

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4362376号
(P4362376)

(45) 発行日 平成21年11月11日(2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月21日(2009.8.21)

(51) Int.Cl.	F I	
C 0 7 K 14/465 (2006.01)	C O 7 K 14/465	
C 0 7 K 14/195 (2006.01)	C O 7 K 14/195	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
請求項の数 18 (全 11 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-574233 (P2003-574233)	(73) 特許権者	591043248
(86) (22) 出願日	平成15年3月6日(2003.3.6)		シグマータウ・インドゥストリエ・ファル
(65) 公表番号	特表2005-529081 (P2005-529081A)		マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル
(43) 公表日	平成17年9月29日(2005.9.29)		・アチオニ
(86) 国際出願番号	PCT/IT2003/000135		S I G M A - T A U I N D U S T R I E
(87) 国際公開番号	W02003/075960		F A R M A C E U T I C H E R I U N
(87) 国際公開日	平成15年9月18日(2003.9.18)		I T E S O C I E T A P E R A Z I
審査請求日	平成18年3月3日(2006.3.3)		O N I
(31) 優先権主張番号	RM2002A000128		イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ
(32) 優先日	平成14年3月8日(2002.3.8)		ケスペアレ47番
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 プレ標的化放射免疫療法における放射性ビオチンの濃度上昇に有効なアビジン二量体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

スプレートによって - NH₂ 基を介して2分子のアビジンが結合しているアビジン二量体。

【請求項2】

分子量3400のポリエチレングリコールによって - COOH基を介して2分子のアビジンが結合しているアビジン二量体。

【請求項3】

アビジンがストレプトアビジンである請求項1または2の二量体。

【請求項4】

請求項1 - 3のいずれかの二量体を含む医薬組成物および/または診断組成物。

【請求項5】

非経口投与または局所投与されうる請求項4の組成物。

【請求項6】

請求項1 - 3のいずれかの二量体を含む腫瘍の治療または診断に有用な組成物。

【請求項7】

請求項1 - 3のいずれかの二量体のインビトロでの抗体を用いたプレ標的化方法における使用。

【請求項8】

請求項1 - 3のいずれかの二量体を含む、抗体を用いるプレ標的化方法を使用する疾患

の治療に有用な組成物。

【請求項 9】

該疾患が腫瘍である請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

該抗体が抗テネイシン抗体である請求項 8 の組成物。

【請求項 11】

該抗テネイシン抗体がモノクローナル抗体である請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

三段階プレ標的化技術による腫瘍の診断および治療に有用なキットの一部である請求項 8 の組成物。

10

【請求項 13】

該キットが放射性医薬品を含む請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

キットの少なくとも 1 つの成分が請求項 1 または請求項 2 の二量体を含むことを特徴とする腫瘍の放射線治療または診断用キット。

【請求項 15】

プレ標的化技術に用いる請求項 14 のキット。

【請求項 16】

該プレ標的化技術が三段階プレ標的化技術である請求項 15 のキット。

【請求項 17】

ビオチン化抗テネイシン抗体を含む請求項 14、15 または 16 のいずれかのキット。

20

【請求項 18】

該抗体がモノクローナル抗体である請求項 17 のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書に記載する本発明は、腫瘍の診断および治療、特にいわゆる三段階プレ標的化 (pretargeting) 方法において有用なアビジン誘導体に関する。

【0002】

本明細書に記載する本発明は、ヒトおよび動物の診断および治療における使用、特に、腫瘍などの病的状態の診断および治療に有用な改変アビジンに関する。

30

【0003】

本明細書に記載する本発明は、医薬および診断手段の調製の技術分野に関し、医薬分野での工業用途に好適な化合物、その調製方法、その使用方法およびそれを含む組成物を提供する。

【0004】

本明細書に記載する本発明は、診断薬および治療薬において、画像取得技術として、そして病的状態の器官および組織の治療に有用な化合物、組成物および方法を提供する。

【0005】

特に、これに限定されるわけではないが、本発明は放射性医薬品による腫瘍治療の分野に関する。

40

【背景技術】

【0006】

腫瘍治療は主に腫瘍細胞を殺傷するための物質を使用することによって行われている。これは細胞毒性物質を用いることにより達成されるが、細胞毒性物質はその効果を完全に発揮するには腫瘍細胞に侵入する必要がある。あるいは細胞を殺傷するに十分なエネルギーを有する放射による腫瘍細胞の治療によっても達成される。両方の場合において、周囲の健康な細胞に損傷を与えることを避けるために標的細胞にできるだけ選択的に物質を送達しなければならないという問題がある。放射性医薬品、即ち放射性部分を有する物質を用いる場合、活性部分 (即ち、放射性部分) を、放射性核種が体内または腫瘍周囲の健康

50

な細胞に拡散しないように選択的に腫瘍標的に送達しなければならないという問題が特に指摘される。

【0007】

腫瘍の検出および治療の1つの特に有効な方法が欧州特許第0496074号に記載されている。この特許のプロトコールは脳腫瘍のいわゆるプレ標的化抗体ガイド(Guided)放射免疫療法(PAGRIT)に適用されている。この方法において、ビオチン化抗テネニンモノクローナル抗体(Mab-B)の後にアビジンがヒト対象に注射され、腫瘍に結合していない遊離のMab-Bと複合体を形成することによって遊離のMab-Bが血流から除去され、かかる複合体は肝臓により効率的に除去される(除去効果)。ストレプトアビジンの注入はアビジンと比べて良好な腫瘍のアビジン化を達成するために行われる。アビジンの血中耐久性はストレプトアビジンと比べて非常に短い。

10

【0008】

該システムは陽性の臨床応答を示したが(Cremonesi, M. et al., 1999; Paganelli, G. et al., 1999; Paganelli, G. et al., 2001)、1つの主な限定要因はストレプトアビジンによる強い免疫応答にある(Paganelli, G. et al., 1997)。かかる2つの障害、即ちストレプトアビジンの高い免疫原性およびアビジンの迅速なクリアランスを克服するために、アビジンにポリオキシエチレングリコール(PEG)鎖を共有結合させることによって化学的に改変されたアビジンが用いられてきた。その誘導体化のレベルは様々な分子量の直鎖状または分枝状のPEGの使用によって変動する。予備的研究により、PEGによるアビジンの機能化(以下PEG化と称する)の程度が上昇するにつれ、アビジンの血漿半減期が長くなり、免疫原性が低減され、腫瘍に関する物質の特異的体内分布が向上することが示された。

20

【0009】

アビジン-PEGのMab-Bビオチンへの結合能はPEG化によって低下する結果、誘導体の強度が低減してしまうことになる(Chinol, M. et al., 1998)。

【0010】

この問題に対する解決が国際特許出願第WO94/23759号(出願人Immunomedics)によって提案されており、好ましくは5,000Da以上の高分子量分子(デキストラン、タンパク質およびポリカルボン酸など)の化学的誘導体化に基づくアビジンマルチポリマーが記載されている。しかし、5つの多量体のいずれについてもその特許においてはプレ標的化またはその他の方法における作用強度の点に関しては十分に特徴づけられていない。

30

【0011】

本明細書に記載する本発明で示されているように、上記国際特許出願第WO94/237599号により提供される多量体化(二量体化も含む)の一般概念では、三段階プレ標的化方法の適用において必要な要求を満たすことができる一般的なアビジン多量体を当業者が見い出すに完全かつ十分な教示がなされていない。実際、種々の二官能性クロスリンカーを用いて得られる種々のジアビジンは、遊離のビオチンに対する結合能力は同様に有しているものの、三段階プレ標的化にてインビトロでアッセイした場合のその能力が、場合によっては完全に無効であることが判明している。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

上記観察により、アビジンの多量体化によっては自動的に有用な機能的産物を得ることはできず、プレ標的化に好適な能力の高い分子の選択のために生物学的特徴付けが必要であることが示された。

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の概要)

このたび、アビジンのアミノおよび/またはカルボキシ基と結合することができる二官

50

能性リンカーによって2分子のアビジンを結合させることにより、P A G R I Tとして知られる腫瘍治療方法での使用の要求を満たす2種類のアビジン二量体が見いだした。かかるリンカーはジスクシニミジルスベレート(suberate) (これにより得られる二量体を以下ジアビジン1と称する) および分子量3400のPEGジアミン(これにより得られる二量体を以下ジアビジン2と称する) から選択される。

【0014】

したがって、本明細書に記載する本発明の目的は、2分子のアビジンがスベレートによって-NH₂基を介して結合しているアビジン二量体および2分子のアビジンが分子量3400のポリエチレングリコールによって-COOH基を介して結合しているアビジン二量体である。

10

【0015】

本明細書に記載する本発明のさらなる目的は上記ジアビジンを含む医薬組成物および/または診断組成物である。

【0016】

本発明の別の目的は、病的状態の器官および組織のための医薬または診断薬として、特に腫瘍の治療または診断に有用な医薬の調製のためのジアビジンの使用である。

【0017】

これらおよびその他の本発明の目的は実施例によって以下により詳細に説明される。

【0018】

(発明の詳細な説明)

20

本発明においては、アビジンとはアビジンおよびストレプトアビジンの両方を意味するが、本発明の特定の態様としてストレプトアビジンを用いる場合は、そのことを特に言及する。

【0019】

ジアビジン1はアビジンと活性エステルとしてN-ヒドロキシスクシニミジル(NHSエステル)を有するジスクシニミジルスベレート(DSS)を反応させることにより調製した。DDSは、アビジンの-NH₂基との結合において反応性のホモ二官能性クロスリンカーである。

【0020】

ジアビジン2およびジアビジン3(陰性対照)をそれぞれホモ二官能性クロスリンカーとして分子量3400のPEGジアミン(PEG(NH₂)₂)および分子量3400のポリエチレングリコール-ジスクシニミジルプロピオン酸[PEG(SPA)₂]を用いて作成した。

30

【0021】

アビジンと比べてストレプトアビジンは循環系からゆっくりと除かれるため、ジストレプトアビジンが本発明の特に好ましい態様である。半減期がより長いということは、アビジンの効力を最大限に増加させるのに重要である。ストレプトアビジンのクロスリンキングのプロトコールはジアビジン1産生に用いたものと同様であった。

【0022】

本明細書に記載する本発明による医薬組成物または診断組成物は、本明細書に記載するジアビジンの少なくとも1つを含む。ジアビジンは好適な媒体および/または賦形剤との混合物とされよう。媒体および/または賦形剤は薬学で通常用いられているものであり、例えば"Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook"最新版に記載されているものが挙げられる。本発明による組成物は有効量のジアビジンを含むものである。

40

【0023】

医薬組成物の好適な例は、非経口および局所投与可能なものである。この目的に好適な医薬組成物は、溶液、懸濁液、または使用時に再構成される凍結乾燥された形態のものである。

【0024】

本発明によるジアビジンの使用は、抗体によるプレ標的化として知られる技術による、

50

病的状態の組織（例えば腫瘍）の診断または治療のための医薬または診断手段の調製として特に好適であり、インビトロプレ標的化技術にも好適である。例示的な1つの態様において、プレ標的化技術はビオチン化抗テネイシン抗体、好ましくはモノクローナル抗体を用いて行われる。

【0025】

本発明の工業用途に好適な形態は、診断または治療用、特に腫瘍の放射線治療用のキットである。かかるキットは例えば、欧州特許第0496074号、Paganeli, Chinol et al.の研究（European Journal of Nuclear Medicament Vol. 26, No 4; April 1999; 348-357）、米国特許第5968405号および関連する文献に記載されている。

【0026】

本明細書に記載する本発明のさらなる目的は、特に、例えば、プレ標的化方法、好ましくは三段階プレ標的化方法などの、放射能による腫瘍の治療または診断用キットであり、該キットの少なくとも1つの成分がジアビジンを含むことを特徴とする。該キットにおいて、1つの好適なビオチン化抗体は抗テネイシン抗体であり、より好ましくはモノクローナル抗体である。

【0027】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

【実施例1】

【0028】

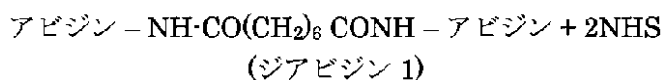
ジアビジン1

1mlのアビジン溶液（PBS中300μM、pH7.4）を、25μlのDSS（Pierce）（DMSO中25mM）と混合した（アビジン：DSS比：1：2）。混合物を0で2時間インキュベートした後、反応を50μlのTris（1M、pH8.0）でブロックした。上記反応比の選択は1：1から1：10の比を用いた予備的試験に基づいて行った。

【0029】

反応スキームは以下の通りである：

【化1】



【実施例2】

【0030】

ジアビジン2

1mlのアビジン（PBS中450μM、pH7.4）を、120μlのPEG（NH₂）₂（Shearwater Corp.）（H₂O中9mM）および50μlの1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド-HCl（EDAC）（DMSO中260mM）（アビジン：PEG比：およそ1：2.5）と混合し、2時間室温で反応させた。この期間の最後に50μlのTris（1M、pH8.0）を添加し、混合物をゲルろ過にかけた。反応pH4.0から8.0で1：1から1：10の範囲でアビジン：PEG比について調べた。Sims et al., 1980に記載の方法を用いて精製したジアビジン2最終産物のPEG：アビジン比の値は0.9であった。簡単に説明すると、ジアビジン2を水中300μMに希釈し、250μlのHCl（1N）中5%のBaCl₂を1mlの容積に添加し、250μlの溶液を1.27gのI₂を100mlのKI2%に混合することによって調製した。混合物を15分間インキュベートし、吸光度を535nmにて測定した。検量線をPEG（NH₂）₂について得た。

10

20

30

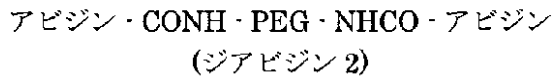
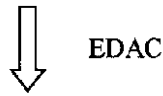
40

50

【0031】

ジアビジン2の反応スキームは以下の通りである：

【化2】



10

【実施例3】

【0032】

ジアビジン3

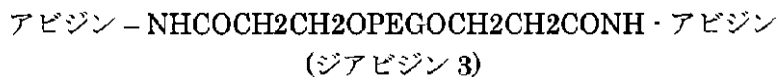
1 mlのアビジン (PBS中150 μM、pH7.4) を、20 μlのPEGジスクシニミジル-プロピオネート (SPA-PEG-SPA) (H₂O中20 mM) (アビジン：PEG比：1：3.5) と混合し、0 で2時間反応させた。この反応比は1：2から1：10の範囲の比について行った予備的試験に基づいて選択した。精製した二量体のPEG：アビジン比の値は上記のSims et al.によって開発された方法を用いて測定したところ、3：1であった。

20

【0033】

反応スキームは以下の通りである：

【化3】



30

【0034】

実施例1、2および3に記載の3つの反応によって得られたジアビジンの収率はおよそ20 - 30%であった。反応において3種のリンカーの量を増加させると、アビジンオリゴマーの最終収量も高くなり (三量体など、示さず)、その結果クロマトグラフィーによる分離が困難となった。反応混合物をSuperdex 200 - 10 / 30ゲルろ過カラムで分析し、生成物の精製はSuperdex 200 - 16 / 60カラムにて行った。ジアビジン1、2および3の反応混合物のクロマトグラフィープロファイルをそれぞれ図1a、bおよびcに示す。一連の標準タンパク質の分子量 (較正) をそれぞれの溶出時間において示す。カラムの較正は図1dに示す：デキストランブルー (Vo)、フェリチン (444 kDa)、アルドラーゼ (158 kDa)、アルブミン (67 kDa)、およびリボヌクレアーゼ (14 kDa) を用いた。

40

【0035】

精製したアビジン二量体を図1e、fおよびgに示す。サンプルをSuperdex 200 - 10 / 15でPBS中で流速0.5 ml / 分 (a - d) および1 ml / 分 (e - g) にてJasco HPLCシステム (280 nm分光光度計に連結) を用いて分離した。

【実施例4】

【0036】

ジストレプトアビジン

1 mlのストレプトアビジン (PBS中300 μM、pH7.4) を25 μLのDSS (DMSO中25 mM) と、ストレプトアビジン：DSS比1：2で混合し、0 で2時

50

間インキュベートした後、反応を50 μ LのTRIS (1 M、pH 8.0) でクエンチした。全部で4つの反応条件についてストレプトアビジン：DSSの範囲1：1から1：10の比にて試験した。本発明者らは上記の比、1：2を選択した。

【0037】

反応スキームは上述の実施例に記載したものと同様とした。

【0038】

反応の最後のクロスリンク混合物のジストレプトアビジンについてのクロマトグラフィープロフィールを図5 aに示す。精製したジストレプトアビジンを図5 bに、ストレプトアビジンを5 cに示す。サンプルはSuperdex 200 - 10 / 15カラムでPBS中流速1 ml /分でJasco HPLCシステム (280 nmの吸光度を測定する分光光度計に連結) で分析した。

10

【0039】

ジアビジンのビオチンへの結合能力の測定

アビジンとジアビジンのビオチンに結合する能力を比較するため、HABA (4 - ヒドロキシ - アゾベンゼン - 2' - カルボン酸) 法を用いた。アビジンおよびジアビジンはすべて0.1 Mホスフェート、0.4 mM HABA、pH 7.0中3 μ Mの67 kDaアビジン単量体に対応する濃度とした。次にホスフェートに溶解したビオチンを終濃度0から20 μ Mの範囲で添加し、吸光度を500 nmにて測定した。

【0040】

ビオチンへの結合能力は、結合しているHABAの50%を置換するのに必要なビオチン濃度として評価した。

20

【0041】

およそ5 μ Mのビオチンにより、アビジンおよび3種のジアビジンについて50%のHABAを置換することができた (図2)。このことから、ジアビジンはクロスリンク後も結合部位の総数を維持していることが推測される。ジアビジンのビオチン結合特性はアビジンと匹敵するものであった。

【0042】

インビトロプレ標的化アッセイ

ビオチン化抗テネイシンモノクローナル抗体 (Mab - B) を介するテネイシンに対する放射標識化ビオチンの結合量を増加させるジアビジンの能力を調べるため、図3に模式的に示すインビトロプレ標的化アッセイを用いた。

30

【0043】

簡単に説明すると、96 - ウェルプレートに0.5 μ g / ウェルのヒトテネイシン (Tn - C) を4で16時間吸着させた。PBSおよび0.1% Tween 20での3回の洗浄後、ウェルに残っている吸着部位をPBS 2%、BSA 2%および0.1% Tween 20で1時間室温でブロックした。2種類のビオチン化抗テネイシンモノクローナル抗体 (ST 2146またはST 2077) をウェル中で2時間、飽和濃度である10 μ g / mlにてインキュベートした。上記のように洗浄した後、アビジンまたはジアビジンをウェル中で二連で様々な濃度にてインキュベートした。最後に、飽和量の5 pmolのビオチン - ³H (1.6 TBq / mmol) を各ウェル中で1時間インキュベートした。洗浄後、プレートの読みを β - カウンターで得た。図4に示すように、使用した2種類のMabについて、ジアビジン1およびジアビジン2ではアビジンと比べて結合したビオチン量が多かった；ジアビジン3はMab ST 2146については増加を示さず、Mab ST 2077との結合能力については減少を示した。

40

【0044】

アビジンと比較して、濃度2.5 μ g / mlのジアビジン2はMab ST 2077を介してのビオチン - ³H結合量が2.1倍増加していた (3回の実験の平均)。ジアビジン1については増加は1.6倍であった (6回の実験の平均)。一方、ジアビジン3についてはアビジン単量体と比較して結合能力は低かった (90%)。

【0045】

50

これらの実験から、リンカーの長さでジアビジン二量体に含まれる結合部位の両方が、ビオチン化抗体を介するプレ標的化における二量体の活性に影響を及ぼすことが結論される。

【 0 0 4 6 】

ジストレプトアビジンは図 6 に示すように、インビトロでストレプトアビジンより強力であることが判明した。

【 0 0 4 7 】

マイクロタイター 96 ウェルプレートに 0.5 μg / ウェルのヒト Tn C で 4 で 16 時間被覆し、PBS、0.1% Tween - 20 で 3 回洗浄し、PBS / 2% BSA / 0.1% Tween - 20 によって非特異的結合をブロッキングした。ビオチン化抗 - Tn C 抗体 ST 2 1 4 6 を濃度 10 μg / ml にて 2 時間添加した。ウェルを PBS / Tween - 20 で 3 回洗浄し、その後ストレプトアビジンまたはジストレプトアビジンを示された濃度にて添加した。最後に、5 pmol の ³H - ビオチン (1.6 TBq / mmol) を添加し、ウェルを 2 時間インキュベートし、洗浄して - カウンターでカウントした。

10

【 0 0 4 8 】

図 6 に示すように、ジストレプトアビジンはストレプトアビジンと比較して放射標識化ビオチンの結合を上昇させる。

【 0 0 4 9 】

(参考文献)

20

Chinol M., Casalini P., Maggiolo M., Canevari S., Omodeo E.S., Caliceti P., Veronese F.M., Cremonesi M., Chiolerio F., Nardone E., Siccardi A.G., Paganelli G. Biochemical modifications of avidin improve pharmacokinetics and biodistribution, and reduce immunogenicity. *British Journal of Cancer* 78(2): 189-197, 1998.

Cremonesi M., Ferrari M., Chinol M., Stabin M. G., Grana C., Prisco G., Robertson C., Tosi G., Paganelli G. Three-step radioimmunotherapy with yttrium-90 biotin: dosimetry and pharmacokinetics in cancer patients. *Eur J Nucl Med* 26(2):110-120, 1999.

30

Paganelli G., Chinol M., Maggiolo M., Sidoli A., Corti A., Baroni S., Siccardi A.G. The three-step pretargeting approach reduces the human anti-mouse antibody response in patients submitted to radioimmunoscintigraphy and radioimmunotherapy. *Eur J Nucl Med* 24:350-351, 1997.

Paganelli G., Grana C., Chinol M., Cremonesi M., De Cicco C., De Braud F., Robertson C., Zurrida S., Casadio C., Zoboli S., Siccardi A. G., Veronesi U. Antibody-guided three step therapy for high grade glioma with yttrium-90 biotin. *Eur J Nucl Med* 26(4):348-357, 1999.

40

Paganelli G., Bartolomei M., Ferrari M., Cremonesi M., Broggi G., Maira G., Sturiale C., Grana C., Prisco G., Gatti M., Caliceti P., Chinol M. Pre-targeted loco regional radioimmunotherapy with 90Y-biotin in glioma patients: Phase I study and preliminary therapeutic results. *Cancer Biother & Radiopharm* 16(3):227-235, 2001.

Sims G.E.S. and Snape T.J. A method for estimation of polyethylene glycol in plasma protein fractions. *Anal Biochem* 107:60-63, 1980.

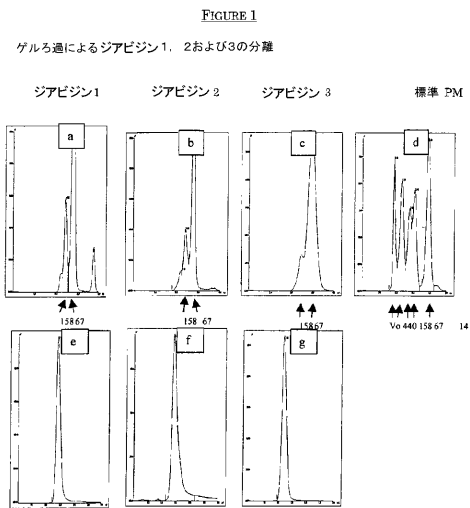
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 0 】

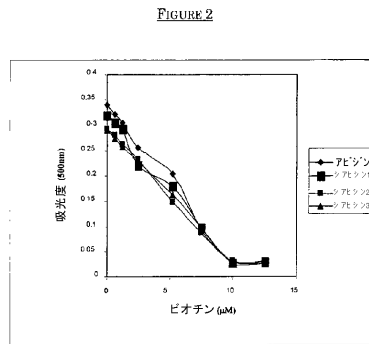
50

(原文に記載無し)

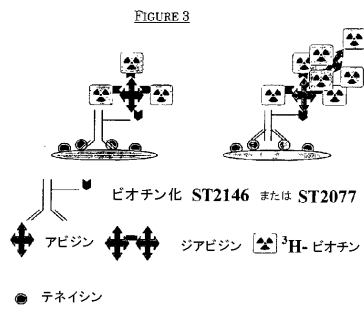
【図1】



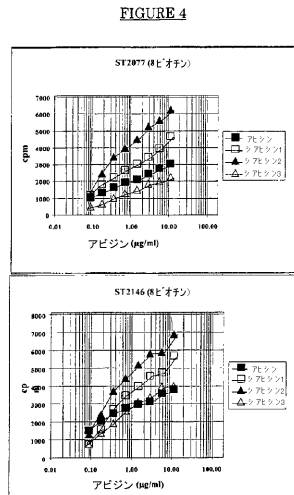
【図2】



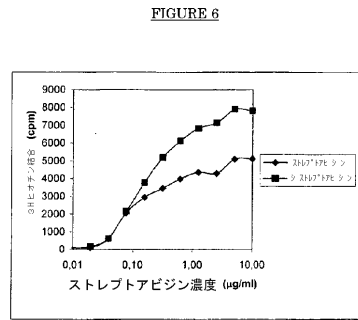
【図3】



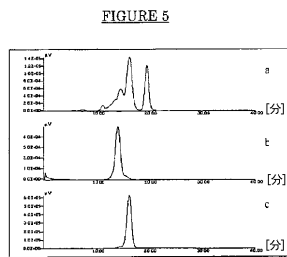
【 図 4 】



【 図 6 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/00	A
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/02	A
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/577	(2006.01)	G 0 1 N 33/53	U
		G 0 1 N 33/577	B

- (72)発明者 リタ・デ・サンティス
 イタリア、イ - 0 0 0 4 0 ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ 3 0 , 4 0 0、シグマ
 - タウ・インドゥストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ベル・アチオニ内
- (72)発明者 ラグナー・リンドステット
 イタリア、イ - 0 0 0 4 0 ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ 3 0 , 4 0 0、シグマ
 - タウ・インドゥストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ベル・アチオニ内
- (72)発明者 カルロ・アントニオ・ヌッツォロ
 イタリア、イ - 0 0 0 4 0 ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ 3 0 , 4 0 0、シグマ
 - タウ・インドゥストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ベル・アチオニ内

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 特表平 0 8 - 5 0 9 2 2 6 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07K 14/00-14/825

A61K 47/00-47/78

A61K 39/00-39/44

A61K 49/00-49/04

PubMed

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

MEDLINE/CAPus/BIOSIS/WPIDS(STN)

专利名称(译)	抗生物素蛋白二聚体有效增加预靶向放射免疫疗法中放射性生物素的浓度		
公开(公告)号	JP4362376B2	公开(公告)日	2009-11-11
申请号	JP2003574233	申请日	2003-03-06
[标]申请(专利权)人(译)	希格马托制药工业公司		
申请(专利权)人(译)	西格玛 - 头Indusutorie医药崔宇智科Riunite , Soshieta佩尔 - Achioni		
当前申请(专利权)人(译)	西格玛 - 头Indusutorie医药崔宇智科Riunite , Soshieta佩尔 - Achioni		
[标]发明人	リタデサンテイス ラグナー・リンドステット カルロアントニオヌツツォロ		
发明人	リタ・デ・サンテイス ラグナー・リンドステット カルロ・アントニオ・ヌツツォロ		
IPC分类号	C07K14/465 C07K14/195 A61K38/00 A61K39/395 A61K49/00 A61K51/00 A61P35/00 G01N33/53 G01N33/577 A61K47/48 A61K51/04 C07K16/30		
CPC分类号	A61K47/665 A61K47/6898 A61K51/0497 A61P25/00 A61P35/00 B82Y5/00 C07K16/30 A61K47/50 A61K51/10 C07K14/435 C07K14/46		
FI分类号	C07K14/465 C07K14/195 A61K37/02 A61K39/395.E A61K39/395.N A61K49/00.A A61K49/02.A A61P35/00 G01N33/53.U G01N33/577.B		
代理人(译)	田中, 三夫		
审查员(译)	佐佐木大辅		
优先权	102002900999702 2002-03-08 IT		
其他公开文献	JP2005529081A5 JP2005529081A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了抗生物素蛋白和链霉抗生物素蛋白 (diavidin) 的二聚体，其中接头是辛二酸，其结合抗生物素蛋白的各种官能团 (-NH &sub2 ; / &sub2 ;或-COOH) 。相比亲和素，Jiabijin是在载体上，生物素化抗腱生蛋白单克隆抗体 (MAB-B) ，抗生物素蛋白/ Jiabijin人腱生蛋白和生物素 - 3 Inbitoropure所述用H目标在试验中使用，显示出增加对目标标记的生物素的量的能力。还描述了基于三阶段预靶向放射免疫疗法和抗癌治疗中的这种抗生物素蛋白在癌症诊断中的用途。

FIGURE 2

