

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 10 月 4 日 (2007.10.4)

【公表番号】特表 2007-513073 (P2007-513073A)

【公表日】平成 19 年 5 月 24 日 (2007.5.24)

【年通号数】公開・登録公報 2007-019

【出願番号】特願 2006-538541 (P2006-538541)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 8 月 15 日 (2007.8.15)

【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】

施与に適した併用抗体治療を含む、新生 B 細胞増殖によって特徴付けられる癌についてのヒト被験体の処置のための組成物であって、投与に適した有効量の抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントを、抗 CD 20 抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて含み、該抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、CD 40 抗原に結合される場合に有意なアゴニスト活性を有さず、該抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下：

a) モノクローナル抗体 CHIR - 5 . 9 または CHIR - 12 . 12 ；

b) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 12 . 12 によって産生されるモノクローナル抗体；

c) 配列番号 6 に示される配列、配列番号 7 に示される配列、配列番号 8 に示される配列、配列番号 6 と配列番号 7 とに示される両方の配列、および配列番号 6 と配列番号 8 とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

d) 配列番号 2 に示される配列、配列番号 4 に示される配列、配列番号 5 に示される配列、配列番号 2 と配列番号 4 とに示される両方の配列、および配列番号 2 と配列番号 5 とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

e) 配列番号 1 に示される配列、配列番号 3 に示される配列、および配列番号 1 と配列番号 3 とに示される両方の配列からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；

f) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 12 . 12 によって産生されるモノクローナル

抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；

g) 配列番号 10 または配列番号 12 に示されるヒト CD40 配列の残基 82 ~ 87 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

h) 配列番号 10 または配列番号 12 に示されるヒト CD40 配列の残基 82 ~ 89 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

i) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体 CHIR - 5 . 9 または CHIR - 12 . 12 と競合するモノクローナル抗体；

j) 前述の項目 a) のモノクローナル抗体または前述の項目 c) ~ i) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体は組換え産生される、モノクローナル抗体；ならびに

k) 前述の項目 a) ~ j) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト CD40 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体
からなる群より選択される、組成物。

【請求項 2】

前記併用抗体治療が、相乗的な治療効果を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記抗 CD40 抗体の前記抗原結合フラグメントまたは前記抗 CD20 抗体の前記抗原結合フラグメントが、Fab フラグメント、F(ab')₂ フラグメント、Fv フラグメントおよび単鎖 Fv フラグメントからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗 CD20 抗体が、ヒト抗 CD20 抗体、マウス抗 CD20 抗体、キメラ抗 CD20 抗体およびヒト化抗 CD20 抗体からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗 CD20 抗体が、IDEC - C2B8 であるか、または IDEC - C2B8 の結合特性を有する抗 CD20 抗体である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗 CD40 抗体が、モノクローナル抗体 CHIR - 5 . 9 または CHIR - 12 . 12 である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性硬化症、B 細胞リンパ腫、重度の B 細胞リンパ腫、中程度の B 細胞リンパ腫、軽度の B 細胞リンパ腫、B 細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小型切れ込みリンパ腫、濾胞性大細胞リンパ腫、濾胞性混合小型切れ込みリンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞性リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様 B 細胞リンパ腫、脾リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫、びまん性混合細胞リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、AIDS 関連リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗 CD20 抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントとが、連続投与に適している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗 CD20 抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントとが、同時投与に適している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

施与に適した併用抗体治療を含む、新生 B 細胞増殖によって特徴付けられ、抗 C D 2 0 抗体またはその抗原結合フラグメントによる処置に対して無反応性である癌についてのヒト被験体の処置のための組成物であって、投与に適した有効量の抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントを該抗 C D 2 0 抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせる場合、該抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントは、C D 4 0 抗原に結合される場合に有意なアゴニスト活性を有さず、該抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下：

- a) モノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 ；
- b) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 1 2 . 1 2 によって産生されるモノクローナル抗体；
- c) 配列番号 6 に示される配列、配列番号 7 に示される配列、配列番号 8 に示される配列、配列番号 6 と配列番号 7 とに示される両方の配列、および配列番号 6 と配列番号 8 とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；
- d) 配列番号 2 に示される配列、配列番号 4 に示される配列、配列番号 5 に示される配列、配列番号 2 と配列番号 4 とに示される両方の配列、および配列番号 2 と配列番号 5 とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；
- e) 配列番号 1 に示される配列、配列番号 3 に示される配列、および配列番号 1 と配列番号 3 とに示される両方の配列からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；
- f) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 1 2 . 1 2 によって産生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- g) 配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 7 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- h) 配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 9 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- i) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 と競合するモノクローナル抗体；
- j) 前述の項目 a) のモノクローナル抗体または前述の項目 c) ~ i) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体は組換え産生される、モノクローナル抗体；ならびに
- k) 前述の項目 a) ~ j) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト C D 4 0 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体からなる群より選択される、組成物。

【請求項 1 1】

前記併用抗体治療が、相乗的な治療効果を提供する、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記抗 C D 4 0 抗体の前記抗原結合フラグメントまたは前記抗 C D 2 0 抗体の前記抗原結合フラグメントが、F a b フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメントおよび単鎖 F v フラグメントからなる群より選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記抗 C D 2 0 抗体が、ヒト抗 C D 2 0 抗体、マウス抗 C D 2 0 抗体、キメラ抗 C D 2 0 抗体およびヒト化抗 C D 2 0 抗体からなる群より選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記抗 C D 2 0 抗体が、I D E C - C 2 B 8 であるか、または I D E C - C 2 B 8 の結合特性を有する抗 C D 2 0 抗体である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記抗CD40抗体が、モノクローナル抗体CHIR-5.9またはCHIR-12.12である、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性硬化症、B細胞リンパ腫、重度のB細胞リンパ腫、中程度のB細胞リンパ腫、軽度のB細胞リンパ腫、B細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小型切れ込みリンパ腫、濾胞性大細胞リンパ腫、濾胞性混合小型切れ込みリンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞性リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、脾リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫、びまん性混合細胞リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、AIDS関連リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項10に記載の組成物。

【請求項17】

前記抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントとが、連続投与に適している、請求項10に記載の組成物。

【請求項18】

前記抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントとが、同時投与に適している、請求項10に記載の組成物。

【請求項19】

新生B細胞を含む腫瘍の増殖を阻害するための組成物であって、該組成物は、抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて有効量の抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、CD40抗原に結合される場合に有意なアゴニスト活性を有さず、該抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下：

- a) モノクローナル抗体CHIR-5.9またはCHIR-12.12；
- b) ハイブリドーマ細胞株5.9または12.12によって産生されるモノクローナル抗体；
- c) 配列番号6に示される配列、配列番号7に示される配列、配列番号8に示される配列、配列番号6と配列番号7とに示される両方の配列、および配列番号6と配列番号8とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；
- d) 配列番号2に示される配列、配列番号4に示される配列、配列番号5に示される配列、配列番号2と配列番号4とに示される両方の配列、および配列番号2と配列番号5とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；
- e) 配列番号1に示される配列、配列番号3に示される配列、および配列番号1と配列番号3とに示される両方の配列からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；
- f) ハイブリドーマ細胞株5.9または12.12によって産生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- g) 配列番号10または配列番号12に示されるヒトCD40配列の残基82～87を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- h) 配列番号10または配列番号12に示されるヒトCD40配列の残基82～89を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；
- i) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体CHIR-5.9またはCHIR-12.12と競合するモノクローナル抗体；

j) 前述の項目 a) のモノクローナル抗体または前述の項目 c) ~ i) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体は組換え産生される、モノクローナル抗体；ならびに

k) 前述の項目 a) ~ j) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト CD 40 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体
からなる群より選択される、組成物。

【請求項 20】

前記腫瘍の増殖が、相乗的に阻害される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗 CD 40 抗体の前記抗原結合フラグメントまたは前記抗 CD 20 抗体の前記抗原結合フラグメントが、F a b フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメントおよび単鎖 F v フラグメントからなる群より選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗 CD 20 抗体が、ヒト抗 CD 20 抗体、マウス抗 CD 20 抗体、キメラ抗 CD 20 抗体およびヒト化抗 CD 20 抗体からなる群より選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記抗 CD 20 抗体が、I D E C - C 2 B 8 であるか、または I D E C - C 2 B 8 の結合特性を有する抗 CD 20 抗体である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記抗 CD 40 抗体が、モノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記腫瘍が、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性硬化症、B 細胞リンパ腫、重度の B 細胞リンパ腫、中程度の B 細胞リンパ腫、軽度の B 細胞リンパ腫、B 細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小型切れ込みリンパ腫、濾胞性大細胞リンパ腫、濾胞性混合小型切れ込みリンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞性リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様 B 細胞リンパ腫、脾リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫、びまん性混合細胞リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、パーキットリンパ腫、A I D S 関連リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される癌に関連する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記癌が、抗 CD 20 抗体またはその抗原結合フラグメントによる処置に対して無反応性である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記抗 CD 20 抗体が、I D E C - C 2 B 8 であるか、または I D E C - C 2 B 8 の結合特性を有する抗 CD 20 抗体である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記抗 CD 40 抗体が、モノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

施与に適した併用抗体療法を含む、新生 B 細胞増殖によって特徴付けられる癌についてのヒト被験体の処置のための組成物であって、投与に適した有効量のアンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントを抗 CD 20 抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて含み、該アンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト CD 40 抗原のドメイン 2 に特異的に結合し、ヒト CD 40 抗原のドメイン

2 に結合される場合に有意なアゴニスト活性を有さない、組成物。

【請求項 30】

前記併用抗体治療が、相乗的な治療効果を提供する、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体がヒト抗体である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体が組換え產生される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体が、ハイブリドーマ細胞株 5.9 によって產生される抗体、およびハイブリドーマ細胞株 12.12 によって產生される抗体からなる群より選択される抗体の結合特異性を有する、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体が、特許受託番号 PTA-5542 として ATCC に寄託されたハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体、および特許受託番号 PTA-5543 として ATCC に寄託されたハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体からなる群より選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体が、モノクローナル抗体 CHIR-12.12 またはモノクローナル抗体 CHIR-5.9 の結合特異性を有する、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記アンタゴニスト抗 CD40 が、配列番号 10 または配列番号 12 に示されるヒト CD40 配列の残基 82 ~ 87 を含むエピトープに結合する、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントが、以下：

a) 配列番号 2 に示される配列、配列番号 4 に示される配列、配列番号 5 に示される配列、配列番号 2 と配列番号 4 とに示される両方の配列、および配列番号 2 と配列番号 5 とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

b) 配列番号 1 に示される配列、配列番号 3 に示される配列、および配列番号 1 と配列番号 3 とに示される両方の配列からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；

c) ハイブリドーマ細胞株 12.12 によって產生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；

d) 配列番号 10 または配列番号 12 に示されるヒト CD40 配列の残基 82 ~ 87 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

e) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体 CHIR-12.12 と競合するモノクローナル抗体；

f) 前述の項目 a) ~ e) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体が組換え產生される、モノクローナル抗体；ならびに

g) CHIR-12.12 モノクローナル抗体の抗原結合フラグメントまたは前述の項目 a) ~ f) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト CD40 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体
からなる群より選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体の前記抗原結合フラグメントまたは前記抗 CD20 抗体の前記抗原結合フラグメントが、Fab フラグメント、F(ab')₂ フラグメント、Fv フラグメントおよび単鎖 Fv フラグメントからなる群より選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記抗CD20抗体が、ヒト抗CD20抗体、マウス抗CD20抗体、キメラ抗CD20抗体およびヒト化抗CD20抗体からなる群より選択される、請求項29に記載の組成物。

【請求項 40】

前記抗CD20抗体が、IDEC-C2B8であるか、またはIDEC-C2B8の結合特性を有する抗CD20抗体である、請求項39に記載の組成物。

【請求項 41】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、モノクローナル抗体CHIR-5.9またはCHIR-12.12である、請求項40に記載の組成物。

【請求項 42】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性硬化症、B細胞リンパ腫、重度のB細胞リンパ腫、中程度のB細胞リンパ腫、軽度のB細胞リンパ腫、B細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小型切れ込みリンパ腫、濾胞性大細胞リンパ腫、濾胞性混合小型切れ込みリンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞性リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、脾リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫、びまん性混合細胞リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、AIDS関連リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項29に記載の組成物。

【請求項 43】

前記癌が、前記抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントによる処置に対して無反応性である、請求項42に記載の組成物。

【請求項 44】

前記抗CD20抗体が、IDEC-C2B8であるか、またはIDEC-C2B8の結合特性を有する抗CD20抗体である、請求項43に記載の組成物。

【請求項 45】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、モノクローナル抗体CHIR-5.9またはモノクローナル抗体CHIR-12.12である、請求項44に記載の組成物。

【請求項 46】

前記抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントとが、連続投与に適している、請求項29に記載の組成物。

【請求項 47】

前記抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントとが、同時投与に適している、請求項29に記載の組成物。

【請求項 48】

新生B細胞を含む腫瘍の増殖を阻害するための組成物であって、該組成物は、抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて有効量のアンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、該アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒトCD40抗原のドメイン2に特異的に結合し、ヒトCD40抗原のドメイン2に結合される場合に有意なアゴニスト活性を有さない、組成物。

【請求項 49】

前記腫瘍の増殖が相乗的に阻害される、請求項48に記載の組成物。

【請求項 50】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体がヒト抗体である、請求項48に記載の組成物。

【請求項 51】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が組換え産生される、請求項48に記載の組成物。

【請求項52】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、ハイブリドーマ細胞株5.9によって産生される抗体、およびハイブリドーマ細胞株12.12によって産生される抗体からなる群より選択される抗体の結合特異性を有する、請求項48に記載の組成物。

【請求項53】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、特許受託番号PTA-5542としてATCCに寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体、および特許受託番号PTA-5543としてATCCに寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体からなる群より選択される、請求項48に記載の組成物。

【請求項54】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、モノクローナル抗体CHIR-12.12またはモノクローナル抗体CHIR-5.9の結合特異性を有する、請求項48に記載の組成物。

【請求項55】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体が、配列番号10または配列番号12に示されるヒトCD40配列の残基82～87を含むエピトープに結合する、請求項48に記載の組成物。

【請求項56】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントが、以下：

a) 配列番号2に示される配列、配列番号4に示される配列、配列番号5に示される配列、配列番号2と配列番号4とに示される両方の配列、および配列番号2と配列番号5とに示される両方の配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

b) 配列番号1に示される配列、配列番号3に示される配列、および配列番号1と配列番号3とに示される両方の配列からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；

c) ハイブリドーマ細胞株12.12によって産生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；

d) 配列番号10または配列番号12に示されるヒトCD40配列の残基82～87を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

e) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体CHIR-12.12と競合するモノクローナル抗体；

f) 前述の項目a)～e)のいずれか1項のモノクローナル抗体であって、該抗体が組換え産生される、モノクローナル抗体；ならびに

g) CHIR-12.12モノクローナル抗体の抗原結合フラグメントまたは前述の項目a)～f)のいずれか1項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒトCD40抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体

からなる群より選択される、請求項48に記載の組成物。

【請求項57】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体の前記抗原結合フラグメントまたは前記抗CD20抗体の前記抗原結合フラグメントが、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fvフラグメントおよび単鎖Fvフラグメントからなる群より選択される、請求項48に記載の組成物。

【請求項58】

前記抗CD20抗体が、ヒト抗CD20抗体、マウス抗CD20抗体、キメラ抗CD20抗体およびヒト化抗CD20抗体からなる群より選択される、請求項48に記載の組成物。

【請求項59】

前記抗ＣＤ２０抗体が、ＩＤＥＣ－Ｃ２Ｂ８であるか、またはＩＤＥＣ－Ｃ２Ｂ８の結合特性を有する抗ＣＤ２０抗体である、請求項５８に記載の組成物。

【請求項６０】

前記抗ＣＤ４０抗体が、モノクローナル抗体ＣＨＩＲ－５．９またはＣＨＩＲ－１２．１２である、請求項５９に記載の組成物。

【請求項６１】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性硬化症、Ｂ細胞リンパ腫、重度のＢ細胞リンパ腫、中程度のＢ細胞リンパ腫、軽度のＢ細胞リンパ腫、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小型切れ込みリンパ腫、濾胞性大細胞リンパ腫、濾胞性混合小型切れ込みリンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞性リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様Ｂ細胞リンパ腫、脾リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞リンパ腫、縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫、びまん性混合細胞リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項４８に記載の組成物。

【請求項６２】

前記癌が、前記抗ＣＤ２０抗体またはその抗原結合フラグメントによる処置に対して無反応性である、請求項６１に記載の組成物。

【請求項６３】

前記抗ＣＤ２０抗体が、ＩＤＥＣ－Ｃ２Ｂ８であるか、またはＩＤＥＣ－Ｃ２Ｂ８の結合特性を有する抗ＣＤ２０抗体である、請求項６２に記載の組成物。

【請求項６４】

前記抗ＣＤ４０抗体が、モノクローナル抗体ＣＨＩＲ－５．９またはモノクローナル抗体ＣＨＩＲ－１２．１２である、請求項６３に記載の組成物。