ATX-P-435	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGTLVTVSS
259	ATX-P-436	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGTLVTVSS
260	ATX-P-434	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTSYNPSLKSRVSISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVFYCARAKWEGDYFDYWGQGTLVTVSS
261	ATX-P-435	VH – 뉴클레오타이드	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGTTCCA TCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCC CAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCA TATCCGTAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGA

[0250]

			GCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GACAGTATATAAGTGGAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCC AGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
262	ATX-P-436	VH – 뉴클레오타이드	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGTTCCA TCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCC CAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCA TATCCGTAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GACAGTATATAAGTGGAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCC AGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
263	ATX-P-434	VH – 뉴클레오타이드	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCT TCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCG TCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCC CAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTG GGAGCACCAGCTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCTCCA TATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCGA GAGCTAAGTGGGAAGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
264	ATX-P-435	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPSFGQGTRLEIK
265	ATX-P-436	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YSTPLTFGGGTKVEIK
266	ATX-P-434	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYSYLNWYQQKPGKAP NHLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLHPEDFATYYCQQ SYSTPPYTFGQGTKVEIK
267	ATX-P-435	VL – 뉴클레오타이드	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCCTCCTTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAA
268	ATX-P-436	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCA TTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
269	ATX-P-434	VL – 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCA TTTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAATCACCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCACCCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCGTACACTTTTG GCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0251]

표 10

항-ANGPTL7 항체(HC IgG1 Fc 및 LC 카파 서열)

서열번호	항체 명칭:	서술자:	서열:
270	ATX-P-428	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLRGRVAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
271	ATX-P-443	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIIAYNGNTNYAQKLQGRITMTTNTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCGRDTGFSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
272	ATX-P-429	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLRGRVAMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
273	ATX-P-431	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYWAREDNGNYGDVFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
274	ATX-P-432	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREDNGNYGDVFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA

[0252]

			PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
275	ATX-P-428	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATC AGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAACCT CCGGGGCAGAGTCGCCATGACCACAGACACATCCACG ACCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTTTCATTAG TATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC TAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAA ATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTG TGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTC TGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGA CGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATA AAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTG CTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGAC ATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAG TTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACAC AATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTC GACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCA AGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTA AGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCAT TTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAG ATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGC TCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCA GAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
276	ATX-P-443	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CATCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGC TCCAGGGCAGAATCACCATGACCACAAACACATCCACG AACACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGATACGGGGT TTTCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCC TTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGC CGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCC AGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTG GTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCT TGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCAT CGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAAC

[0253]

			CGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGC CCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCT GTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCC GTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCC CACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGA TGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCG AGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCGTGAGCGTT CTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCC CAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCA AGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGA GGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGG TTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGG AATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAAC GCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTA TAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGG GCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTAC ATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCG GT
277	ATX-P-429	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATC AGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAACCT CCGGGGCAGAGTCGCCATGACCACAGACACATCCACG ACCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTTTCATTAG TATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC TAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAA ATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTG TGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTC TGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGA CGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATA AAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTG CTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGAC ATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAG TTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACAC AATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTC GACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCA AGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTA AGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCAT TTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAAT CAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAG ATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGC TCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCA GAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
278	ATX-P-431	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCG ACAGGCCCCTGGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGA

[0254]

[0255]

			TCAACCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACAGAAG TTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCAT CAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTATATTATTGGGCGAGAGAAGATAAT GGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGC CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGAT TATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGG GGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCC TGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
279	ATX-P-432	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCG ACAGGCCCCTGGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGA TCAACCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACAGAAG TTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCAT CAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGAGAAGATAAT GGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGC CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGAT TATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGG GGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCC TGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC

			CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
280	ATX-P-428	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
281	ATX-P-443	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
282	ATX-P-429	가변 LC + 카파 불변	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNRYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLQISR VEAEDVGVYYCMQTLQTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
283	ATX-P-431	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
284	ATX-P-432	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
285	ATX-P-428	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTT CAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAAT CCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTT ATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAAT GCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGA GCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCA CCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAA GTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAG TCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
286	ATX-P-443	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGC

[0256]

[0257]

			AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCG GGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATC CGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
287	ATX-P-429	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG TCAGAGCCTCCTGCATAGTAATAGATACAACTATTTGG ATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC CTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCT GACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTAC ACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG GTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACTCCGTACACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGT AGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGA GCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGA AAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATG AAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAA GGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGG TGAGTGT
288	ATX-P-431	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTT CAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAAT CCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTT ATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAAT GCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGA GCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCA CCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAA GTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAG TCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
289	ATX-P-432	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTT CAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAAT

[0258]

			CCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTT ATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAAT GCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGA GCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCA CCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAA GTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAG TCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
290	ATX-P-437	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQ PPGKALEWLALIYWNDDKQYSPSLKSRLTITKDTSKNQV VLTMTNMDPMDTATYYCAHNPDYGDFFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
291	ATX-P-442	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQ PPGKALEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNLVV LTMTNMDPVDTATYYCARDYGDYWFFDLWGRGTPVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
292	ATX-P-437	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAA ACCCACACAGACCCTCACGTTGACCTGCACCTTCTCTG GGTTCTCACTCAGCACTAGTGGCGTGGGTGTGGGCTGG ATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGC ACTCATTTATTGGAATGATGATAAACAGTACAGCCCTT CTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCC AAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCC TATGGACACAGCCACATATTACTGTGCACACAACCCTG ACTACGGTGACTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCT GTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGG AGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATT TCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGT CCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAA CGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATG CCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTA ATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGT TGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACT AAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGT CGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG

			CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
293	ATX-P-442	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAA ACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTG GGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGG ATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGC ACTCATTTATTGGAATGATGATAAGCGCTACAGCCCAT CTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCC AAAAAACCTGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCC TGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGTGACTACG GTGACTACTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCC CGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCT GTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGG AGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATT TCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGT CCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAA CGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATG CCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTA ATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGT TGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACT AAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGT CGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
294	ATX-P-437	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPEDF ATYYCQQSFSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
295	ATX-P-442	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSFSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
296	ATX-P-437	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGA

[0259]

			AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCATTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGCTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
297	ATX-P-442	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAG TCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTTCAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
298	ATX-P-444	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVYDMHWVR QVSGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISRENAKNSL YLQMNSLRVGDTAVYYCLRGEESNSSEDGFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
299	ATX-P-445	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQ VTGKGLEWVSGIDPAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCTRGEASSSSEDAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
300	ATX-P-446	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYDMHWVRQ VIGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDNSSSEDAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

[0260]

			TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
301	ATX-P-447	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYDMHWVRQ TTGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSLKGRFTISRENAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDSSSSEDAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
302	ATX-P-427	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDYGMSWVRQ VPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMSSLRAEDTALYYCASYSGSFRDAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
303	ATX-P-440	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVR QAPGKGLEWVSTINWNGGNTGYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDEGAAGLGYYFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
304	ATX-P-424	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQ APGKGLEWVSSITSSSYIFYADSLKGRFTISRDNAKNSLFL QMNSLRAEDTAVYYCARDSNWGEAFDIWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
305	ATX-P-425	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQ APGKGLEWVSSITSSSSYMFYADSVMGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTADYYCARDSNWGEAFDIWGQGTMVT

[0261]

			VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
306	ATX-P-430	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDYYYYYMDVWGKGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
307	ATX-P-439	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKVERDMVRGHYYYYMDVW GKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
308	ATX-P-423	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVSHITYDGSDKYYGDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGYSSGWWYFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
309	ATX-P-438	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAIISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRDEDTAVYYCAKERGYSSSSGYYYYYMDVW GKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
310	ATX-P-448	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVMSYDGINGYYADSVKGRFTISRDNSKNT

[0262]

			LYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVYADDAFDIWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
311	ATX-P-449	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGITMDVWGKGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
312	ATX-P-433	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFAMHWVRQ GPGKGLEWVSGIGWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKAPDYGDYYFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
313	ATX-P-444	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCCTCAGTGTCTACGACATGCACTGGGTCCG CCAAGTTTCAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTA TTGATCCTGATGGTGACACATACTATCCCGGCTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGA ACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGGG GACACGGCTGTGTATTATTGTCTAAGAGGGGAGGAAAG CAACTCGTCCGAGGATGGTTTTGATATATGGGGACAAG GGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGG CCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACC TCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGA TTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTG GGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTC CTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTC ACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATAT TTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGG ATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCAC ACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGG TCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATA CTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTC GTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTT CAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTA AGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTAT CGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTG

[0263]

[0264]

			GCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAAT AAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTC TTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTA TCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGAT ATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAA TAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAAT CACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTT ATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
314	ATX-P-445	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCCACGACATGCACTGGGTCCGC CAAGTTACAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTAT TGATCCTGCTGGTGACACATACTATCCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCTAGAGAAAATGCCAAGAAC TCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGA CACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGCTAGTA GTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGG ACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATT ATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGG GCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
315	ATX-P-446	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCCTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGC CAAGTTATAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTAT TGATCCTGATGGTGACACATACTATCCAGGCTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAAGATGCCAAGAAC TCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGA CACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGATAACA GCTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGG ACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATT

[0265]

			ATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGG GCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
316	ATX-P-447	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCATCAGTGACTACGACATGCACTGGGTCCGC CAAACTACAGGAAAAGGTCTAGAATGGGTCTCAGGTAT TGATCCTGATGGCGACACATATTATCCAGGCTCCTTGA AGGGGCGATTCACCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGAAT TCTTTGTATCTTCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGGGGA CACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAGGATAGTA GTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGG ACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATT ATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGG GCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC

[0266]

			TTAGTCTTTCACCCGGT
317	ATX-P-427	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTAC GGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCAGCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCG CCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTA TTAATTGGAATGGTGGTAGTACAGGTTATGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCCCTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGAGAGCCG AGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGCTATAGTGGG AGCTTCCGTGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGAC AATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTT CTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTAT TTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGC GCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGC AATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGC AATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAA ACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACAT GCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCC AGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCT AATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGG TTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAAT TGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGAC TAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTG TCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
318	ATX-P-440	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTAC GGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCG CCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTACTA TTAATTGGAATGGTGGTAACACAGGTTATGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCG AGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGAGATGAAGGA GCAGCTGGACTTGGATACTACTTTGACTACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAA GATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAG TGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCG TCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGG TCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTAT ATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGT GGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTC ACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGT GGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGA TACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTG TCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAG

			TTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGC TAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCT ATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATT GGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAA TAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCA AGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATAC TCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAG TATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCG ATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAG AATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGA CGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAA ATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCG TTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
319	ATX-P-424	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCA TTACTAGTAGTAGTTACATATTCTACGCAGACTCATTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAC TCACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACAGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGATTCTAACTGGG GCGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTT CCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGAC AGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGA GCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAA GTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGG GCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTT CATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAAC CACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAG AACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCA TGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTT CCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCA GCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTG TCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGT TGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTC GCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCGTGAGC GTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAA AGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCG GCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCA ACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGT CTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAA CAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGC GTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
320	ATX-P-425	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTCACCTTCAGTACTTATAGCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCAT TACTAGTAGTAGTAGTTACATGTTCTACGCAGACTCAG TGATGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTACCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACAGCTGATTATTACTGTGCGAGAGATTCTAATT GGGGGGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAAT

[0267]

[0268]

			GGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGT ATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAG GGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTC CCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCT GACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAAT CATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAAT GTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAAC GCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAG CGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAAT GATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTG ACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGG TATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAA ACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCG TGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCAC TTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAA GGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCC TTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTA CGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTG TTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGT GGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAG TCTTTCACCCGGT
321	ATX-P-430	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGACGGTGACT ACTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTC TGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGG AGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATT TCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGT CCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAA CGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATG CCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTA ATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGT TGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACT AAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGT CGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA

[0269]

			TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
322	ATX-P-439	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGTGGAAAGG GATATGGTTCGGGGCCACTACTACTACTACATGGACGT CTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCAGCTA GCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCA GCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGC CTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAG CTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCA GACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATA CAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGA TAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGC CTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGA AGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTAC ACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCC TCGACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCAC CAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGT AAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACC ATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGT GTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAA ATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATC CTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAG CCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGA TAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGT AGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTT GCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACG CAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
323	ATX-P-423	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACATAT AACATATGATGGAAGTGATAAATACTATGGAGACTCCG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATGGGTATA GCAGTGGCTGGTGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATT ATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGG GCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC

[0270]

			CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
324	ATX-P-438	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATT ATATCATATGATGGAAATAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGAT GAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAAAGAGAGGGG GTATAGCAGCTCGTCCGGCTACTACTACTACTACATGG ACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCG TCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGG TTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGT AAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCAC ACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGC CTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCG TGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACC TGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCC GAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGAT CCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGA GGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCC TTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGC AAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGA AAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACC CCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGA CTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGT TTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAAC GGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGT CCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACT GACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTAT TCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACT ACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
325	ATX-P-448	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACA GCCGGGAAGGTCACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAGTG GATTCCCATTTAGCTCCTACGGGATGCACTGGGTTCGCC AAGCGCCAGGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCAT GAGTTACGATGGAATTAACGGCTATTATGCCGATAGCG TCAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGACAACTCTAAG

[0271]

			AACACGCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCCGCGCAGA AGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTGGTGTATG CCGATGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGT ATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAG GGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTC CCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCT GACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAAT CATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAAT GTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAAC GCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAG CGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAAT GATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTG ACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGG TATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAA ACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCG TGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCAC TTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAA GGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCC TTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTA CGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTG TTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTAT AAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGT GGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAG TCTTTCACCCGGT
326	ATX-P-449	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACA GCCGGGAAGGTCACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAGTG GATTCGCCTTTAGTTCCTACGGCATGCACTGGGTTCGCC AAGCGCCAGGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATC TCCTACTACGGATCTAATAAATATTATGCCGATAGCGT CAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGACAACTCTAAGA ACACGCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCCGCGCAGAA GATACGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGGATTACTAT GGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCC CGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTG GGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACC GTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCA CACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAG CCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGG CACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCAC CTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCA GAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGA TCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAG AGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCA GTACGCCTCGACCTATCGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGT CCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGT GCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAG AAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAAC CCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATG ACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGG

			TTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCG TCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAC TGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCAC TACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
327	ATX-P-433	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTGATGATTTTGCCATGCACTGGGTCCGGC AAGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATT GGTTGGAATAGTGGTAGCATCGGCTATGCGGACTCTGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGA GGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAAAGCCCCTGACT ACGGTGACTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCT GTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGG AGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATT TCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGT CCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCA ATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAA CGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATG CCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTA ATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGT TGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATT GGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACT AAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGT CGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
328	ATX-P-444	가변 LC + 카파 불변	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNW FQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS KVEAEDVGIYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
329	ATX-P-445	가변 LC + 카파 불변	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNW FQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
330	ATX-P-446	가변 LC + 카파 불변	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVFSDGNTYLNW FQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0272]

			CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
331	ATX-P-447	가변 LC + 카파 불변	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNW FQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
332	ATX-P-427	가변 LC + 카파 불변	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQDYNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
333	ATX-P-440	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
334	ATX-P-424	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPED FAIYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
335	ATX-P-425	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGWFQQKPG KAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
336	ATX-P-430	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
337	ATX-P-439	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQANSFPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
338	ATX-P-423	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFALTISSLQPED FATYYCLQHNSYPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
339	ATX-P-438	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKP GQAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
340	ATX-P-448	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ

[0273]

			ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
341	ATX-P-449	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
342	ATX-P-433	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLNWYQQKPG TAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF AAYYCQQSYTTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
343	ATX-P-444	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG TCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGA ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGC CTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCA CACTGAAAATCAGCAAGGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGTGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGAC GAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCT GCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAAT GGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACT ATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
344	ATX-P-445	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG TCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGA ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGC CTAATTCATGAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCA CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGTGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGAC GAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCT GCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAAT GGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACT ATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
345	ATX-P-446	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG TCAAAGCCTCGTATTCAGTGATGGAAACACCTACTTGA ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGC CTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCA CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGTGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG

[0274]

[0275]

			GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGAC GAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCT GCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAAT GGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACT ATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
346	ATX-P-447	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG TCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGA ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGC CTAATTCATGAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCA CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGTGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACG GTAGCTGCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGAC GAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCT GCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAAT GGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACT ATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
347	ATX-P-427	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTAC AAGATTACAATTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACC AAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
348	ATX-P-440	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAG TCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACA CGACTGGAGATTAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT

[0276]

			ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
349	ATX-P-424	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAATTTATTACTGTCTAC AGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
350	ATX-P-425	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGAATTGATTTAGGCTGGTTTCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTCATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTA CAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAG TTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCG GGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATC CGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
351	ATX-P-430	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTT CAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAAT CCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTT ATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAAT GCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGA GCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCA CCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAA GTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAG TCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
352	ATX-P-439	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAG TCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA

			GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAAC AGGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAAGTGGATATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
353	ATX-P-423	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACAGAATTCGCTCTCACAATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTAC AGCATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
354	ATX-P-438	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACACTGTCTCTT AGCCCTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCA GCCAGAGCGTGTCCAGAAGCTACCTGGCTTGGTATCAG CAGAAGCCCGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCATCGG AGCCTCTACAAGAGCCACCGGCATTCCCGATAGATTCA GCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACAATC AGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTG TCAGCAGGGCCAAGTGATCCCTCCTACCTTTGGCCAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCT TCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAA TCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTT TATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAA TGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGG AGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCC ACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAA AGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCA GTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
355	ATX-P-448	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT

[0277]

			TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
356	ATX-P-449	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
357	ATX-P-433	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGAGCATTAGCATCTATTTAAATTGGTATCAGCAGA AACCAGGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGCTTACTACTGTCAAC AGAGTTACACTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
358	ATX-P-435	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIRQ PPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
359	ATX-P-436	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIRQ PPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP

[0278]

[0279]

			PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
360	ATX-P-434	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGSTSYNPSLKSRVSISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVFYCARAKWEGDYFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
361	ATX-P-435	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTG GGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTC CAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGTAT ATAAGTGGAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGG CACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGC CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGAT TATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGG GGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCC TGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
362	ATX-P-436	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTG GGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTC CAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGTAT ATAAGTGGAACTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGG

[0280]

			CACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGC CTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGAT TATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGG GGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCC TGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTT GCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACAC ATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGT GGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAG ACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCG TGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCT TAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATT GCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATA ATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGC TCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCA CGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTAT GCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTC TTAGTCTTTCACCCGGT
363	ATX-P-434	가변 HC + 불변 hIgG1-Agly-Fc (뉴클레오타이드)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCGTCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTG GGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAGCTACAACCCC TCCCTCAAGAGTCGAGTCTCCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CTGCGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCGAGAGCTAAG TGGGAAGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTT CTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTAT TTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGC GCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGC AATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGC AATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAA ACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACAT GCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCC AGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCT AATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGG TTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAAT TGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGAC TAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTG TCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGC ACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCG CCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCT TACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGC TGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATT ATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCA

			TTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCA TGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
364	ATX-P-435	가변 LC + 카파 불변	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRSNWPSFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
365	ATX-P-436	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
366	ATX-P-434	가변 LC + 카파 불변	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYSYLNWYQQKP GKAPNHLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLHPED FATYYCQQSYSTPPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
367	ATX-P-435	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAACAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGATTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCGTAGCAACTGGCCCTCCTTCGGCCAAGGGACACGA CTGGAGATTAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGTTTTT ATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGAC CGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCG TGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGC AGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGA TTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCTTAC ACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACG CATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTC ACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
368	ATX-P-436	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGA AACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTCAGT TTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGG GACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCC GCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTT TGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCA GGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCACCCT TACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTT ACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCG GTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
369	ATX-P-434	가변 LC + 카파 불변 (뉴클레오타이드)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG TCAGAGCATTTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGA

[0281]

			AACCAGGGAAAGCCCCTAATCACCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCACCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCTTC AGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATC CGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTA TCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATG CTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAG CAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAG TTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGT CCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

[0282]

[0283] 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 7(UniProt 등록 번호 043827):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQVAN
LSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQA
AQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQR
RKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNEHIHRLSRQPTRLRVEMEDWEGNLRYAE
YSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKG
GYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP
(서열번호 370).

[0284]

[0285] 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 7 L59P_L84P 변이체(ATX-P-62):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQVAN
PSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVME**P**ESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIMQLQA
AQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQR
RKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNEHIHRLSRQPTRLRVEMEDWEGNLRYAE
YSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKG
GYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP
(서열번호 371).

[0286]

[0287] 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 7 L59 GGPGG 변이체(ATX-P-63):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQVAN
GGPGGSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDI
MQLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGGG
WTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNEHIHRLSRQPTRLRVEMEDWEG
NLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKC
AQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPE
DFKP(서열번호 372).

[0288]

[0289] 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 7 피브리노겐 도메인(ATX-P-60):

YDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYRD
WKQYKQGFGSIRGDFWLGNEHIHRLSRQPTRLRVEMEDWEGNLRYAEYSHFVLGNELN
SYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKGGYWYNCCTDS
NLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPED (서열번호 373).

[0290]

[0291] 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 7 야생형 다량체(PExt-1):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKEL
KAQVANLSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQI
DIMQLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSG
GGWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNEHIHRLSRQPTRLRVEMEDW
EGNLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLD
KCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKI
RPEDFKP (서열번호 374).

[0292]

표 11

본 개시내용의 개별 예시적인 항체에 대한 서열번호의 요약.

항체 명칭	HCDR 1,2,3 (aa)	LCDR 1,2,3 (aa)	VH (aa)	VH (뉴클레오타이드)	VL (aa)	VL (뉴클레오타이드)	VH + 불변 (aa)	VH + 불변 (뉴클레오타이드)	VL + 불변 (aa)	VL + 불변 (뉴클레오타이드)
ATX-P-423	40,56,71	90,102,114	208	223	238	253	308	323	338	353
ATX-P-424	34,50,65	88,100,112	204	219	234	249	304	319	333	349
ATX-P-425	35,51,66	89,101,113	205	220	235	250	305	320	335	350
ATX-P-427	32,48,63	97,109,121	202	217	232	247	302	317	332	347
ATX-P-428	2,8,13	144,154,164	170	175	180	185	270	275	280	285
ATX-P-429	3,9,14	123,129,135	172	177	182	187	272	277	282	287
ATX-P-430	36,52,67	148,158,168	206	221	236	251	306	321	336	351
ATX-P-431	5,11,16	146,156,166	173	178	183	188	273	278	283	188
ATX-P-432	6,12,17	147,157,167	174	179	184	189	274	279	284	289
ATX-P-433	42,58,73	94,106,118	212	227	242	257	312	327	342	357
ATX-P-434	75, 79, 83	96,108,120	260	263	266	269	360	363	366	369
ATX-P-435	76, 80, 84	143,153,163	258	261	264	267	358	361	364	367
ATX-P-436	77, 81, 85	95,107,119	259	262	265	268	359	362	365	368
ATX-P-437	20,23,26	92,104,116	190	192	194	196	290	292	294	296
ATX-P-438	41,57,72	149,159,169	209	224	239	254	309	324	339	354
ATX-P-439	37,53,68	87,99,111	207	222	237	252	307	322	337	352
ATX-P-440	33,49,64	93,105,117	203	218	233	248	303	318	333	348
ATX-P-442	19,22,25	91,103,115	191	193	195	197	291	293	295	297
ATX-P-443	4,10,15	145,155,165	171	176	181	186	271	276	281	286
ATX-P-444	28,44,59	124,130,136	198	213	228	243	298	313	328	343
ATX-P-445	29,45,60	125,131,137	199	214	229	244	299	314	329	344
ATX-P-446	30,46,61	126,132,138	200	215	230	245	300	315	330	345
ATX-P-447	31,47,62	127,133,139	201	216	231	246	301	316	331	346
ATX-P-448	39,55,70	142,152,162	210	225	240	255	310	325	340	355
ATX-P-449	38,54,69	141,151,161	211	226	241	256	311	326	341	356

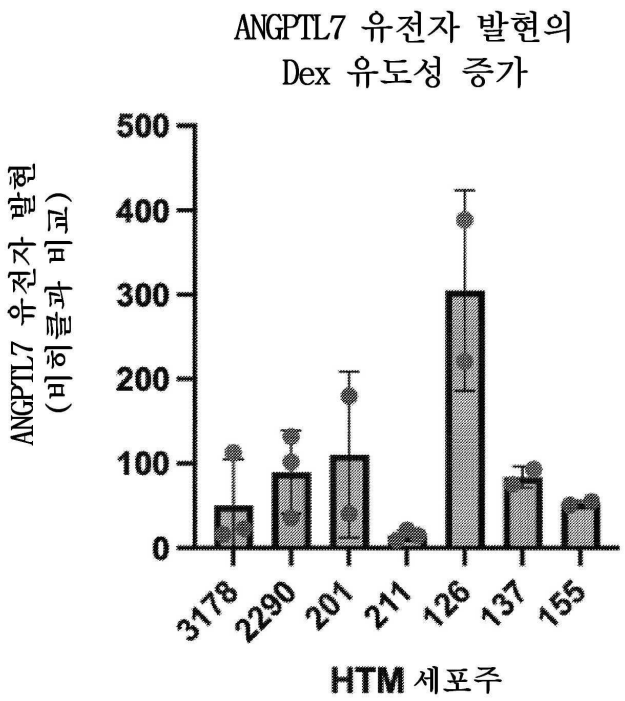
KEY: aa = 아미노산; HCDR 1, 2, 3 = 중쇄 CDR 1, 2, 및 3 (번호순); LCDR 1, 2, 3 = 경쇄 CDR 1, 2, 및 3 (번호순); VH = 중쇄 가변 영역; VL = 경쇄 가변 영역; VH + 불변 = 예시적인 인간 중쇄 불변 영역 서열(전형적으로 IgG1)을 갖는 중쇄 가변 영역 서열; VL + 불변 = 예시적인 인간 경쇄 불변 영역 서열(전형적으로 카파)을 갖는 경쇄 가변 영역 서열. "항체 명칭"을 제외한 모든 숫자는 서열 목록과 표 8,9 및 10 의 서열번호에 해당한다.

[0293]

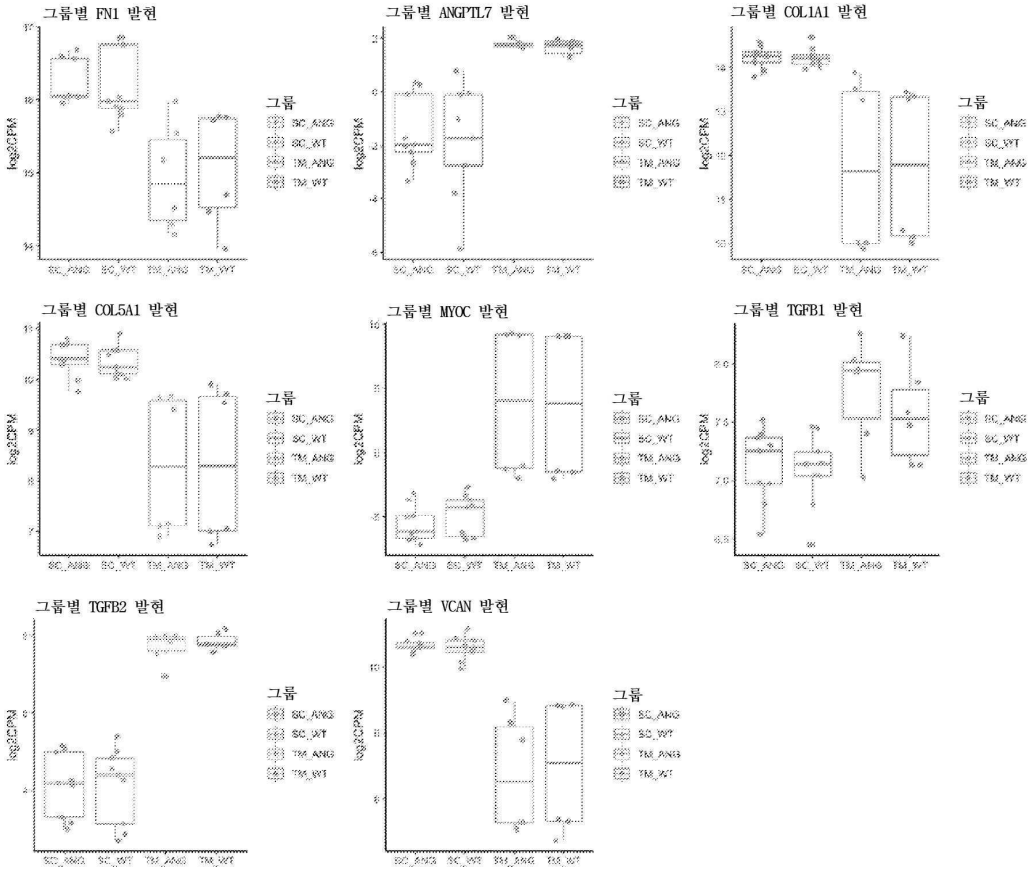
[0294] 본 개시내용의 다양한 실시형태가 본 명세서에 기재되어 있다. 이러한 실시형태의 변형은 전술한 설명을 읽으면 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자라면 이러한 변형을 적절하게 사용할 것으로 기대하며, 본 발명자들은 본 개시내용의 다양한 실시형태가 본 명세서에 구체적으로 기재된 것과 다른 방식으로 실시되도록 의도하였다. 따라서, 본 개시내용의 실시형태는 적용 가능한 법률에 따라 허용되는 범위 내에서 본 명세서에 첨부된 청구범위에 인용된 특허 대상의 모든 수정 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 본 명세서에 달리 명시되어 있지 않거나 달리 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 위에 기재된 요소들의 모든 가능한 변형의 임의의 조합은 본 개시내용의 다양한 실시형태에 포함된다.

도면

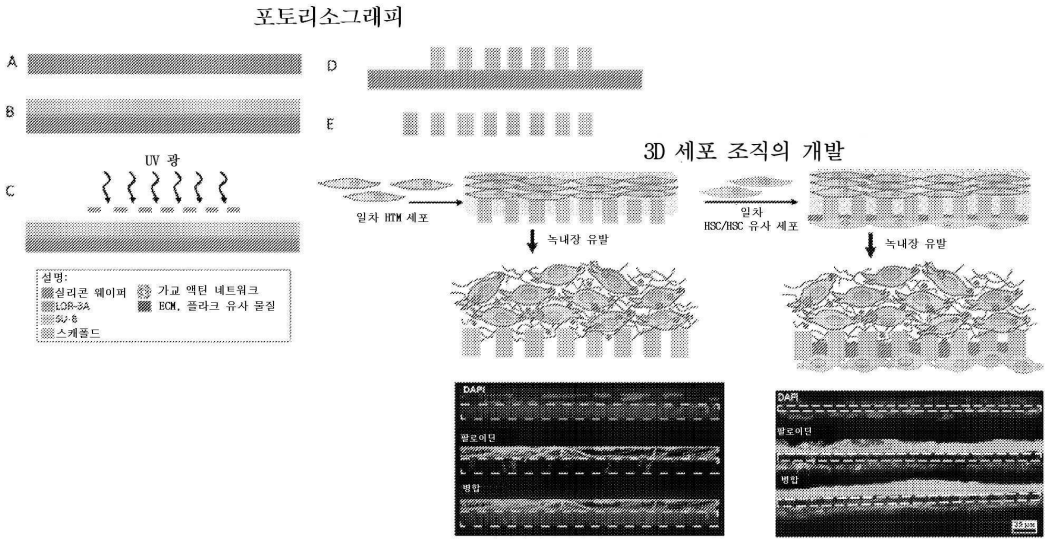
도면1


ANGPTL7 유전자 발현의
Dex 유도성 증가
ANGPTL7 유전자 발현
(비히클과 비교)
500
400
300
200
100
0
3178
2290
201
211
126
137
155
HTM 세포주

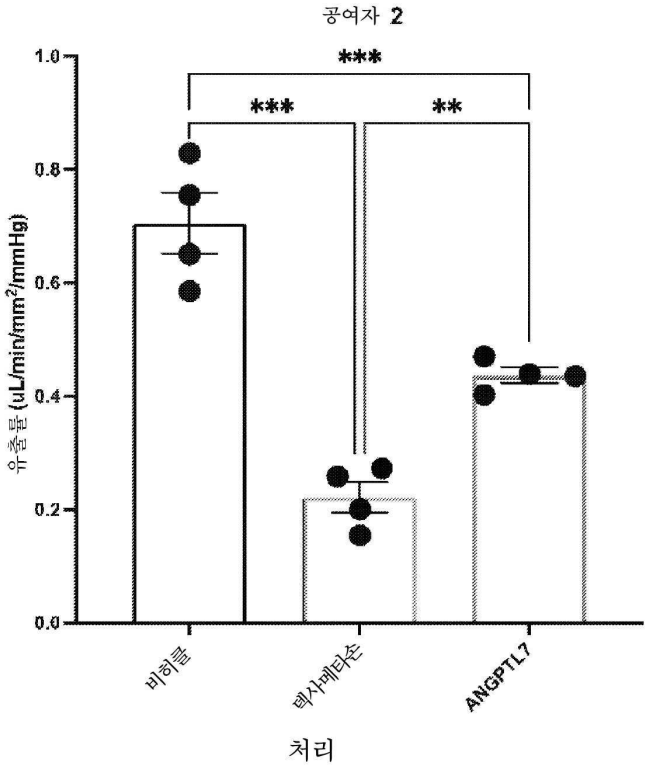
도면2


그룹별 FN1 발현
그룹별 ANGPTL7 발현
그룹별 COL1A1 발현
그룹별 COL5A1 발현
그룹별 MYOC 발현
그룹별 TGFB1 발현
그룹별 TGFB2 발현
그룹별 VCAN 발현
log2CPM
그룹
SC_ANG
SC_WT
TM_ANG
TM_WT

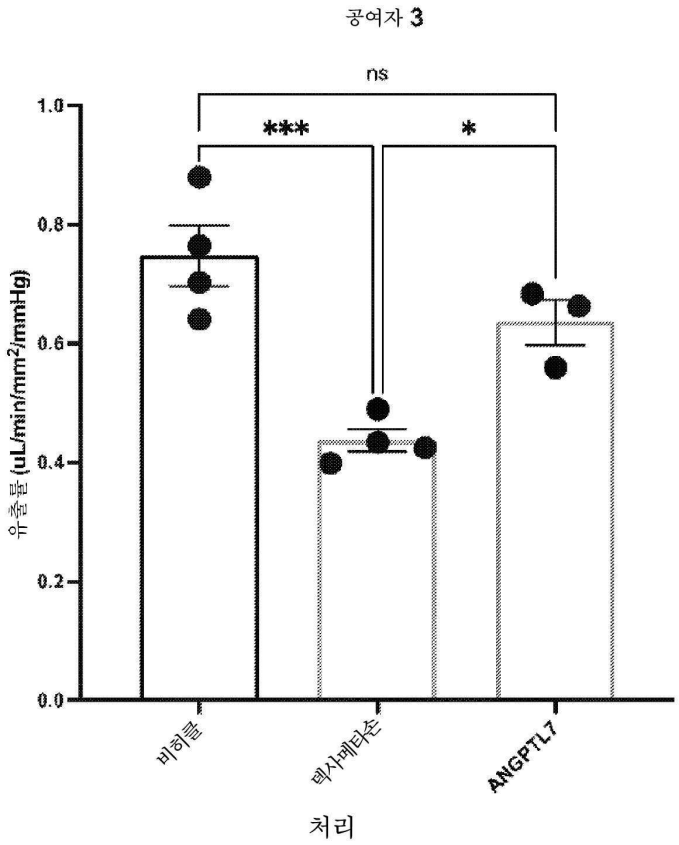
도면3a


포토리소그래피
A
B
C
D
E
UV 광
설명:
실리콘 웨이퍼
LOR-3A
SU-8
스케폴드
가교 액틴 네트워크
ECM, 플라크 유사 물질
3D 세포 조직의 개발
일차 HTM 세포
일차 HSC/HSC 유사 세포
녹내장 유발
녹내장 유발
DAPI
팔로이딘
병합
DAPI
팔로이딘
병합

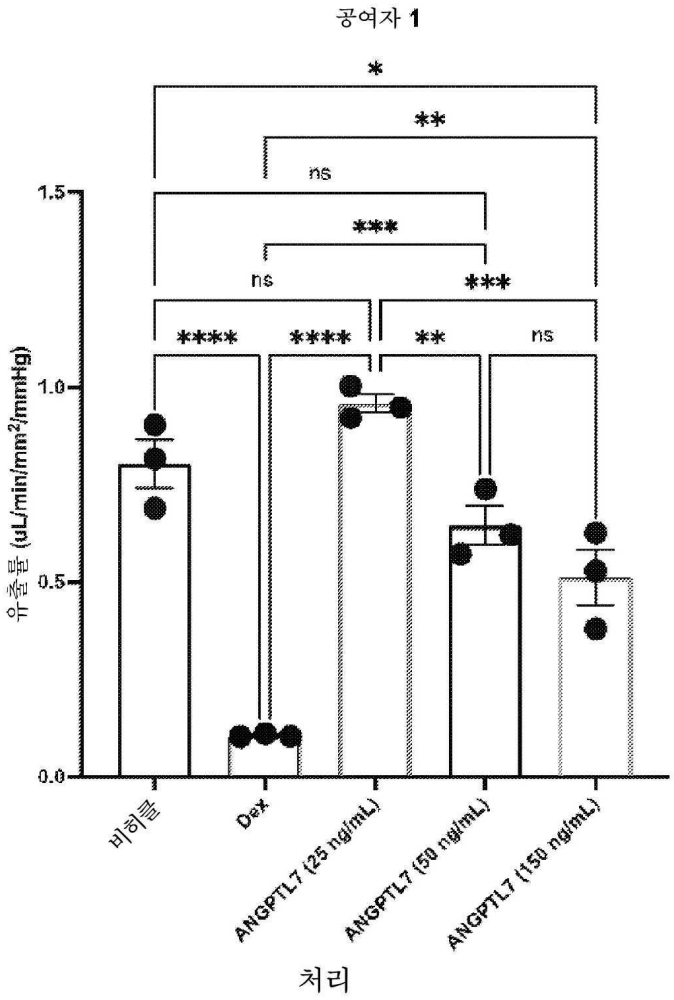
도면3b


공여자 2
***
***
**
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
비히클
덱사메타손
ANGPTL7
처리

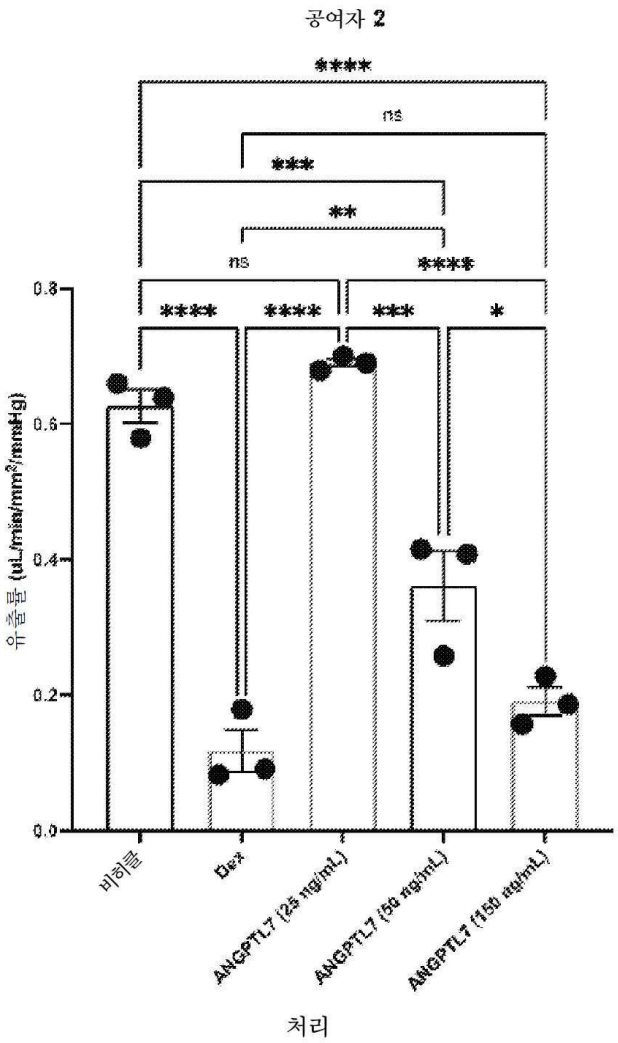
도면3c


공여자 3
ns
***
*
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
비히클
덱사메타손
ANGPTL7
처리

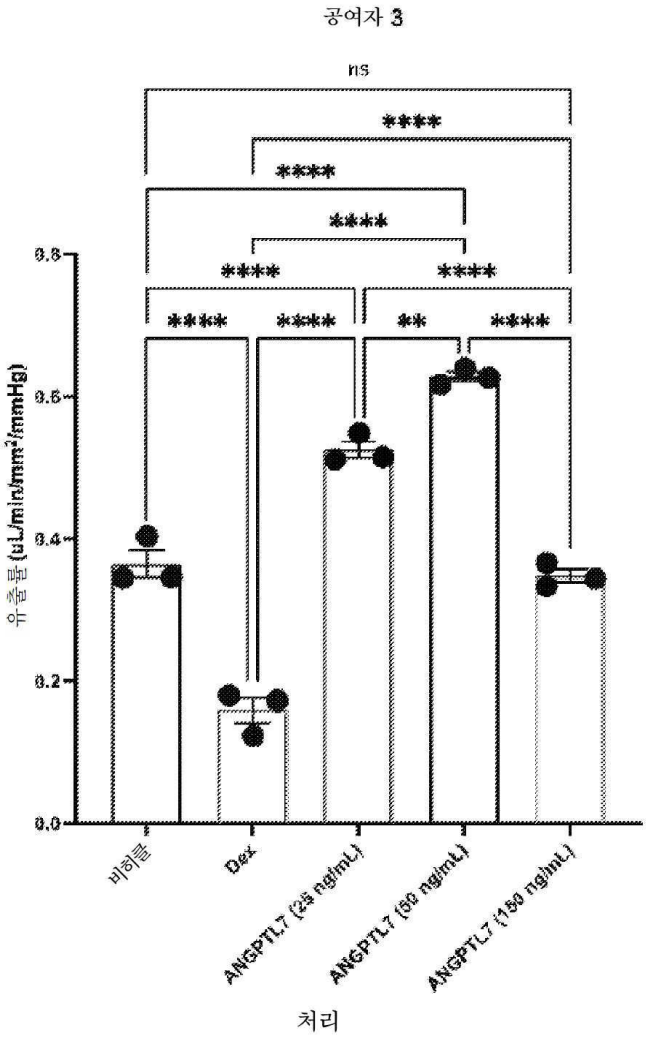
도면4a


공여자 1
*
**
ns
***
ns
***
****
****
**
ns
1.5
1.0
0.5
0.0
유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
비히클
Dex
ANGPTL7 (25 ng/mL)
ANGPTL7 (50 ng/mL)
ANGPTL7 (150 ng/mL)
처리

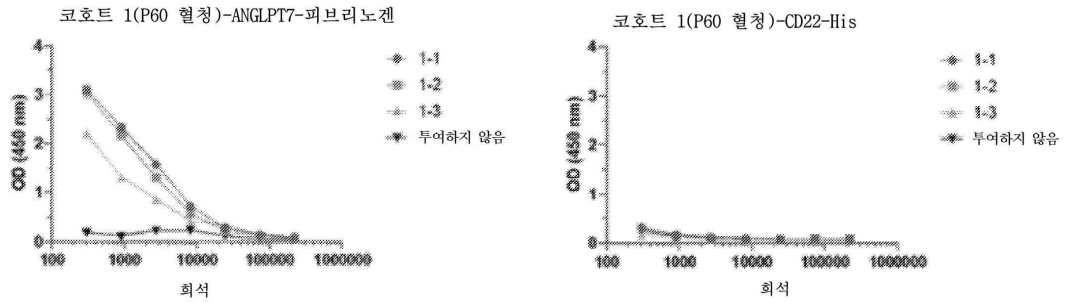
도면4b


공여자 2
****
ns
***
**
ns
****
****
****
***
*
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
비히클
Dex
ANGPTL7 (25 ng/mL)
ANGPTL7 (50 ng/mL)
ANGPTL7 (150 ng/mL)
처리

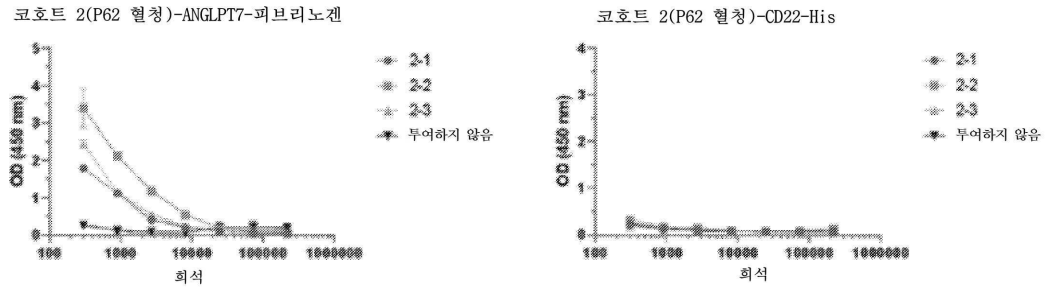
도면4c


공여자 3
ns
****
****
****
****
****
**
****
****
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
비히클
Dex
ANGPTL7 (25 ng/mL)
ANGPTL7 (50 ng/mL)
ANGPTL7 (150 ng/mL)
처리

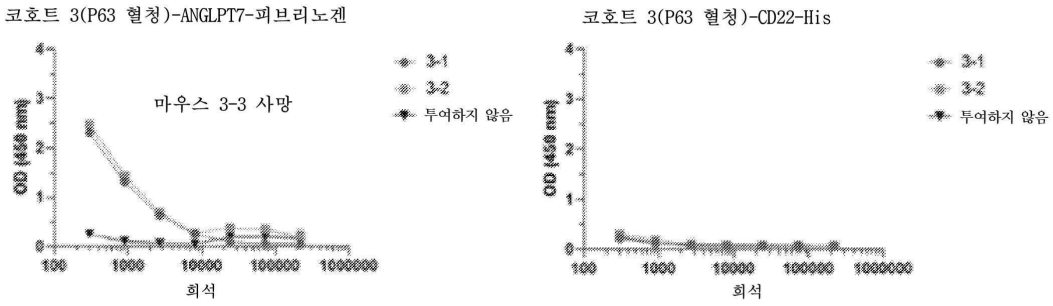
도면5a


코호트 1(P60 혈청)-ANGLPT7-피브리노겐
OD (450 nm)
희석
1-1
1-2
1-3
투여하지 않음
코호트 1(P60 혈청)-CD22-His
OD (450 nm)
희석
1-1
1-2
1-3
투여하지 않음

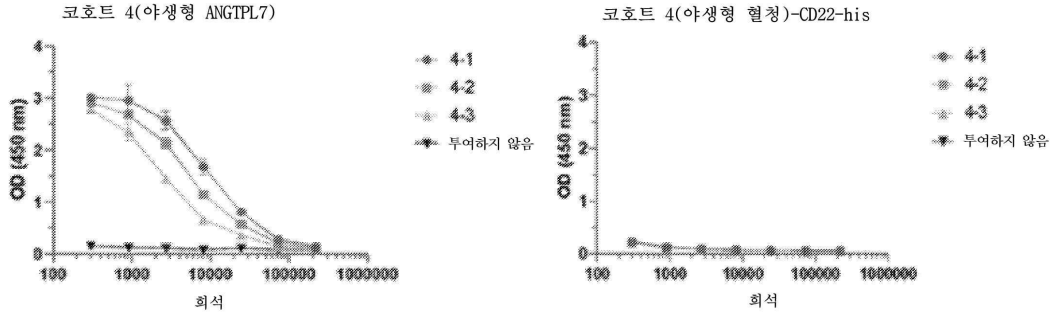
도면5b



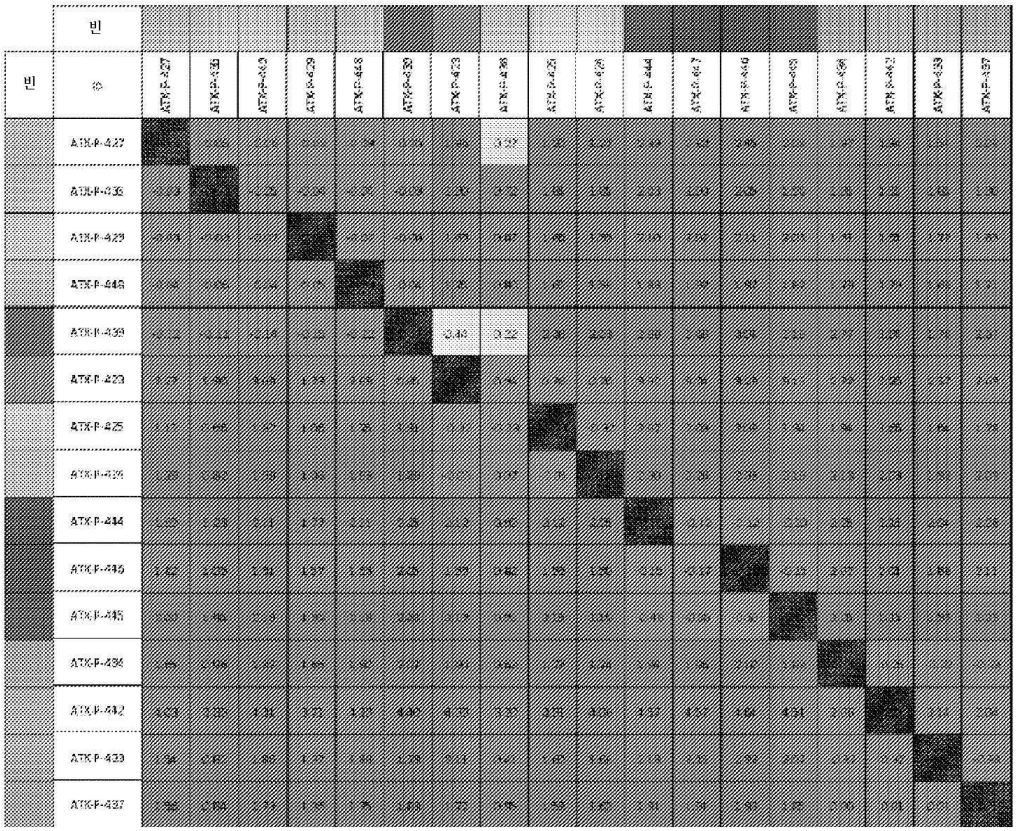
도면5c



도면5d

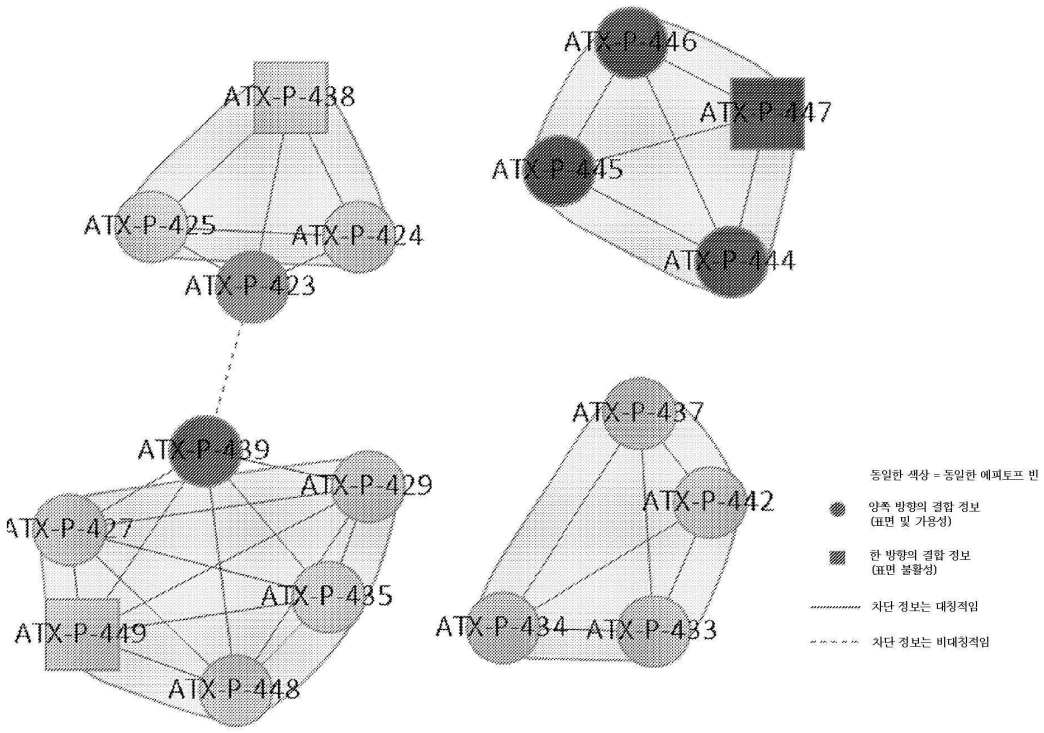


도면6a

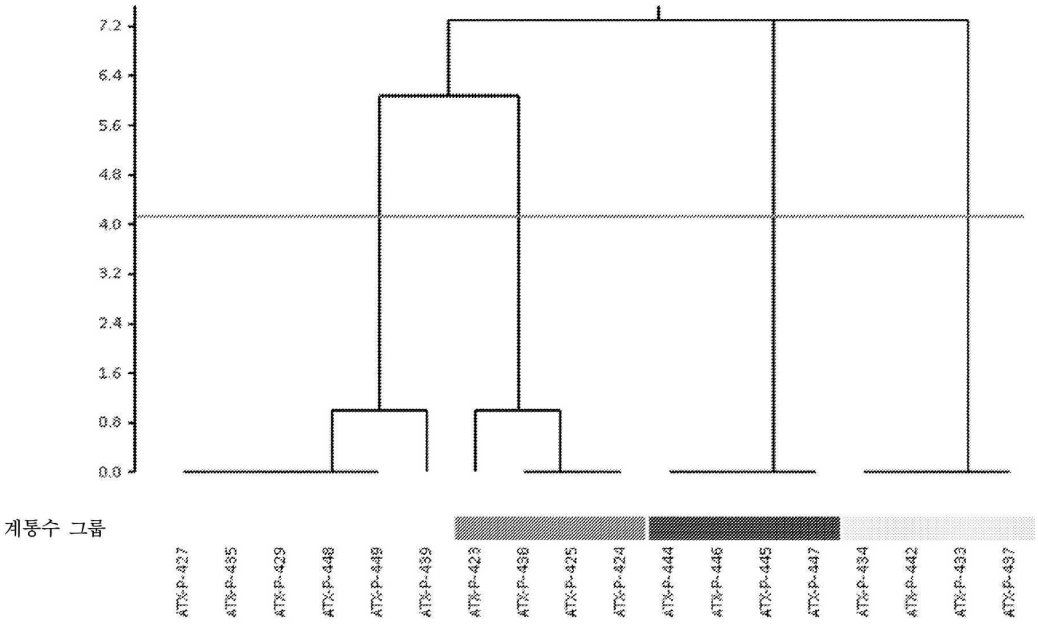


히트맵	
	결합
	약한 결합
	결합 없음
	비활성화됨(결합제 없음)

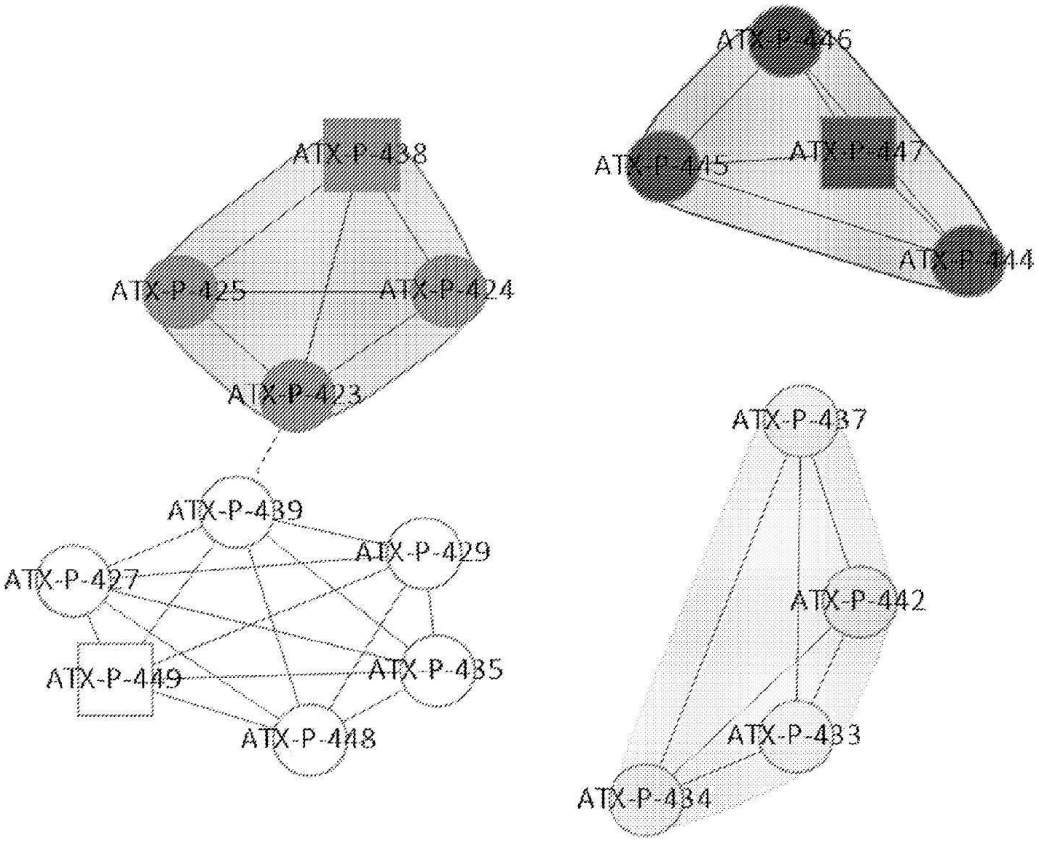
도면6b


ATX-P-446
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-444
ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-437
ATX-P-442
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-448
ATX-P-434
ATX-P-433
동일한 색상 = 동일한 에피토프 빈
양쪽 방향의 결합 정보
(표면 및 가용성)
한 방향의 결합 정보
(표면 불활성)
차단 정보는 대칭적임
차단 정보는 비대칭적임

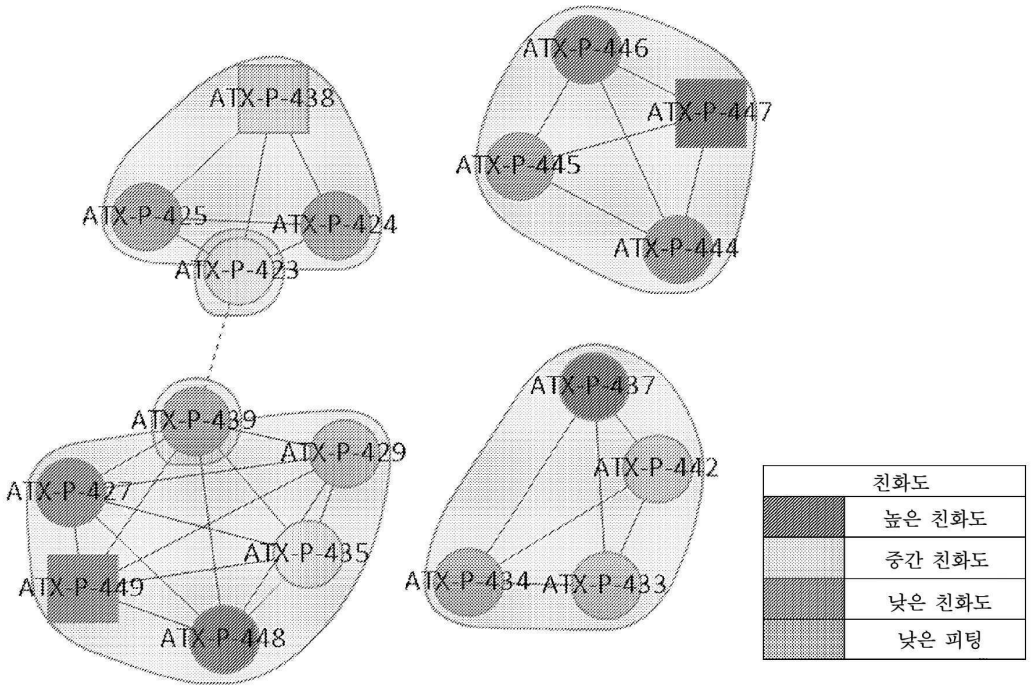
도면6c


7.2
6.4
5.6
4.8
4.0
3.2
2.4
1.6
0.8
0.0
계통수 그룹
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-429
ATX-P-448
ATX-P-449
ATX-P-439
ATX-P-423
ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-444
ATX-P-446
ATX-P-445
ATX-P-447
ATX-P-434
ATX-P-442
ATX-P-433
ATX-P-437

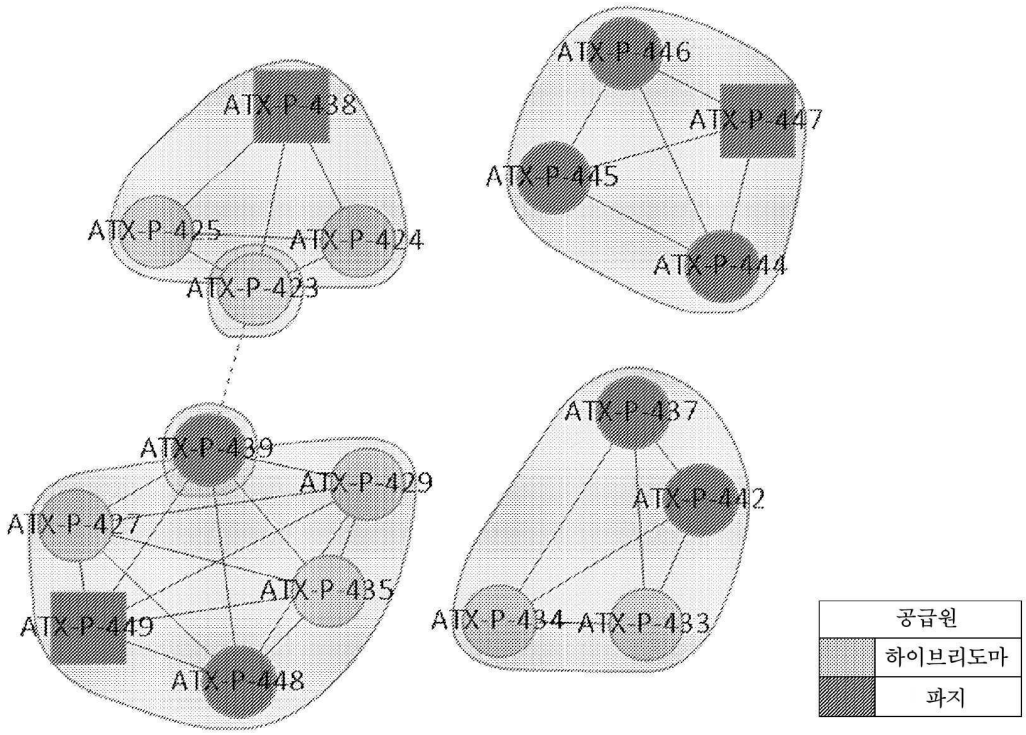
도면6d


ATX-P-446
ATX-P-438
ATX-P-445
ATX-P-447
ATX-P-444
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-437
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-442
ATX-P-449
ATX-P-435
ATX-P-433
ATX-P-448
ATX-P-434

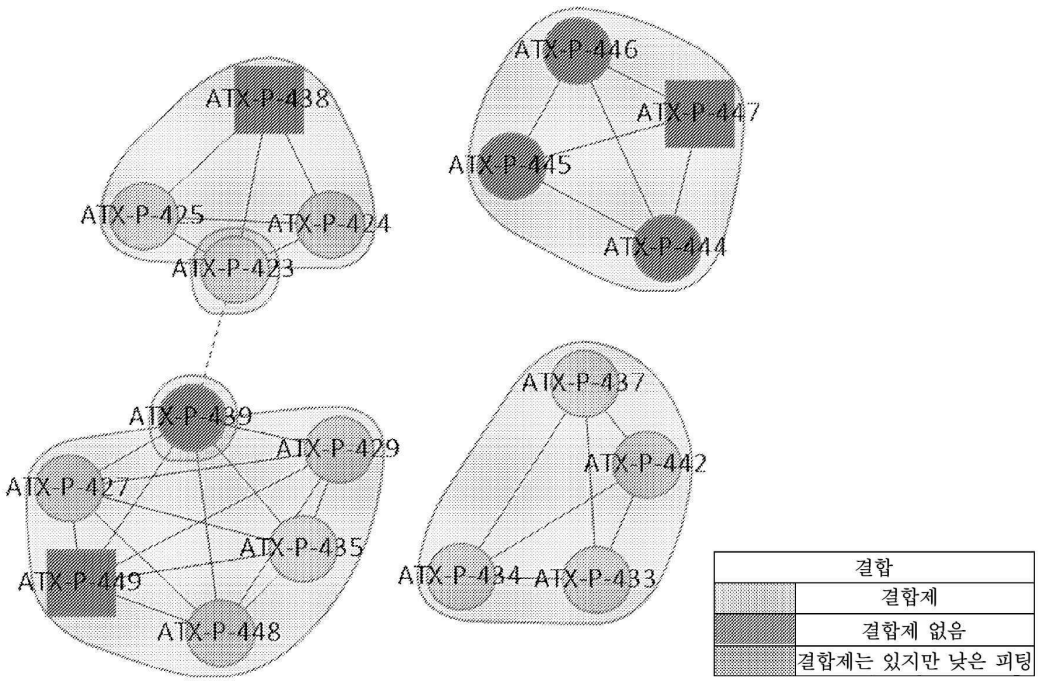
도면6e


ATX-P-446
ATX-P-438
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-444
ATX-P-423
ATX-P-437
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-442
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-434
ATX-P-433
ATX-P-448
친화도
높은 친화도
중간 친화도
낮은 친화도
낮은 피팅

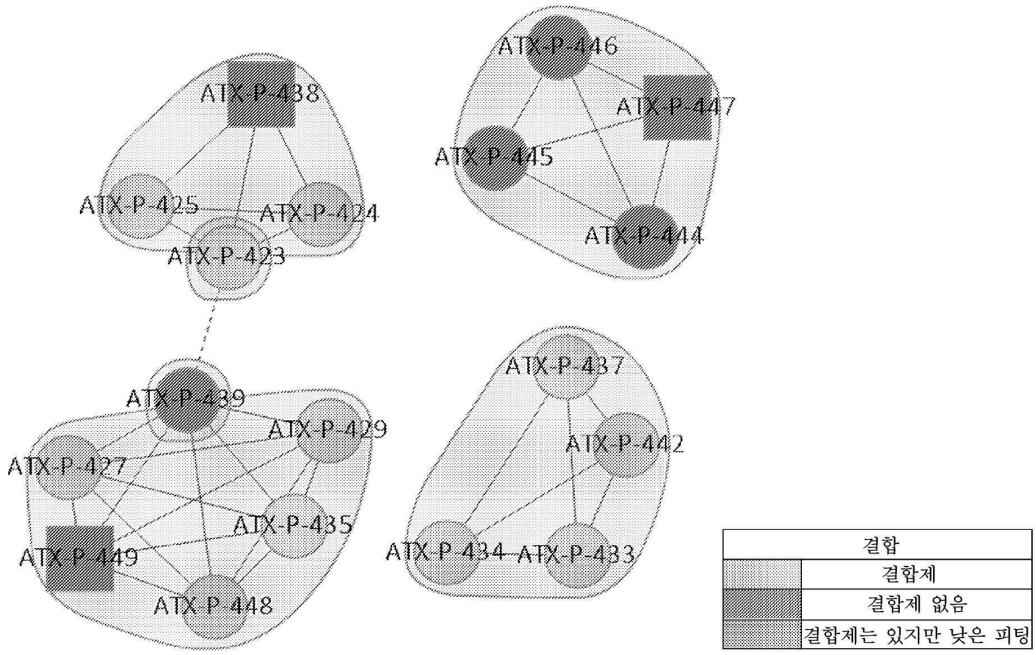
도면6f


ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-446
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-444
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-448
ATX-P-437
ATX-P-442
ATX-P-434
ATX-P-433
공급원
하이브리도마
파지

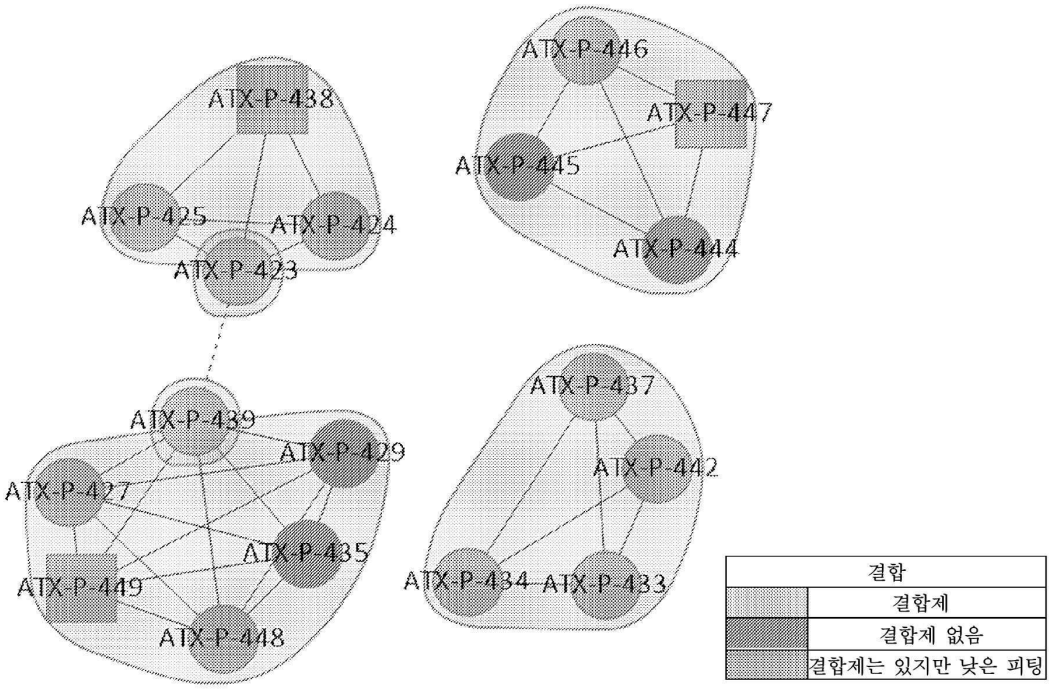
도면6g


ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-446
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-444
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-448
ATX-P-437
ATX-P-442
ATX-P-434
ATX-P-433
결합
결합제
결합제 없음
결합제는 있지만 낮은 피팅

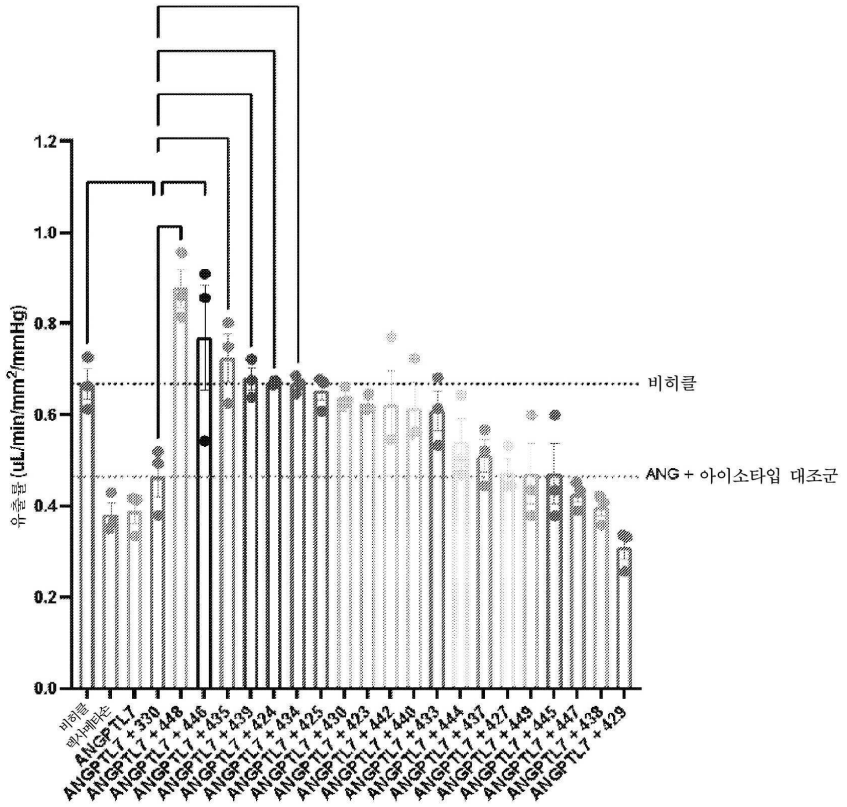
도면6h


ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-446
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-444
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-448
ATX-P-437
ATX-P-442
ATX-P-434
ATX-P-433
결합
결합제
결합제 없음
결합제는 있지만 낮은 피팅

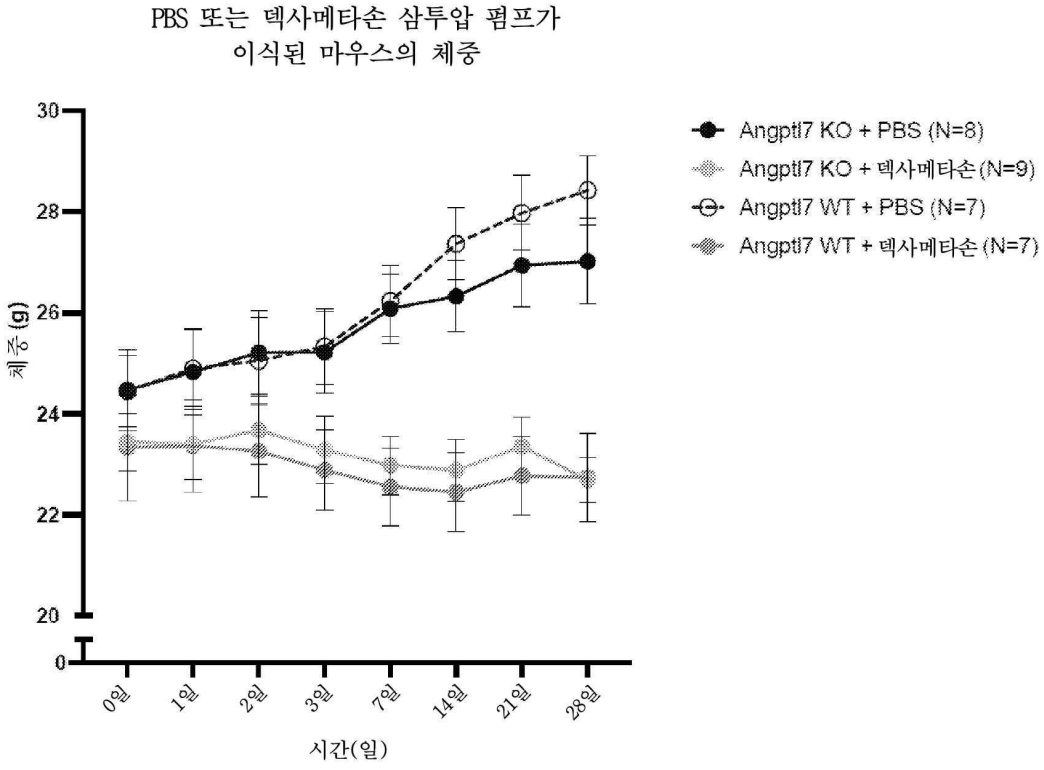
도면6i


ATX-P-438
ATX-P-425
ATX-P-424
ATX-P-423
ATX-P-446
ATX-P-447
ATX-P-445
ATX-P-444
ATX-P-439
ATX-P-429
ATX-P-427
ATX-P-435
ATX-P-449
ATX-P-448
ATX-P-437
ATX-P-442
ATX-P-434
ATX-P-433
결합
결합제
결합제 없음
결합제는 있지만 낮은 피팅

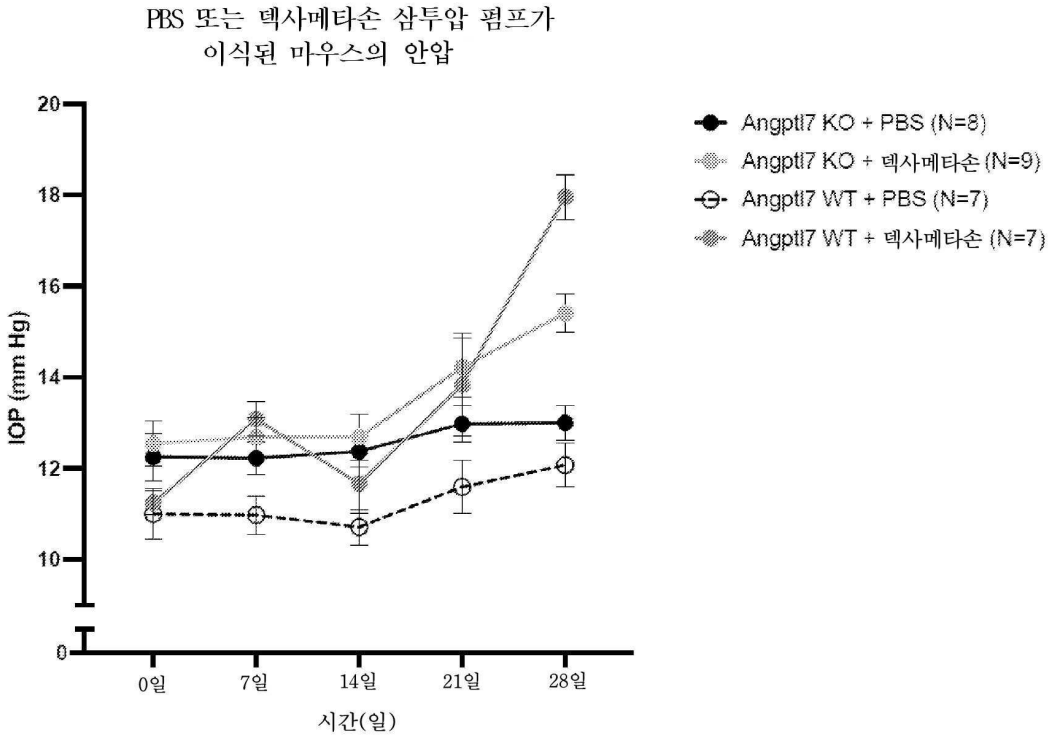
도면7


유출률 (uL/min/mm²/mmHg)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
비히클
ANG + 아이소타입 대조군
비히클
덱사메타손
ANGPTL7
ANGPTL7 + 330
ANGPTL7 + 448
ANGPTL7 + 446
ANGPTL7 + 435
ANGPTL7 + 439
ANGPTL7 + 424
ANGPTL7 + 434
ANGPTL7 + 425
ANGPTL7 + 430
ANGPTL7 + 423
ANGPTL7 + 442
ANGPTL7 + 440
ANGPTL7 + 433
ANGPTL7 + 444
ANGPTL7 + 437
ANGPTL7 + 427
ANGPTL7 + 443
ANGPTL7 + 445
ANGPTL7 + 441
ANGPTL7 + 438
ANGPTL7 + 429

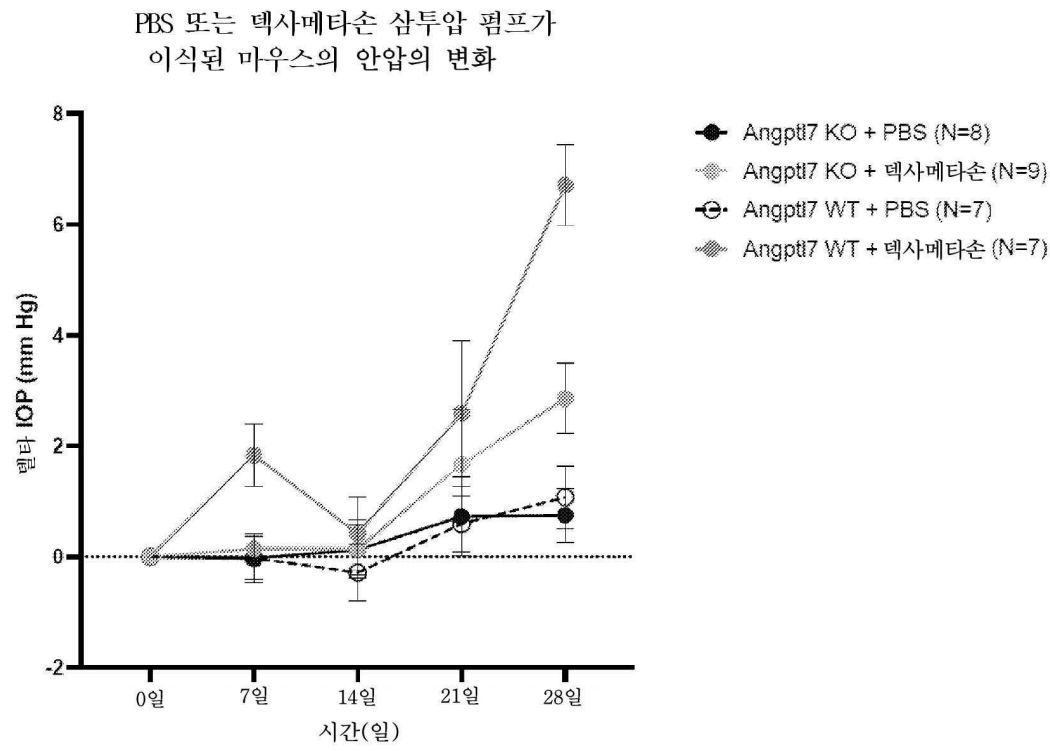
도면8a


PBS 또는 덱사메타손 삼투압 펌프가
이식된 마우스의 체중
체중 (g)
30
28
26
24
22
20
0
0일
1일
2일
3일
7일
14일
21일
28일
시간(일)
Angptl7 KO + PBS (N=8)
Angptl7 KO + 덱사메타손 (N=9)
Angptl7 WT + PBS (N=7)
Angptl7 WT + 덱사메타손 (N=7)

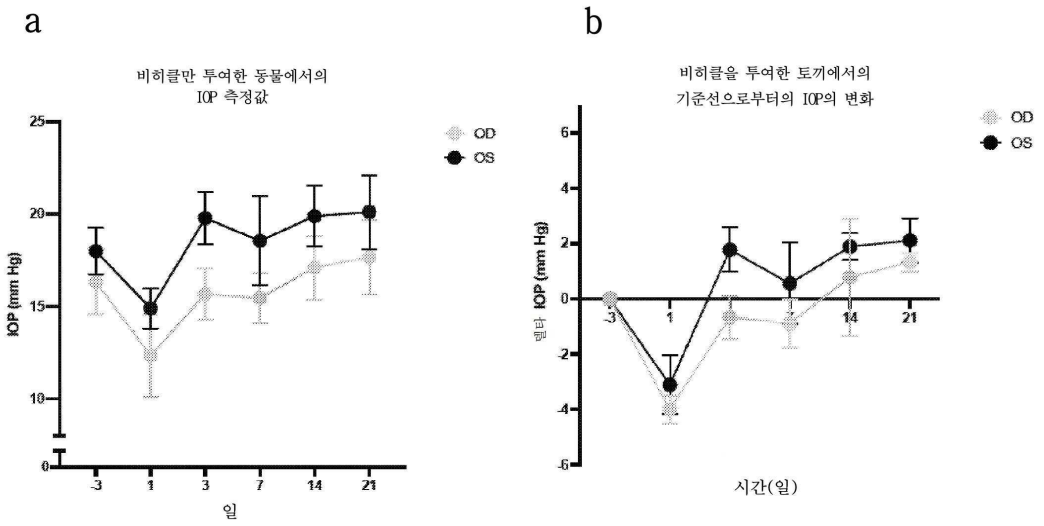
도면8b


PBS 또는 덱사메타손 삼투압 펌프가
이식된 마우스의 안압
IOP (mm Hg)
20
18
16
14
12
10
0
0일
7일
14일
21일
28일
시간(일)
Angptl7 KO + PBS (N=8)
Angptl7 KO + 덱사메타손 (N=9)
Angptl7 WT + PBS (N=7)
Angptl7 WT + 덱사메타손 (N=7)

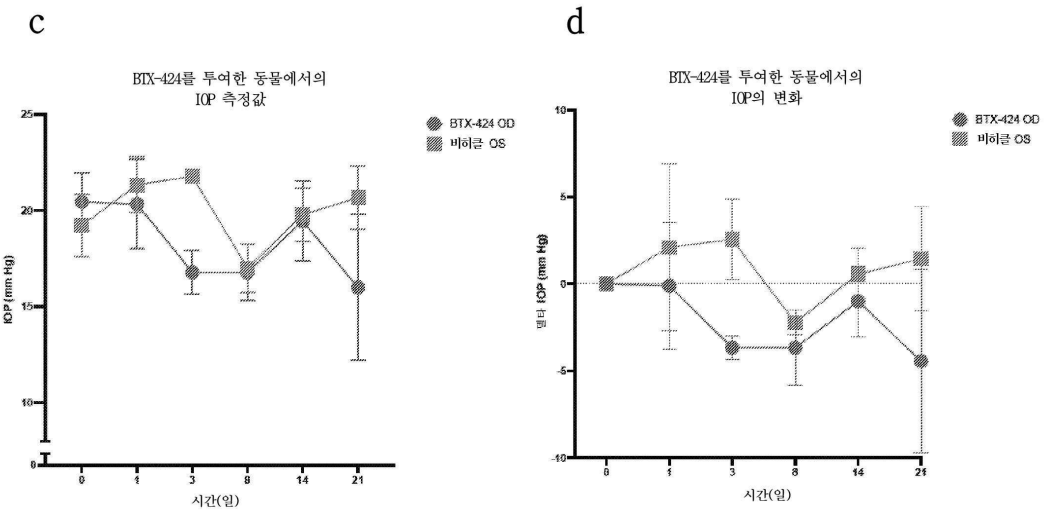
도면8c


PBS 또는 덱사메타손 삼투압 펌프가
이식된 마우스의 안압의 변화
델타 IOP (mm Hg)
8
6
4
2
0
-2
0일
7일
14일
21일
28일
시간(일)
Angptl7 KO + PBS (N=8)
Angptl7 KO + 덱사메타손 (N=9)
Angptl7 WT + PBS (N=7)
Angptl7 WT + 덱사메타손 (N=7)

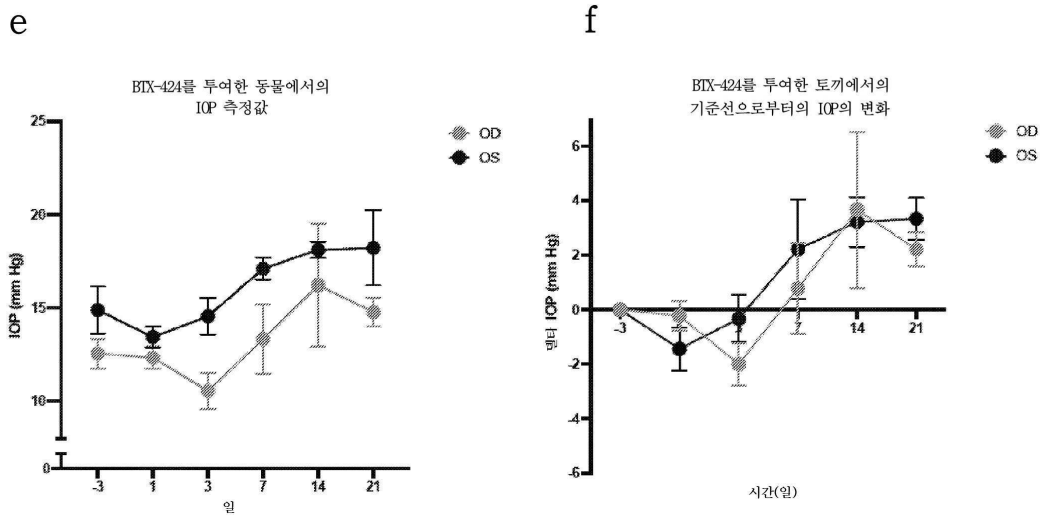
도면9ab


a
비히클만 투여한 동물에서의
IOP 측정값
OD
OS
IOP (mm Hg)
25
20
15
10
0
-3
1
3
7
14
21
일
b
비히클을 투여한 토끼에서의
기준선으로부터의 IOP의 변화
OD
OS
델타 IOP (mm Hg)
6
4
2
0
-2
-4
-6
-3
1
7
14
21
시간(일)

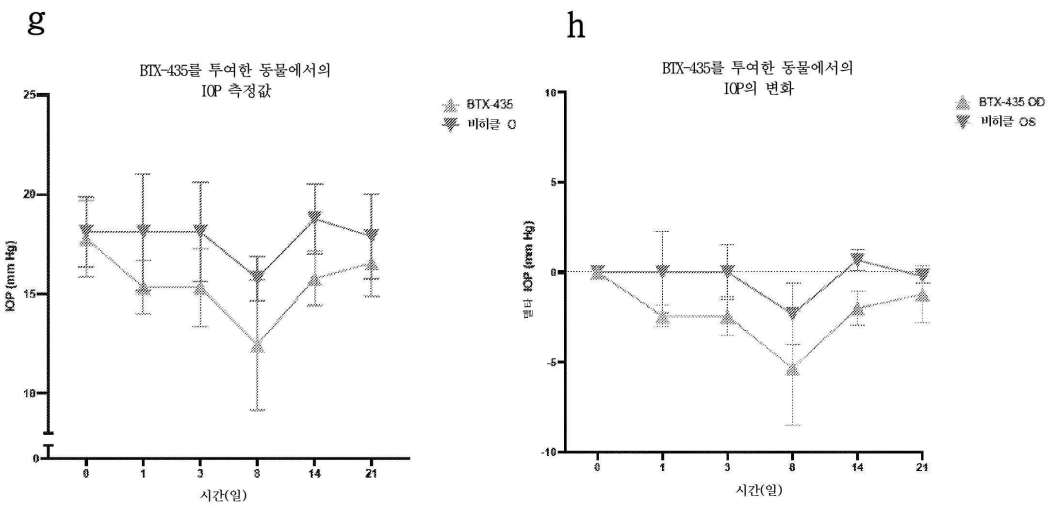
도면9cd


c
BTX-424를 투여한 동물에서의
IOP 측정값
BTX-424 OD
비히클 OS
IOP (mm Hg)
25
20
15
10
0
0
1
3
8
14
21
시간(일)
d
BTX-424를 투여한 동물에서의
IOP의 변화
BTX-424 OD
비히클 OS
델타 IOP (mm Hg)
10
5
0
-5
-10
0
1
3
8
14
21
시간(일)

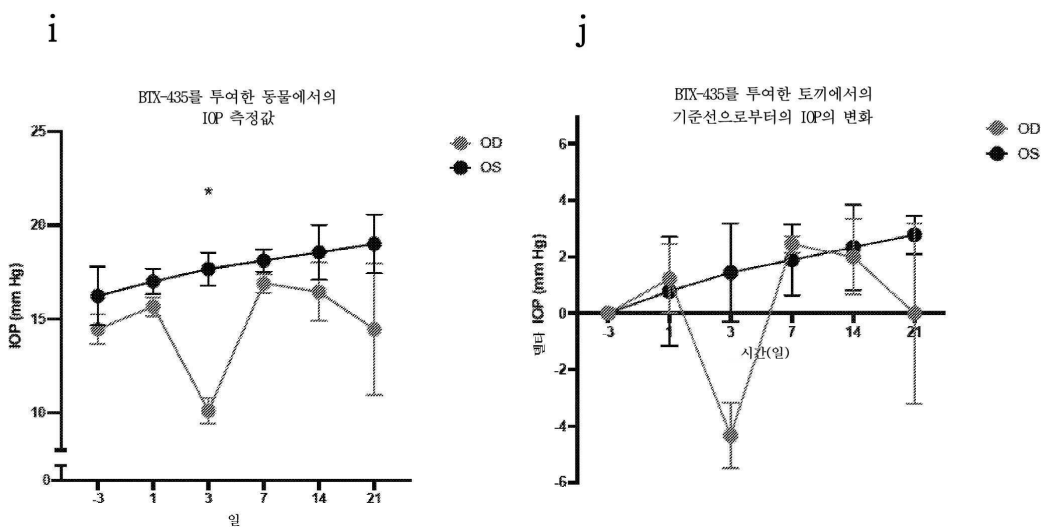
도면9ef



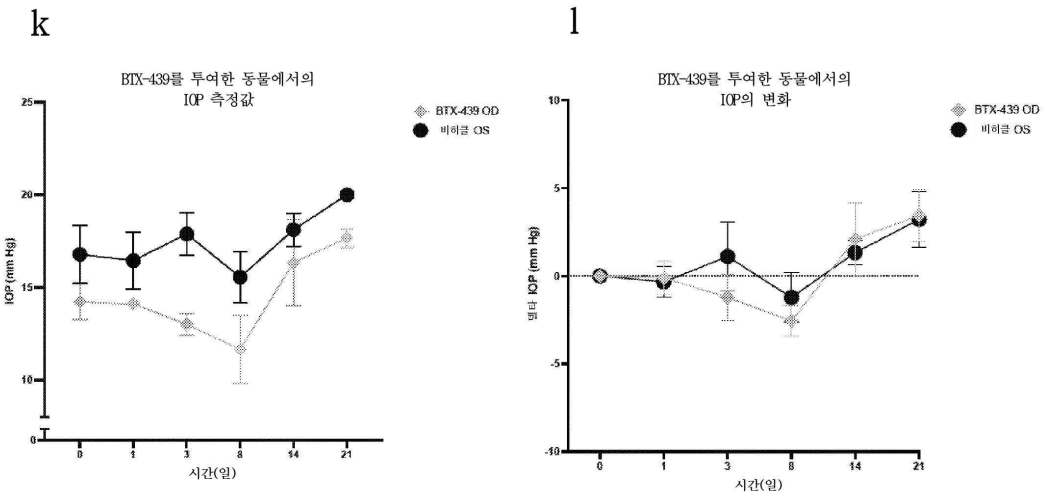
도면9gh



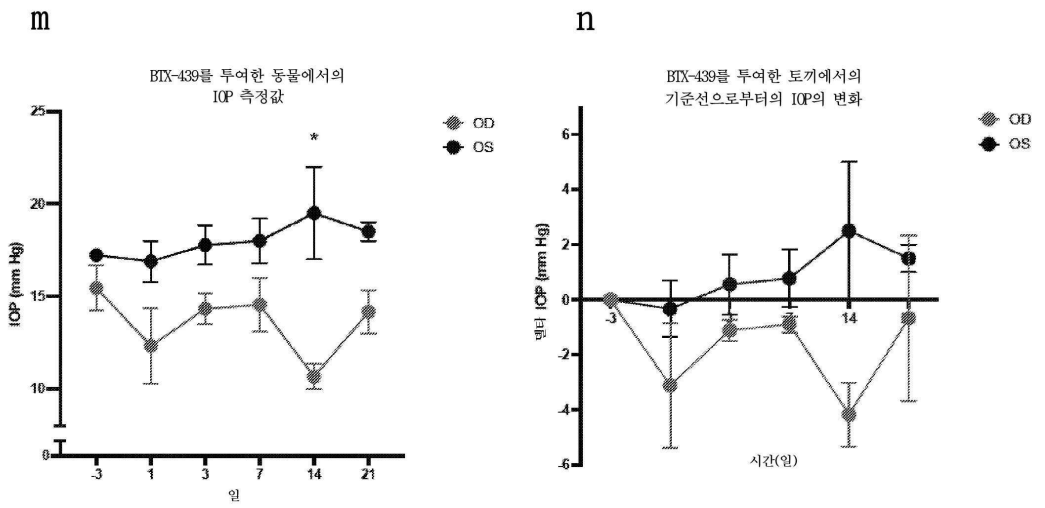
도면9ij



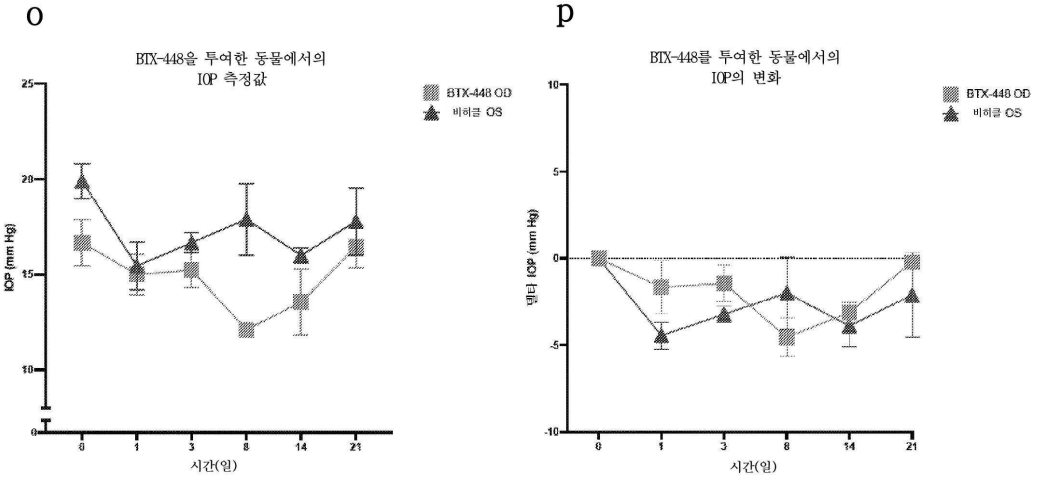
도면9kl



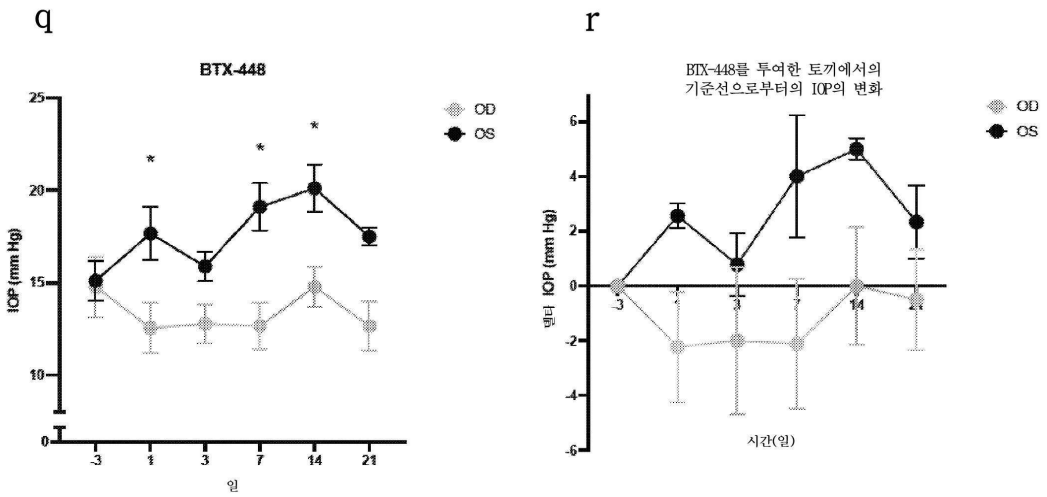
도면9mn



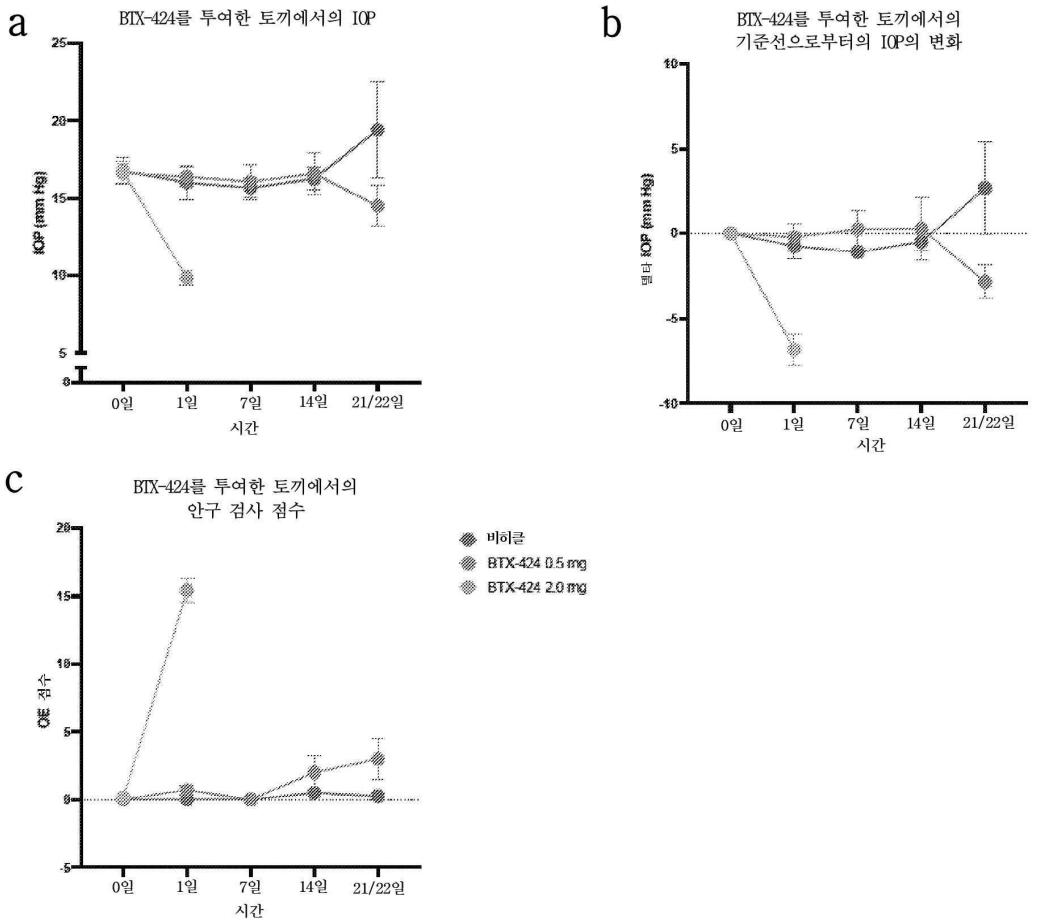
도면9op



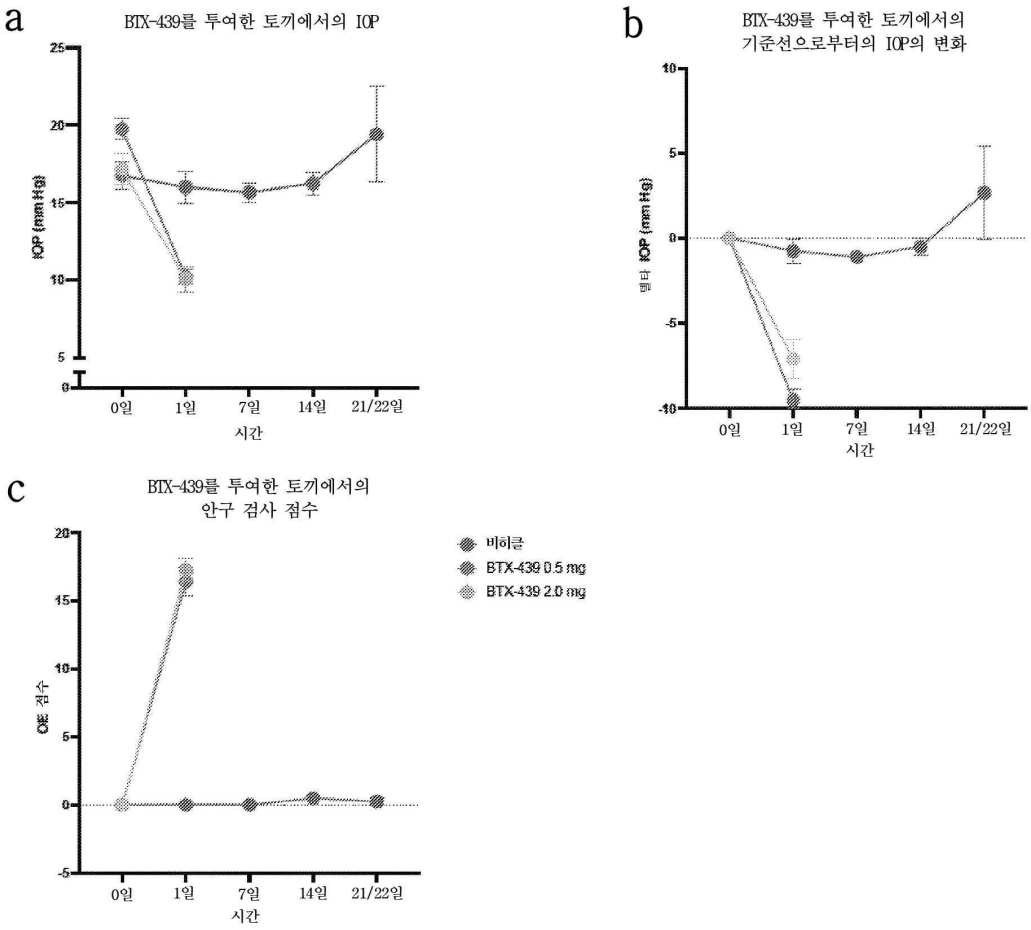
도면9qr


q
BTX-448
OD
OS
IOP (mm Hg)
일
r
BTX-448를 투여한 토끼에서의
기준선으로부터의 IOP의 변화
델타 IOP (mm Hg)
시간(일)

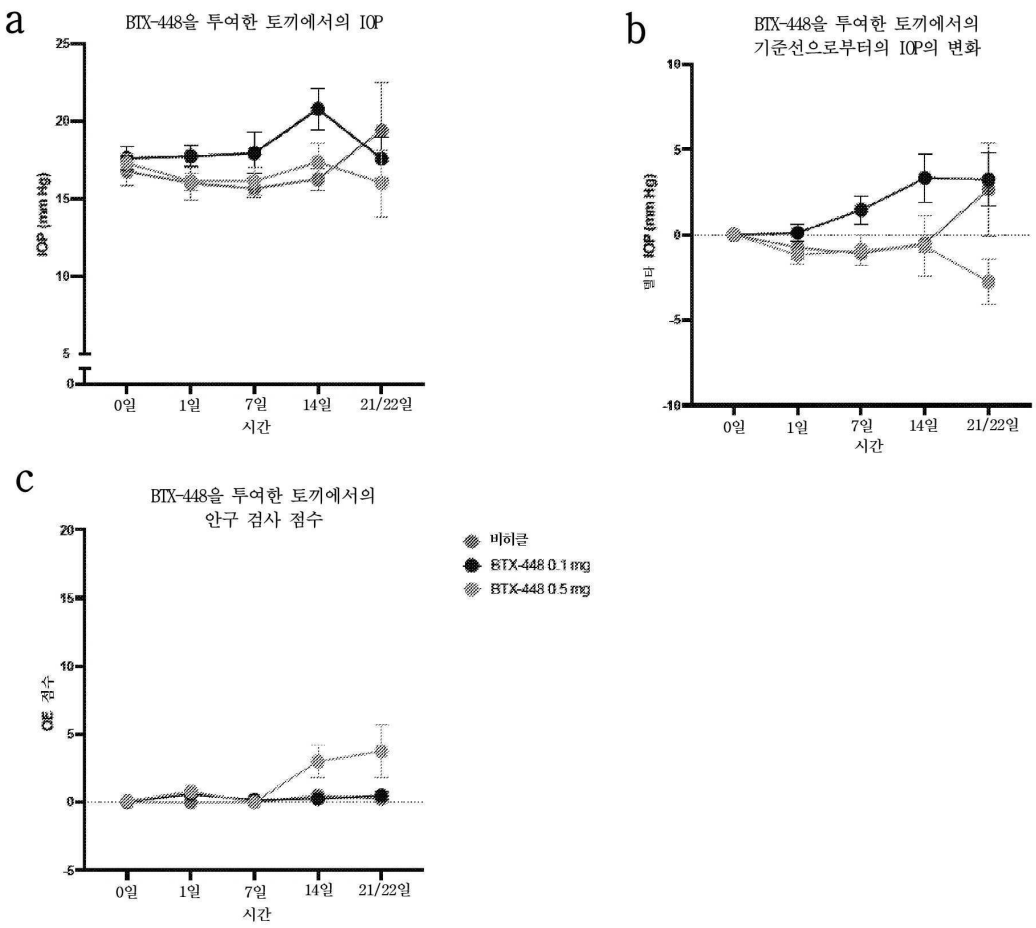
도면10


a
BTX-424를 투여한 토끼에서의 IOP
IOP (mm Hg)
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
b
BTX-424를 투여한 토끼에서의
기준선으로부터의 IOP의 변화
델타 IOP (mm Hg)
시간
c
BTX-424를 투여한 토끼에서의
안구 검사 점수
비히클
BTX-424 0.5 mg
BTX-424 2.0 mg
OE 점수
시간

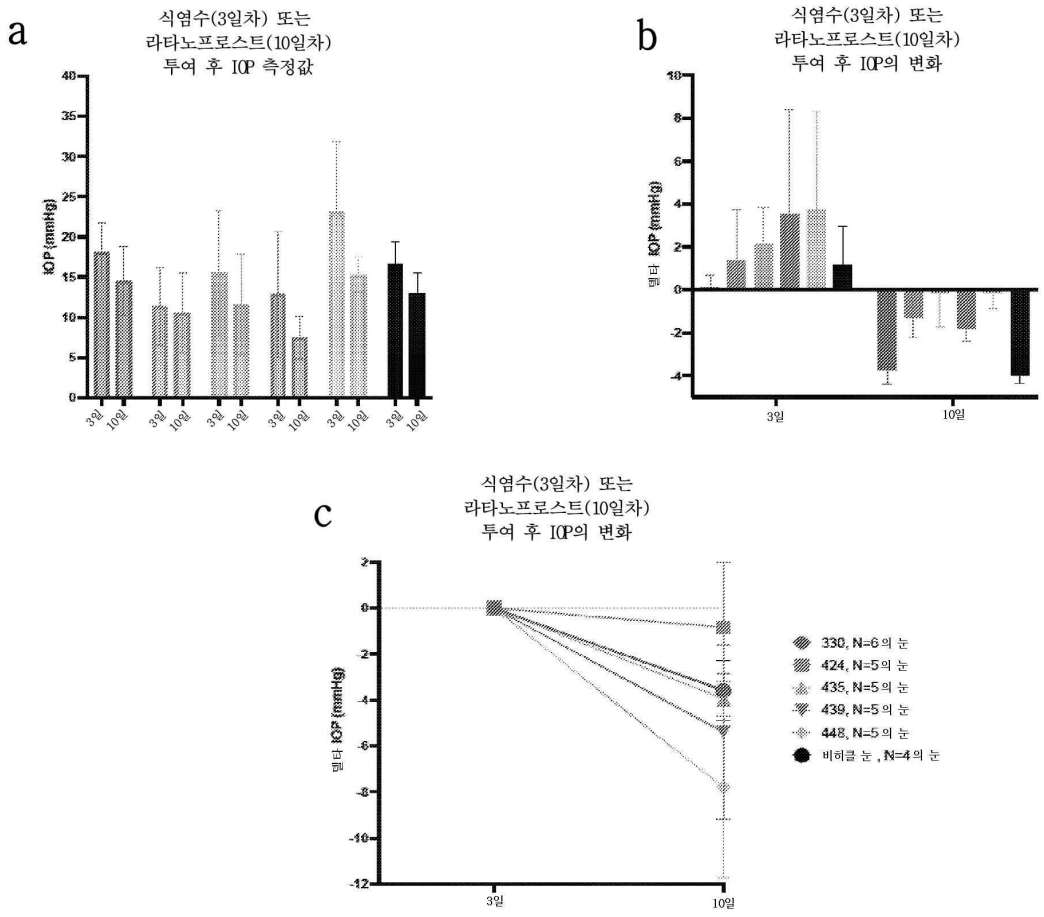
도면11


a
BTX-439를 투여한 토끼에서의 IOP
IOP (mm Hg)
25
20
15
10
5
0
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
b
BTX-439를 투여한 토끼에서의
기준선으로부터의 IOP의 변화
델타 IOP (mm Hg)
10
5
0
-5
-10
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
c
BTX-439를 투여한 토끼에서의
안구 검사 점수
OE 점수
20
15
10
5
0
-5
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
비히클
BTX-439 0.5 mg
BTX-439 2.0 mg

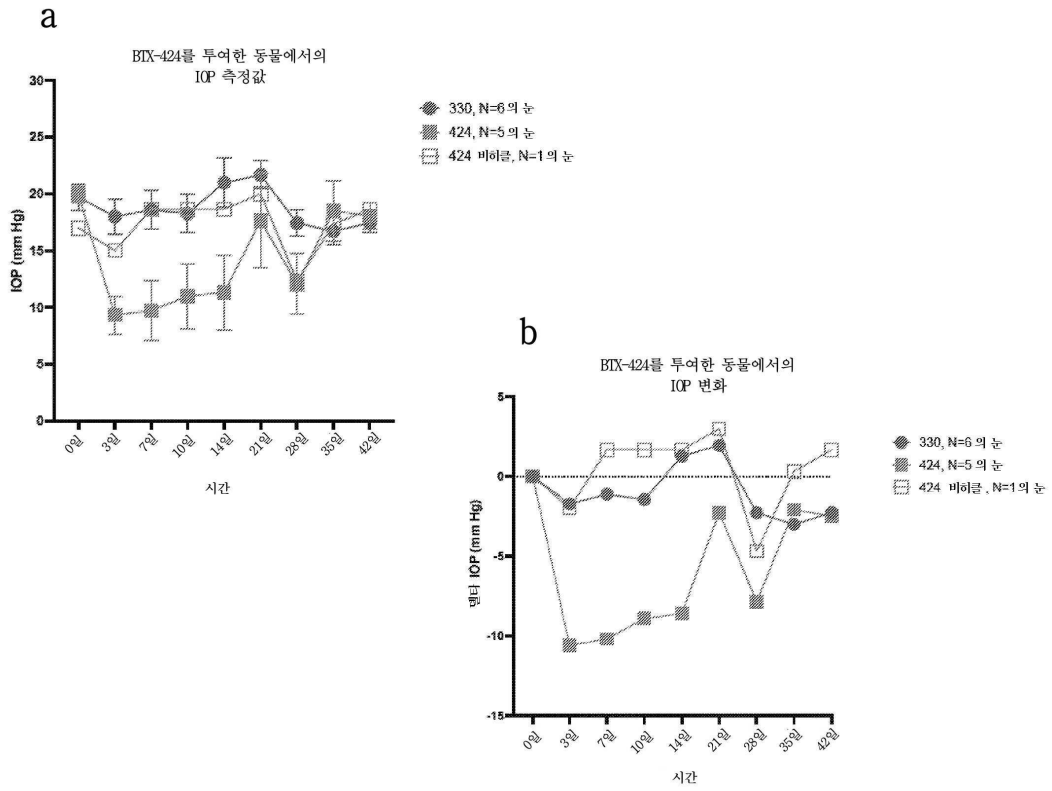
도면12


a
BTX-448을 투여한 토끼에서의 IOP
IOP (mm Hg)
25
20
15
10
5
0
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
b
BTX-448을 투여한 토끼에서의
기준선으로부터의 IOP의 변화
델타 IOP (mm Hg)
10
5
0
-5
-10
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
c
BTX-448을 투여한 토끼에서의
안구 검사 점수
OE 점수
20
15
10
5
0
-5
0일
1일
7일
14일
21/22일
시간
비히클
BTX-448 0.1 mg
BTX-448 0.5 mg

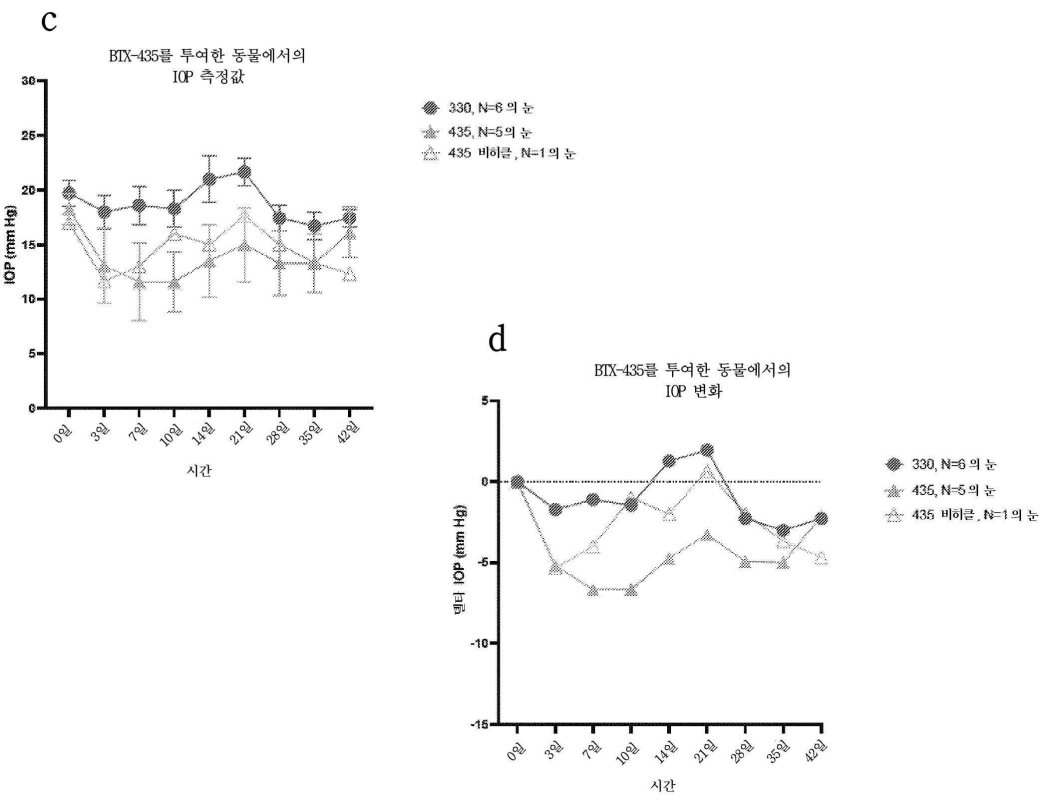
도면13


a
식염수(3일차) 또는
라타노프로스트(10일차)
투여 후 IOP 측정값
IOP (mmHg)
3일
10일
b
식염수(3일차) 또는
라타노프로스트(10일차)
투여 후 IOP의 변화
델타 IOP (mmHg)
3일
10일
c
식염수(3일차) 또는
라타노프로스트(10일차)
투여 후 IOP의 변화
델타 IOP (mmHg)
3일
10일
330, N=6의 눈
424, N=5의 눈
435, N=5의 눈
439, N=5의 눈
448, N=5의 눈
비히클 눈 , N=4의 눈

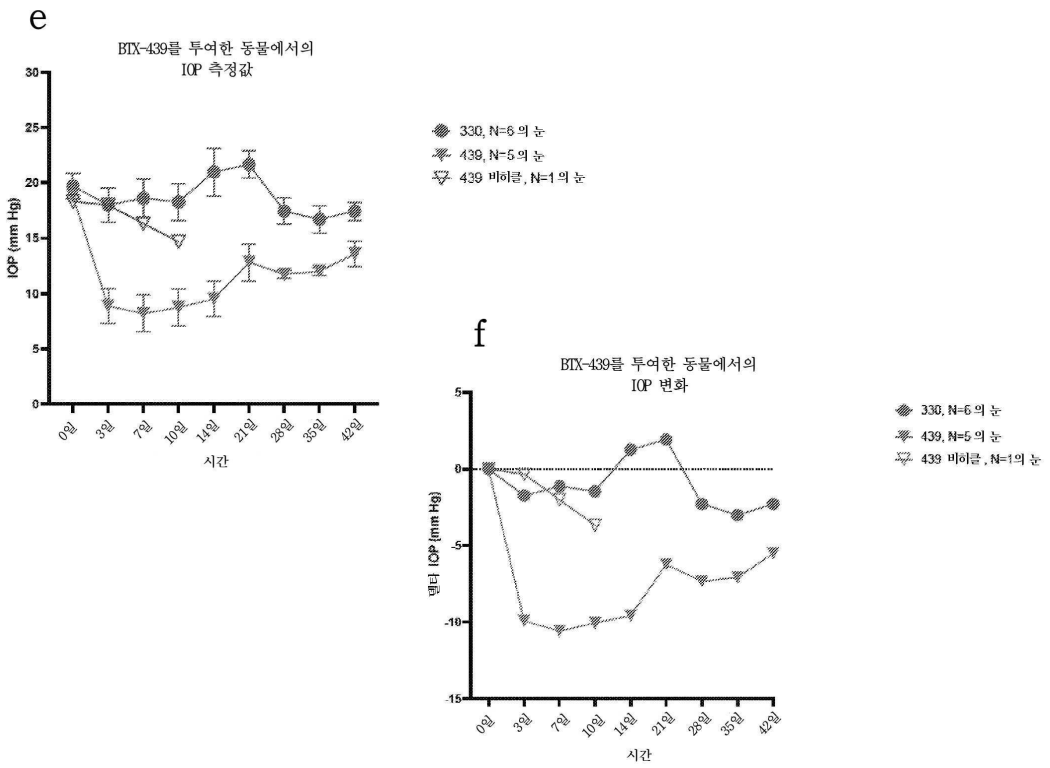
도면14ab



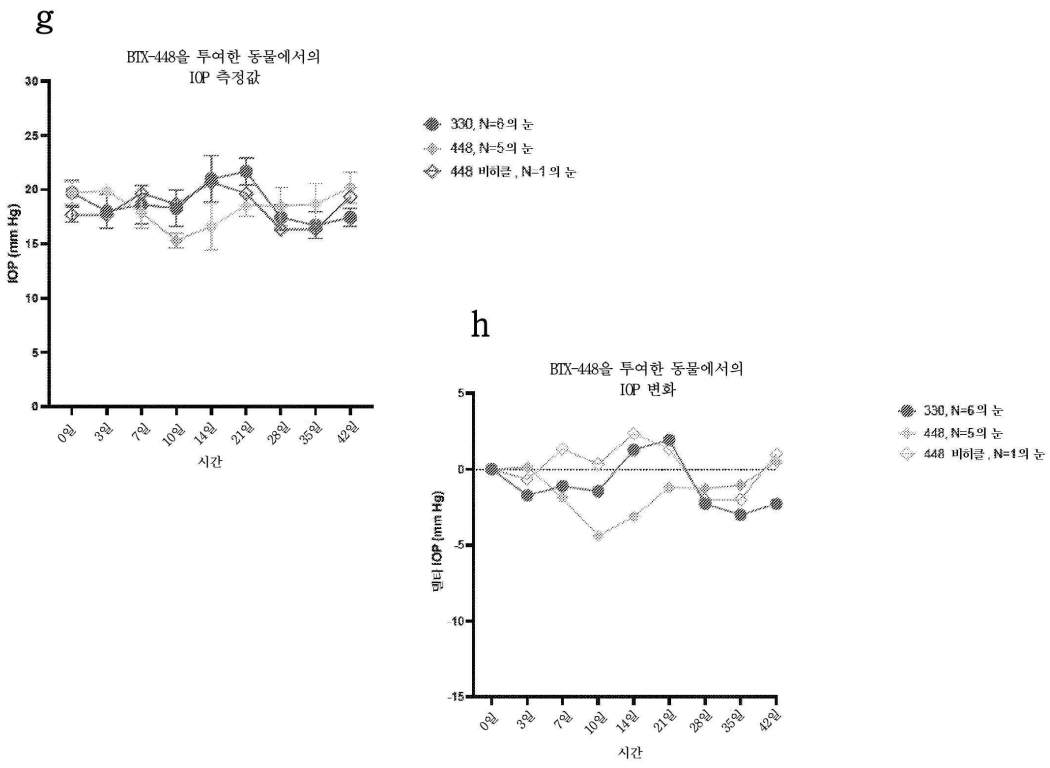
도면14cd



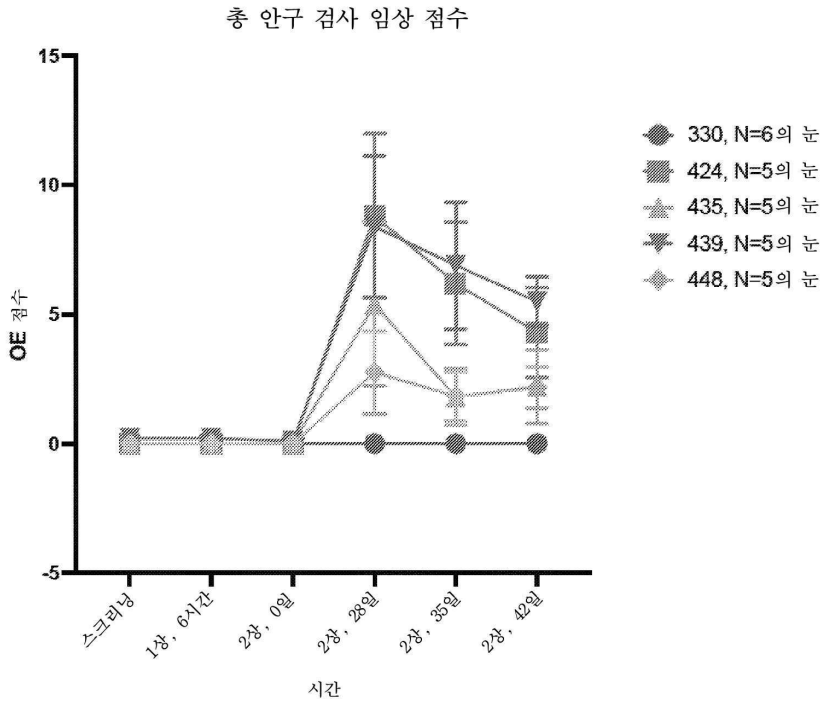
도면14ef



도면14gh



도면15


총 안구 검사 임상 점수
15
10
5
0
-5
OE 점수
스크리닝
1상, 6시간
2상, 0일
2상, 28일
2상, 35일
2상, 42일
시간
330, N=6의 눈
424, N=5의 눈
435, N=5의 눈
439, N=5의 눈
448, N=5의 눈

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.