

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3973424号
(P3973424)

(45) 発行日 平成19年9月12日(2007.9.12)

(24) 登録日 平成19年6月22日(2007.6.22)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7K 16/44	(2006.01)	CO7K	16/44
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/00
GO1N 33/53	(2006.01)	GO1N	33/53
C12P 21/08	(2006.01)	C12P	21/08

請求項の数 4 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2001-558737 (P2001-558737)	(73) 特許権者	597011463
(86) (22) 出願日	平成13年2月12日 (2001.2.12)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2003-522537 (P2003-522537A)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(43) 公表日	平成15年7月29日 (2003.7.29)		ユトラーセ 35
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/001535	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W02001/059458		弁理士 青山 稜
(87) 国際公開日	平成13年8月16日 (2001.8.16)	(74) 代理人	100072730
審査請求日	平成14年8月13日 (2002.8.13)		弁理士 小島 一晃
(31) 優先権主張番号	0003360.5	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成12年2月14日 (2000.2.14)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ビルギット・ドロベク
微生物の受託番号	DSM ACC2422		ドイツ連邦共和国デー79650ショッ プハイム、ベルヒエンブリック2番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テルビナフィンに対する特異的モノクローナル抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ハイブリドーマ細胞 LAM - JA (1 1 H 2 . F 9 . C 4) (国際寄託番号 D S M A C C 2 4 2 2) 。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のハイブリドーマ細胞に由来するモノクローナル抗体。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の抗体を含む、体液またはコンパートメントにおけるテルビナフィン組織濃度および分布の測定のための免疫アッセイキット。

【請求項 4】

爪におけるテルビナフィン組織濃度および分布の測定のための請求項 3 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

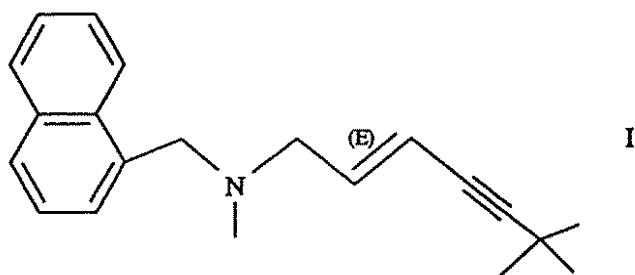
【0001】

本発明は、モノクローナル抗体に関する。

【0002】

本発明は、テルビナフィン(ラミシール(登録商標))、すなわち、遊離形または塩形、特に塩酸塩形の式 I

【化 1】



の(E)-N-(6,6-ジメチルヘプタ-2-エン-4-イニル)-N-メチル-1-ナフタレンメタンアミンに対するモノクローナル抗体 - 以後簡単に“本発明の抗体”と呼ぶ - 10
に関する。

【0003】

テルビナフィン[®]は経口および局所製剤の両方で、特に、皮膚、爪および髪[®]の真菌感染の処置のために世界中に販売されている抗真菌剤である。臨床的に使用される他の抗真菌剤と化学的および機構的に区別される、代表的なアリルアミンクラスの合成抗真菌剤である。

【0004】

テルビナフィンの利点の一つはその非常に低い免疫原性である。したがって、数年間販売されているが、それに対する強い免疫応答を記載した文献があるという報告は現在までない。これは臨床的利点であるが、免疫学的方法による医薬の検出を、免疫応答を促進する 20
ために免疫原性タンパク質に結合したときでさえ、困難にする。

【0005】

更に、その広範な使用の観点から、患者の体液、組織またはコンパートメント (compartment)、例えば血清や爪におけるテルビナフィンの容易かつ迅速な検出を可能にする単純な免疫アッセイ法の開発が非常に望まれる。例えば、処置に失敗した患者 (デルマトフイトーマ) におけるテルビナフィンの血液または爪におけるレベルのモニタリングは、爪真菌症における有益な薬理学的活性に十分な最少レベルを維持するための、投与量の細かい調節および作用形態の良好な理解に非常に望まれる。しかしながら、テルビナフィンを認識するモノクローナル抗体についての報告は、これまで存在していない。これは、恐らく上記の医薬の低い免疫原性のために、そのような抗体の製造に固有の困難性によるもの 30
であろう。

【0006】

免疫原性タンパク質に共有結合的に結合するテルビナフィンの誘導体を使用して、テルビナフィンに驚くほど感受性の、テルビナフィンに対するモノクローナル抗体が製造できることが判明した。

【0007】

このような誘導体は、例えばテルビナフィンの代謝産物または更に構造的に密接に関係する誘導体である。

テルビナフィンのエフェクター部分上のエピトープを認識するテルビナフィンに対するモノクローナル抗体が、それ自体薬理的に不活性なテルビナフィンの代謝誘導体を使用して得ることができることも判明した。 40

【0008】

したがって、本発明はテルビナフィン検出および投与のための免疫学をベースにした方法、例えば、ネガティブおよびポジティブサンプルの間のアッセイの区別の程度、すなわち、二つのシステムの相対的親和性に関して、非常に感受性であり特異的であるテルビナフィンのアッセイ (下記実施例参照) を可能にする。

【0009】

本発明の抗体は、適当な動物、例えばマウスに、免疫原、例えば、免疫原性タンパク質に共有結合的に結合したテルビナフィンの適当な誘導体の免疫原性接合体を接種することにより調製する。これは、慣用法で、例えば、Koehler and Milstein (Nature 256 [1975]) 50

495-497)に記載のものに沿って行ない得る。工程は、簡便に免疫原性接合体の投与、接合体に感受性の抗体産生細胞の回収、抗体産生細胞の、例えば、適当なミエローマとの融合による不死化、得られた不死化細胞系の選択およびそこから得られた本発明の抗体の回収を含む。

【0010】

免疫原性タンパク質は、例えばウシ血清アルブミン(BSA)、卵白アルブミン(OVA)またはキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)である。

【0011】

本発明の抗体は、慣用の方法で、例えばテルピナフィンとその代謝物および誘導体を区別する能力により、例えば相対的交差反応性を決定することにより、スクリーニングおよび特徴付けされる。それらは更に他の既知の抗菌剤、例えばアゾールまたはアンホテリシンBに対する相対的結合親和性により特徴付けされてもよい。交差反応性は、テルピナフィンおよび下記代謝誘導体1)から5)に対する抗体応答の測定およびテルピナフィンとその代謝誘導体を区別する能力により決定される [The Immunoassay Handbook, D. Wild, Ed. (1994), Stockton Press, p. 89]。相対的交差反応性は、シグナルの低下がアナライトの非存在下におけるシグナルの50%に対応する点における、50%を与えるアナライトの濃度(50%のB/B₀比)であって、シグナルの同じ低下を与えるアナライト濃度%として表される。

【0012】

テルピナフィンの以下の誘導体を製造する：

1)(E)-2,2-ジメチル-7-[メチル(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]ヘプタ-5-エン-3-イン酸、すなわち、Pestic. Sci. 31 (1991) 437-455の443頁の化合物XXIX、以後簡単に“カルボキシ-テルピナフィン”と命名；

2)(E)-N-(6,6-ジメチルヘプタ-2-エン-4-イニル)-1-ナフタレンメタンアミン、すなわち、Arzneim. F./Drug Res. 39 (1989) 527-532の528頁の化合物(2)、以後簡単に“デスメチル-テルピナフィン”と命名；

3)(E)-2,2-ジメチル-7-[メチル(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]ヘプタ-5-エン-3-イン-1-オール、すなわち、Pestic. Sci.(前掲)の443頁の化合物XX、以後簡単に“ヒドロキシ-テルピナフィン”と命名；

4)(E)-2,2-ジメチル-7-[(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]ヘプタ-5-エン-イン酸、すなわち、Arzneim. F./Drug Res.(前掲)の528頁の化合物(4)、以後、簡単に“デスメチル-カルボキシ-テルピナフィン”と命名；

および

5)(E)-2,2-ジメチル-7-[(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]ヘプタ-5-エン-イン-1-オール、すなわち、Pestic. Sci.(前掲)の443頁の化合物XXXII、以後簡単に“デスメチル-ヒドロキシ-テルピナフィン”と命名。

【0013】

誘導体は遊離形または塩形、例えば、塩酸付加塩形であり得る。テルピナフィンの特に適した誘導体は上記カルボキシ-テルピナフィンである。

【0014】

出発物質および中間体化合物は、既知であるかまたは実施例に記載のまたは類似の方法で製造できる。

【0015】

カルボキシテルピナフィンのBSAタンパク質接合体で免疫化したマウスにおけるPAI-0ミエローマから製造されるLAM-JA(11H2.F9.C4)と命名されるハイブリドーマ細胞系(下記実施例1参照)は、ブダペスト条約の下、1999年11月25日にDeutsche Sammlung con Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(DSMZ), D-38124 Braunschweig, Germanyに寄託しており、受託番号DMS ACC2422を付されている。

【0016】

本発明は、したがってまた：

10

20

30

40

50

- テルピナフィンのエフェクター部分上のエピトープを認識する、特にテルピナフィンを認識する本発明の抗体；
- カルボキシ - テルピナフィンから製造される本発明の抗体；
- ハイブリドーマLAM-JA(DSM ACC2422)から製造される本発明の抗体；
- 本発明の抗体を産生することができるハイブリドーマ；
- ハイブリドーマLAM-JA(DSM ACC2422)；
- 免疫原に共有結合的に結合したテルピナフィンの誘導体を含む、本発明の抗体の製造に適した免疫原接合体；
- 適当な動物に免疫原に共有結合的に結合したテルピナフィンの適当な誘導体の免疫原性接合体を投与し、接合体に感作された抗体産生細胞を回収し、抗体産生細胞を不死化し、得られた不死化細胞系を選択し、そしてそこから得られた抗体を回収することを含む、本発明の抗体の産生法；
- 本発明の抗体を含む、体液またはコンパートメント、特に爪におけるテルピナフィン組織濃度および分布の測定のための免疫アッセイキットに関する。

10

【 0 0 1 7 】

以下の実施例は本発明を説明する。全ての温度は摂氏である。化合物は特記しない限り遊離塩基形である。以下の略語を使用する：

BSA	ウシ血清アルブミン	
ch	塩酸付加塩形	20
DMSO	ジメチルスルフォキシド	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
ELISA	酵素免疫測定法	
i. p.	腹腔内	
mAb	モノクローナル抗体	
m. p.	融点	
OPD	o-フェニレンジアミン	
OVA	卵白アルブミン	
PBS	リン酸緩衝化食塩水	
s. c.	皮下	30

【 0 0 1 8 】

実施例 1：カルボキシ - テルピナフィンのタンパク質接合体

4.02 mgカルボキシ - テルピナフィン(m. p. 118 - 120 °)を200 μlのDMSOに溶解し、800 μlの接合緩衝液(Imject(登録商標)EDC Conjugation Kit, Pierce)をハプテン溶液に注意深く添加する。500 μlのこの混合物をBSAまたはOVAの適当なタンパク質溶液(タンパク質濃度2 mg/ml)に激しく攪拌しながら滴下する。得られるタンパク質 - ハプテン溶液(500 μl)の各々を10 mg EDCに添加する。反応混合物を3時間室温で攪拌し、得られた接合体を4 °で4 lのPBSに対して、2回24時間にわたり透析することにより精製する。得られた接合体(テルピナフィン - OVA；テルピナフィン - BSA)を分け、-18 °に貯蔵する。

40

【 0 0 1 9 】

実施例 2：モノクローナル抗体の製造

雌Balb/Cマウス(20 - 25 g)の各々に対し、実施例 1 に従ってOVAに共有結合させたカルボキシ - テルピナフィン接合体100 μgを、完全フロイントアジュバント中、i. p.注射により投与する。5および10週後、最初の半量の免疫原性接合体の不完全フロイントアジュバント乳化物を含む第1および第2ブーストを、i. p.注射により投与する。直接ELISA(下記参照)を使用して動物血清中の抗原に反応性の抗体の存在を確認する。13週後、マウスに対してi. p.注射により第3ブーストを投与し、10日後、50 μgの抗原を含むブースター注射を、i. v.で-3、-2および-1日目に投与する。+1日目にマウスを殺し、脾臓細胞を単離し、例えばPAI-0細胞または他の適当な

50

ミエローマ細胞と融合させる。得られたハイブリドーマを培養し、テルピナフィンに対する高い親和性を有する抗体の発現に関して、ELISAを使用して選択する。最高の産生率の細胞系の選択後、分泌された抗体を、Streamline-Protein Aを充填したStreamline 25カラムシステムで、拡張床吸着クロマトグラフィーにより精製する。

【0020】

実施例3：テルピナフィンに対する直接ELISAによる抗体の選択

マイクロタイタープレートを、カーボネート緩衝液中の5 µg/mlテルピナフィン塩酸塩-タンパク質(BSA)接合体で一晩4 °でコートし、ついで遮断試薬[SuperBloc(登録商標)緩衝液(Pierce)]で飽和し、3回0.05% (v/v) Tween(登録商標) - PBSで洗浄する。スクリーニングするハイブリドーマ上清をPBS - Tween(登録商標)の1% (w/v)溶液で希釈し、2時間、37 °でインキュベートする。結合抗体のレベルを、ホースラディッシュペルオキシダーゼに結合した抗-マウスIgGウサギ免疫グロブリンにより、OPDを基質として測定する。1時間、室温でインキュベーション後、酵素基質を加水分解し、490 / 650 nmの吸光度を暗所で15分インキュベーション後に測定する。

10

【0021】

この試験に基づいて、実施例2で得たLAM-JA(11H2.F9.C4)(サブクラスIgG2aの抗体を産生)と命名されたハイブリドーマ細胞系が抗体産生のために選択された。

【0022】

実施例4：テルピナフィン誘導体用競合ELISA

上記実施例3の直接ELISAを、競合物質をモノクローナル溶液に添加する競合ELISAに変え、競合物質の存在下および非存在下におけるmAbの接合体への結合を測定する。選択抗体のテルピナフィンおよびその誘導体に対する交差反応性を決定する標準曲線を、既知の濃度のテルピナフィンおよび適当な誘導体(例えば、緩衝液中10 µg/mlから0.0001 µg/ml)を含む溶液を使用して調製する。

20

【0023】

ハイブリドーマ細胞系LAM-JA由来の精製抗体のこのような競合アッセイの結果は、下記の通りである(ここで、使用した免疫原はOVAに結合したカルボキシ-テルピナフィンであった)：

【表1】

表：交差反応性(LAM-JA)

30

化合物	以下のテルピナフィン濃度(µg/ml)での阻害(%)					
	10	1	0.1	0.01	0.001	0.0001
テルピナフィン ch	92.6	73.8	31.5	2.70	-1.92	0.99
カルボキシ-テルピナフィン	89.2	63.8	25.8	4.30	2.11	0.85
デスメチル-テルピナフィン ch	7.87	5.96	1.22	1.55	-0.14	-0.45
ヒドロキシ-テルピナフィン	93.0	92.9	72.5	3.74	0.56	0.40
デスメチル-カルボキシ-テルピナフィン	12.1	3.85	4.40	3.74	1.38	2.81
デスメチル-ヒドロキシ-テルピナフィン	58.0	15.7	5.30	1.60	0.79	3.60

40

およびまた図1においてグラフ形で提示する。

【0024】

アナライト以外の物質に対する抗体応答を測定したものが交差反応性である。それは“シグナルの低下がアナライト不存在下のシグナルの50%に対応する点($B/B_0 = 50$)”

50

%)における、シグナルの同じ低下を与えるアナライト濃度のパーセント”として表わされてよい [The Immunoassay Handbook, David Wild, Stockton Press, USA, 1994]。

【0025】

交差反応%は、図1から下記のように計算できる：

【数1】

$$\frac{50\%B/B_0 \text{を} \text{提供} \text{する} \text{アナライト} \text{の} \text{濃度}}{50\%B/B_0 \text{を} \text{提供} \text{する} \text{交差} \text{反応} \text{物} \text{質} \text{の} \text{濃度}}$$

【0026】

上記結果から、カルボキシ-テルピナフィン(元の免疫原)およびヒドロキシ-テルピナフィンに対して強い交差反応性(>67%)であり、デスメチル-ヒドロキシ-テルピナフィンに対して弱い交差反応性(4.5%)であり、デスメチル-カルボキシ-テルピナフィンおよびデスメチル-テルピナフィンに対してほとんど無に等しい交差反応性(検出不可能)であることが明らかである。

10

【0027】

抗体特異性は、目的のアナライトに対してのみ測定可能な応答を産生する抗体の能力を指すものであって、上記結果は、本願発明の抗体が非常に特異的な抗体であることを示すものである。

【0028】

本発明の抗体は、医学的背景における、例えば、適当なアッセイ、特に、真菌感染における、特に、体液またはコンパートメント、例えば爪におけるテルピナフィンの正確な測定をするための爪甲真菌症における、テルピナフィン組織濃度および分布の測定のための本発明の抗体を含むキットにおける使用が意図される。このような測定は、特に爪真菌症において、処置失敗を特に参照して示される(デルマトフィトーマ)。

20

【0029】

一つの試みは、本発明の抗体およびテルピナフィントレーサーを使用したエキソピボ競合アッセイである。例えば、マイクロタイタープレートに抗体でコートし、標識テルピナフィン、例えば蛍光標識、放射能標識、例えばユーロピウム標識または酵素標識、特にピオチニル化テルピナフィンに、テルピナフィンを含むと考えられる物質、例えば、患者からの血漿、血液、組織または爪の存在下および非存在下で曝す。プレートを濯ぎ、抗体に結合した標識競合物質の量を測定する。この量は、試験流体におけるテルピナフィンの量と逆に変化する。

30

【0030】

他の試みは、抗体、テルピナフィン接合体およびマウスIgGを認識する標識、例えば酵素標識トレーサー抗体を使用したELISAである。例えば、マイクロタイタープレートをテルピナフィン-タンパク質接合体、例えば免疫原性BSA-カルボキシ-テルピナフィン接合体(実施例1)でコートし、ついで試験物質の存在下および非存在下に抗体に曝し、濯ぎ、テルピナフィン接合体に結合する抗体を、テルピナフィン接合体に結合する抗体に対するトレーサー抗体の結合により検出する。また、結合抗体の量は、試験サンプル中のテルピナフィンの量と逆に変わる。

40

【0031】

いずれの場合も、アッセイは既知の濃度のテルピナフィンを含む試験溶液で標準化する。

【0032】

したがって、本発明はまた本発明の抗体を、好ましくは凍結乾燥形で、またはマイクロタイタープレート上にコートされて含むアッセイキットを含む。キットは所望により更に、所望によりプレート上にコートされているテルピナフィンタンパク質接合体および/または標識テルピナフィン誘導体のいずれかを含む。また所望により標準化のためのテルピナフィン溶液および使用指示書を含む。あるいは、本発明のモノクローナル抗体は、特別あつらえのELISAまたは他のアッセイ系において使用し得る。

【0033】

50

爪における上記アッセイの適用、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)での分析およびUV検出は、爪マトリックスにおけるテルビナフィンの極性代謝物の存在のヒントを与えず、すなわち、ヒドロキシ-テルビナフィンもデスメチル-ヒドロキシ-テルビナフィンもカルボキシ-テルビナフィンも見られないが、デスメチル-テルビナフィンは測定可能であった。したがって、上記代謝物との本発明の抗体の交差反応性に関して(実施例4参照)、検出妨害は同様に爪におけるテルビナフィンと遭遇しないようである。

【0034】

他の試みにおいて、酵素標識テルビナフィン抗体を、組織または細胞に存在する成分を局在化するために、あるいは、患者の血清または他のコンパートメントにおいて、細胞性分に対する抗体の存在を証明するために、酵素に特異的な細胞化学着色剤の検出を、マーカーとして使用し、蛍光検出に代える以外、免疫蛍光法と同じ基本原則に基づいて、使用する。

10

【表2】

INDICATIONS RELATING TO DEPOSITED MICROORGANISMS
OR OTHER BIOLOGICAL MATERIAL

(PCT Rule 13bis)

A. The indications made below relate to the deposited microorganism or other biological material referred to in the description on page <u>4</u> , line <u>s 1-5</u>	
B. IDENTIFICATION OF DEPOSIT Further deposits are identified on an additional sheet <input type="checkbox"/>	
Name of depositary institution <u>Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH</u>	
Address of depositary institution (including postal code and country) <u>Mascheroder Weg 1b</u> <u>D-38124 Braunschweig</u> <u>Germany</u>	
Date of deposit <u>November 25, 1999</u>	Accession Number <u>DSM ACC 2422</u>
C. ADDITIONAL INDICATIONS (leave blank if not applicable) This information is continued on an additional sheet <input type="checkbox"/>	
<u>LAM-1A (11 H₂-F₉-C₄)</u> Applicant wishes that the biological material be made available as provided in Rule 28(3) EPC only by issue of a sample to expert nominated by requester (Rule 28(4) EPC).	
D. DESIGNATED STATES FOR WHICH INDICATIONS ARE MADE (if the indications are not for all designated States)	
E. SEPARATE FURNISHING OF INDICATIONS (leave blank if not applicable) The indications listed below will be submitted to the International Bureau later (specify the general nature of the indications e.g., "Accession Number of Deposit")	
For receiving Office use only <input type="checkbox"/> This sheet was received with the international application <u>PCT/EP 01/01535</u> Authorized officer <u>Ulrike Staab</u>	For International Bureau use only <input type="checkbox"/> This sheet was received by the International Bureau on: Authorized officer

Form PCT/RO/134 (6/99)

【表 3】

10

20

30

40

(訳文)

寄託された微生物に関する表示

(PCT規則13の2)

A. 下記の表示は明細書5頁7-12行に記載された微生物に関連している。	
B. 寄託の表示 他の寄託が追加頁に表示されている<input type="checkbox"/>	
寄託機関の名称 ドイチェ・ザムルング・フォン・マイクロオルガニズメン・ウント・ツェルクルチュウレン ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング (デーエスエムツェット)	
寄託機関の住所 ドイツ連邦共和国、デー-38124 ブラウンシュバイヒ、マシエルオーダー・ベーク 1 べー番	
寄託の日付	1999年11月25日
受託番号	DSM ACC 2422
C. 追加の表示 この情報は追加頁に続く<input type="checkbox"/>	
LAM-JA(11H2, F9, C4) 出願人は、生物学的物質が、依頼人により推薦された専門家(Rule 28(4)EPC)へのサンプルの配給によってのみ、Rule 28(3)EPC によって提供される通り、利用可能とすることを願う。	
D. この表示を行うための指定国	
E. 追加事項の表示の届け出	

10

20

30

受理官庁記入欄

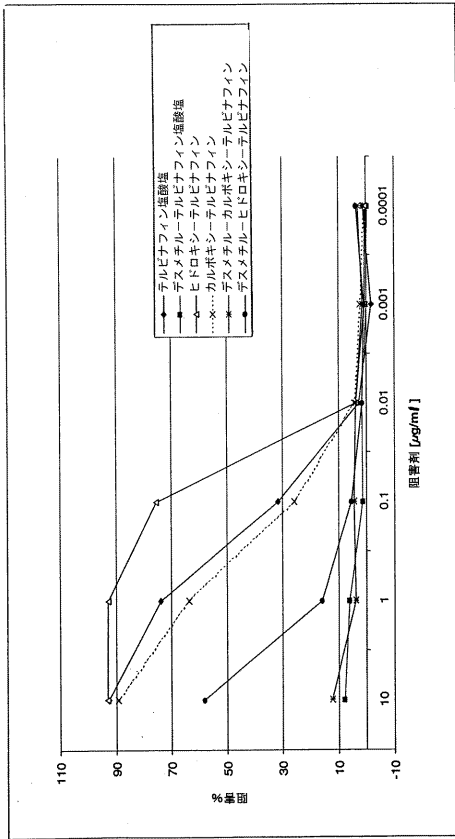
<input type="checkbox"/> この用紙は国際出願とともに受理した PCT/EPO1/01535
権限のある職員 (署名)

国際事務局記入欄

<input type="checkbox"/> この用紙は に国際事務局が 受理した
権限のある職員

【 図 1 】

図 1 : 交差反応性 (LAM-JA)



フロントページの続き

(72)発明者 ペーター・ヌスバウマー
オーストリア、アー - 2 3 4 4 マリア・エンツァースドルフ、カイゼリン・エリーザベト - シュト
ラーゼ 5 / 9 番

審査官 三原 健治

(56)参考文献 特開平 1 1 - 3 1 8 4 4 8 (J P , A)
Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 1 9 9 5 年 1 2 月 , 3 9 (1 2) , 2 7 3 8 - 2 7
4 1
Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 1 9 9 6 年 3 月 , 4 0 (3) , 6 3 7 - 6 4 1
Imject(R) Carboxyl Reactive Antibody Production & Purification Kits with KLH,BSA or OV
A , PIERCE CHEMICAL COMPANY,ROCKFORD,IL,USA , 1 9 9 9 年 , 1 - 7
Br J Dermatol. , 1 9 9 2 年 2 月 , 1 2 6 (S u p 3 9) , 2 8 - 3 2

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07K 16/00-16/46

PubMed

JSTPlus(JDream2)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS/CAPlus(STN)

专利名称(译)	针对特比萘芬的特异性单克隆抗体		
公开(公告)号	JP3973424B2	公开(公告)日	2007-09-12
申请号	JP2001558737	申请日	2001-02-12
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	诺华股份公司		
[标]发明人	ビルギットドロベク ペーターヌスパウマー		
发明人	ビルギット・ドロベク ペーター・ヌスパウマー		
IPC分类号	C07K16/44 C12N5/10 G01N33/53 C12P21/08 A61K47/48 C07K14/435 C07K16/18 C12N15/02		
CPC分类号	C07K16/44 A61K47/643 A61K47/646		
FI分类号	C07K16/44 C12N5/00.B G01N33/53.S C12P21/08		
代理人(译)	小岛 一晃		
审查员(译)	三原贤治		
优先权	2000003360 2000-02-14 GB		
其他公开文献	JP2003522537A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及游离碱或盐形式的特比萘芬的单克隆抗体，适于制备它们的免疫原性缀合物，能够产生它们的杂交瘤，以及相应的测定试剂盒。可以通过向合适的动物施用与异源性共价连接的特比萘芬的合适衍生物的免疫原性缀合物，回收对缀合物敏感的抗体产生细胞，使产生抗体的细胞永生代，选择所得的永生代细胞系，来制备抗体。并从中回收所得抗体。它们特别用于测量特比萘芬组织浓度和体液或隔室，尤其是指甲中的分布。

