

請求の範囲

[請求項1] 放射性金属錯体と、ペプチドにより部位特異的に修飾されたペプチド修飾抗体とをクリック反応させて、放射性金属標識抗体を生成する工程を有し、

前記クリック反応は、前記放射性金属錯体が備える第1原子団と、前記ペプチドに直接的又は間接的に連結している第2原子団との間で実行され、

前記第2原子団が、アジド基を含む原子団であるか、又はtrans-シクロオクテンを含む原子団である、放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項2] 前記ペプチドが、下記式(i)で表される、13～17アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、該ペプチドのN末端又はC末端に第2原子団を有する、請求項1に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

(Xa)-Xaa1-(Xb)-Xaa2-(Xc)-Xaa3-(Xd)・・・(i)

(式中、Xa、Xb、Xc及びXdは、それぞれ、連続するa個のX、連続するb個のX、連続するc個のX、及び連続するd個のXを表し、

Xは、側鎖にチオール基及びハロアセチル基のいずれも有しないアミノ酸残基であり、

a、b、c及びdはそれぞれ独立に1以上5以下の整数で、かつ $a + b + c + d \leq 14$ を満たし、

Xaa1及びXaa3は、それぞれ独立に、

側鎖にチオール基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、かつ、ジスルフィド結合を介して結合しているか若しくはスルフィド基がリンカーを介して結合しており、又は、

一方が、側鎖にチオール基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、他方が、側鎖にハロアセチル基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、かつ、チオエーテル結合を介して結合してお

り、

Xaa2は、リシン残基、アルギニン残基、システイン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2-アミノスベリン酸、又はジアミノプロピオン酸である。）

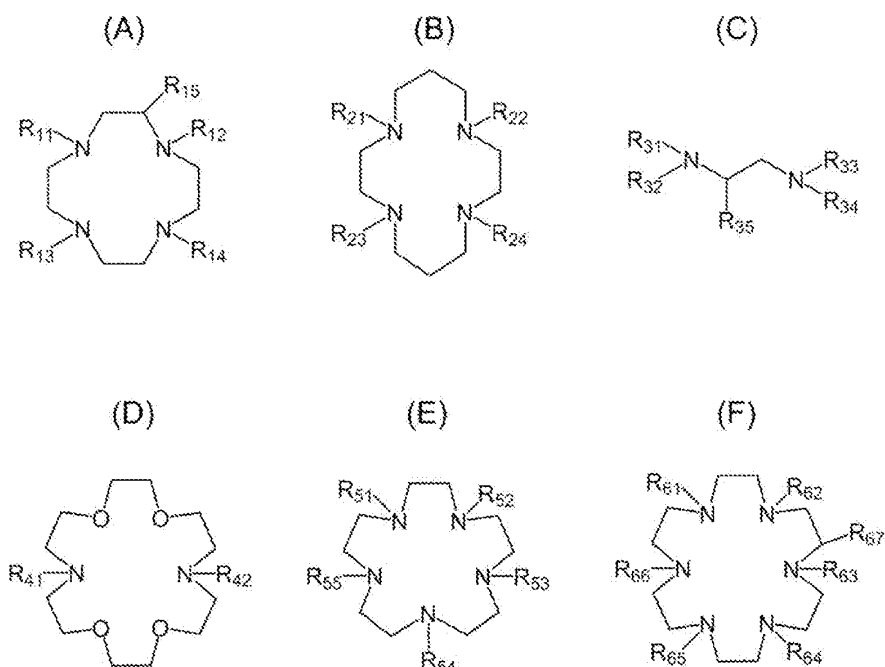
[請求項3] リガンドと放射性金属とを反応させて、前記放射性金属錯体を形成する工程を更に含む、請求項1又は2に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項4] 前記リガンドと前記放射性金属とを加熱して反応させる、請求項3に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

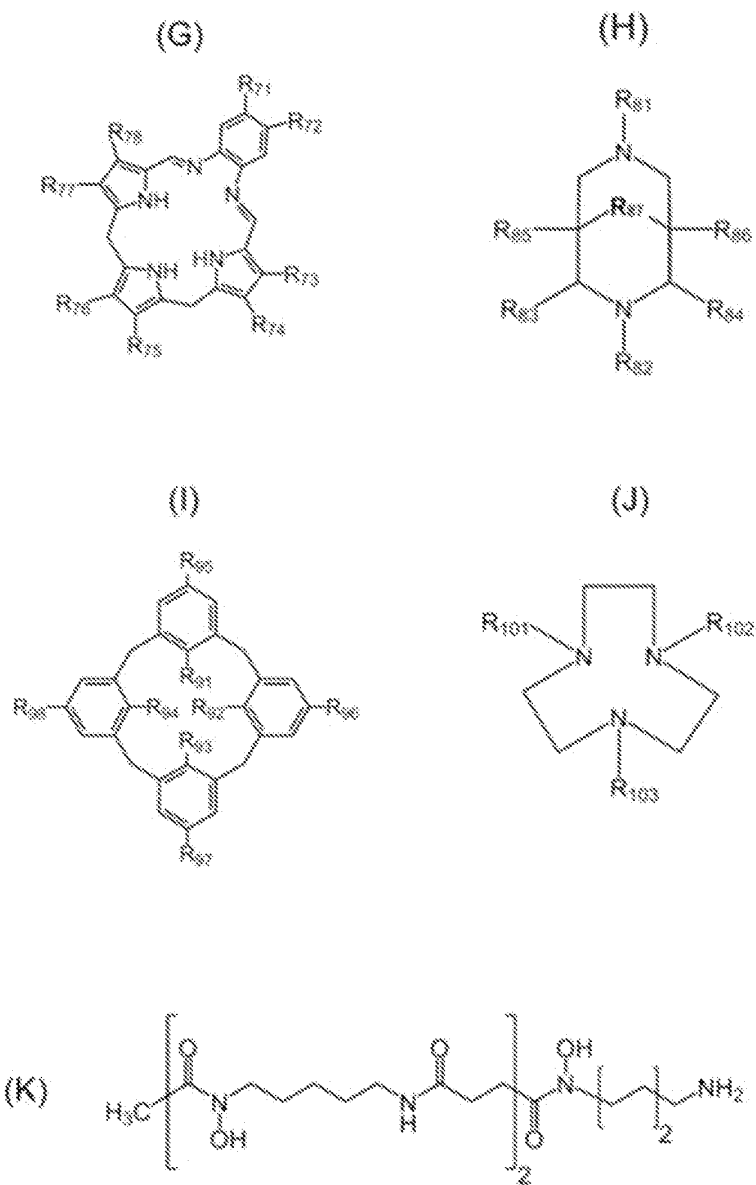
[請求項5] 前記リガンドは、前記放射性金属に配位するキレート部と、前記第1原子団が結合している修飾部とを有する、請求項3又は4に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項6] 前記キレート部は、下記式（A）ないし（K）のいずれか一つで表される、請求項5に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[化1]



[化2]



(式(A)中、 R_{11} 、 R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 若しくは、 $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ からなる基であり、 R_{12} 又は R_{15} の一方が、水素原子、カルボキシル基、又は、炭素数2若しくは3のカルボキシアルキル基であり

、他方が、前記修飾部と結合している基であり、 p が0以上3以下の整数であり、

式(B)中、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、それぞれ独立して、カルボキシル基又は、炭素数2若しくは3のカルボキシアルキル基であるが、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 又は R_{24} のいずれか一の基が前記修飾部と結合している基であり、

式(C)中、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 及び R_{34} は、それぞれ独立して、水素原子と2以上10以下の炭素原子とを有し、窒素原子又は酸素原子を含んでいてもよい原子団からなる基であり、 R_{35} は、前記修飾部と結合している基であり、

式(D)中、 R_{41} 又は R_{42} の一方が、水素原子と5以上20以下の炭素原子とを有し、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる一種以上を含む原子団からなる基であり、他方が前記修飾部と結合している基であり、

式(E)中、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は、それぞれ独立して、カルボキシル基、又は、炭素原子数が2若しくは3のカルボキシアルキル基であるが、ただし、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 又は R_{55} のいずれか一の基が、前記修飾部と結合している基であり、

式(F)中、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 及び R_{66} は、それぞれ独立して、カルボキシル基、又は、炭素原子数が2若しくは3のカルボキシアルキル基であり、 R_{67} は、前記修飾部と結合している基であり、

式(G)中、 R_{71} 及び R_{72} は、 $-O(CH_2CH_2O)_nCH_3$ （但し、 n は1以上5以下の整数）であり、 R_{73} 、 R_{75} 、 R_{76} 及び R_{78} は、それぞれ独立して、炭素数1以上5以下のアルキル基であり、 R_{74} 又は R_{77} は、いずれか一方が炭素数1以上5以下のヒドロキシアルキル基であり、他方が前記修飾部と結合している基であり、

式(H)中、 R_{81} 及び R_{82} は、それぞれ独立して、炭素数1以上5以下のアルキル基であり、当該アルキル基の末端が、1以上のカルボ

キシル基で置換されたピリジル基で置換されていてもよく、 R_{87} は、 $-CHOH$ 又は $-C=O$ であるが、 R_{81} 、 R_{82} 又は R_{87} のいずれか一の基が前記修飾部と結合している基であり、 R_{83} 及び R_{84} は、置換されていてもよいピリジニル基であり、 R_{85} 及び R_{86} は、それぞれ独立して、 $-COORa$ であり、 Ra は炭素数1以上5以下のアルキル基であり、

式(1)中、 R_{91} 、 R_{92} 、 R_{93} 及び R_{94} は、それぞれ独立して、 $-OCH_2COOH$ であるが、 R_{91} 、 R_{92} 、 R_{93} 又は R_{94} のいずれか一の基が、前記修飾部と結合している基であり、 R_{95} 、 R_{96} 、 R_{97} 及び R_{98} は、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のアルキル基であり、

式(J)中、 R_{101} 、 R_{102} 及び R_{103} は、それぞれ独立して、カルボキシル基、若しくは、炭素原子数が2若しくは3のカルボキシアルキル基であるか、又は、式(J)中、 R_{101} 、 R_{102} 及び R_{103} のうち少なくとも一つは、前記修飾部と結合している基であり、他の基は、カルボキシル基、若しくは、炭素原子数が2若しくは3のカルボキシアルキル基である。))

[請求項7] 前記放射性金属が、 ^{44}Sc 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{60}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 ^{99m}Tc 、 ^{103}Ru 、 ^{111}In 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{198}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{197}Hg 、 ^{203}Hg 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{227}Th 又は ^{225}Ac である、請求項1ないし6のいずれか一項に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項8] 前記放射性金属が α 線放出核種である、請求項7に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

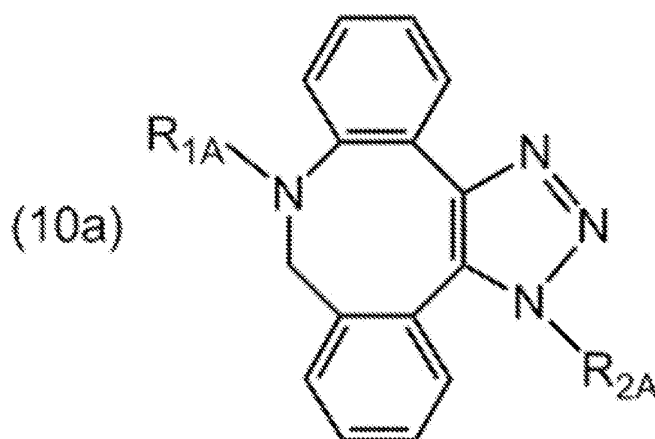
[請求項9] 前記クリック反応を50℃以下に実行する、請求項1ないし8のいずれか一項に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項10] 前記ペプチド修飾抗体が、1分子の抗体に対して、1分子又は2分子のペプチドにより部位特異的に修飾されたものである、請求項1ないし9のいずれか一項に記載の放射性金属標識抗体の製造方法。

[請求項11] ペプチドにより部位特異的に修飾された放射性金属標識抗体であって、

放射性金属錯体が前記ペプチドに直接的又は間接的に連結しており、該ペプチドと該放射性金属錯体との間に下記式（10a）で表されるトリアゾール骨格含有構造を有するか、又は該ペプチドと該放射性金属錯体との間にピリダジン骨格含有構造を有する、放射性金属標識抗体。

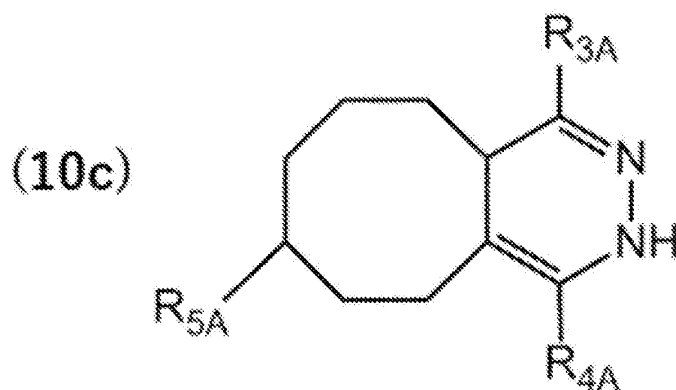
[化3]



（式中、 R_{1A} は修飾部又はキレート部との結合部位を示し、 R_{2A} はペプチドとの連結部位を示す。）

[請求項12] 前記ペプチドと前記放射性金属錯体との間に下記式（10c）で表されるピリダジン骨格含有構造を有する、請求項11に記載の放射性金属標識抗体。

[化4]

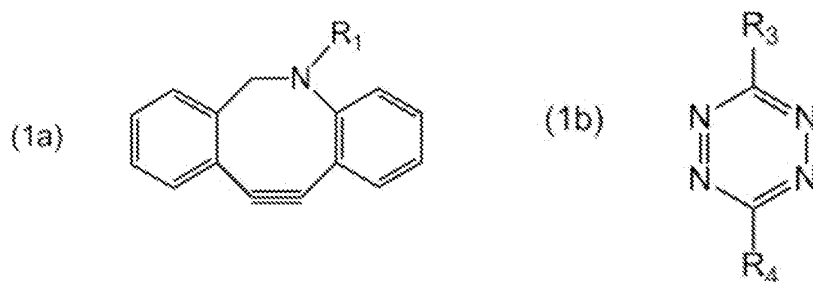


(式中、 R_{3A} 及び R_{4A} のうち一方は水素原子、メチル基、フェニル基又はピリジル基を示し、他方は修飾部又はキレート部との結合部位を示し、 R_{5A} はペプチドとの連結部位を示す。)

[請求項13]

放射性金属に配位するキレート部と、クリック反応可能な第1原子団が結合している修飾部とを有し、前記第1原子団が下記式(1a)又は(1b)のいずれかで表される原子団である、キレートリンカー。

[化5]



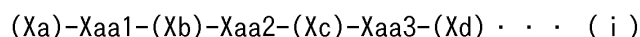
(式(1a)中、 R_1 は、修飾部又はキレート部との結合部位を示し、式(1b)中、 R_3 及び R_4 のうち一方が修飾部又はキレート部との結合部位を示し、他方が水素原子、メチル基、フェニル基又はピリジル基を示す。)

[請求項14]

下記式(i)で表される、13～17アミノ酸残基からなるアミノ

酸配列を含むペプチドによって、部位特異的に修飾されたペプチド修飾抗体であって、

前記ペプチドのN末端又はC末端にクリック反応可能な第2原子団が連結されており、前記第2原子団が、下記式(2a)又は(2b)のいずれかで表される原子団である、ペプチド修飾抗体。



(式中、Xa、Xb、Xc及びXdは、それぞれ、連続するa個のX、連続するb個のX、連続するc個のX、及び連続するd個のXを表し、

Xは、側鎖にチオール基及びハロアセチル基のいずれも有しないアミノ酸残基であり、

a、b、c及びdはそれぞれ独立に1以上5以下の整数で、かつ $a + b + c + d \leq 14$ を満たし、

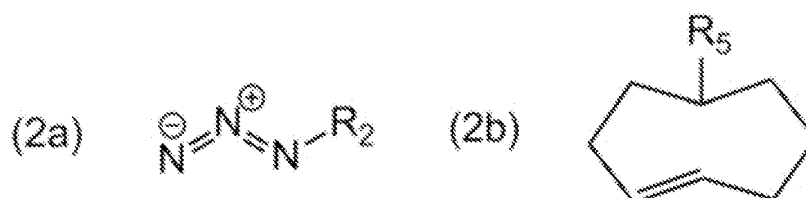
Xaa1及びXaa3は、それぞれ独立に、

側鎖にチオール基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、かつ、ジスルフィド結合を介して結合しているか若しくはスルフィド基がリンカーを介して結合しており、又は、

一方が、側鎖にチオール基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、他方が、側鎖にハロアセチル基を有するアミノ酸に由来するアミノ酸残基を表し、かつ、チオエーテル結合を介して結合しており、

Xaa2は、リシン残基、アルギニン残基、システイン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2-アミノスベリン酸、又はジアミノプロピオン酸である。)

[化6]



(式(2a)中、 R_2 は、ペプチドのN末端又はC末端との連結部位を示し、式(2b)中、 R_5 は、ペプチドのN末端又はC末端との連結部位を示す。)

[請求項15] 前記ペプチド修飾抗体が、1分子の抗体に対して、1分子又は2分子の前記ペプチドにより部位特異的に修飾されたものである、請求項14記載のペプチド修飾抗体。