

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0014345

(43) 공개일자 2020년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)*A61K 39/00* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)*C07K 16/30* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)*A61K 31/573* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7038296

(22) 출원일자(국제) 2018년05월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년12월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/063996

(87) 국제공개번호 WO 2018/219901

국제공개일자 2018년12월06일

(30) 우선권주장

17173980.8 2017년06월01일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자

사로 호세

스위스 8952 솔리렌 바기스트라쎄 18 로슈 글리카르트 아게

부세이다 사이드

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게

산도발 모랄레스 페데리코

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **치료 방법****(57) 요약**

본 발명은 암 치료, 특히 상기 암 치료 과정에서 CD3 항체의 투여에 의해 야기되는 유해 효과의 예방에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

C07K 16/3007 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

CD3 항체(의 투여)에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위한 글루코코르티코이드(GC)의 투여를 포함하는 암 치료에 사용하기 위한 CD3 항체.

청구항 2

GC가 CD3 항체(의 투여)에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위해 투여되는, CD3 항체 및 GC를 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 3

CD3 항체(의 투여)에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위한 GC의 투여를 포함하는 암 치료용 약제의 제조에서 CD3 항체의 용도.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 메틸프레드니솔론 또는 프레드니손인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 약 5 내지 약 60 mg, 특히 약 40 mg의 투약량으로 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 CD3 항체의 투여에 선행, 동반 및/또는 후속으로 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 CD3 항체의 투여에 후속으로 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 CD3 항체의 투여, 특히 제1 투여 후 약 1시간 내지 약 7일에 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

GC가 CD3 항체의 (제1) 투여 후 (i) 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48 시간) 및 약 3일(72시간); 또는 (ii) 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48시간), 약 3일(72시간), 약 4일(96시간), 약 5일(120시간), 약 6일(144시간) 및 약 7일(168시간)에 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 고형 종양 암인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 대장암, 폐암, 췌장암, 유방암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 CD3 및 표적 세포 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 CD3 및 CEA에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가

(i) 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 잔기; 및

(ii) 서열번호 9의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 10의 HCDR2 및 서열번호 11의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 12의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 13의 LCDR2 및 서열번호 14의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기; 또는

(ii) 서열번호 17의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 18의 HCDR2 및 서열번호 19의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 20의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 21의 LCDR2 및 서열번호 22의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기

를 포함하는 이중특이성 항체인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 CEA-TCB인, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 약 60 내지 약 1200 mg의 투약량으로 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 매주마다/1주 1회(QW) 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 PD-1 축 결합 길항제와의 조합으로 사용되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3 항체가 아테졸리주맙과의 조합으로 사용되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

청구항 21

제20항에 있어서,

아테졸리주맙이 매3주마다 약 1200 mg의 투약량으로 투여되는, CD3 항체, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 치료, 특히 상기 치료 과정에서 CD3 항체의 투여에 의해 야기되는 유해 효과의 예방에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] T 세포 활성화 항체는 종양 세포에 대항하는 세포독성 T 세포를 관여시키도록 디자인된 신규한 부류의 암 치료제이다. T 세포 상의 CD4 및 종양 세포에 발현되는 항원에 대한 상기 항체의 동시적 결합은 종양 세포와 T 세포간의 일시적 상호작용에 작용함으로써 T 세포의 활성화 및 후속으로 종양 세포의 용해를 야기할 것이다.

[0003] T 세포 활성화 항체는 이의 작용 기전을 통해, 예를 들어 종양에서 림프구성 침윤 및 케모카인의 증가로 특징지어지는 종양, 특히 고형 종양의 염증을 야기할 수 있다. 그러나, 이러한 염증 반응은 환자의 안전을 위해 반드시 제어되어야 하는 유해 효과를 야기할 수 있다. 이러한 종양 염증-관련 유해 효과의 성질은 다양하고 종양의 크기 및 위치에 크게 의존한다. 예를 들어, 폐에서 종양의 염증(특히 종창과 연관)은 저산소증을 야기할 수 있고, 복막에서 종양의 염증은 장염을 야기할 수 있고, 간에서 종양의 염증은 간 효소의 증가를, 결장에서의 종양의 염증은 결장염을 야기할 수 있다.

[0004] 고도의 활성 암 치료제의 잠재력을 필요한만큼 완전히 활용하기 위해서는, 일어날 수 있는 유해 효과를 이해하고 완화시키는 것이 중요하다. 본 발명은 CD3 (이중특이성) 항체 작용의 기전과 연관되고, 특히 상기 항체에 의한 고형 종양 암의 치료서 일어나는 종양 염증-관련 유해 효과를 효과적으로 제어하기 위한 수단을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 적어도, 본 발명은 CD3 항체, 특히 CD3 및 종양 표적에 대한 이중 특이성 항체, 가장 특히 CD3 및 고형 종양 표적에 대한 이중 특이성 항가 종양의 염증을 유도함으로써 상기 염증과 관련된 유해 효과(본원에서 종양 염증-관련 유해 효과로 지칭됨)를 야기하는 것에 대한 인식을 기반으로 한다. 또한, 본 발명자들은 상기 효과가 CD3 항체에 의한 치료 과정에서 글루코코르티코이드(GC)의 투여에 의해 효과적으로 개선, 치료 또는 예방될 수 있음을 발견하였다.

[0006] 따라서, 본 발명은 종양 염증-관련 유해 효과가 CD3 항체, 특히 CD3 및 종양 표적에 대한 이중특이성 항체에 의한 암, 특히 고형 종양 암의 치료 과정에서 일어날 수 있고, 이러한 유해 효과가 CD3 항체의 투여가 GC의 투여에 선행, 동반 또는 후속, 특히 후속하는 경우 완화되거나, 심지어는 예방될 수 있음을 최초로 확립하였다.

[0007] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은 암 치료에 사용되는 CD3 항체를 제공하되, 상기 치료는 CD3 항체(이의 투여)에 의해 야기되는 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위한 GC의 투여를 포함한다.

[0008] 추가의 양상에서, 본 발명은 CD3 항체 및 GC의 투여를 포함하는 암 치료 방법을 제공하되, 여기서 GC는 CD3 항

체(이의 투여)에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위해 투여된다.

- [0009] 추가의 양상에서, 본 발명은 CD3 항체의 암 치료용 약제의 제조에서의 용도를 제공하되, 상기 치료는 CD3 항체(이의 투여)에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 개선, 치료 또는 예방을 위한 GC의 투여를 포함한다.
- [0010] 상기 및 본원에 기재된 CD3 항체, 방법 또는 용도의 일부 양태에서, GC는 메틸프레드니솔론 및 프레드니손으로부터 선택된다. 일부 양태에서, GC는 약 5 내지 약 60 mg, 특히 약 40 mg의 투약량으로 투여된다.
- [0011] 일부 양태에서, GC는 CD3 항체의 투여에 선행, 동반 및/또는 후속으로 투여된다. 특정한 양태에서, GC는 CD3 항체의 투여에 후속으로 투여된다. 보다 특정한 양태에서, GC는 CD3 항체의 투여, 특히 제1 투여 약 1 내지 약 7일 후에 투여된다. 특정한 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 (i) 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48 시간) 및 약 3일(72시간); 또는 (ii) 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48시간), 약 3일(72시간), 약 4일(96시간), 약 5일(120시간), 약 6일(144시간) 및 약 7일(168시간)에 투여된다.
- [0012] 일부 양태에서, 상기 암은 고형 종양 암이다. 특정한 양태에서, 암은 대장암, 폐암, 췌장암, 유방암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암이다.
- [0013] 특정한 양태에서, CD3 항체는 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다.
- [0014] 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 표적 세포 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체이다. 특정한 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 CEA에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체이다.
- [0015] 특정한 양태에서, CD3 항체는
- [0016] (i) 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 잔기; 및
- [0017] (ii) 서열번호 9의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 10의 HCDR2 및 서열번호 11의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 12의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 13의 LCDR2 및 서열번호 14의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기; 또는
- [0018] (ii) 서열번호 17의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 18의 HCDR2 및 서열번호 19의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 20의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 21의 LCDR2 및 서열번호 22의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기
- [0019] 를 포함한다. 하나의 양태에서, CD3 항체는 CEA-TCB이다.
- [0020] 일부 양태에서, CD3 항체는 약 60 내지 약 1200 mg의 투약량으로 투여된다. 일부 양태에서, CD3 항체는 매주/1주에 1회(QW) 투여된다.
- [0021] 일부 양태에서, CD3 항체는 PD-1 축 결합 길항제와의 조합으로 사용된다. 일부 양태에서, CD3 항체는 아테졸리주맙과의 조합으로 사용된다. 일부 양태에서, 아테졸리주맙은 매3주마다 약 1200 mg의 투약량으로 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 하기 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 용어는 당업계에서 일반적인 것으로 사용된다.
- [0023] 용어 "이중특이성"은 항체가 2개 이상의 구별되는 항원 결정인자에 특이적으로 결합함을 지칭한다. 전형적으로, 이중특이성 항체는 각각이 상이한 항원 결정인자에 대해 특이적인 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 특정 양태에서, 이중특이성 항체는 2개의 항원 결정인자, 특히 2개의 구별된 세포에 발현되는 2개의 항원 결정인자에 동시에 결합할 수 있다.
- [0024] 본원에 사용되는 용어 "가(valent)"는 항체에서 항원 결합 부위의 특정된 갯수의 존재를 나타낸다. 따라서, 용어 "항원에 대한 1가 결합"은 항체에서 상이 항원에 특이적인 하나(하나를 초과하지 않음)의 항원 결합 부위의 존재를 나타낸다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "항원 결합 잔기"는 항원 결정인자에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 지칭한다. 하나의 양태에서, 항원 결합 잔기는 이것(예를 들어 제2 항원 결합 잔기)이 표적 부위에 부착되는 실체, 예를 들어 항

원 결정인자를 보유하는 특정 유형의 종양 세포로 향한다. 또 다른 양태에서, 항원 결합 부위는 이의 표적 항원, 예를 들어 T 세포 수용체 복합체 항원을 통한 신호 전달을 활성화시킬 수 있다. 항원 결합 잔기는 본원에 추가로 정의된 항체 및 이의 단편을 포함한다. 특히, 항원 결합 잔기는 항체 중쇄 가변부 및 항체 경쇄 가변부를 포함하는 항체의 항원 결합 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 항원 결합 잔기는 본원에 추가로 정의되고 당업계에 공지되어 있는 항체 불변부를 포함할 수 있다. 유용한 중쇄 불변부는 5개의 이형(isotype)인 α , δ , ϵ , γ 또는 μ 중 임의의 것을 포함한다. 유용한 경쇄 불변부는 2개의 이형인 κ 및 λ 중 임의의 것을 포함한다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "항원 결정인자"는 "항원" 및 "에피토프"와 동의어이고, 항원 결합 잔기가 결합함으로써 항원 결합 잔기-항원 복합체가 형성되는 폴리펩티드 거대분자 상의 부위(예를 들어 아미노산의 인접 신장부(contiguous stretch) 또는 비인접 아미노산의 상이한 영역으로 구성된 일치 형태)를 지칭한다. 유용한 항원 결정인자는, 예를 들어 종양 세포의 표면, 바이러스-감염 세포의 표면, 기타 질환에 걸린 세포의 표면, 면역 세포의 표면(혈청 중 유리형(free in blood serum)) 및/또는 세포의 기질(ECM)에서 찾을 수 있다.

[0027] "특이성 결합"은 결합이 항원에 대해 선택적이고, 원치않거나 비특이적인 상호작용과는 구별될 수 있음을 의미한다. 항원 결합 잔기의 특이성 항원 결정인자에 결합하는 능력은 효소-결합 면역 흡착 분석(ELISA) 또는 당업자에게 익숙한 기타 기법, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기법(예를 들어 비아코어(BIAcore) 기기 상에서 분석)(문헌[Liljeblad et al., Glyco J 17, 323-329 (2000)]), 및 통상적인 결합 분석(문헌[Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002)])을 통해 측정될 수 있다. 하나의 양태에서, 항원 결합 잔기의 비관련 단백질에 대한 결합의 정도는 상기 항원 결합 잔기의 항원에 대한 결합의 약 10% 미만이다(예를 들어 SPR에 의해 측정됨). 특정 양태에서, 항원에 결합하는 항원 결합 잔기, 또는 항원 결합 잔기를 포함하는 항체는 $1 \mu\text{M}$ 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하, 0.01 nM 이하 또는 0.001 nM 이하(예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수를 갖는다.

[0028] "친화도"는 분자의 단일 결합 부위(예를 들어 수용체)와 이의 결합짝(예를 들어 리간드)간의 비공유결합적 상호작용의 총합 강도를 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합짝의 구성원들(예를 들어 항원 결합 잔기와 항원, 또는 수용체와 이의 리간드)간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 이의 결합짝 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)에 의해 표시되고, 이는 해리 속도 상수 대 회합 속도 상수(각각 k_{off} 및 k_{on})의 비이다. 따라서, 속도 상수의 비가 동일하게 유지되는 한, 등가의 친화도는 상이한 속도 상수를 포함할 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것을 비롯한 당업계에 우수히 정립된 방법에 의해 측정될 수 있다. 특히, 친화도 측정 방법은 표면 플라즈몬 공명(SPR)이다.

[0029] "감소된 결합", 예를 들어 Fc 수용체에 대한 감소된 결합은 각각의 상호작용에 대한 친화도의 감소이고, 이는, 예를 들어 SPR에 의해 측정된다. 명확하게는, 상기 용어는 0(또는 분자 방법의 검출 한계치 미만)으로의 친화도 감소, 즉 상호작용의 완전한 중단도 포함한다. 반대로, "증가된 결합"은 각각의 상호작용에 대한 결합 친화도의 증가를 지칭한다.

[0030] "CD3"은 달리 지시되지 않는 한, 임의의 척추동물 출처, 예컨대 포유동물, 예를 들어 영장류(예컨대 인간), 비인간(예를 들어 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이) 및 설치류(예를 들어 마우스 및 랫)으로부터의 임의의 고유 CD3을 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 미처리 CD3 및 세포에서의 처리로부터 생성된 CD3을 포괄한다. 또한, 상기 용어는 CD3의 자연 발생 변이체, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 하나의 양태에서, CD3은 인간 CD3, 특히 인간 CD3의 입실론 아단위(CD3 ϵ)이다. 인간 CD3 ϵ 의 아미노산 서열은 유니프روت(UniProt)(www.uniprot.org) 접근 번호 P07766(버전 144), 또는 NCBI(www.ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1에 제시되어 있다. 또한, 서열번호 34를 참고한다. 사이노몰거스[마카타 파시쿠라리스(*Macaca fascicularis*)] CD3 ϵ 의 아미노산 서열은 NCBI 진뱅크(GenBank) 번호 BAB71849.1에 제시되어 있다. 또한, 서열번호 35를 참고한다.

[0031] 본원에 사용되는 "T 세포 활성화"는 T 림프구, 특히 세포독성 T 림프구의 하나 이상의 세포 반응을 지칭하고, 이는 하기로부터 선택된다: 증식, 분화, 시토카인 분비, 세포독성 효과기 분자 방출, 세포독성 활성화, 및 활성화 마커의 발현. T 세포 활성화를 촉진하기 위해 적합한 분석은 당업계에 공지되어 있고 본원에 기재되어 있다.

[0032] 본원에 사용되는 "표적 세포 항원"은 표적 세포, 예를 들어 종양의 세포, 예컨대 암세포 또는 종양 간질의 세포의 표면 상에 제시되는 항원 결정인자를 지칭한다. 특정한 양태에서, 표적 세포 항원은 CEA, 특히 인간 CEA이

다.

- [0033] "종양태아 항원" 또는 "CEA"(종양태아 항원-관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5)로도 공지되어 있음)는 달리 지시되지 않는 한, 임의의 척추동물 출처, 예컨대 포유동물, 예를 들어 영장류(예컨대 인간), 비인간(예를 들어 사이노몰거스 원숭이) 및 설치류(예를 들어 마우스 및 랫)으로부터의 임의의 고유 CEA를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 미처리 CEA 및 세포에서의 처리로부터 생성된 CEA를 포괄한다. 또한, 상기 용어는 CEA의 자연 발생 변이체, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 하나의 양태에서, CEA는 인간 CEA이다. 인간 CEA의 아미노산 서열은 유니프록트(www.uniprot.org) 접근 번호 P06731, 또는 NCBI(www.ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_004354.2에 제시되어 있다.
- [0034] Fab 분자 등과 관련하여 본원에 사용되는 용어 "제1", "제2" 또는 "제3"은 하나 초과와 각각의 유형의 잔기가 존재할 때를 구별함에 편의성을 위해 사용된다. 상기 용어의 사용은 달리 언급되지 않는 한, 이중특이성 항체의 특정 순서 또는 배향을 부여하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0035] "융합"은 구성요소(예를 들어 Fab 분자 및 Fc 도메인 아단위)가 펩티드 결합에 의해 직접 또는 하나 이상의 펩티드 연결기를 통해 연결됨을 의미한다.
- [0036] "Fab 분자"는 면역글로불린의 중쇄(Fab 중쇄)의 VH 및 CH1 도메인; 및 경쇄(Fab 경쇄)의 VL 및 CL 도메인으로 이루어진 단백질을 지칭한다.
- [0037] "교차 Fab 분자(크로스팩(Crossfab)으로도 지칭됨)"는 Fab 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 또는 불변 도메인이 상호교환됨(즉 서로 대체됨), 즉 상기 교차 Fab 분자가 경쇄 가변 도메인 VL 및 중쇄 불변 도메인 1 CH1로 구성된 펩티드 쇠(VL-CH1, N-말단에서 C-말단 방향으로); 및 중쇄 가변 도메인 VH 및 경쇄 가변 도메인 CL로 구성된 펩티드 쇠(VH-CL, N-말단에서 C-말단 방향으로)를 의미한다. 명확하게는, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 가변 도메인이 교환되는 교차 Fab 분자에서, 중쇄 불변 도메인 1 CH1을 포함하는 펩티드 쇠는 본원에서 (교차) Fab 분자의 "중쇄"로서 지칭된다. 반대로, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 불변 도메인이 교환되는 교차 Fab 분자에서, 중쇄 가변 도메인 VH를 포함하는 펩티드 쇠는 본원에서 (교차) Fab 분자의 "중쇄"로서 지칭된다.
- [0038] 이와는 대조적으로, "통상적인 Fab 분자"는 이의 자연적 형식에 있는(즉 중쇄 가변 도메인 및 불변 도메인으로 구성된 중쇄(VH-CH1, N-말단에서 C-말단 방향으로); 및 경쇄 가변 도메인 및 불변 도메인으로 구성된 경쇄(VL-CL, N-말단에서 C-말단 방향으로)를 포함하는) Fab 분자를 지칭한다.
- [0039] 용어 "면역글로불린 분자"는 자연 발생 항체의 구조를 갖는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, IgG 부류의 면역글로불린은 다이설파이드-결합된 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 구성된 약 150,000 Da의 헤테로사합체 당단백질이다. N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변부로도 지칭되는 가변 도메인(VH)에 이어서 중쇄 불변부로도 지칭되는 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변부로도 지칭되는 가변 도메인(VL)에 이어서 경쇄 불변부로도 지칭되는 불변 경쇄(CL) 도메인을 갖는다. 면역글로불린의 중쇄는 α (IgA), δ (IgD), ϵ (IgE), γ (IgG) 또는 μ (IgM) 지칭되는 5개의 유형 중 하나에 속할 수 있고, 이중 일부는 아형, 예를 들어 γ_1 (IgG₁), γ_2 (IgG₂), γ_3 (IgG₃), γ_4 (IgG₄), α_1 (IgA₁) 및 α_2 (IgA₂)로 추가로 구분될 수 있다. 면역글로불린의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열을 근거로 카파(κ) 및 람다(λ)로 지칭되는 2개의 유형 중 하나에 속할 수 있다. 면역글로불린은 면역 글로불린 경첩부를 통해 연결된 2개의 Fab 분자 및 Fc 도메인으로 필수적으로 이루어진다.
- [0040] 본원에서 용어 "항체"는 넓은 의미에서 사용되고, 다양한 항체 구조, 예컨대 비제한적으로 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이성 항체(예를 들어 이중특이성 항체) 및 항체 단편(목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한)을 포괄한다.
- [0041] 용어 "전장 항체", "온전 항체" 및 "전 항체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되어 고유 항체 구조에 실질적으로 유사한 구조를 갖는 항체를 지칭한다.
- [0042] "항체 단편"은 온전 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전 항체의 일부를 포함하는, 온전 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 이중항체(diabody), 선형 항체, 단일쇄 항체 분자(예를 들어 scFv), 및 단일 도메인 항체를 포함한다. 특정 항체 단편의 개관을 위해, 문헌[Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003)]을 참고한다. scFv 단편의 개관을 위해, 예를 들어 문헌[Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds.,

Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]를 참고하고, WO 93/16185, US 5,571,894 및 5,587,458도 참고한다. 구체 수용체(salvage receptor) 결합 에피토프 잔기를 포함하고 높은 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해서는 US 5,869,046을 참고한다. 이중항체는 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 문헌[Hollinger et al., Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)]을 참고한다. 또한, 삼중항체 및 사중항체는 문헌[Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003)]에 기재되어 있다. 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부; 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 양태에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다(예를 들어 미국 메사추세츠주 윌탐 소재의 도만티스 인코포레이티드(Domantis, Inc.),의 예를 들어 US 6,248,516 B1 참고). 항체 단편은 다양한 기법, 예컨대 비제한적으로 본원에 기재된 온전 항체의 단백질분해성 소화 및 재조합 호스트 세포(예를 들어 E.coli 또는 파지)의 생성에 의해 제조될 수 있다.

[0043] 용어 "항원 결합 도메인"은 항원의 일부 또는 전부에 결합하고 이에 상보적인 영역을 포함하는 항체의 일부를 지칭한다. 항원 결합 도메인은, 예를 들어 하나 이상의 항체 가변 도메인(항체 가변부로도 지칭됨)에 의해 제공될 수 있다. 특히, 항원 결합 도메인은 항체 경쇄 가변 도메인(VL) 및 항체 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다.

[0044] 용어 "가변부" 또는 "가변 도메인"은 항체의 항원에 대한 결합에 연루되는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 고유 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로 4개의 보존된 프레임워크부(FR) 및 3개의 초가변부(HVR)를 포함하는 각각의 도메인과 유사한 구조를 갖는다. 예를 들어 문헌[Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)]을 참고한다. 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 불충분할 수 있다. 가변부 서열과 관련하여 본원에 사용된 "카밧 번호부여(Kabat numbering)"는 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]에 의해 제시되어 있는 번호부여 체계를 지칭한다.

[0045] 본원에 사용된 중쇄 및 경쇄의 모든 불변부 및 불변 도메인의 아미노산 위치는 문헌[Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]에 기재되어 있고 본원에서 "카밧에 따른 번호부여" 또는 "카밧 번호부여"로서 지칭되는 카밧 번호부여 체계에 따라 번호부여된다. 구체적으로, 카밧 번호부여 체계(문헌[Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]의 페이지 647 내지 660 참고)는 κ 및 λ 유형의 경쇄 불변 도메인 CL에 사용되고, 카밧 EU 색인 번호부여 체계(상기 문헌 페이지 661 내지 723 참고)는 중쇄 가변 도메인(CH1, 경첩, CH2 및 CH3)에 사용되고, 이는 본원에서 상기 경우 "카밧 EU 색인에 다른 번호부여"로 지칭됨으로써 더욱 명시된다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "초가변부" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변성("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/거나 구조적으로 정의된 루프(loop)("초가변 루프")를 형성하고/거나 항원 접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR 중 3개는 VH에(H1, H2 및 H3), 3개는 VL에(L1, L2 및 L3) 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 하기를 포함한다:

[0047] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2) 및 96-101(H3)에서 나타나는 초가변성 루프(문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]);

[0048] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2) 및 95-102(H3)에서 나타나는 CDR(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]);

[0049] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2) 및 93-101(H3)에서 나타나는 항원 접촉부(문헌[MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)]); 및

[0050] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56(L2), 47-56(L2), 48-56(L2), 49-56(L2), 26-35(H1), 26-35b(H1), 49-65(H2), 93-102(H3) 및 94-102(H3)를 비롯한상기 (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.

[0051] 달리 제시되지 않는 한, 본원에서 가변 도메인에서 HVR 잔기 및 기타 잔기(예를 들어 FR 잔기)는 상기 카밧 등(Kabat et al)의 문헌에 따라 번호부여된다.

- [0052] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변부(HVR) 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 하기 4개의 FR 도메인으로 이루어진다: FR1, FR2, FR3 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0053] 항체 또는 면역글로불린의 "강"은 상기 항체의 중쇄가 갖는 불변 도메인 또는 불변부의 유형을 지칭한다. 항체의 5개의 주요 강, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 다수는 아강(동종형)들, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 세분될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 강들에 상응하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 지칭한다.
- [0054] 본원에서 용어 "Fc 도메인" 또는 "Fc 도메인"은 불변부의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단부를 한정하는데 사용된다. 상기 용어는 고유 서열 Fc 도메인 및 변형 Fc 도메인을 포함한다. IgG 중쇄의 Fc 도메인의 경계는 약간 변할 수도 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 도메인은 대개 Cys226 또는 Pro230으로부터 상기 중쇄의 카복시-말단까지 연장되는 것으로 한정된다. 그러나, 숙주 세포에 의해 생성된 항체는 상기 중쇄의 C-말단으로부터 하나 이상, 특히 하나 또는 2개의 아미노산의 번역-후 절단을 거칠 수 있다. 따라서 전장 중쇄를 암호화하는 특정한 핵산 분자의 발현에 의해 숙주 세포에 의해 생성된 항체는 전장 중쇄를 포함하거나, 또는 상기 전장 중쇄의 절단된 변형체(또한 본원에서 "절단된 변형 중쇄"라 지칭됨)를 포함할 수 있다. 이는 상기 중쇄의 최종 2개의 C-말단 아미노산이 글리신(G446) 및 리신(K447)인 경우일 수 있다(카바트 EU 색인에 따른 번호 부여). 따라서, 상기 Fc 도메인의 C-말단 리신(Lys447), 또는 C-말단 글리신(Gly446) 및 리신(K447)은 존재할 수도, 존재하지 않을 수도 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 상기 Fc-영역 또는 불변부 중 아미노산 잔기들의 번호 부여는 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991](또한 상기 참조)에 기재된 바와 같은 EU 번호 부여 시스템(또한 EU 색인으로 지칭됨)에 따른다. 본원에서 사용된 Fc 도메인의 "아단위"는 이량체성 Fc 도메인을 형성하는 2개의 폴리펩티드 중 하나, 즉 안정한 자체-회합이 가능한 면역글로불린 중쇄의 C-말단 불변부를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, IgG Fc 도메인의 아단위는 IgG CH2 및 IgG CH3 불변 도메인을 포함한다.
- [0055] "Fc 도메인의 제1 및 제2 아단위의 회합 촉진 변형"은 Fc 도메인 아단위의 펩티드 골격의 조작 또는 번역후 변형이고, 이는 Fc 도메인 아단위를 포함하는 폴리펩티드와 동일한 펩티드의 회합되어 동종이합체(homodimer)가 형성됨을 감소시키거나 방지한다. 본원에 사용된 회합 촉진 변형은, 특히 회합이 목적되는 2개의 Fc 도메인 아단위(즉 Fc 도메인의 제1 및 제2 아단위) 각각에 수행되는 개별 변형을 포함하되, 상기 변형은 상기 2개의 Fc 도메인 아단위의 회합을 촉진하도록 서로 상보적이다. 예를 들어, 회합 촉진 변형은 회합이 입체적 또는 정전기적으로 바람직하도록 Fc 도메인 아단위 중 하나 또는 둘다의 구조 또는 전하를 변경할 수 있다. 따라서, (이중)이합체화는 제1 Fc 도메인 아단위를 포함하는 폴리펩티드와 제2 Fc 도메인 아단위를 포함하는 폴리펩티드간에 나타나고, 이들은 상기 아단위 각각에 융합되는 추가의 구성요소(예를 들어 항원 결합 잔기)가 동일하지 않다는 점에서 동일하지 않은 것일 수 있다. 일부 양태에서, 회합 촉진 변형은 Fc 도메인에서의 아미노산 돌연변이, 구체적으로는 아미노산 치환을 포함한다. 특정 양태에서, 회합 촉진 변형은 Fc 도메인의 2개의 아단위 각각에서 개별 아미노산 돌연변이, 구체적으로는 아미노산 치환을 포함한다.
- [0056] 용어 "효과기 기능"은 항체에 대한 언급에 사용될 때 항체의 Fc-영역에 기인할 수 있는 생물 활성들을 지칭하고, 상기 활성들은 상기 항체 이형에 따라 변한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성(CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식균작용(ADCP), 시토카인 분비, 항원 제공 세포에 의한 면역 복합체-매개된 항원 흡수, 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절, 및 B 세포 활성화를 포함한다.
- [0057] 참조 폴리펩티드 서열에 관한 "아미노산 서열 일치성 퍼센트(%)"는, 필요한 경우 최대의 서열 일치성 퍼센트를 성취하기 위해서, 및 상기 서열 일치성의 부분으로서 어떠한 보존적인 치환도 고려함 없이, 서열과 도입 틸을 정렬시킨 후, 참조 폴리펩티드 서열 중의 아미노산 잔기들과 일치하는 후보 서열 중의 아미노산 잔기들의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 일치성 퍼센트를 측정하기 위한 정렬은 당업계의 기술 내에 있는 다양한 방식으로, 예를 들어 공개적으로 입수할 수 있는 컴퓨터 소프트웨어, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, 클러스탈(Clustal) W, 메그알라인(Megalign)(DNASTAR) 소프트웨어 또는 FASTA 프로그램 패키지를 사용하여 성취될 수 있다. 당업자는 서열들을 정렬시키기에 적합한 매개변수들, 예를 들어 비교하는 서열들의 전체길이에 대해 최대의 정렬을 성취하기 위해 필요한 임의의 연산을 결정할 수 있다. 그러나, 본 발명의 목적을 위해서, 아미노산 서열 일치성%를 상기 FASTA 패키지 버전 36.3.8cdml ggsearch 프로그램을 사용하거나 또는 나중에 BLOSUM50 비교 행렬과 함께 생성시킨다. 상기 FASTA 프로그램 패키지는 문헌[W. R. Pearson and D. J. Lipman (1988), "Improved

Tools for Biological Sequence Analysis”, PNAS 85:2444-2448]; 문헌[W. R. Pearson (1996) “Effective protein sequence comparison” Meth. Enzymol. 266:227- 258]; 및 문헌[Pearson et. al. (1997) Genomics 46:24-36]에 저술되었으며 http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtml로부터 공개적으로 입수할 수 있다. 한편으로, http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgi에서 접근가능한 공개 서버를 사용하여 서열들을 비교할 수 있고, 국소적이기보다는 전체적인 정렬을 보장하기 위해서 ggsearch(전체적인 단백질:단백질) 프로그램 및 디폴트 옵션(BLOSUM50; open: -10; ext: -2; Ktup = 2)을 사용하여 정렬을 수행한다. 아미노산 일치성 퍼센트는 출력 정렬 헤더에 제공된다.

- [0058] "활성화 Fc 수용체"는 항체의 Fc 도메인에 의한 후속적인 맞물림이 수용체-보유 세포를 자극하여 효과기 기능을 수행하도록 하는 신호 전달 사건을 인식하는 Fc 수용체이다. 활성화 Fc 수용체는 Fc γ RIIIa(CD16a), Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIa(CD32), 및 Fc α RI(CD89)를 포함한다.
- [0059] "유해 효과"는 (임상 연구에서) 때로 "부작용" 또는 "유해 사건"으로도 지칭되고, CD3 항체에 의한 환자의 치료에서의 약제로부터 야기되는 해롭고 바람직하지 않은 효과이다.
- [0060] "종양 염증-관련 유해 효과"는 CD3 항체(특히 CD3 및 종양 표적에 대한 이중특이성 항체)의 투여에 의해 야기되는 암 환자의 종양의 염증과 관련된 상기 암 환자의 병태를 나타낸다. 종양 염증-관련 유해 효과는 다양하고 종양의 크기 및 위치에 크게 의존한다. 종양 염증-관련 유해 효과는, 예를 들어 저산소증(특히 종양이 폐에 위치하는 경우), 장염(특히 종양이 복막에 위치하는 경우), 간 효소의 증가(특히 종양이 간에 위치하는 경우) 및 결장염(특히 종양이 결장에 위치하는 경우)를 포함할 수 있다.
- [0061] 종양 염증-관련 유해 효과는 일반적으로 CD3 항체 투여 후 약 24 내지 약 7일, 대부분 약 24 내지 약 72시간에 발생하고, 이때 종양 염증이 발생한다. 이는 주로 CD3 항체의 제1 투여 후에 발생하고, 후속의 투여 후에는 발생(재발생) 확률이 적다. 종양 염증은 당업계에서 공지되어 있는 기법, 예컨대 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 생검에 의해 검출될 수 있다. 종양 염증의 징후는 종양 병변 및 말초병변성 부종(perilesional edema)의 확대(예를 들어 CT에 의해 검출됨), 또는 T 세포, 특히 CD8+ T 세포의 침윤(예를 들어 종양 생검에서 면역조직 화학에 의해 측정됨)을 포함한다.
- [0062] 본원에 언급된 "환자"는 암(특히 고형 종양 암)을 앓고 CD3 항체로 치료될 예정이거나 (이미) 치료된 포유동물, 바람직하게는 인간이다. 특정한 양태에서, 암은 고형 종양 암이다.
- [0063] "고형 종양 암"은 환자 신체의 특정 위치에 위치하는 별개의 종양 질량물(종양 전이도 포함), 예컨대 육종 또는 암종(예를 들어 혈액 암, 예컨대 일반적으로는 고형 종양을 형성하지 않는 백혈병과는 상반됨)을 형성하는 악성 종양을 의미한다. 고형 종양 암의 비제한적인 예는 방광암, 뇌암, 두경부암, 췌장암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 식도암, 결장암, 대장암, 직장암, 위암, 전립선암, 피부암, 편평세포 암종, 골암, 간암 및 신장암을 포함한다. 본 발명의 맥락에서 고려되는 기타 고형 종양 암은 비제한적으로 하기에 위치하는 종양을 포함한다: 복부, 뼈, 유방, 소화계, 간, 췌장, 복막, 내분비샘(부신, 부갑상선, 뇌하수체, 고환, 난소, 흉선 및 갑상선), 안구, 두경부, 신경계(중추 및 말초 신경), 림프계, 골반, 피부, 연조직, 근육, 비장, 흉부 및 비뇨생식계. 또한, 전암성 병태 또는 병반, 및 암 전이가 포함된다.
- [0064] 특정 양태에서, 암은 대장암, 폐암, 췌장암, 유방암 및 위암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 양태에서, 암은 대장암이다.
- [0065] CD3 항체가 CD3 및 표적 세포 항원에 특이적으로 결합하는 일부 양태에서, 암은 상기 표적 세포 항원을 발현한다. 예시적인 표적 세포 항원은 본원에 기재되어 있다. 하나의 양태에서, 암은 CEA를 발현한다. 하나의 양태에서, 암은 CEA를 종양 세포의 20% 이상, 바람직하게는 50% 이상 또는 80% 이상에서 발현한다(CEA에 특이적인 항체를 사용하여 면역조직화학(IHC)에 의해 측정됨).
- [0066] 글루코코르티코이드(GC, 때로 글루코코르티코스테로이드로도 지칭됨)는 염증 장애 및 자가면역 질환의 치료에 면역억제제로서 널리 사용된다. GC는 글루코코르티코이드 수용체에 결합하는 스테로이드 호르몬의 강이고, 이는 거의 모든 척추동물, 예컨대 인간의 세포에 존재한다. 상기 화합물은 염증의 원인을 불문하고 효능있는 항염증제이다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "글루코코르티코이드"는 글루코코르티코이드 수용체에 결합, 바람직하게는 특이적으로 결합하는 화합물이다. 상기 용어는 비제한적으로 코르티손, 코르티솔(하이드로코르티손), 클로프레드놀, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코르트, 트라이아미노론(예컨대 트라이아미노론아세트나이드), 텍사메타손, 베타메타손, 코르티바졸, 파라메타손, 프레드닐리텐 및/또는 플루티카손(예컨대 플루티카손프로피오

네이트), 및 이의 약학적으로 허용되는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 유도체"는 이의 염, 에스터, 에놀 에터, 에놀 에스터, 아세탈, 케탈, 오르토에스터, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 수화물 또는 전구 약물을 포함한다. 이러한 유도체는 이러한 유도체화를 위한 기지의 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 본 발명의 양태의 맥락에서, 언급된 화합물은 단독 또는 조합으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 전술된 특정 GC에 제한되지 않는다. 글루코코르티코이드로서 이미 분류되거나 될 예정인 모든 물질도 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있음이 고찰된다. 이러한 장래성 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 수용체에 특이적으로 결합하고 이를 활성화시키는 화합물을 포함한다. 용어 "GC 수용체에 특이적으로 결합함"은 본 발명에 따라 GC(또는 GC와 유사하게 작용하는 것으로 추정되는 화합물)는 GC 수용체(NR3C1로도 공지되어 있음)와 일반적인 단백질/수용체의 회합(즉 비특이적 결합)에 비해 통계적으로 더 유의한 정도로 회합되는(예를 들어 상호작용하는) GC를 의미한다. GC 수용체가 글루코코르티코이드에 결합할 때, 이의 1차 작용 기전은 유전자 전사의 조절이다. GC의 부재시, 글루코코르티코이드 수용체는 다양한 단백질, 예컨대 열 충격 단백질 90(hsp90), 열 충격 단백질 70(hsp70) 및 단백질 FKBP52(FK506-결합 단백질 52)와 복합체화된 세포 기질에 존재한다. GC의 글루코코르티코이드 수용체에 대한 결합은 열 충격 단백질의 방출을 야기한다. 따라서, 이는 장래성 GC, 또는 GC의 약학적으로 허용되는 유도체 또는 염이 바람직하게는 GC 수용체에 결합하고 전술된 열 충격 단백질을 방출할 수 있게 한다. 활성화된 글루코코르티코이드 수용체 복합체는 핵에서 항염증 단백질의 발현을 상향조절하거나 세포 기질에서 전염증 단백질의 발현을 억제한다(다른 전자 인자들이 세포 기질에서 핵으로 자리옮김하는 것을 방지함에 의함).

[0068] 본 발명에 따른 특정 양태에서, GC는 임상적으로 가장 많이 사용되고 적절한 GC, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손, 플루티카손프로피오네이트, 트라이암시놀론아세토니드, 코르티손, 하이드로코르티손 및 이의 조합으로부터 선택된다. 전신 투여용 GC가 특히 적합하다. 정맥내 및/또는 경구 투여용 GC가 특히 적합하다.

[0069] 하나의 양태에서, GC는 메틸프레드니솔론, 프레드니손 및 프레드니솔론으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, GC는 메틸프레드니솔론 또는 프레드니손이다. 하나의 양태에서, GC는 메틸프레드니솔론이다. 하나의 양태에서, GC는 프레드니손이다. 하나의 양태에서, GC는 프레드니솔론이다. 하나의 양태에서, GC는 텍사메타손이 아니다.

[0070] 프레드니손 및 메틸프레드니솔론이 (글루코코르티코이드 중에서도) 축적 없이 일일 투약을 가능하게 하는 중간 정도의 반감기; 및 정맥내 및 경구 투여에 대한 이용가능성에 기인하여 본 발명의 맥락에 특히 적합하다. 그러나, 당업자는 본원에 개시되어 있는 것 중 일부인 다른 기지의 글루코코르티코이드 중 하나를 선택하고, (이중 특이성) CD3 항체, 예컨대 CEAxCD3 이중특이성 항체에 의한 이를 필요로 하는 환자, 예컨대 암환자의 치료로부터 야기될 수 있는 중양 염증-관련 유해 효과를 개선, 치료 또는 예방하기에 적절한 효과적인 투약량을 선택할 수 있다.

[0071] GC는 바람직하게는 CD3 항체에 의해 야기되는 전술된 중양 염증-관련 유해 효과를 개선, 치료 또는 방지하기에 충분한 양으로 투여된다. 중양 염증-관련 유해 효과는 CD3 항체를 환자에게 투여함으로써 야기된다. 용어 "야기됨"은 CD3 항체가 상기 유해 효과의 원인이 됨을 의미한다. 당업자는 CD3 결합 도메인의 투여가 유해 효과인지 아닌지의 여부를, 예를 들어 투여 과정 중 환자를 밀접하게 모니터링함으로써 CD3 항체의 투여가 유해 효과에 원인성인지를 감별하여 용이하게 평가할 수 있다. 마찬가지로, CD3 항체의 투여를 중단하고 이에 따라 유해 효과가 개선되거나 심지어는 사라졌는지 여부(또한, 이는 상기 유해 효과가 상기 CD3 항체에 의해 야기되었음을 나타냄)을 평가하는 것이 고찰된다.

[0072] 본 발명의 양태에 따라 사용되는 GC의 투약량은 제한되지 않는데, 즉 개별 환자의 상태에 의존할것이다. GC는 정맥내 또는 경구투여될 수 있다. 그러나, GC의 바람직하게는 투약량은 약 5 내지 약 60 mg, 예를 들어 약 40 mg(프레드니손 당량)을 포함한다. 전술된 투약량은 모두 동시에, 또는 더 작은 투약량으로 나뉘 투여될 수 있다. 약 40 mg(프레드니손 당량)의 투약량이 특히 바람직하다.

[0073] 특정한 양태에서, 약 40 mg의 프레드니손 또는 약 40 mg의 메틸프레드니손이 정맥내 또는 경구 투여된다.

[0074] 본 발명의 맥락에서, GC는 CD3 항체의 투여에 선행, 동반 또는 후속으로 투여될 수 있다. 바람직한 양태에서, GC는 CD3 항체의 투여에 후속하여 투여된다.

[0075] GC는 CD3 항체의 각각의 투여(몇회인 경우)에 후속하여 투여될 수 있다. 특정 양태에서, GC는 CD3 항체의 제1 투여에 후속으로 투여된다. 일부 양태에서, GC는 CD3 항체의 제1(즉 이의 후속이 아닌) 투여에 후속으로만 투

여된다. 일부 양태에서, GC는 CD3 항체의 제1 투여에 후속 및 제2(즉 이의 후속이 아닌) 투여에 후속으로만 투여된다.

- [0076] 일부 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 1 내지 약 7시간, 특히 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 1 내지 약 72시간에 투여된다. 일부 양태에서, 1회 투약량 초과(특히 2회 투약량, 4회 투약량 또는 8회 투약량)의 GC가 상기 시간 범위 내에 투여된다. GC 투약량 각각은 투약량당 바람직하게는 5 내지 60 mg(프레니손 당량), 보다 바람직하게는 약 40 mg이다. 특정한 양태에서, 각각의 투약량은 약 40 mg의 프레드니손 또는 약 40 mg의 메틸프레드니손이다.
- [0077] 약 1시간 내지 약 7일의 시간 범위는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 시간이 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일, 예를 들어 약 3시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일 또는 약 7일임을 의미한다.
- [0078] 약 1 내지 약 72시간의 시간 범위는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 시간이 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 또는 72시간, 예를 들어 약 3시간, 약 24시간, 약 48시간 또는 약 72시간임을 의미한다.
- [0079] 특정 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48시간) 및 약 3일(72시간)에 투여된다. 다른 특정한 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1시간(24시간), 약 2일(48시간), 약 3일(72시간), 약 4일(96시간), 약 5일(120시간), 약 6일(144시간) 및 약 7일(168시간)에 투여된다.
- [0080] 특정 양태에서, 40 mg의 메틸프레드니솔론 또는 40 mg의 프레드니손은 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일(48시간) 및 약 3일(72시간)에 투여된다. 또 다른 특정 양태에서, 40 mg의 메틸프레드니솔론 또는 40 mg의 프레드니손은 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1시간(24시간), 약 2일(48시간), 약 3일(72시간), 약 4일(96시간), 약 5일(120시간), 약 6일(144시간) 및 약 7일(168시간)에 투여된다.
- [0081] GC 투여의 기간(예를 들어 3일 이하 또는 7일 이하)은 CD3 항체에 적용되는 치료법, 예를 들어 CD3 항체의 투약량, 또는 중앙 염증을 강화할 수 있는 추가의 치료제와 이의 조합에 의존할 수 있다.
- [0082] 일부 양태에서, CD3 항체는 단일 치료제이다(즉 CD3 항체와 함께 사용되는 추가의 항암 치료제가 없음). 하나의 이러한 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일 및 약 3일에 투여된다.
- [0083] 다른 양태에서, CD3 항체는 추가의 치료제와의 조합 치료로 사용되되, 상기 추가의 치료제는 염증-관련 유해 효과를 야기하고/거나 CD3 항체에 의해 야기되는 중앙 염증-관련 유해 효과를 강화할 수 있다. 이러한 양태에서, GC는 CD3 항체의 (제1) 투여 후 약 3시간, 약 1일(24시간), 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일 및 약 7일에 투여된다.
- [0084] 하나의 양태에서, CD3 항체는 PD-1 축 결합 길항제, 특히 인간 PD-1 축 결합 길항제와의 조합으로 사용된다. 용어 "PD-1 축 결합 길항제"는 PD-1 축 결합짝과 이의 하나 이상의 결합짝의 상호작용을 억제함으로써 PD-1 신호 전달 축에서 신호전달로부터 야기되는 T 세포 기능장애를 제거하여 결과적으로 T 세포 기능(예를 들어 증식, 시토카인 생성 및 표적 세포 살해)을 회복 또는 강화하는 분자를 지칭한다. 본원에 사용된 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다. "인간 PD-1 축 결합 길항제"는 인간 PD-1 신호 전달 축에 전술된 효과를 갖는 PD-1 축 결합 길항제를 지칭한다.
- [0085] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 이의 하나 이상의 결합짝, 예컨대 PD-L1 또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 이의 하나 이상의 결합짝에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 하나의 양태에서, PD-1 결합 길항제는 T 림프구-매개되는 PD-1을 통한 신호 전달에 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 이를 통해 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써 기능장애 T 세포의 기능장애를 감소시킨다(예를 들어 항원 인식에 대한 효과기 반응을 강화시킴). 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 MDX-1106(니볼루맵)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결

합 길항제는 MK-3475(렘브롤리주맵)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 CT-011(피딜리주맵)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 MEDI-0680(AMP-514)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 PDR001이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 REGN2810이다. 또 다른 구체적인 양상에서, PD-1 결합 길항제는 BGB-108이다. 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1과 이의 하나 이상의 결합쪽, 예컨대 PD-1 또는 B7-1의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 분자이다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 이의 결합쪽에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양상에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1 및/또는 B7-1에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1과 이의 하나 이상의 결합쪽, 예컨대 PD-1 또는 B7-1의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 항-PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 하나의 양태에서, PD-1 결합 길항제는 T 림프구-매개되는 PD-1을 통한 신호 전달에 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 이를 통해 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써 기능장애 T 세포의 기능장애를 감소시킨다(예를 들어 항원 인식에 대한 효과기 반응을 강화시킴). 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 YW243.55.S70이다. 또 다른 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 MDX-1105. 또 다른 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A(아테졸리주맵)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 MDX-1105이다. 또 다른 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(두르발루맵)이다. 또 다른 구체적인 양상에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C(아벨루맵)이다. 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-L2와 이의 하나 이상의 결합쪽, 예컨대 PD-1의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 분자이다. 일부 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 이의 결합쪽에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 일부 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2와 이의 하나 이상의 결합쪽, 예컨대 PD-1의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 철폐 또는 간섭하는 항-PD-L2 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 하나의 양태에서, PD-2 결합 길항제는 T 림프구-매개되는 PD-1을 통한 신호 전달에 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 이를 통해 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써 기능장애 T 세포의 기능장애를 감소시킨다(예를 들어 항원 인식에 대한 효과기 반응을 강화시킴).

[0086] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 항체이다. 일부 양태에서, 상기 항체는 인간화된 항체, 키메라 항체 또는 인간 항체이다. 일부 양태에서, 상기 항체는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 이의 리간드 결합쪽에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L2에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및 PD-L2 둘다에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서 PD-1 결합 길항제는 항체이다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 MDX 1106(니블루맵), MK-3475(렘브롤리주맵), CT-011(피딜리주맵), MEDI-0680(AMP-514), PDR001, REGN2810 및 BGB-108로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 양태에서 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 B7-1에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1 및 B7-1에 대한 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 MPDL3280A(아테졸리주맵), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736(두르발루맵) 및 MSB0010718C(아벨루맵)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0089] 바람직한 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맵이다. 일부 양태에서, 아테졸리주맵은 매3주마다 약 800 내지 약 1500 mg(예를 들어 매3주마다 약 1000 내지 약 1300, 예를 들어 매 3주마다 약 1100 내지 약 1200 mg)의 투약량으로 투여된다.

[0090] 본 발명에 사용되는 CD3 항체는 CD3, 특히 CD3 ϵ , 가장 특히 인간 CD3/CD3 ϵ (서열번호 34 참고)에 특이적으로 결합한다.

[0091] 하나의 양태에서, CD3 항체는 항체 H2C(PCT 공보 WO 2008/119567), 항체 V9(문헌[Rodrigues et al., Int J Cancer Suppl 7, 45-50 (1992)] 및 US 6,054,297), 항체 FN18 (Nooij et al., Eur J Immunol 19, 981-984 (1986)), 항체 SP34(문헌[Pessano et al., EMBO J 4, 337-340 (1985)]), 항체 OKT3(문헌[Kung et al., Science 206, 347-349 (1979)]), 항체 WT31(문헌[Spits et al., J Immunol 135, 1922 (1985)]), 항체 UCHT1 (문헌[Burns et al., J Immunol 129, 1451-1457 (1982)]), 항체 7D6(문헌[Coulie et al., Eur J Immunol 21,

1703-1709 (1991))), 항체 Leu-4 또는 항체 Cris-7(문헌[Reinherz et al. (eds.), Leukocyte Typing II., Springer Verlag, New York, (1986)])와 결합을 경쟁하거나 할 수 있다. 일부 양태에서, CD3 항체는 WO 2005/040220, WO 2005/118635, WO 2007/042261, WO 2008/119567, WO 2008/119565, WO 2012/162067, WO 2013/158856, WO 2013/188693, WO 2013/186613, WO 2014/110601, WO 2014/145806, WO 2014/191113, WO 2014/047231, WO 2015/095392, WO 2015/181098, WO 2015/001085, WO 2015/104346, WO 2015/172800, WO 2016/071004, WO 2016/116626, WO 2016/166629, WO 2016/020444, WO 2016/014974, WO 2016/204966, WO 2017/009442, WO 2017/53469, WO 2017/010874, WO 2017/53856, WO 2017/201493 또는 WO 2017/223111에 기재되어 있는 CD3에 특이적으로 결합하는 항체일 수 있다.

[0092] 하나의 양태에서, CD3 항체는 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR); 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR), 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다.

[0093] 하나의 양태에서, CD3 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다.

[0094] 하나의 양태에서 CD3 항체는 서열번호 7의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 중쇄 가변부 서열을 포함한다.

[0095] 하나의 양태에서, CD3 항체는 IgG, 특히 IgG₁ 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 항체는 전장 항체이다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 Fv 분자, scFv 분자, Fab 분자 및 F(ab')₂ 분자의 군으로부터 선택되는 항체 단편이다.

[0096] 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3에 결합하는 1가를 제공한다.

[0097] 특정 양태에서, CD3 항체는 다중특이성 항체, 예를 들어 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 표적 세포(예를 들어 종양 세포) 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체이다. 적합한 표적 세포 항원은, 특히 고형 종양에 발현되는 특정 항원을 포함하고, 예를 들어 종양태아 항원(CEA), 상피 세포 부착 분자(EpCAM), Her2, Her3, 표피 성장 인자 수용체(EGFR), EGFRvIII, 강글리오시드 GD2, CD44v6, 전립선의 6-막관통 상피 항원 1(STEAP-1), 메소텔린(MSLN), 흑색종-연관 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸(MCSP), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 5T4 종양태아성 항원, Trop2 카드헤린 19(CDH19), CDH3, P-카드헤린, Fc 수용체-유사 5(FcRH5), 글리피칸 3(GPC3), 클라우딘(CLDN), B7-H3, 전립선-특이성 막 항원(PSMA), 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체(IGF-1R), 전립선 줄기 세포 항원(PCSA), c-Met, 당단백질 A33(gpA33), 사멸 수용체 5(DR5), 에프린 A2(Eph2) 및 델타-유사 3(DLL3)을 포함할 수 있다.

[0098] 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 EpCAM에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 카툼막소맵(레보맵(REVOMAB: 등록상표))이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 솔리토맵(AMG110 또는 MT110)이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 Her2에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 에르투막소맵이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 GBR1302이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 PSMA에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 BAY2010112(AMG212 또는 MT112)이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 MOR209/ES414이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 CEA에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 MEDI565(AMG211 또는 MT111)이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 Ap33에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 MGD007이다. 일부 양태에서 CD3 항체는 CD3 및 GPC3에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 ERY974이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 P-카드헤린에 대한 이중특이성 항체이다. 하나의 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 PF-06671008이다. 일부 양태에서, CD3 항체는 CD3 및 B7-H4에 대한 이중특이성 항체이다. 일부 양태에서, 상기 이중특이성 항체는 MGD009이다.

[0099] 특정 양태에서 CD3 항체는 CD3 및 CEA에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체이다. CD3 및 CEA에 대한 특정한 이중특이성 항체는, 예를 들어 PCT 공보 WO 2014/131712 및 WO 2017/055389(이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 혼입됨)에 기재되어 있다.

[0100] 하나의 양태에서, CD3 항체는 하기를 포함하는 이중특이성 항체이다:

[0101] (i) 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서

열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 잔기; 및

- [0102] (ii) 서열번호 9의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 10의 HCDR2 및 서열번호 11의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 12의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 13의 LCDR2 및 서열번호 14의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기; 또는
- [0103] (ii) 서열번호 17의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 18의 HCDR2 및 서열번호 19의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 20의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 21의 LCDR2 및 서열번호 22의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 잔기.
- [0104] 하나의 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0105] 하나의 양태에서, 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0106] 하나의 양태에서, 제2 항원 결합 잔기는 (i) 서열번호 15의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 16의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열; 또는 (ii) 서열번호 23의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 24의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0107] 하나의 양태에서, 제2 항원 결합 잔기는 (i) 서열번호 15의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 16의 경쇄 가변부 서열; 또는 (ii) 서열번호 23의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 24의 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0108] 일부 양태에서, 제1 및/또는 제2 항원 결합 잔기는 Fab 분자이다. 일부 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 Fab 경쇄 및 중쇄의 가변부 또는 불변부가 교환되는 교차 Fab 분자이다. 이러한 양태에서, 제2 항원 결합 잔기는 바람직하게는 통상적인 Fab 분자이다.
- [0109] 이중특이성 항체의 제1 및 제2 항원 결합 잔기가 둘다 Fab 분자이고, 상기 항원 결합 잔기 중 하나(특히 제1 항원 결합 잔기)에서, Fab 경쇄 및 Fab 중쇄의 가변 도메인 VL 및 VH는 서로 대체된 일부 양태에서,
- [0110] (i) 제1 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 양전하 아미노산에 의해 대체될 수 있고, 제1 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147의 아미노산 또는 위치 213(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)에서의 아미노산은 음전하 아미노산으로 치환되거나;
- [0111] (ii) 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 양전하 아미노산에 의해 대체될 수 있고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147의 아미노산 또는 위치 213(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)에서의 아미노산은 음전하 아미노산으로 치환된다.
- [0112] 이중특이성 항체는 상기 (i) 및 (ii)하에 언급된 변형 둘다를 포함하지 않는다. VH/VL 교환을 갖는 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL 및 CH1은 서로 대체되지 않는다(즉 교환되지 않은 상태로 유지됨).
- [0113] 보다 구체적인 양태에서,
- [0114] (i) 제1 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고, 제1 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147의 아미노산 또는 위치 213(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되거나;
- [0115] (ii) 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147의 아미노산 또는 위치 213(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환된다.
- [0116] 이러한 하나의 양태에서, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1

에서, 위치 147의 아미노산 또는 위치 213(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환된다.

- [0117] 추가의 양태에서, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환된다.
- [0118] 특정한 양태에서, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고 위치 123(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되고 위치 213(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환된다.
- [0119] 보다 특정한 양태에서, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K)으로 치환되고 위치 123(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K)으로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 치환되고 위치 213(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 치환된다.
- [0120] 보다 더 특정한 양태에서, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL에서, 위치 124(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K)으로 독립적으로 치환되고 위치 123(카바트에 따른 번호부여)의 아미노산은 아르기닌(R)로 치환되고, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 독립적으로 치환되고 위치 213(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 독립적으로 치환된다.
- [0121] 특정한 양태에서, 상기 양태에 따른 아미노산치환이 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL 및 불변 도메인 CH1에서 수행되는 경우, 제2 항원 결합 잔기의 불변 도메인 CL은 κ 이형이다.
- [0122] 일부 양태에서, 제1 및 제2 항원 결합 잔기는, 임의적으로는 펩티드 연결기에 의해, 서로 융합된다.
- [0123] 일부 양태에서, 제1 및 제2 항원 결합 잔기는 각각 Fab 분자이고, (i) 제2 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 제1 항원 결합 잔기의 Fab 중쇄의 N-말단에 융합되거나; (ii) 제1 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 제2 항원 결합 잔기의 Fab 중쇄 N-말단에 융합된다.
- [0124] 특정한 양태에서, 이중특이성 항체는 CD3에 특이적으로 결합하는 단일 항원 결합 잔기, 및 CEA에 특이적으로 결합하는 2개의 항원 결합 잔기를 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 이중특이성 항체는 CEA에 특이적으로 결합하는 제3 항원 결합 잔기를 포함한다. 일부 양태에서, 제3 항원 잔기는 제1 항원 결합 잔기와 동일하다(예를 들어 마찬가지로 Fab 분자이고 동일한 아미노산 서열을 포함함).
- [0125] 특정한 양태에서, 이중특이성 항체는 제1 및 제2 아단위로 구성된 Fc 도메인을 추가로 포함한다. 하나의 양태에서, Fc 도메인은 IgG Fc 도메인이다. 특정한 양태에서, Fc 도메인은 IgG₁ Fc 도메인이다. 또 다른 양태에서, Fc 도메인은 IgG₄ Fc 도메인이다. 보다 구체적인 양태에서, Fc 도메인은 위치 S228(카바트 EU 색인 번호부여)의 아미노산 치환, 바람직하게는 아미노산치환 S228P를 포함하는 IgG₄ Fc 도메인이다(문헌[Stubenrauch et al., Drug Metabolism and Disposition 38, 84-91 (2010)]). 추가의 특정한 양태에서, Fc 도메인은 인간 Fc 도메인이다. 보다 더 특정한 양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG₁ Fc 도메인이다. 인간 IgG₁ Fc 영역의 예시적인 서열은 서열번호 33에 제시된다.
- [0126] 제1, 제2 및 존재하는 경우, 제3 결합 잔기가 Fab 분자인 일부 양태에서, (a) (i) 제2 항원 결합 잔기가 Fab 중쇄의 C-말단에서 제1 항원 결합 잔기의 Fab 중쇄의 N-말단에 융합되고, 제1 항원 결합 잔기가 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제1 아단위의 N-말단에 융합되거나, (ii) 제2 항원 결합 잔기가 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제1 아단위의 N-말단에 융합되고, 제2 항원 결합 잔기가 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제1 아단위의 N-말단에 융합되고; (b) 존재하는 경우, 제3 항원 결합 잔기가 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제2 아단위의 N-말단에 융합된다.
- [0127] 특정한 양태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인의 제1 및 제2 아단위의 회합 촉진 변형을 포함한다. 인간 IgG Fc 도

메인의 2개의 아단위간의 가장 방대한 단백질-단백질 상호작용의 부위는 CH3 도메인이다. 따라서, 하나의 양태에서, 상기 변형은 Fc 도메인의 CH3 도메인에 존재한다.

[0128] 구체적 양태에서, 전술된 Fc 도메인의 제1 및 제2 아단위의 회합 촉진 변형은 이른바 "뿔-인투-홀(knob-into-hole)" 변형이고, 상기 Fc 도메인의 2개의 아단위 중 하나에 "뿔(knob)" 변형을 포함하고 상기 Fc 도메인의 2개의 아단위의 다른 하나에 "홀(hole)" 변형을 포함한다. 상기 뿔-인투-홀 기술을 예를 들어 US 5,731,168; US 7,695,936; 문헌[Ridgway et al., Prot Eng 9, 617-621 (1996)] 및 문헌[Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)]에 기재되어 있다. 일반적으로, 상기 방법은 돌기가 이중이량체 형성을 촉진하고 동종이량체 형성을 방해하도록 공동 중에 위치할 수 있게 제1 폴리펩타이드의 접촉면에 상기 돌기("뿔")를 도입시키고 제2 폴리펩타이드의 접촉면에 상응하는 공동("홀")을 도입시킴을 수반한다. 돌기는 상기 제1 폴리펩타이드의 접촉면으로부터 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 교체시킴으로써 구성된다. 상기 돌기와 동일하거나 유사한 크기의 보상의 공동을, 큰 아미노산 측쇄를 보다 작은 것(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 교체시킴으로써 상기 제2 폴리펩타이드의 접촉면에 생성시킨다.

[0129] 따라서, 특정한 양태에서, 상기 면역접합체에 포함된 항체의 Fc 도메인의 제1 아단위의 CH3 도메인에서 아미노산 잔기를 보다 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체하고, 이에 의해 제2 아단위의 CH3 도메인내의 공동에 위치할 수 있는 상기 제1 아단위의 CH3 도메인내의 돌기를 생성시키고 상기 Fc 도메인의 제2 아단위의 CH3 도메인에서 아미노산 잔기를 보다 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체하고, 이에 의해 상기 제1 아단위의 CH3 도메인내의 돌기가 위치할 수 있는 상기 제2 아단위의 CH3 도메인내의 공동을 생성시킨다. 바람직하게 상기 보다 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기는 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 및 트립토판(W)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 바람직하게 상기 보다 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기는 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T) 및 발린(V)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 상기 돌기 및 공동, 예를 들어 부위-특이적인 돌연변이유발에 의해서 또는 펩타이드 합성에 의해서 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 변경시킴으로써 만들 수 있다.

[0130] 이러한 구체적 양태에서, Fc 도메인의 제1 아단위의 CH3 도메인에서 366번 위치의 트레오닌 잔기를 트립토판 잔기로 대체하고(T366W), 상기 Fc 도메인의 제2 아단위의 CH3 도메인에서 407번 위치의 티로신 잔기를 발린 잔기로 교체시킨다(Y407V). 하나의 양태에서, 상기 Fc 도메인의 제2 아단위에서 추가로 366번 위치의 트레오닌 잔기를 세린 잔기로 대체하고(T366S), 368번 위치의 류신 잔기를 알라닌 잔기로 교체시킨다(L368A)(카바트 EU 색인에 따른 번호 부여). 추가 양태에서, 상기 Fc 도메인의 제1 아단위에서 추가로 354번 위치의 세린 잔기를 시스테인 잔기로 대체하거나(S354C), 또는 356번 위치의 글루탐산 잔기를 시스테인 잔기로 대체하고(E356C)(특히 354번 위치의 세린 잔기를 시스테인 잔기로 교체시킨다), 상기 Fc 도메인의 제2 아단위에서 추가로 349번 위치의 티로신 잔기를 시스테인 잔기로 교체시킨다(Y349C)(카바트 EU 색인에 따른 번호 부여). 특정한 양태에서, 상기 Fc 도메인의 제1 아단위는 아미노산 치환 S354C 및 T366W를 포함하고, 상기 Fc 도메인의 제2 아단위는 아미노산 치환 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V(카바트 EU 색인에 따른 번호 부여)를 포함한다.

[0131] 일부 양태에서, Fc 도메인은 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0132] 특정한 양태에서, Fc 수용체는 Fc γ 수용체이다. 하나의 양태에서, Fc 수용체는 인간 Fc γ 수용체이다. 하나의 양태에서, Fc 수용체는 활성 Fc γ 수용체이다. 구체적 양태에서, Fc 수용체는 활성 인간 Fc γ 수용체, 보다 구체적으로는 Fc γ RIIIa, Fc γ RI 또는 Fc γ RIIa, 가장 구체적으로는 Fc γ RIIIa이다. 하나의 양태에서, 효과기 기능은 보체 의존 세포독성(CDC), 항체 의존 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체 의존 세포 식균작용(ADCP) 및 시토킨 분비의 군으로부터 선택되는 것 중 하나 이상이다. 특정 양태에서, 효과기 기능은 ADCC이다.

[0133] 전형적으로, 동일한 하나 이상의 아미노산 치환은 Fc 도메인의 2개의 아단위 각각에 존재한다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Fc 도메인의 Fc 수용체에 대한 결합 친화도를 감소시킨다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Fc 도메인의 Fc 수용체에 대한 결합 친화도를 2배 이상, 5배 이상 또는 10배 이상 감소시킨다.

[0134] 하나의 양태에서, Fc 도메인은 E233, L234, L235, N297, P331 및 P329(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 군으로부터 선택되는 위치의 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적 양태에서, Fc 도메인은 L234, L235 및 P329(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 군으로부터 선택되는 위치의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 양태에서, Fc 도메인은 아미노산 치환 L234A 및 L235A(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)를 포함한다. 일부 양태에서, Fc 도메인은 IgG₁ Fc 도메인, 특히 인간 IgG₁ Fc 도메인이다. 하나의 양태에서, Fc 도메인은 P329 위치

의 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, 아미노산 치환은 P329A 또는 P329G, 특히 P329G(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)이다. 하나의 양태에서, Fc 도메인은 P329 위치의 아미노산 치환 및 E233, L234, L235, N297 및 P331(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)로부터 선택되는 위치의 추가의 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, 추가의 아미노산 치환은 E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D 또는 P331S이다. 특정한 양태에서, Fc 도메인은 위치 P329, L234 및 L235(카바트 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산 치환을 포함한다. 보다 특정한 양태에서, Fc 도메인은 아미노산 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G("P329G LALA", "PGLALA" 또는 "LALAPG")를 포함한다. 구체적으로, 특정한 양태에서, Fc 도메인의 각각의 아단위는 아미노산 치환 L234A, L235A 및 P329G(카바트 EU 색인 번호부여)를 포함하는데, 즉 즉 상기 Fc 도메인의 각각의 제1 및 제2 아단위에서 234 위치의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 교체되고(L234A), 235 위치의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 교체되고(L235A), 329 위치의 프롤린 잔기는 글리신 잔기로 교체된다(P329G)(카바트 EU 색인에 따른 번호 부여). 하나의 이러한 양태에서, 상기 Fc 도메인은 IgG1 Fc 도메인, 특히 인간 IgG1 Fc 도메인이다.

- [0135] 하나의 양태에서, CD3 항체는
- [0136] (i) 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 잔기로서, Fab 경쇄 및 Fab 중쇄의 가변부 또는 불변부, 특히 불변부가 교환되는 교차 Fab 분자인 제1 항원 결합 잔기;
- [0137] (ii) 서열번호 9의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 10의 HCDR2 및 서열번호 11의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 12의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 13의 LCDR2 및 서열번호 14의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 및 제3 항원 결합 잔기로서, 각각의 Fab 분자, 특히 통상적인 Fab 분자인 제2 및 제3 항원 결합 잔기; 및
- [0138] (iii) 제1 및 제2 아단위로 구성된 Fc 도메인
- [0139] 을 포함하는 이중특이성 항체인되, 여기서 제2 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 제1 항원 결합 잔기의 Fab 중쇄의 N-말단에 융합하고, 제1 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제1 아단위의 N-말단에 융합하고, 제3 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제2 아단위의 N-말단에 융합된다.
- [0140] 하나의 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0141] 하나의 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0142] 하나의 양태에서, 제2 및 제3 항원 결합 잔기는 서열번호 15의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 16의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, 제2 및 제3 항원 결합 잔기는 서열번호 15의 중쇄 가변부 및 서열번호 16의 경쇄 가변부를 포함한다.
- [0143] 상기 양태에 따른 Fc 도메인은 Fc 도메인과 관련하여 상기 기재된 모든 특질을 단독 또는 조합으로 혼입할 수 있다.
- [0144] 하나의 양태에서, 항원 결합 잔기 및 Fc 영역은 펩티드 연결기, 특히 서열번호 27 및 서열번호 28에서와 같은 펩티드 연결기에 의해 서로 융합된다. 하나의 양태에서, 이중특이성 항체는 서열번호 25의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 26의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 27의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열번호 28의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0145] 하나의 양태에서, 이중특이성 항체는 서열번호 25의 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 26의 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 27의 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열번호 28의 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다(CEA-TCB).

- [0146] 특정한 양태에서, CD3 항체는 CEA-TCB이다.
- [0147] 하나의 양태에서, CD3 항체는
- [0148] (i) 서열번호 1의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 2의 HCDR2 및 서열번호 3의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 4의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 5의 LCDR2 및 서열번호 6의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 잔기로서, Fab 경쇄 및 Fab 중쇄의 가변부 또는 불변부, 특히 가변부가 교환되는 교차 Fab 분자인 제1 항원 결합 잔기;
- [0149] (ii) 서열번호 17의 중쇄 CDR(HCDR)1, 서열번호 18의 HCDR2 및 서열번호 11의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변부; 및 서열번호 20의 경쇄 CDR(LCDR)1, 서열번호 21의 LCDR2 및 서열번호 22의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하고, CEA에 특이적으로 결합하는 제2 및 제3 항원 결합 잔기로서, 각각의 Fab 분자, 특히 통상적인 Fab 분자인 제2 및 제3 항원 결합 잔기; 및
- [0150] (iii) 안정한 회합이 가능한 제1 및 제2 아단위로 구성된 Fc 도메인
- [0151] 을 포함하는 이중특이성 항체이되, 여기서 제2 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 제1 항원 결합 잔기의 Fab 중쇄의 N-말단에 융합하고, 제1 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제1 아단위의 N-말단에 융합하고, 제3 항원 결합 잔기는 Fab 중쇄의 C-말단에서 Fc 도메인의 제2 아단위의 N-말단에 융합된다.
- [0152] 하나의 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0153] 하나의 양태에서, 제1 항원 결합 잔기는 서열번호 7의 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 8의 경쇄 가변부 서열을 포함한다.
- [0154] 하나의 양태에서, 제2 및 제3 항원 결합 잔기는 서열번호 23의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변부 서열 및 서열번호 24의 아미노산 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변부 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, 제2 및 제3 항원 결합 잔기는 서열번호 23의 중쇄 가변부 및 서열번호 24의 경쇄 가변부를 포함한다.
- [0155] 상기 양태에 따른 Fc 도메인은 Fc 도메인과 관련하여 상기 기재된 모든 특질을 단독 또는 조합으로 혼합할 수 있다.
- [0156] 하나의 양태에서, 항원 결합 잔기 및 Fc 영역은 펩티드 연결기, 예컨대 서열번호 30 및 서열번호 31에서의 펩티드 연결기에 의해 서로 융합된다.
- [0157] 하나의 양태에서, 제2 및 제3 Fab 분자의 불변 도메인에서, 위치 124(카밧에 따른 번호부여)에서의 아미노산은 리신(K)으로 치환되고, 위치 123(카밧에 따른 번호부여)의 아미노산은 리신(K) 또는 아르기닌(R), 특히 아르기닌(R)으로 치환되고, 제2 및 제3 Fab 분자의 불변 도메인 CH1에서, 위치 147(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 치환되고, 위치 213(카밧 EU 색인에 따른 번호부여)의 아미노산은 글루탐산(E)으로 치환된다.
- [0158] 하나의 양태에서, 이중특이성 항체는 서열번호 29의 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 30의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 31의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열번호 32의 아미노산에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0159] 하나의 양태에서, 이중특이성 항체는 서열번호 29의 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 30의 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열번호 31의 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열번호 32의 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0160] 암 치료에 사용을 위해, CD3 항체는 우수한 의학적 실시와 조화되도록 제형화, 투약 및 투여될 것이다.
- [0161] 본원에 사용된 "치료(및 이의 문법적 변형, 예컨대 "치료하다" 또는 "치료하는")은 치료되는 개체의 질병의 자연적 과정을 변경하는 시도에서의 임상적 개입을 지칭하고, 예방을 위해 또는 임상 병리 과정 중 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 비제한적으로 질환의 발생 및 재발의 방지, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적 또

는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 질환의 발달을 지연시키거나 질환의 진행을 둔화시키는데 사용된다.

[0162] CD3 항체의 적절한 투약량(단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 사용될 때)은 치료되는 암의 유형, 투여 경로, 환자의 체중, CD3 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, CD3 항체가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지의 여부, 선행 또는 동반하는 치료적 개입, 환자의 임상 병력 및 CD3 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 의존할 것이다.

[0163] 일부 양태에서, CD3 항체는 약 5 내지 약 1200 mg, 예를 들어 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg 또는 약 1200 mg의 투약량으로 투여된다. 일부 양태에서, CD3 항체는 40 mg 이상(약 1200 mg 이하)의 투약량으로 투여된다. 하나의 양태에서, CD3 항체는 약 40 mg의 투약량으로 투여된다. 바람직한 양태에서, CD3 항체는 40 mg 초과(약 1200 mg 이하)의 투약량으로 투여된다. 일부 양태에서, CD3 항체는 약 60 mg 이상(약 1200 mg 이하)의 투약량으로 투여된다. 하나의 양태에서, CD3 항체는 약 60 내지 약 600 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 60 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 80 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 100 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 150 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 160 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 300 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 400 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 600 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 800 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 1000 mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 특정한 양태에서, CD3 항체는 약 1200 mg의 투약량으로 투여된다. 일부 양태에서, CD3 항체의 동일 투약량이 각각의 투여에 주어진다. 다른 양태에서, CD3 항체의 투약량은 후속의 투여에서 제1 투여보다 증가한다. 하나의 양태에서, CD3 항체의 투약량은 각각의 투여에서 선행 투여보다 약 150 mg 이하, 약 600 mg 이하 또는 약 1200 mg 이하의 투약량만큼 증가한다. 바람직하게는, 투약은 1주 1회(QW) 주어져 약 3 내지 약 7회의 투여 과정에 걸쳐 수행된다. 투약량을 점진적으로 증가시키는 것은 본원에 기재된 치료의 맥락에서 CD3 항체에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과를 추가로 감소시키는데 도움이 될 수 있다.

[0164] 바람직한 양태에서, CD3 항체는 매주마다/1주 1회(QW) 투여된다. 추가의 양태에서, CD3 항체는 매3주마다(Q3W) 투여된다.

[0165] 또한, 본 발명은 CD3 항체에 의해 야기되는 종양 염증-관련 유해 효과의 치료, 개선 및/또는 예방을 위한 GC 및/또는 CD3 항체, 및 설명서 및/또는 GC가 사용됨을 지시하는 표시를 포함하는 (약학) 키트 또는 패키지에 관한 것이다. 상기 GC 및 CD3 항체는 바람직하게는 하나의 밀폐된 패키지 또는 키트에 한데 패키징된다. 또한, 본 발명의 패키지 또는 키트가 GC 및/또는 CD3 항체를 환자에게 투여하기 위한 수단 및/또는 완충액, 바이알, 테플론 낭 또는 주입 낭(치료제의 주입에 통상적으로 사용되는 것)을 추가로 포함함이 고찰된다. 따라서, "수단"은 주사기, 피하 주사바늘, 캐놀라, 카테터, 정맥 투여용 주입 낭, 정맥내 비히클(vehicle), 바이알, 완충액, 안정화제 및 당업자가 본 발명의 각각의 투약량 및 주입물을 제조하는데 도움이 되는 설명서 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물품을 포함한다.

[0166] 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 다양한 양태가 상기 제공된 설명에 제시된 바와 같이 실시될 수 있음이 이해된다.

[0167] 실시예

[0168] **실시예 1: 신규한 태아종양 항 원T 세포 이중특이성 항체의 1상 연구(단독 제제 항체 및 아테졸리주맙과 조합된 항체)**

[0169] **배경:** CEA-TCB(RG7802, R06958688)는 종양세포의 CEA 및 T 세포의 CD3을 표적으로 하는 신규한 T 세포 이중특이성 항체이다. 전이상적으로, CEA-TCB는 효능있는 항종양 활성을 가짐으로써 종양내 T 세포 침윤 및 활성화의 증가, T 세포-매개 종양 세포 살해의 증가 및 PD-L1-PD-1 상호조절을 야기한다.

[0170] **방법:** 2개의 진행중인 투약 증가(dose-escalation) 1상 연구에서, CEA-TCB는 단일 치료제 IV QW(S1)로서, 또는 아테졸리주맙 1200 mg Q3W와의 조합으로서 진행된 CEA 양성 고형 종양(20% 이상의 종양 세포가 보통 또는 고도의 고형 종양을 발현)을 갖는 환자에게 투여한다. S1에서, 80명의 환자(70 CRC)를 0.05 내지 600 mg 수준의 투약량으로 치료하고, S2에서, 45명의 환자(35 CRC)를 5 내지 160 mg 수준의 투약량으로 치료하였다(2017년 3월 3

일부로 데이터를 절취(cutting-off)함). 또한, 바이오마커 분석 및 PK 분석을 수행하였다.

[0171] **결과:** 60 mg 이상의 투약량으로(S1에서 31명, S2에서 14명의 평가가능한 CRC 환자), CT 스캔은 제1 투약 48시간 이내에 종양 염증의 징후를 나타냈고, 이는 CEA-TCB 작용 방식과 일치하였다. S1에서 2명(6%)의 CRC 환자(둘다 미소부수체(microsatellite) 안정 [MSS]) 및 S2에서 3명(21.5%)(2 MSS CRC, 1MSI 높음)에서 부분적인 응답을 확인하였다(PR; RECIST v.1.1). 또한, 10 내지 30%의 종양 감소(안정한 질환)를 MSS CRC 환자에서 관찰하였다(S1에서 4명(13%) 및 S2에서 4명(29%)). 4 내지 6주에, S1에서 9명(29%) 및 S2에서 7명(50%)의 CRC 환자는 대사성 PR을 가졌다(FDG PET; EORTC 척도). S1에서의 모든 투약에서, 가장 통상적으로 관련된 유해 사건(AE)은 발열(58%), 주입-관련 반응(IRR; 55%) 및 설사(40%)였다. S1에서(59명의 환자에서 40 mg 이상), AE와 관련된 가장 통상적인 3 이상의 등급(G3)은 IRR(24%) 및 설사(7%)였다. 5명의 환자는 투약량 제한 독성(DLT), 즉 G3 호흡 곤란, G3 설사, G3 저산소증, G4 결장염 및 G5 호흡 부전을 경험하였다(600 mg[MTD(최대 관용 투약량)]을 초과함). DLT 사건도 마찬가지로 피실험자마다 종양 병반 염증으로 피실험자와 연관되었고, 이는 연루되는 기관에서 DLT 사건이 종양 병반 및 말초병반 부종의 확대, 즉 폐 병반에 의한 저산소증/호흡 곤란, 결장 또는 복막 병반에 의한 결장염/설사, 및 병리학상 기관염 림프질의 확대에 의해 유도되는 기관 폐색에 의한 급성 호흡 곤란과 상호관련이 있기 때문이다. S2에서, 160 mg에서 2 DLT(간 전이를 갖는 환자에서 1 G3 ALT 증가 및 1 G3 반구진 발진)로 신규 독성의 증거는 없었다. 관련된 AE는 주로 제1 및 제2 투여 후에 발생하였다.

[0172] 전술된 AE는 마찬가지로 종양 병반 염증과 관련이 있었기 때문에, 종양 염증-관련 유해 효과를 완화 또는 예방하기 위해, 환자들을 처음 3일 또는 처음 7일 중 CEA-TCB로 제1 투여한 후, CEA-TCB의 투약량, 종양 병반의 개수, 이의 크기 및 위치에 따라 단일의 1일 투약량의 스테로이드(40 mg 프레드니손 또는 40 mg의 메틸프레드니솔론, 경구 또는 정맥내)로 치료하였다. 스테로이드에 의한 이러한 예방적 접근은 대부분의 환자에서 종양 염증과 관련된 고등급(3 등급 이상)의 안전성 사건을 MTD 또는 더 낮은 투약량으로 예방하는데 도움이 되어왔다. 본 발명자들은 전술된 예방법으로 치료된 환자의 부분 반응(RECIST 척도에 의해 PR로서 정의됨) 및 질병 안정화(SD)를 관찰하였고, 이에 따라 예비 데이터는 메틸프레드니솔론 또는 프레드니손의 이러한 예방적 투약이 CEA-TCB 단일 치료제 또는 이의 아테졸리주맙과의 조합의 항-종양 활성에 손상을 주지 않음을 입증한다.

[0173] 데이터는 ADA 음성에서 거의 선형의 PK를 입증하고, ADA는 CEA-TCB 약물 제거를 증가시키고 노출의 감소 또는 제거를 야기할 수 있다. S1에서, 60 mg 이상의 투약량으로, OT 생검은 투약량 의존성 없이 기준치에 비해 Ki67+ T 세포의 상당한 증가(P = 0.035, 3.6배)를 입증하였다(S2에 대해 분석을 계속함). 대부분의 환자에서, IL-6의 증가를 제1 투여 후에 관찰하였다.

[0174] **결론:** 진전된 CRC에서 항종양 활성의 증거를 CEA-TCB 단일 치료제에 의한 투약 증가 동안 관찰하였다. 강화된 활성 및 관리가능한 안전성 프로파일을 아테졸리주맙과의 조합에서 관찰하였다. 작용 기전 선 상의 종양내 CD8 T 세포의 치료시 증가는 CEA-TCB가 고형 종양 징후에서 일관된 생물학적 활성을 나타내는 제1 종양-표적화된 T 세포 이중특이성임을 뒷받침한다.

[0175] 종양 염증-관련 유해 효과는 본원에 기재된 글루코코르티코이드에 의해 효과적으로 제어될 수 있었다.

[0176] 전술된 본 발명은 이해의 명확함을 위해 설명 및 예시에 의해 다소 상세히 기재되었지만, 이러한 설명 및 예시는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안될 것이다. 본원에 인용된 모든 특허의 개시 및 과학 문헌은 그 전체가 본원에 참조로 혼입된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> TREATMENT METHOD

<130> P34292

<140> PCT/EP2018/063996

<141> 2018-05-29

<150> EP17173980.8

<151> 2017-06-01

<160> 35

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 HCDR1

<400> 1

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 HCDR2

<400> 2

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 HCDR3

<400> 3

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 LCDR1

<400> 4

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 LCDR2

<400> 5

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 LCDR3

<400> 6

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 7

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 VH

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85						90					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
				100						105					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
				115						120					
<210>	8														
<211>	109														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	CD3 VL														
<400>	8														
Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly

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

[illegible]

<400> 9

Glu Phe Gly Met Asn

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA HCDR2

<400> 10

Trp Ile Asn Thr Lys Thr Gly Glu Ala Thr Tyr Val Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA HCDR3

<400> 11

Trp Asp Phe Ala Tyr Tyr Val Glu Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR1

<400> 12

Lys Ala Ser Ala Ala Val Gly Thr Tyr Val Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR2

<400> 13

Ser Ala Ser Tyr Arg Lys Arg

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR3

<400> 14

His Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA VH

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Lys Thr Gly Glu Ala Thr Tyr Val Glu Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Asp Phe Ala Tyr Tyr Val Glu Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 16
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CEA VL
 <400> 16
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

<210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CEA HCDR1
 <400> 17
 Asp Thr Tyr Met His

1 5
 <210> 18
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA HCDR2

<400> 18

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

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA HCDR3

<400> 19

Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR1

<400> 20

Arg Ala Gly Glu Ser Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR2

<400> 21

Arg Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA LCDR3

<400> 22

Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 23

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA VH

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA VL

<400> 24

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

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

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

<210> 25

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAb LC(CEA)

<400> 25

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

1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Leu
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 26

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAb LC(CD3)

<400> 26

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

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

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

Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
			180					185					190		
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
			195					200					205		

Val Glu Pro Lys Ser Cys

210

<210> 27

<211> 694

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAB HC(CEA-CD3-Fc)

<400> 27

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Phe
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Lys Thr Gly Glu Ala Thr Tyr Val Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Asp Phe Ala Tyr Tyr Val Glu Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
 225 230 235 240
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
 245 250 255
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val
 260 265 270

 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser
 275 280 285
 Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

290 295 300
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 305 310 315 320
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
 325 330 335

 Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 340 345 350
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val
 355 360 365
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 370 375 380
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 385 390 395 400

 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 405 410 415
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 420 425 430
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 435 440 445
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 450 455 460

 Gly Glu Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 465 470 475 480
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 485 490 495
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 500 505 510
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 515 520 525

 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 530 535 540

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 545 550 555 560
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
 565 570 575
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 580 585 590

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 595 600 605
 Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 610 615 620
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 625 630 635 640
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 645 650 655

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 660 665 670
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 675 680 685

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690

<210> 28

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAB HC(CEA-Fc)

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Phe
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Lys Thr Gly Glu Ala Thr Tyr Val Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Asp Phe Ala Tyr Tyr Val Glu Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 325 330 335

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 29
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CEA CD3 bsAb LC(CD3)

 <400> 29
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Val
 115 120 125

 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 130 135 140
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 145 150 155 160
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 165 170 175
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 180 185 190

 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 195 200 205
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 210 215 220
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230
 <210> 30
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CEA CD3 bsAB HC(CEA-Fc)
 <400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445
Pro

<210> 31

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAB HC(CEA-CD3-Fc)

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr

225 230 235 240

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr

245 250 255

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp

260 265 270

Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr

275 280 285

Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu

290 295 300

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu

305 310 315 320

Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly

325 330 335

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

340 345 350

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

355 360 365

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

370 375 380

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

385 390 395 400

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

405 410 415

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

435 440 445

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

500 505 510
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

515 520 525
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

530 535 540
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro

545 550 555 560
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

565 570 575
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

580 585 590
Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

595 600 605
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

610 615 620
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

625 630 635 640
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

645 650 655
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

660 665 670
Ser Pro

<210> 32

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CEA CD3 bsAb LC(CEA)

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Gly Glu Ser Val Asp Ile Phe

20 25 30

Gly Val Gly Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg Lys

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 33

<211> 225

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro

225

<210> 34
 <211> 207
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
 85 90 95
 Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
 100 105 110
 Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
 115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
 130 135 140
 Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
 165 170 175
 Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
 180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
 195 200 205

<210> 35

<211> 198

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 35

Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys

50 55 60

Asn Lys Glu Asp Ser Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu

65 70 75 80

Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro

85 90 95

Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn

100 105 110

Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp

115 120 125

Ile Cys Ile Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys

130 135 140

Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly

145 150 155 160

Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn

165 170 175

Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly

180 185 190

Leu Asn Gln Arg Arg Ile

195