

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成18年5月11日(2006.5.11)

【公表番号】特表2006-500904(P2006-500904A)

【公表日】平成18年1月12日(2006.1.12)

【年通号数】公開・登録公報2006-002

【出願番号】特願2003-567947(P2003-567947)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	19/00	
G 0 1 N	33/53	Y
C 1 2 N	5/00	B
A 6 1 K	49/02	B
A 6 1 K	49/02	C
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月14日(2006.2.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト化抗CD20(hCD20)モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントであって、少なくとも一つのマウス抗CD20MAb可変領域の相補性決定領域(CDR)および少なくとも一つのヒトMAb可変領域のフレームワーク領域(FR)を含んでなり、かつ前記マウス抗CD20MAbのB細胞、B細胞リンパ腫、および白血病細胞に対する標的特性を実質的に保持している、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体またはそのフラグメント。

【請求項 2】

前記可変領域がL鎖およびH鎖の可変領域を含んでなる、請求項1に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 3】

少なくとも一つのヒト抗体のL鎖およびH鎖の定常領域をさらに含んでなる、請求項2に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4】

前記L鎖可変領域が、RASSSVS Y I H、RASSSLSFMHおよびRASSSVS Y M Hからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；アミノ酸配列ATSNLASを含むCDR2；ならびにQQWTSNPPT、HQWSSNPLTおよびQQSF S NPPTからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含んでなる、請求項2に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5】

前記H鎖可変領域が、アミノ酸配列SYNMHを含むCDR1；アミノ酸配列A I Y P G N G D T S Y N Q K F K Gを含むCDR2、ならびにSTYYGGDWYFDV、STYYGGDWYFN V、SHYGS N Y V D Y F D VおよびVVYY S N S Y W Y F D Vからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含んでなる、請求項2に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 6】

前記L鎖可変領域が、RASSSVS Y I H、RASSSLSFMHおよびRASSSVS Y M Hからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；アミノ酸配列ATSNLASを含むCDR2；ならびにQQWTSNPPT、HQWSSNPLTおよびQQSF S NPPTからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含んでなり；かつ前記H鎖可変領域が、アミノ酸配列SYNMHを含むCDR1；アミノ酸配列A I Y P G N G D T S Y N Q K F K Gを含むCDR2、ならびにSTYYGGDWYFDV、STYYGGDWYFN V、SHYGS N Y V D Y F D VおよびVVYY S N S Y W Y F D Vからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含んでなる、請求項2に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 7】

ヒト抗体のL鎖およびH鎖の定常領域のFRをさらに含んでなる、請求項6に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 8】

前記H鎖可変領域のCDR3がSTYYGGDWYFN Vを含まない、請求項6に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 9】

前記L鎖可変領域のCDR3がHQWSSNPLTを含み、かつ前記H鎖可変領域のCDR3がSHYGS N Y V D Y F D Vを含む場合、前記L鎖可変領域のCDR1がRASSSLSFMHを含まない、請求項6に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 10】

前記 L 鎖可変領域の C D R 1 が R A S S S L S F M H を含み、かつ前記 H 鎖可変領域の C D R 3 が S H Y G S N Y V D Y F D V を含む場合、前記 L 鎖可変領域の C D R 3 が H Q W S S N P L T を含まない、請求項 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 1】

前記 L 鎖可変領域の C D R 1 が R A S S S L S F M H を含み、かつ前記 L 鎖可変領域の C D R 3 が H Q W S S N P L T を含む場合、前記 H 鎖可変領域の C D R 3 が S H Y G S N Y V D Y F D V を含まない、請求項 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2】

前記 L 鎖可変領域の C D R 3 が Q Q S F S N P P T を含み、かつ前記 H 鎖可変領域の C D R 3 が V V Y Y S N S Y W Y F D V を含む場合、前記 L 鎖可変領域の C D R 1 が R A S S S V S Y M H を含まない、請求項 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 3】

前記 L 鎖可変領域の C D R 1 が R A S S S V S Y M H を含み、かつ前記 H 鎖可変領域の C D R 3 が V V Y Y S N S Y W Y F D V を含む場合、前記 L 鎖可変領域の C D R 3 が Q Q S F S N P P T を含まない、請求項 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 4】

前記 L 鎖可変領域の C D R 1 が R A S S S V S Y M H を含み、かつ前記 L 鎖可変領域の C D R 3 が Q Q S F S N P P T を含む場合、前記 H 鎖可変領域の C D R 3 が V V Y Y S N S Y W Y F D V を含まない、請求項 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 5】

少なくとも一つのマウス抗 C D 2 0 M A b の相補性決定領域 (C D R) およびヒト抗体の L 鎖および H 鎖可変領域のフレームワーク領域 (F R) を含んでなるヒト化抗 C D 2 0 (h C D 2 0) モノクローナル抗体 (M A b) またはそのフラグメントであって、前記マウス抗 C D 2 0 M A b の B 細胞、B 細胞リンパ腫細胞、および白血病細胞に対する標的特性を実質的に保持し、かつ前記マウス抗 C D 2 0 M A b の L 鎖可変領域の C D R が、アミノ酸配列 R A S S S V S Y I H を含む C D R 1、アミノ酸配列 A T S N L A S を含む C D R 2、およびアミノ酸配列 Q Q W T S N P P T を含む C D R 3 を含んでなり、かつ前記マウス抗 C D 2 0 M A b の H 鎖可変領域の C D R が、アミノ酸配列 S Y N M H を含む C D R 1、アミノ酸配列 A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G を含む C D R 2、およびアミノ酸配列 S T Y Y G G D W Y F D V を含む C D R 3 を含んでなる、ヒト化抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント。

【請求項 1 6】

前記ヒト化抗体の L 鎖および H 鎖可変領域の F R が、前記マウス M A b の相当する F R から置換された少なくとも一つのアミノ酸を含んでなる、請求項 1 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 7】

前記マウス M A b 由来のアミノ酸が、図 4 A の h A 2 0 V H 1 または h A 2 0 V H 2 アミノ酸配列のマウス H 鎖可変領域のアミノ酸残基 1、5、27、30、38、48、67、68、70、95、115 および 116 からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸であるものである、請求項 16 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 8】

前記マウスアミノ酸が、図 4 B の h A 2 0 V k 配列のマウス L 鎖可変領域のアミノ酸残基 4、21、35、38、45、46、59、99、104 および 106 からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸である、請求項 17 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 9】

前記マウスアミノ酸が、図 4 B の h A 2 0 V k 配列のマウス L 鎖可変領域のアミノ酸残基 4、21、35、38、45、46、59、99、104 および 106 からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸である、請求項 16 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 20】

図 4 B の h A 2 0 V k および図 4 A の h A 2 0 V H 1 を含んでなる、ヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 21】

図 4 B の h A 2 0 V k および図 4 A の h A 2 0 V H 2 を含んでなる、ヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 22】

前記フラグメントが $F(a b')_2$ 、 $F a b'$ 、 $F a b$ 、 $F v$ および $s F v$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載のヒト化 M A b およびそのフラグメント。

【請求項 23】

マウス抗 C D 2 0 M A b の L 鎖および H 鎖可変領域を含んでなり、該マウス抗 C D 2 0 M A b の B 細胞、B 細胞リンパ腫、および白血病細胞に対する標的特性および細胞結合特性を実質的に保持するキメラ抗 C D 2 0 (c C D 2 0) モノクローナル抗体 (M A b) またはそのフラグメントであって、前記 c C D 2 0 が図 4 B にて c A 2 0 V k と示される L 鎖可変領域と図 4 A にて c A 2 0 V H と示される H 鎖可変領域とを含んでなる、キメラ抗 C D 2 0 モノクローナル抗体またはそのフラグメント。

【請求項 24】

ヒト抗体の L 鎖および H 鎖可変領域を含んでなるヒト抗 C D 2 0 (h u C D 2 0) モノクローナル抗体 (M A b) またはそのフラグメントであって、マウス抗 C D 2 0 M A b の B 細胞、B 細胞リンパ腫、および白血病細胞に対する標的特性および細胞結合特性を実質的に保持するものであり、前記ヒト抗 C D 2 0 M A b の L 鎖可変領域の C D R が、R A S S S V S Y I H、R A S S S L S F M H および R A S S S V S Y M H からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ; アミノ酸配列 A T S N L A S を含む C D R 2 ; および Q Q W T S N P P T、H Q W S S N P L T および Q Q S F S N P P T からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含んでなり、かつ前記ヒト抗 C D 2 0 M A b の H 鎖可変領域の C D R が、アミノ酸配列 S Y N M H を含む C D R 1 ; アミノ酸配列 A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G を含む C D R 2、および S T Y Y G G D W Y F D V、S T Y Y G G D W Y F N V、S H Y G S N Y V D Y F D V および V V Y Y S N S Y W Y F D V からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含んでなる、h u C D 2 0 M A b。

【請求項 25】

少なくとも一つのヒト抗体の L 鎖および H 鎖定常領域をさらに含んでなる、請求項 24 に記載のキメラ抗体またはそのフラグメント。

【請求項 26】

少なくとも二つの m A b またはそのフラグメントを含んでなり、該 m A b が請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 m A b から選択されるものである、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の少なくとも一つの第一の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント、および請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント以外の少なくとも一つの第二の M A b またはそのフラグメントを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 28】

前記第二の M A b が、C D 4、C D 5、C D 8、C D 14、C D 15、C D 19、C D 21、C D 22、C D 23、C D 25、C D 33、C D 37、C D 38、C D 40、C D 40 L、C D 46、C D 52、C D 54、C D 74、C D 80、C D 126、B 7、M U C 1、I a、H M 1. 24、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P l G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のある M A b からなる群から選択されるものである、請求項 27 に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項 29】

(a) 請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント ;

(b) 少なくとも二つの前記抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメントを含んでなる抗体融合タンパク質またはそのフラグメント ;

(c) 請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメントを含む少なくとも一つの第一の M A b またはそのフラグメント、および請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント以外の少なくとも一つの第二の M A b またはそのフラグメントを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント ; および

(d) 請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメントを含む少なくとも一つの第一の M A b またはそのフラグメント、および請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 C D 2 0 M A b またはそのフラグメント以外の少なくとも一つの第二の M A b またはそのフラグメントを含んでなり、該第二の M A b が、C D 4、C D 5、C D 8、C D 1 4、C D 1 5、C D 1 9、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 4 6、C D 5 2、C D 5 4、C D 7 4、C D 8 0、C D 1 2 6、B 7、M U C 1、I a、H M 1 . 2 4、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P l G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、またはそれらの組み合わせ、およびそれらの組み合わせと反応性のある m A b からなる群から選択されるものである、抗体融合タンパク質またはそのフラグメントからなる群から選択される M A b またはそのフラグメントをコードする核酸を含んでなる、D N A 配列。

【請求項 3 0】

請求項 2 9 に記載の D N A 配列を含んでなる、発現ベクター。

【請求項 3 1】

ベクターが p d H L 2 または G S である、請求項 3 0 に記載の発現ベクター。

【請求項 3 2】

p d H L 2 または G S ベクターが、キメラ、ヒト化またはヒト I g G を発現させるために用いられる場合に、H 鎖および L 鎖定常領域ならびに I g G 1 のヒンジ領域をコードするものである、請求項 3 1 に記載の発現ベクター。

【請求項 3 3】

前記 H 鎖定常領域およびヒンジ領域が図 7 A に示されるものであり、かつ前記 L 鎖定常領域が図 7 B に示されるものであり、所望によりアロタイプ部位の少なくとも一つのアミノ酸が異なる I g G 1 アロタイプにおいて見出されるものに変換され、かつ所望により E U の H 鎖のアミノ酸 2 5 3 がアラニンにより置換される、請求項 3 2 に記載の発現ベクター。

【請求項 3 4】

請求項 2 9 に記載の D N A 配列を含んでなる、哺乳類宿主細胞。

【請求項 3 5】

請求項 3 2 に記載の発現ベクターを含んでなる、哺乳類宿主細胞。

【請求項 3 6】

請求項 3 3 に記載の D N A 配列を含んでなる、哺乳類宿主細胞。

【請求項 3 7】

抗 C D 2 0 M A b もしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを発現させる方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項 2 9 に記載の D N A 配列にてトランスフェクトすること ; および

(b) 前記抗 C D 2 0 M A b もしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを分泌する前記細胞を培養することを含んでなる、方法。

【請求項 3 8】

抗CD20 MA bもしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを発現させるための方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項32に記載のDNA配列にてトランスフェクトすること；および

(b) 前記抗CD20 MA bもしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを分泌する前記細胞を培養すること
を含んでなる、方法。

【請求項39】

抗CD20 MA bもしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを発現させるための方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項33に記載のDNA配列にてトランスフェクトすること；および

(b) 前記抗CD20 MA bもしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを分泌する前記細胞を培養すること
を含んでなる、方法。

【請求項40】

図4BのhA20V kおよび図4AのhA20V H1を含んでなる抗体またはその抗体フラグメントを発現させるための方法であって、

(a) 図4BのhA20V kおよび図4AのhA20V H1、またはそのフラグメントをコードする核酸を含むDNA配列にて哺乳類細胞をトランスフェクトすること；および

(b) 前記抗体またはそのフラグメントを分泌する前記細胞を培養すること
を含んでなる、方法。

【請求項41】

図4BのhA20V kおよび図4AのhA20V H2を含んでなる抗体またはその抗体フラグメントを発現させるための方法であって、

(a) 図4BのhA20V kおよび図4AのhA20V H2、またはそのフラグメントをコードする核酸を含むDNA配列にて哺乳類細胞をトランスフェクトすること；および

(b) 前記抗体またはそのフラグメントを分泌する前記細胞を培養すること
を含んでなる、方法。

【請求項42】

Bリンパ腫および白血病細胞を標的とする診断用または治療用複合体であって、前記細胞に結合する抗体成分を含んでなり、該抗体成分が、請求項1～28のいずれか一項に記載の抗CD20 MA bもしくはそのフラグメント、または抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメントを含んでなり、かつ前記抗体成分が少なくとも一つの診断薬または少なくとも一つの治療薬に結合されてなる、複合体。

【請求項43】

前記放射性標識がガンマ、ベータ、または陽電子放射性同位元素である、請求項42に記載の診断用複合体。

【請求項44】

前記診断薬が造影剤である、請求項42に記載の診断用複合体。

【請求項45】

前記抗体成分が抗体融合タンパク質またはそのフラグメントであって、前記MA bまたはそのフラグメントがそれぞれ少なくとも一つの治療薬に結合してなる、請求項42に記載の治療用複合体。

【請求項46】

前記治療薬が、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、光活性治療薬、細胞傷害剤、オリゴヌクレオチドおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項42または45に記載の治療用複合体。

【請求項47】

前記細胞傷害剤が薬物または毒素である、請求項46に記載の治療用複合体。

【請求項 48】

前記オリゴヌクレオチドがアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 46 に記載の治療用複合体。

【請求項 49】

前記薬物が、抗有糸分裂剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗脈管形成剤、アポトーシス剤、アルカロイド剤、抗キナーゼ剤、および抗生物質、タキサンならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される薬学的特性を有する、請求項 47 に記載の治療用複合体。

【請求項 50】

前記免疫調節剤が、サイトカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子 (CSF)、インターフェロン (IFN)、幹細胞増殖因子、エリスロポエチン、トロンプオエチン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 46 に記載の治療用複合体。

【請求項 51】

前記免疫調節剤が IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 6、IL - 10、IL - 12、IL - 18、IL - 21、インターフェロン - 、TNF - またはそれらの組み合わせを含んでなる、請求項 50 に記載の治療用複合体。

【請求項 52】

前記光活性治療薬が色素原または色素である、請求項 46 に記載の治療用複合体。

【請求項 53】

被検体における B 細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、医薬上許容されるビヒクル中に処方された、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の抗 CD 20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 54】

前記抗 CD 20 MA b の投与と同時にまたは前記抗 CD 20 MA b の投与に続いて、医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の、CD 4、CD 5、CD 8、CD 14、CD 15、CD 19、CD 20、CD 21、CD 22、CD 23、CD 25、CD 33、CD 37、CD 38、CD 40、CD 40 L、CD 46、CD 52、CD 54、CD 74、CD 80、CD 126、B 7、MUC 1、I a、HM 1. 24、HLA - DR、テネイシン、VEGF、PLGF、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のある MA b からなる群から選択される少なくとも一種のヒト化、キメラ、ヒトまたはマウス MA b が、前記被検体に投与されるものである、被検体における B 細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項 53 に記載の抗 CD 20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 55】

前記抗 CD 20 MA b の投与と同時にまたは前記抗 CD 20 MA b の投与に続いて、医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の少なくとも一種の治療薬が、前記被検体に投与される、被検体における B 細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項 53 に記載の抗 CD 20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 56】

医薬上許容されるビヒクル中に処方された前記治療薬が、傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬、またはそれらの組み合わせを含んでなる、被検体における B 細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項 55 に記載の抗 CD 20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 57】

前記抗 CD 20 MA b の投与と同時にまたは前記抗 CD 20 MA b の投与に続いて、医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の、少なくとも一種の治療薬に結合している少なくとも一つの MA b を含んでなる治療用複合体が投与され、前記 MA b が、CD 4、CD 5、CD 8、CD 14、CD 15、CD 19、CD 20、CD 21、CD 22、CD 23、CD 25、CD 33、CD 37、CD 38、CD 40、CD 40 L、CD 46、CD 52、CD 54、CD 74、CD 80、CD 126、B 7、MUC 1、I

a、H M 1 . 2 4、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P 1 G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のあるM A bからなる群から選択される少なくとも一種のヒト化、キメラ、ヒトまたはマウスM A bを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項53に記載の抗C D 2 0 M A bまたはそのフラグメント。

【請求項58】

前記治療薬が、細胞傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬またはそれらの組み合わせを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項57に記載の抗C D 2 0 M A bまたはそのフラグメント。

【請求項59】

前記抗C D 2 0 M A bの投与と同時にまたは前記抗C D 2 0 M A bの投与に続いて、医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の、少なくとも一種の治療薬に結合している少なくとも一種のM a bを含んでなる治療用複合体が投与され、前記M a bが、C D 4、C D 5、C D 8、C D 1 4、C D 1 5、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 4 6、C D 5 2、C D 5 4、C D 7 4、C D 8 0、C D 1 2 6、B 7、M U C 1、I a、H M 1 . 2 4、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P 1 G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のあるM A bからなる群から選択される少なくとも一種のヒト化、キメラ、ヒトまたはマウスM A bを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項54に記載の抗C D 2 0 M A bまたはそのフラグメント。

【請求項60】

前記治療薬が、細胞傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬またはそれらの組み合わせを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項59に記載の抗C D 2 0 M A bまたはそのフラグメント。

【請求項61】

被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、医薬上許容されるビヒクル中に処方された、少なくとも二種のM A bまたはそのフラグメントを含む抗体融合タンパク質またはそのフラグメントであって、前記M A bが、請求項1～25のいずれか一項に記載のM A bから選択されるものであるか、または請求項1～25のいずれか一項に記載の少なくとも一種のM A bまたはそのフラグメントと、C D 4、C D 5、C D 8、C D 1 4、C D 1 5、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 4 6、C D 5 2、C D 5 4、C D 7 4、C D 8 0、C D 1 2 6、B 7、M U C 1、I a、H M 1 . 2 4、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P 1 G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のあるm A bからなる群から選択される少なくとも一種のM A bとを含んでなる、抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項62】

前記抗C D 2 0 M A bの投与と同時にまたは前記抗C D 2 0 M A bの投与に続いて、医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の少なくとも一種の治療薬が、前記被検体に投与される、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項61に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項63】

医薬上許容されるビヒクル中に処方された前記治療薬が、細胞傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、光活性治療薬、オリゴヌクレオチドまたはそれらの組み合わせを含んでなる、請求項62に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項64】

前記抗C D 2 0 M A bの投与と同時にまたは前記抗C D 2 0 M A bの投与に続いて、

医薬上許容されるビヒクル中に処方された治療上有効な量の少なくとも一種の治療薬に結合している少なくとも一種のM A bを含んでなる治療用複合体が投与され、前記M A bが、C D 4、C D 5、C D 8、C D 1 4、C D 1 5、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 4 6、C D 5 2、C D 5 4、C D 7 4、C D 8 0、C D 1 2 6、B 7、M U C 1、I a、H M 1、2 4、H L A - D R、テネイシン、V E G F、P L G F、癌遺伝子、癌遺伝子産物、およびそれらの組み合わせと反応性のあるM A bからなる群から選択される少なくとも一種のヒト化、キメラ、ヒトまたはマウスM A bを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項55に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項65】

医薬上許容されるビヒクル中に処方された前記治療薬が、細胞傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬またはそれらの組み合わせを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項64に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項66】

少なくとも一種の治療薬に結合してなり、医薬上許容されるビヒクル中に処方された、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項1～25のいずれか一項に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項67】

医薬上許容されるビヒクル中に処方された前記治療薬が、細胞傷害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療薬またはそれらの組み合わせを含んでなる、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項66に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項68】

前記細胞傷害剤が薬物または毒素である、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項56、58、60、63、65または67のいずれか一項に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項69】

前記薬物が、抗有糸分裂剤、アルキル化剤、抗生物質、代謝拮抗剤、抗脈管形成剤、アポトーシス剤、抗キナーゼ剤、およびアルカロイド剤、タキサンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される薬学的特性を有するものである、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項68に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項70】

前記治療薬が、サイトカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子(C S F)、インターフェロン(I F N)、幹細胞増殖因子、エリスロポエチン、トロンプオエチン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される免疫調節剤である、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項56、58、60、63、65または67のいずれか一項に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項71】

前記放射性標識が60～4,000 keVの範囲のエネルギーを有するものである、被検体におけるB細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の治療用の、請求項56、58、60、63、65または67のいずれか一項に記載の抗C D 2 0 M A bもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項72】

被検体におけるＢ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の診断用の、医薬上許容されるビヒクル中に処方された、請求項１～２５のいずれか一項に記載の抗ＣＤ２０ ＭＡｂもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項７３】

前記診断薬が、放射性標識、光活性診断薬、または非放射性標識の少なくとも一種を含んでなる、被検体におけるＢ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患の診断用の、請求項７２に記載の抗ＣＤ２０ ＭＡｂもしくはそのフラグメントまたは抗体融合タンパク質もしくはそのフラグメント。

【請求項７４】

以下の工程を含む方法において、Ｂ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患を患う患者の細胞をプレターゲティングするための、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント：

（ｉ）前記細胞に特異的に結合する少なくとも一つのアームおよび標的化可能な複合体に特異的に結合する少なくとも一つの他のアームを有する請求項２６～２８のいずれか一項に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメントを投与し、

（ｉｉ）所望により、前記患者に除去用組成物を投与し、該組成物により、抗原に結合していない抗体融合タンパク質またはその抗体フラグメントを循環中から取り除き、および

（ｉｉｉ）標的化可能な複合体であって、前記抗体融合タンパク質またはそのフラグメントの少なくとも一つの他のアームにより認識され得る少なくとも一つのエピトープを含んでなるかまたは担持する担体部分を含んでなり、かつ少なくとも一種の第一の治療薬または診断薬と結合してなる複合体を、前記患者に投与すること。

【請求項７５】

前記抗体融合タンパク質またはそのフラグメントが二重特異性抗体またはそのフラグメントである、Ｂ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患を患う患者の細胞をプレターゲティングするための、請求項７４に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項７６】

前記抗体融合タンパク質またはそのフラグメントが第二の治療薬または第二の診断薬と結合している、Ｂ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患を患う患者の細胞をプレターゲティングするための、請求項７４または７５に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項７７】

前記第二の治療薬が放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、光活性治療薬、細胞傷害剤、オリゴヌクレオチドおよびそれらの組み合わせからなる群から選択されるものであり、前記第二の診断薬が、少なくとも一種の放射性標識、光活性診断薬または非放射性標識である、Ｂ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患を患う患者の細胞をプレターゲティングするための、請求項７６に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。

【請求項７８】

前記第一および第二の治療薬または診断薬が同じものである、Ｂ細胞リンパ腫、白血病、または自己免疫疾患を患う患者の細胞をプレターゲティングするための、請求項７６または７７に記載の抗体融合タンパク質またはそのフラグメント。