

【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 C D 2 0 (h C D 2 0) 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 C D 2 0 M A b 可変領域の相補性決定領域 (C D R) および少なくとも一つのヒト M A b 可変領域のフレームワーク領域 (F R) を含んでなり、かつ前記マウス抗 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を実質的に保持している、ヒト化抗 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 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、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 ; ならびに 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 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 、ならびに 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、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、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 ; ならびに 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 H 鎖可変領域が、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 、ならびに 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、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 F R 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 C D R 3 が S T Y Y G G D W Y F N 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 C D R 3 が H Q W S S N P L T 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 1 が R A S S S L S F 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 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 11】

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 12】

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 13】

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 14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 、 2 7 、 3 0 、 3 8 、 4 8 、 6 7 、 6 8 、 7 0 、 9 5 、 1 1 5 および 1 1 6 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 1 6 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 18】

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 、 2 1 、 3 5 、 3 8 、 4 5 、 4 6 、 5 9 、 9 9 、 1 0 4 および 1 0 6 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 1 7 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 19】

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 、 2 1 、 3 5 、 3 8 、 4 5 、 4 6 、 5 9 、 9 9 、 1 0 4 および 1 0 6 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 1 6 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4BのhA20V_Kおよび図4AのhA20V_H1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4BのhA20V_Kおよび図4AのhA20V_H2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(ab')₂、Fab'、Fab、FvおよびsFvからなる群から選択される、請求項1に記載のヒト化MAbおよびそのフラグメント。

【請求項 23】

マウス抗CD20 MAbのL鎖およびH鎖可変領域を含んでなり、該マウス抗CD20 MAb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CD20(cCD20)モノクローナル抗体(MAb)またはそのフラグメントであって、前記cCD20が図4BにてcA20V_Kと示されるL鎖可変領域と図4AにてcA20V_Hと示されるH鎖可変領域とを含んでなる、キメラ抗CD20モノクローナル抗体またはそのフラグメント。

【請求項 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CD20(huCD20)モノクローナル抗体(MAb)またはそのフラグメントであって、マウス抗CD20 MAb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CD20 MAbのL鎖可変領域のCDRが、RASSSSVSYIH、RASSSSL SFMHおよびRASSSSVSYMH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；およびQQWTSNPPT、HQWSSNPLTおよびQQSFSNPPT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、かつ前記ヒト抗CD20 MAbのH鎖可変領域のCDRが、アミノ酸配列SYNMHを含むCDR1；アミノ酸配列AIYPGNGDTSYNQKFKGを含むCDR2、およびSTYYGGDWYFDV、STYYGGDWYFNV、SHYGGSNYVDYFDVおよびVVYYSNSYWYFDV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、huCD20 MAb。

【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mAbまたはそのフラグメントを含んでなり、該mAbが請求項1～25のいずれか一項に記載の抗CD20 mAb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CD20 MAb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CD20 MAb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MAb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MAbが、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、Ia、HM1.24、HLA-DR、テネイシン、VEGF、PIGF、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MAb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 CD20 MAb またはそのフラグメント；

(b) 少なくとも二つの前記抗 CD20 MAb 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 CD20 MAb 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 MAb 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 CD20 MAb 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 MAb 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 CD20 MAb 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 MAb 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 CD20 MAb 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 MAb またはそのフラグメントを含んでなり、該第二の MAb が、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、Ia、HM1.24、HLA-DR、テネイシン、VEGF、PIGF、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 mAb 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 MAb 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、DNA 配列。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の DNA 配列を含んでなる、発現ベクター。

【請求項 31】

ベクターが pdHL2 または GS である、請求項 30 に記載の発現ベクター。

【請求項 32】

pdHL2 または GS ベクターが、キメラ、ヒト化またはヒト IgG 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 IgG1 のヒンジ領域をコードするものである、請求項 31 に記載の発現ベクター。

【請求項 33】

前記 H鎖定常領域およびヒンジ領域が図 7A に示されるものであり、かつ前記 L鎖定常領域が図 7B 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 IgG1 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 EU の H鎖のアミノ酸 253 がアラニンにより置換される、請求項 32 に記載の発現ベクター。

【請求項 34】

請求項 29 に記載の DNA 配列を含んでなる、哺乳類宿主細胞。

【請求項 35】

請求項 32 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 36】

請求項 33 に記載の DNA 配列を含んでなる、哺乳類宿主細胞。

【請求項 37】

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を発現させる方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項 29 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 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 38】

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ための方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項 3 2 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 9】

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ための方法であって、

(a) 哺乳類細胞を請求項 3 3 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 4 0】

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 4 B の h A 2 0 V k および図 4 A の h A 2 0 V H 1 、またはそのフラグメントをコードする核酸を含む D N A 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 4 1】

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 4 B の h A 2 0 V k および図 4 A の h A 2 0 V H 2 、またはそのフラグメントをコードする核酸を含む D N A 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 4 2】

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 ~ 2 8 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 4 3】

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 4 2 に記載の診断用複合体。

【請求項 4 4】

前記診断薬が造影剤である、請求項 4 2 に記載の診断用複合体。

【請求項 4 5】

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 M A 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 4 2 に記載の治療用複合体。

【請求項 4 6】

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 4 2 または 4 5 に記載の治療用複合体。

【請求項 4 7】

前記細胞傷害剤が薬物または毒素である、請求項 4 6 に記載の治療用複合体。

【請求項 4 8】

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 4 6 に記載の治療用複合体。

【請求項 4 9】

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 4 7 に記載の治療用複合体。

【請求項 5 0】

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、トロンボポエチン、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 4 6 に記載の治療用複合体。

【請求項 5 1】

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 5 0 に記載の治療用複合体。

【請求項 5 2】

前記光活性治療薬が色素原または色素である、請求項 4 6 に記載の治療用複合体。

【請求項 5 3】

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 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の抗CD20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 5 4】

前記抗CD20 MA b の投与と同時にまたは前記抗CD20 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、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、Ia、HM1.24、HLA-D R、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 5 3 に記載の抗CD20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 5 5】

前記抗CD20 MA b の投与と同時にまたは前記抗CD20 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 5 3 に記載の抗CD20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 5 6】

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 5 5 に記載の抗CD20 MA b またはそのフラグメント。

【請求項 5 7】

前記抗CD20 MA b の投与と同時にまたは前記抗CD20 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、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、I

a、HM1.24、HLA-D R、テネイシン、VEGF、PIGF、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 Ab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 Ab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CD20 M Ab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CD20 M Abまたはそのフラグメント。

【請求項59】

前記抗CD20 M Abの投与と同時にまたは前記抗CD20 M Ab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 abを含んでなる治療用複合体が投与され、前記M abが、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、Ia、HM1.24、HLA-D R、テネイシン、VEGF、PIGF、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 Ab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 Ab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CD20 M Ab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CD20 M Ab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 Ab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 Abが、請求項1～25のいずれか一項に記載のM Ab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 Abまたはそのフラグメントと、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、B7、MUC1、Ia、HM1.24、HLA-D R、テネイシン、VEGF、PIGF、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 Abからなる群から選択される少なくとも一種のM Ab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CD20 M Abの投与と同時にまたは前記抗CD20 M Ab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CD20 M Abの投与と同時にまたは前記抗CD20 M Ab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 Abを含んでなる治療用複合体が投与され、前記M Ab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、B7、MUC 1、Ia、HM 1. 24、HLA - DR、テネイシン、VEGF、PIGF、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 Ab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 Ab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CD20 M Ab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CD20 M Ab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CD20 M Ab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CD20 M Ab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、コロニーステレオ因子(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、トロンボポエチン、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CD20 M Ab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60~4,000keV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CD20 M Ab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有患者の細胞をプレターゲッ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有患者の細胞をプレターゲッ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有患者の細胞をプレターゲッ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有患者の細胞をプレターゲッ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有患者の細胞をプレターゲッ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。