

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年6月25日(25.06.2020)



(10) 国際公開番号

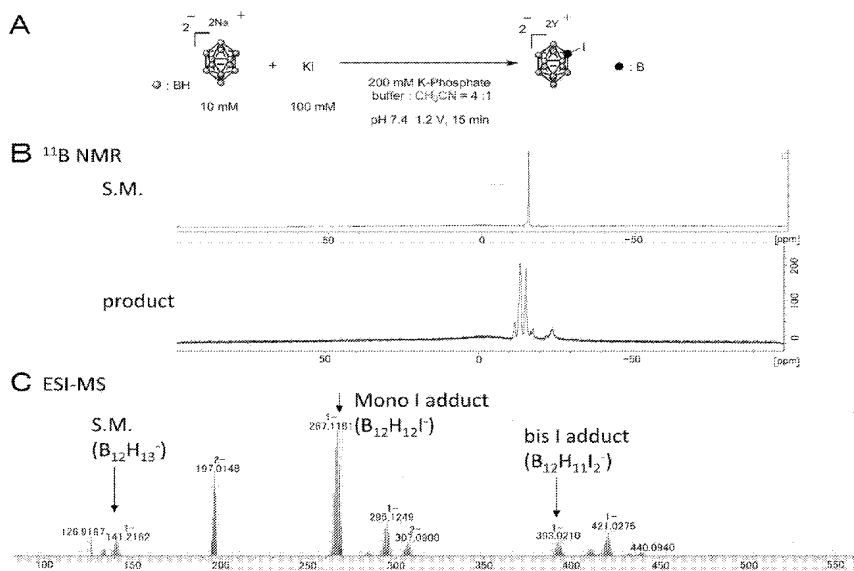
WO 2020/130135 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C01B 35/06* (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)  
*C25B 3/06* (2006.01) *A61K 51/10* (2006.01)  
*C07K 1/02* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/050086
- (22) 国際出願日: 2019年12月20日(20.12.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2018-239130 2018年12月21日(21.12.2018) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東京工業大学 (TOKYO INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒1528550 東京都目黒区大岡山 2 丁目 1
- (72) 発明者: 中村 浩之 (NAKAMURA, Hiroyuki); 〒1528550 東京都目黒区大岡山 2 丁目 1 2 番 1 号 国立大学法人東京工業大学内 Tokyo (JP). 佐藤 伸一 (SATO, Shinichi); 〒1528550 東京都目黒区大岡山 2 丁目 1 2 番 1 号 国立大学法人東京工業大学内 Tokyo (JP). 深瀬 浩一 (FUKASE, Koichi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 野村 健一, 外 (NOMURA, Kenichi et al.); 〒2210835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町 3 丁目 3 0 番の 1 農機舎 4 階 Kanagawa (JP).

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING HALIDE USING ELECTROCHEMICAL TECHNIQUE

(54) 発明の名称: 電気化学的手法を用いたハロゲン化物の製造方法

[図1]



(57) Abstract: To introduce a halogen into a material such as a protein without using an oxidizing agent, provided is a method for producing a halide, said method being characterized by comprising a step for applying a voltage to a solution that contains a material to be halogenated and a halogen, or a step for applying a voltage to a solution that contains a halogen and then adding a material to be halogenated to the solution, wherein the material to be halogenated is a protein, a peptide, a boron cluster or a low-molecular compound containing an aromatic ring.



WO 2020/130135 A1

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約 : 酸化剤を使用せずに、ハロゲンをタンパク質などの物質に導入することを目的として、ハロゲン化される物質とハロゲンを含む溶液に電圧を印加する工程、又はハロゲンを含む溶液に電圧を印加した後、その溶液にハロゲン化される物質を添加する工程を含むことを特徴とするハロゲン化物の製造方法であって、ハロゲン化される物質が、タンパク質、ペプチド、ホウ素クラスター、又は芳香族環を含む低分子化合物であるハロゲン化物の製造方法を提供する。

## 明 細 書

### 発明の名称：電気化学的手法を用いたハロゲン化物の製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、ハロゲン化物の製造方法に関する。本発明の方法は、酸化剤を用いないので、酸化剤による影響を受けることなく、ハロゲン化物を製造することができる。

### 背景技術

[0002] 放射性ハロゲンを含む化合物は、ポジトロン断層法（PET）や単一光子放射断層撮影（SPECT）に使用され、各種疾患の診断に利用されてきた。また、近年、放射性ハロゲンを導入した抗体を利用し、がん細胞に放射線を照射し、がん細胞を死滅させる技術が提案されている。このようなことから、ハロゲンを各種物質、特に抗体のようなタンパク質に導入する技術への重要度が高まってきている。

[0003] ハロゲンのタンパク質への導入は酸化剤を使用して行われるのが一般的であり、酸化剤としては、通常、クロラミンTが用いられる（特許文献1）。しかし、クロラミンTは酸化力が強いため、タンパク質を変性させる可能性がある。また、クロラミンTよりも弱い酸化剤（例えば、ラクトパーオキシダーゼやヨードゲン）を用いる方法も知られているが、このような方法では、クロラミンTを用いる方法に比べハロゲンの導入率が低く、また、タンパク質の変性の問題も完全に回避できるわけではない。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：特表昭63-500174号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] 以上のように、酸化剤を使用したハロゲンの導入法には、大きな問題があった。本発明は、このような背景の下になされたものであり、新しいハロゲ

ンの導入手段を提供することを目的とするものである。

### 課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者は、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、電気化学的手法により、タンパク質などの物質にハロゲンを導入できることを見出し、この知見に基づき、本発明を完成するに至った。
- [0007] 即ち、本発明は、以下の(1)～(5)を提供する。
- (1) ハロゲン化される物質とハロゲンを含む溶液に電圧を印加する工程、又はハロゲンを含む溶液に電圧を印加した後、その溶液にハロゲン化される物質を添加する工程を含むことを特徴とするハロゲン化物の製造方法であって、ハロゲン化される物質が、タンパク質、ペプチド、ホウ素クラスター、又は芳香族環を含む低分子化合物であるハロゲン化物の製造方法。
- [0008] (2) ハロゲン化される物質が、タンパク質であることを特徴とする(1)に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [0009] (3) タンパク質が、抗体又は抗体の断片であることを特徴とする(2)に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [0010] (4) ハロゲンが、放射性ハロゲンであることを特徴とする(1)乃至(3)のいずれかに記載のハロゲン化物の製造方法。
- [0011] (5) 放射性ハロゲンが、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、又は $^{211}\text{At}$ であることを特徴とする(4)に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [0012] 本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願、特願2018-239130の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

### 発明の効果

- [0013] 本発明は、ハロゲン化物の新規な製造方法を提供する。本発明の方法は、酸化剤を用いないので、酸化剤による影響を受けることなく、ハロゲン化物を製造することができる。

### 図面の簡単な説明

- [0014] [図1]  $\text{B}_{12}$ クラスターのヨウ素化に関する図。Aは $\text{B}_{12}$ クラスターのヨウ素化反応( $\text{B}_{12}$ クラスターとKIの両方に電圧を印加)の概要を示す。Bはヨウ素化反応

生成物の<sup>11</sup>B NMRによる解析結果を示す。Cはヨウ素化反応生成物のESI-MSによる解析結果を示す。

[図2]B<sub>12</sub>クラスターのヨウ素化に関する図。AはB<sub>12</sub>クラスターのヨウ素化反応（KIにのみ電圧を印加）の概要を示す。BはKIにのみ電圧を印加した場合のヨウ素化反応生成物の<sup>11</sup>B NMRによる解析結果を示す。CはB<sub>12</sub>クラスターとKIの両方に電圧を印加した場合のヨウ素化反応生成物の<sup>11</sup>B NMRによる解析結果を示す。KIにのみ電圧を印加した場合もB<sub>12</sub>クラスターとKIの両方に電圧を印加した場合も、同程度の効率で生成物が生じる。

[図3]アミノ酸誘導体（チロシン誘導体）のヨウ素化に関する図。Aはアミノ酸誘導体のヨウ素化反応の概要を示す。Bはヨウ素化反応生成物のCrude NMRによる解析結果を示す。

[図4]アミノ酸誘導体（チロシン誘導体）のヨウ素化反応生成物のLC-MSによる解析結果を示す図。

[図5]ペプチドのヨウ素化反応生成物のMALDI-TOF-MSによる解析結果を示す図。

[図6]抗体のヨウ素化反応生成物のMALDI-TOF-MSによる解析結果を示す図。

[図7]ペプチドの臭素化反応生成物のMALDI-TOF-MSによる解析結果を示す図。

### 発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のハロゲン化物の製造方法は、ハロゲン化される物質とハロゲンを含む溶液に電圧を印加する工程、又はハロゲンを含む溶液に電圧を印加した後、その溶液にハロゲン化される物質を添加する工程を含むことを特徴とするものである。

[0016] 使用するハロゲンは特に限定されず、例えば、ヨウ素、臭素、塩素、フッ素、アスタチンなどを挙げることができる。ハロゲンは、放射性ハロゲンであることが好ましい。放射性ハロゲンは特に限定されず、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>76</sup>Br、<sup>18</sup>F、<sup>211</sup>Atなどを挙げることができる。製造されるハロゲン化物をヒトに投与する薬剤として使用する場合は、半減期の短いハロゲンを使用するのが好ま

しいが、製造されるハロゲン化物を実験動物のようなヒト以外の動物に投与する薬剤として使用する場合は、半減期の長い放射性ハロゲンを使用してもよい。

[0017] ハロゲン化される物質としては、タンパク質、ペプチド、ホウ素クラスター、芳香族環を含む低分子化合物を挙げることができる。

[0018] 使用するタンパク質は特に限定されないが、抗体や抗体の断片が好ましく、特に疾患に関連するタンパク質に特異的に結合する抗体や抗体の断片が好ましい。このような抗体や抗体の断片に、放射性ハロゲンを結合させることにより、疾患の原因となる部位（例えば、腫瘍組織など）に放射性ハロゲンを送達することができ、放射性ハロゲンの発する放射線によって、疾患の原因となる細胞や組織を死滅させることができる。疾患に関連するタンパク質に特異的に結合する抗体としては、抗CD20抗体であるリツキシマブ、抗HER2抗体であるトラスツズマブなどを挙げることができる。このような抗体に結合させる放射性ハロゲンとしては、 $\alpha$ 線を発する $^{211}\text{At}$ 、 $\beta$ 線を発する $^{131}\text{I}$ などを挙げることができる。抗体断片は、抗体の持つ結合性を失っていないものであればどのような断片でもよい。抗体断片の具体例としては、Fab断片、 $\text{F(ab}')_2$ 断片、scFv (single-chain variable fragment)などを挙げることができる。

[0019] 使用するペプチドも特に限定されないが、疾患に関連する物質（タンパク質、糖鎖など）や細胞に対し親和性を示すペプチドを使用するのが好ましい。

[0020] 使用するホウ素クラスターも特に限定されず、例えば、クロソドデカボレート ( $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ )、イオン性クロソカルボラン ( $[\text{CB}_{11}\text{H}_{12}]^{-}$ )、脂溶性クロソカルボラン ( $[\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}]$ )、ニドカルボラン ( $[\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^{-}$ )、ビスジカルボリド金属錯体 ( $[(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2\text{M}]$ )、GB10 ( $[\text{B}_{10}\text{H}_{12}]^{2-}$ )などを挙げることができる。

[0021] 使用する芳香族環を含む低分子化合物も特に限定されず、芳香族アミノ酸やその誘導体、又はフェノール構造、インドール構造、若しくはアニリン構造を持つ化合物などを挙げることができる。芳香族アミノ酸としては、フェ

ニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン、チロシンなどを挙げることができる。芳香族アミノ酸の誘導體としては、芳香族アミノ酸のアミノ基をアセトアミド基に置き換えた化合物を挙げることができる。なお、「芳香族環を含む低分子化合物」における「低分子化合物」とは、当業者が通常用いる意味に解釈することができるが、「分子量が10000以下の化合物」、「分子量が5000以下の化合物」、又は「分子量が1000以下の化合物」と定義することもできる。

- [0022] ハロゲン化される物質やハロゲンは、溶媒に溶解させた溶液として使用する。溶媒は特に限定されず、水、有機溶媒、又は水と有機溶媒の混合溶媒を使用することができる。有機溶媒としては、アミド類（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルアセトアミド、ホルムアミド）、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール）、エーテル類（例えば、ジオキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、ブチロニトリル）、アミン類（例えば、エチレンジアミン、ピリジン）、ケトン類（例えば、メチルエチルケトン）、クロロホルムなどを使用することができる。水を溶媒として使用する場合、通常、水に緩衝剤（例えば、リン酸カリウムなど）を加えて使用する。
- [0023] 溶液のpHは特に限定されないが、好ましくは、6.0~8.0であり、より好ましくは、7.2~7.6であり、更に好ましくは、7.4~7.6である。
- [0024] 溶液中のハロゲンの濃度は特に限定されないが、好ましくは、0.1~1000mMであり、より好ましくは、1~100mMである。
- [0025] 溶液中のハロゲン化される物質の濃度は特に限定されないが、ハロゲン化される物質がタンパク質又はペプチドである場合は、好ましくは、1~200 $\mu$ Mであり、より好ましくは、5~100 $\mu$ Mであり、ハロゲン化される物質がホウ素クラスター又は芳香族環を含む低分子化合物である場合は、好ましくは、1~100mMであり、より好ましくは、5~50mMである。
- [0026] 溶液中のハロゲンとハロゲン化される物質のモル比は特に限定されないが、ハロゲン化される物質がタンパク質又はペプチドである場合は、ハロゲン1

モルに対し、ハロゲン化される物質は、好ましくは、0.001~0.1モルであり、より好ましくは、0.005~0.1モルであり、ハロゲン化される物質がホウ素クラスター又は芳香族環を含む低分子化合物である場合は、ハロゲン1モルに対し、ハロゲン化される物質は、好ましくは、0.01~1モルであり、より好ましくは、0.05~0.5モルである。

反応時の温度は特に限定されないが、好ましくは、5~50℃であり、より好ましくは20~40℃である。

[0027] 溶液への電圧の印加は、ハロゲン化される物質とハロゲンの両方を含む溶液に対して行ってもよく、また、ハロゲンのみを含む溶液に対して行ってもよい。

[0028] 電圧の印加は、例えば、電解槽に溶液を入れ、この溶液中に電極を挿入し、電極間に外部から電圧を印加して行うことができる。このような電圧の印加は、市販のバルク電気分解用セルなどを用いて行うことができる。電極は、一般的な電気化学的反応において使用されるものと同様のものでよく、例えば、カーボン電極、白金電極、銀電極、銅電極などを電極として使用することができる。また、陽極にはカーボン電極、陰極には白金電極を使用するのが好ましい。カーボン電極としては、表面積の大きい多孔性カーボン電極を使用するのが好ましい。

[0029] 電解方式は、定電流方式、定電圧方式のいずれでもよいが、定電圧方式が好ましい。定電圧方式とする場合は、市販のポテンシオスタットを使用するのが好ましい。

[0030] 定電圧方式で電圧を印加する場合、その電圧は、使用するハロゲンに応じて決めることができる。例えば、ヨウ素を使用する場合は0.5~1.5Vとするのが好ましく、0.5~1.2Vとするのがより好ましく、臭素を使用する場合は1.0~1.5Vとするのが好ましく、1.0~1.2Vとするのがより好ましく、塩素を使用する場合は1.3~1.8Vとするのが好ましく、1.3~1.5Vとするのがより好ましく、フッ素を使用する場合は2.8V以上とするのが好ましく、2.8~3.0Vとするのがより好ましく、アスタチンを使用する場合は0.2~0.8Vとするのが好まし



く、0.2~0.4Vとするのがより好ましい。

[0031] 電圧の印加時間（累計時間）は特に限定されないが、好ましくは、1~120分であり、より好ましくは、5~30分である。

[0032] 電解反応によって生成したハロゲン化物は、クロマグラフィーなどを用いた常法に従って、精製することができる。

[0033] 本発明の方法によって製造されるハロゲン化物は、各種疾患の治療薬や診断薬として使用できる。例えば、がん細胞において過剰発現するタンパク質に対する抗体に、 $\alpha$ 線を発する $^{211}\text{At}$ を結合させたハロゲン化物は、がんに対する治療効果を劇的に向上させた治療薬として使用できる。また、 $^{123}\text{I}$ を含むハロゲン化物はSPECT試薬として、 $^{18}\text{F}$ を含むハロゲン化物はPET試薬として、疾患の診断薬として使用できる。また、チロシンや $\alpha$ メチルチロシンに $^{211}\text{At}$ を結合させたハロゲン化物は、がん細胞特異的アミノ酸トランスポーターLAT1の基質として用いられ、がん細胞のみを殺傷することにより、がんに対する治療薬として使用できる。これらについても $^{123}\text{I}$ を含むハロゲン化物はSPECT試薬として、 $^{18}\text{F}$ を含むハロゲン化物はPET試薬として、疾患の診断薬として使用できる。

[0034] 本発明のハロゲン化物の製造方法は、以下のような利点を有する。

1) 酸化剤を使用しないので、製造されるハロゲン化物が酸化剤による損傷を受けない。

2) 反応系に酸化剤が存在しないので、酸化剤を除去する必要がなく、製造されるハロゲン化物の単離が容易である。

## 実施例

[0035] 以下に、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0036] 〔実施例1〕  $\text{B}_{12}$ クラスターのヨウ素化（1）

$\text{B}_{12}\text{H}_{12}\text{Na}_2$ を200 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)：アセトニトリル=4：1の溶液に10 mMの濃度で溶解させ、KIを終濃度100 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし（溶液量25 mL）、（作用電極：BAS社多孔質

カーボン電極、対極：BAS社白金電極、参照極：BAS社Ag/AgCl 電極)、1.2 Vの定電圧モード(北斗電工HSV-110)で電圧を15分間印加した。反応後の溶液に対し、エバポレーターと凍結乾燥で溶媒を除去後、NMR(図1 B)と質量分析(図1 C)により、生成物を解析した。

[0037] [実施例2] B<sub>12</sub>クラスターのヨウ素化(2)

200 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)：アセトニトリル=4：1の溶液に、KIを終濃度100 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし(溶液量25 mL)、(作用電極：BAS社多孔質カーボン電極、対極：BAS社白金電極、参照極：BAS社Ag/AgCl 電極)、1.2 Vの定電圧モード(北斗電工HSV-110)で電圧を15分間印加した。その後、B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Na<sub>2</sub>を電圧印加後の溶液に10 mMの濃度で溶解させ、1時間室温で静置した。溶液に対し、エバポレーターと凍結乾燥で溶媒を除去後、NMR(図2 B)により、生成物を解析した。

[0038] [実施例3] アミノ酸誘導体のヨウ素化

AcNH-Try-COOHを200 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に10 mMの濃度で溶解させ、KIを終濃度100 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし(溶液量25 mL)、(作用電極：BAS社多孔質カーボン電極、対極：BAS社白金電極、参照極：BAS社Ag/AgCl 電極)、0.8 Vの定電圧モード(北斗電工HSV-110)で電圧を30分間印加した。反応後の溶液を1 M HCl水溶液と酢酸エチルで分液し、酢酸エチル層を回収した。エバポレーターで溶媒を除去後、NMR(図3 B)と質量分析(LC-MS)(図4)により、生成物を解析した。

[0039] [実施例4] ペプチドのヨウ素化

ペプチドAngiotensin II(配列：DRVYIHPF)を200 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に50 μMの濃度で溶解させ、KIを終濃度1 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし(溶液量10 mL)、(作用電極：BAS社多孔質カーボン電極、対極：BAS社白金電極、参照極：BAS社Ag/AgCl 電極)、0.8~1.5 Vまで定電圧モード(北斗電工HSV-110)で0.1 V刻みに5分毎印加し、同じ溶液に対して累積で電圧印加した。5分毎の溶液の一部(50 μL)を回

収し、peptide cleanup C18 pipette tip (Agilent) で脱塩し、MALDI-TOF MS (図5) で生成物を解析した。

[0040] 〔実施例5〕 抗体のヨウ素化

Trastuzumab (中外製薬) を200 mM リン酸カリウム緩衝液(+150 mM NaCl) (pH7.4)に10  $\mu$ Mの濃度で溶解させ、KIを終濃度1 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし(溶液量25 mL)、(作用電極: BAS社多孔質カーボン電極、対極: BAS社白金電極、参照極: BAS社Ag/AgCl 電極)、0.8 Vもしくは1.2 Vの定電圧モード(北斗電工HSV-110)で電圧を印加した。5分の電圧印加ごとに作用極を0.1M KOH溶液で30秒超音波洗浄、アセトン中で30秒超音波洗浄し、超純水で洗浄した。累計電圧印加時間が20分になるまで、上記の作業を繰り返し行った。電圧印加後、溶液を回収し、MALDI-TOF MS (図6) で生成物を解析した。

[0041] 〔実施例6〕 ペプチドの臭素化

ペプチドAngiotensin II (配列: DRVYIHPF) を200 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に50  $\mu$ Mの濃度で溶解させ、KBrを終濃度1 mMの濃度になるように添加した。ビーカーに電極をセットし(溶液量10 mL)、(作用電極: BAS社多孔質カーボン電極、対極: BAS社白金電極、参照極: BAS社Ag/AgCl 電極)、0.8~1.5 Vまで定電圧モード(北斗電工HSV-110)で0.1 V刻みに5分毎印加し、同じ溶液に対して累積で電圧印加した。5分毎の溶液の一部(50  $\mu$ L)を回収し、peptide cleanup C18 pipette tip (Agilent) で脱塩し、MALDI-TOF MS (図7) で生成物を解析した。

[0042] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

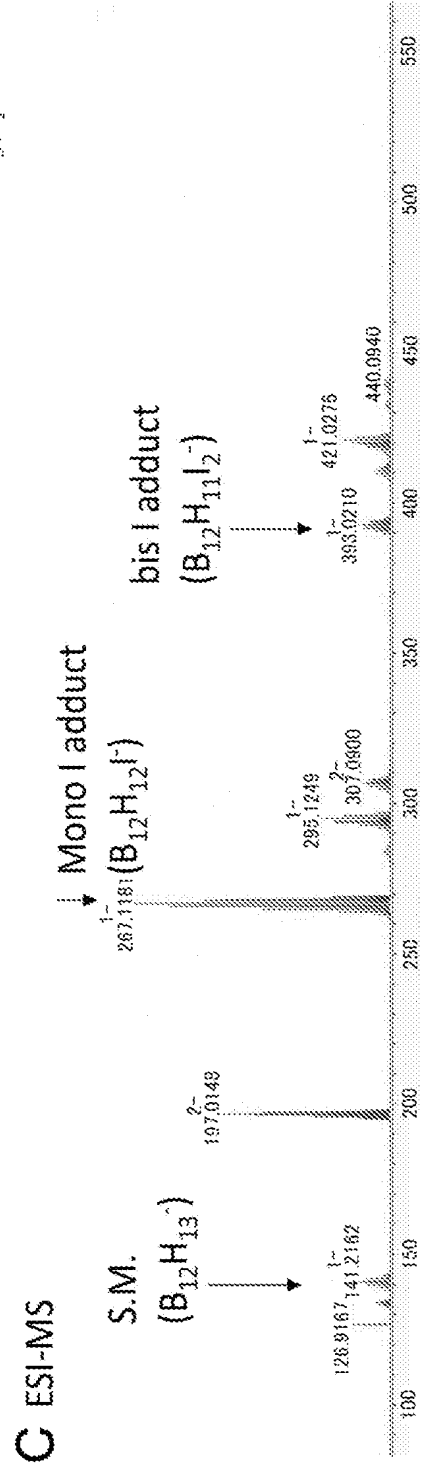
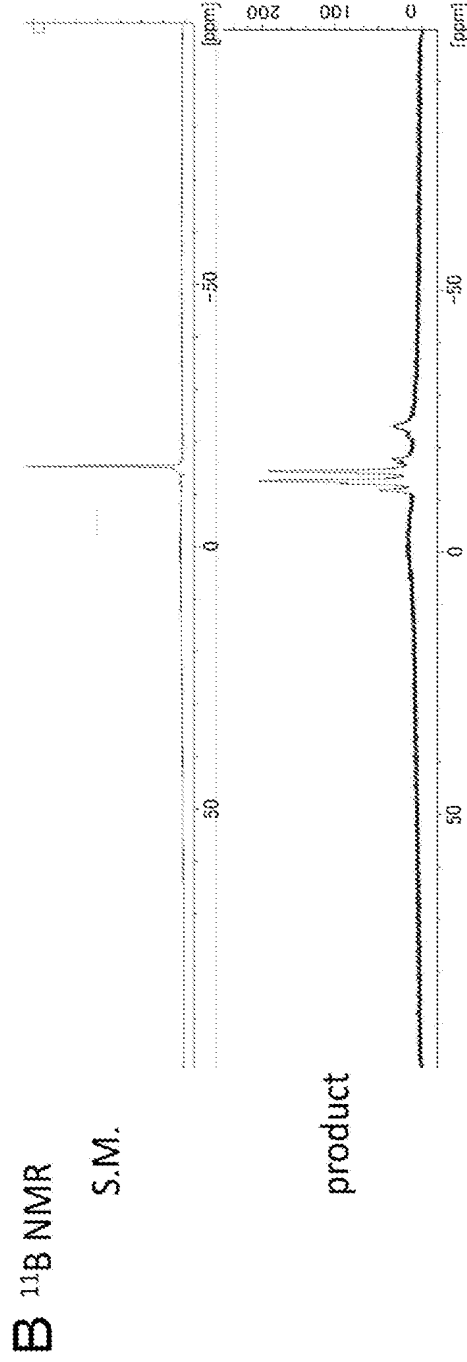
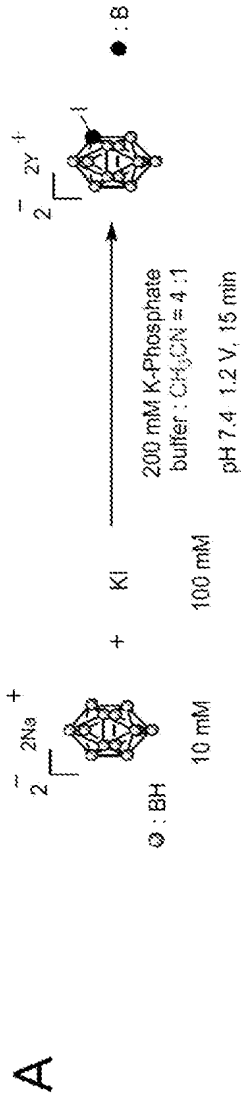
### 産業上の利用可能性

[0043] 本発明は、放射性ハロゲンで標識された抗体などのハロゲン化物の製造方法に関するものなので、このような物質の製造に関連する産業分野において利用可能である。

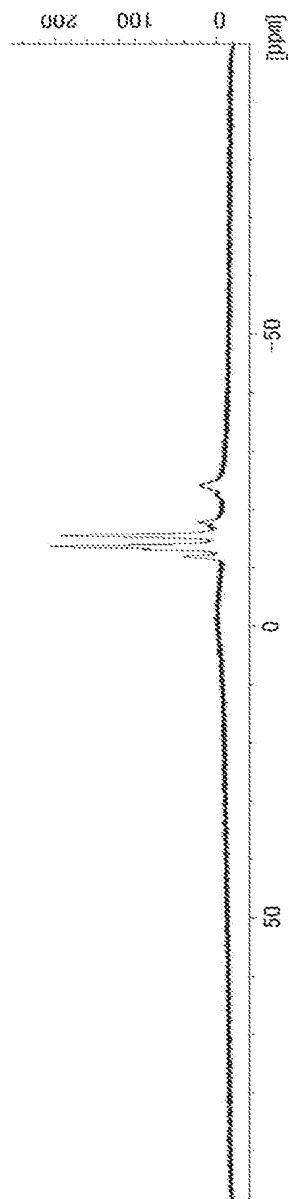
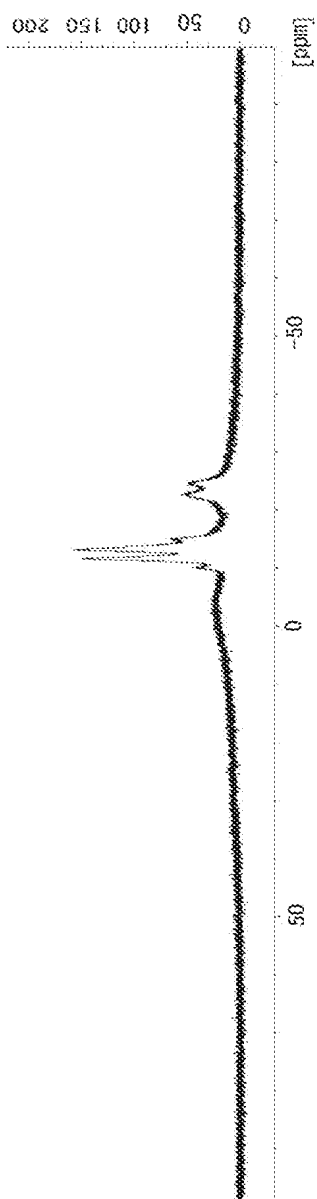
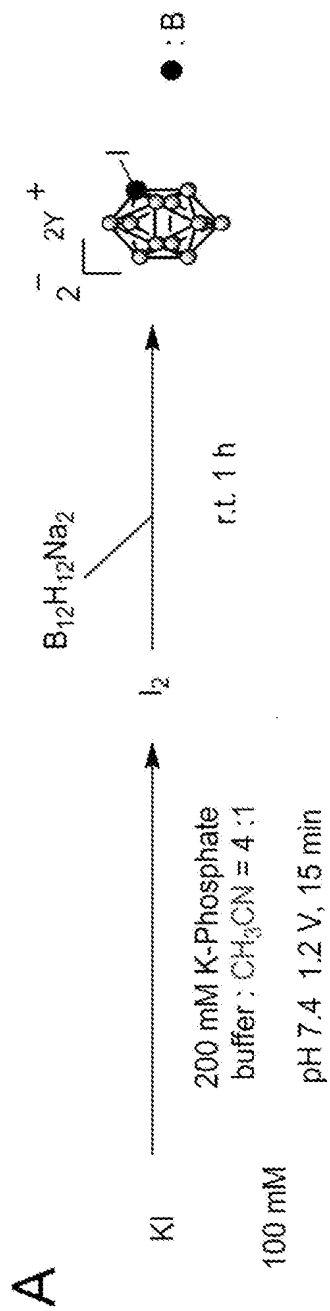
## 請求の範囲

- [請求項1] ハロゲン化される物質とハロゲンを含む溶液に電圧を印加する工程、又はハロゲンを含む溶液に電圧を印加した後、その溶液にハロゲン化される物質を添加する工程を含むことを特徴とするハロゲン化物の製造方法であって、ハロゲン化される物質が、タンパク質、ペプチド、ホウ素クラスター、又は芳香族環を含む低分子化合物であるハロゲン化物の製造方法。
- [請求項2] ハロゲン化される物質が、タンパク質であることを特徴とする請求項1に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [請求項3] タンパク質が、抗体又は抗体の断片であることを特徴とする請求項2に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [請求項4] ハロゲンが、放射性ハロゲンであることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか一項に記載のハロゲン化物の製造方法。
- [請求項5] 放射性ハロゲンが、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、又は $^{211}\text{At}$ であることを特徴とする請求項4に記載のハロゲン化物の製造方法。

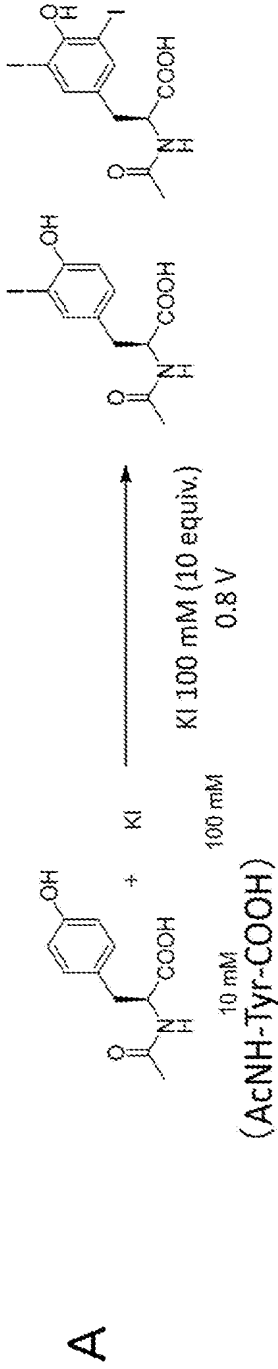
[圖1]



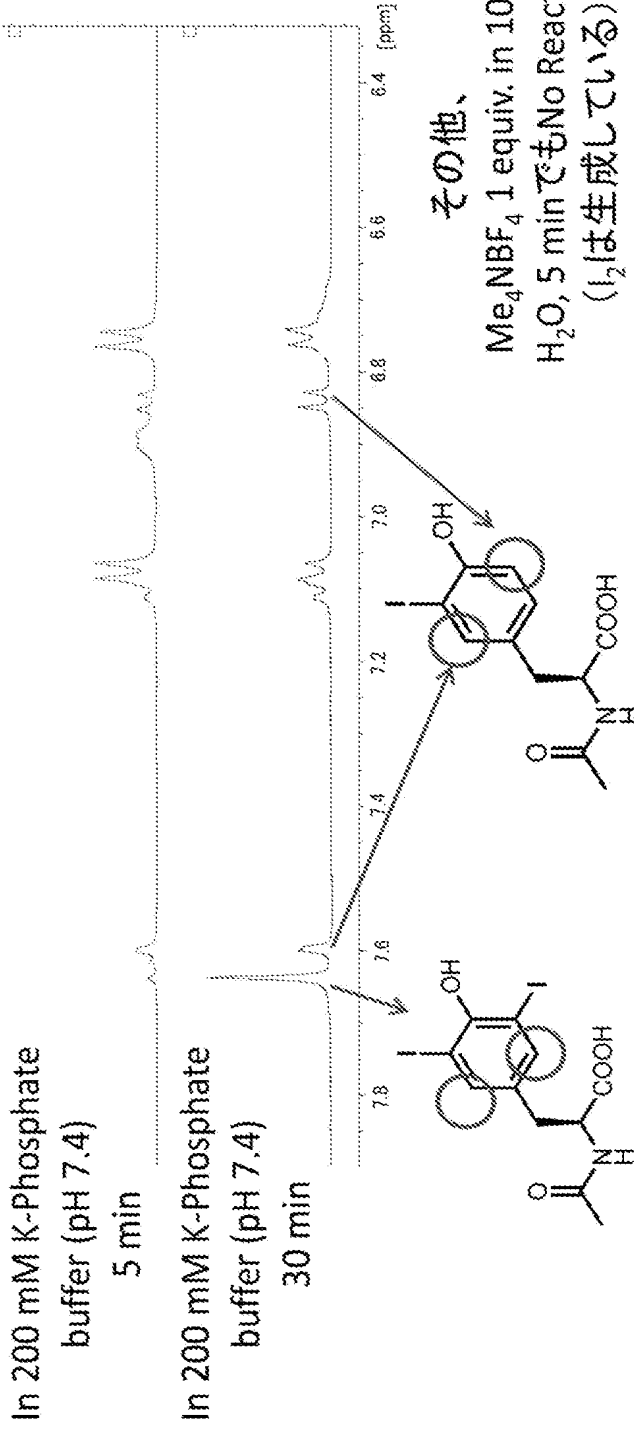
[図2]



[図3]



**B** conditions  
Crude NMR

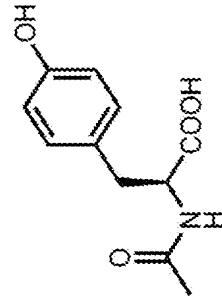
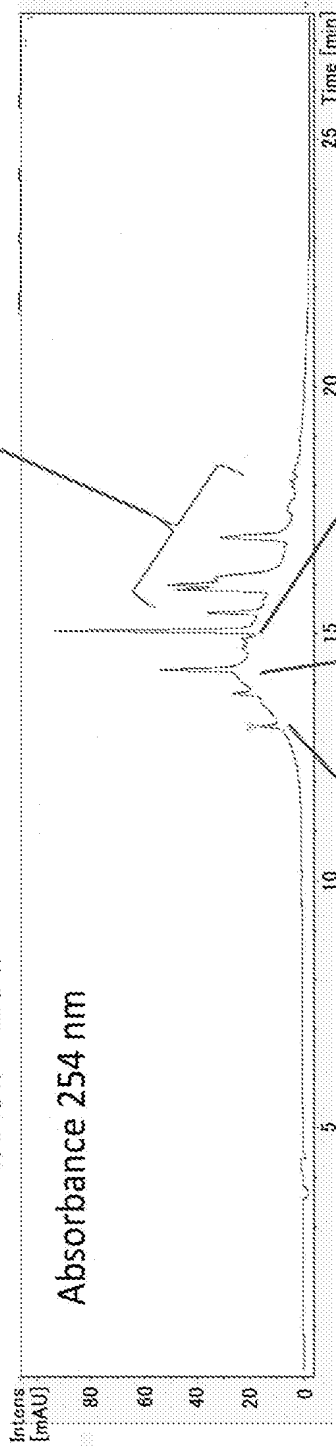


[図4]

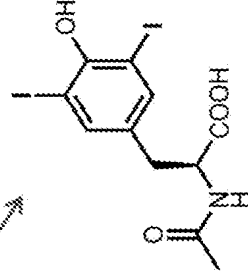
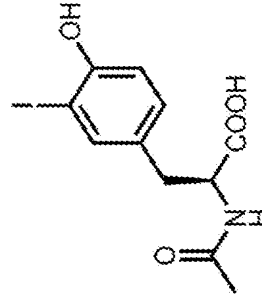
In 200 mM K-Phosphate  
buffer (pH 7.4)  
30 min

Tyrが重合もしくは酸化(+O<sub>n</sub>)されたもの

LC-MS (分液処理後)



(基質)





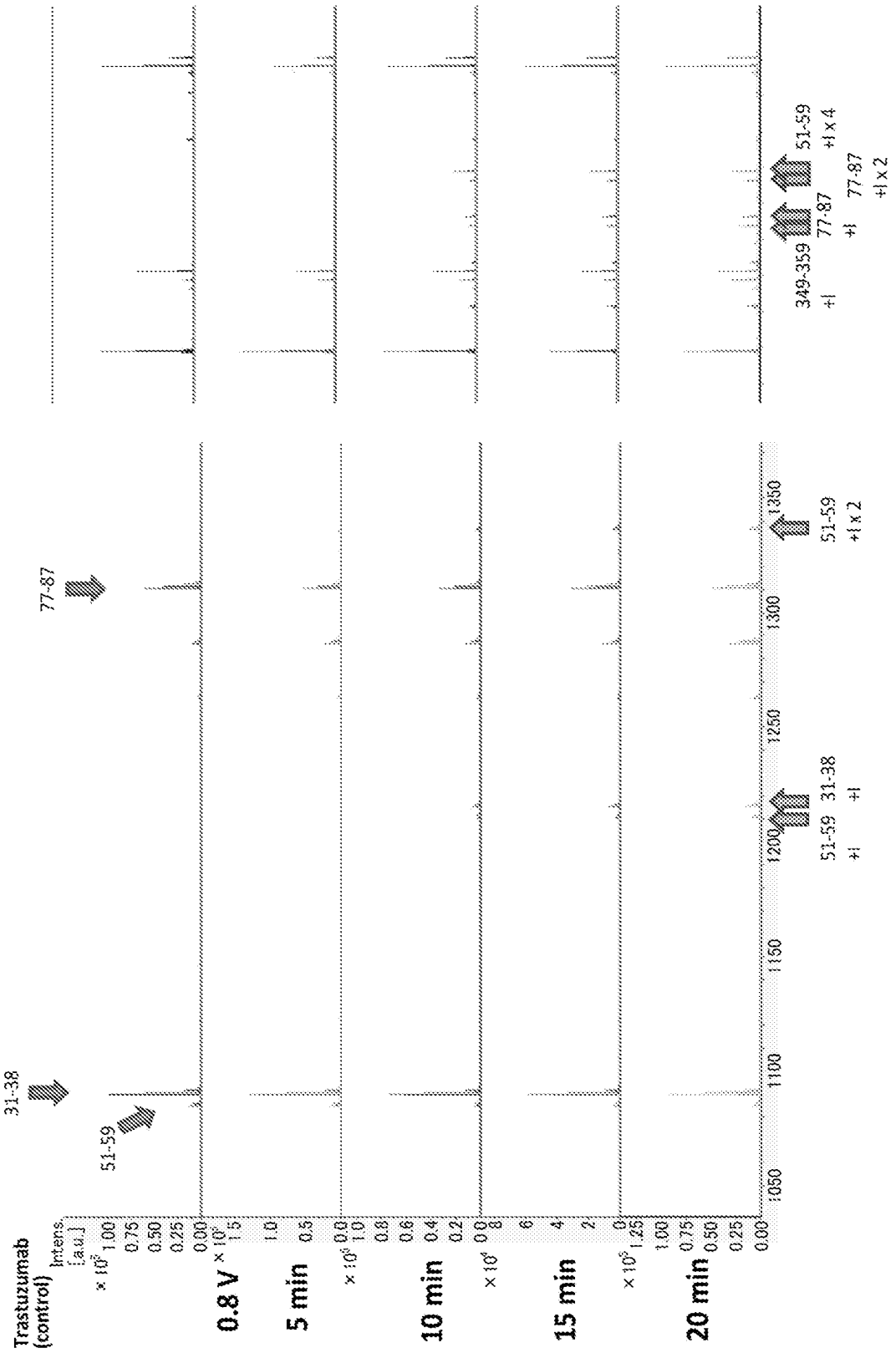


[ 6]

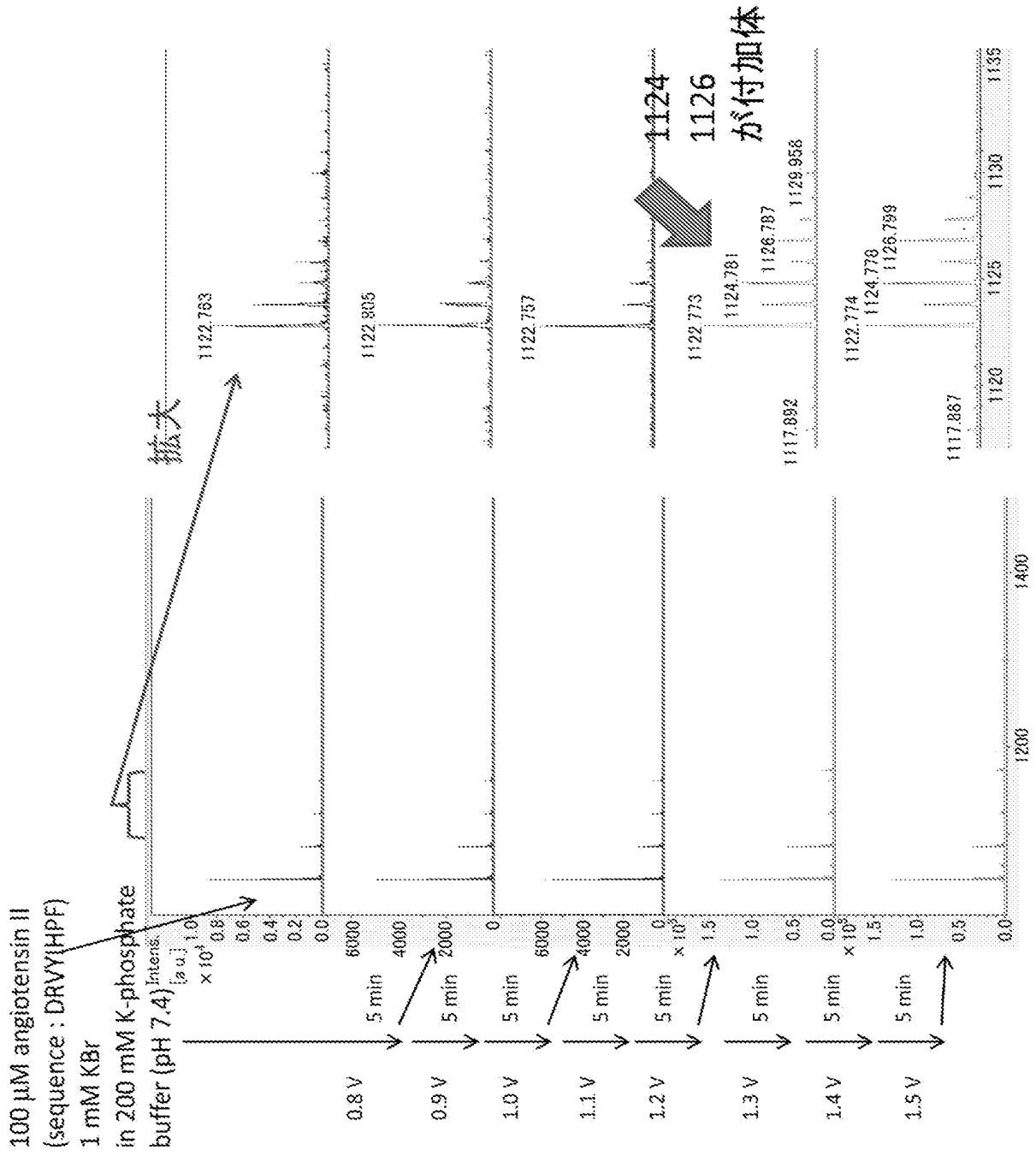
Trastuzumab (control) :  $K_D = 2.94$  nM  
 0.8 V, 5 min :  $K_D = 8.98$  nM  
 0.8 V, 10 min :  $K_D = 21.6$  nM  
 0.8 V, 20 min :  $K_D > 300$  nM

$K_D$   
 (SK-BR-3 cell based assay)

Trastuzumab 10  $\mu$ M  
 KI 1 mM  
 In 200 mM K-phosphate buffer (pH 7.4)



[図7]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/050086

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 C01B 35/06(2006.01)i; C25B 3/06(2006.01)i; C07K 1/02(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 51/10(2006.01) i  
 FI: C25B3/06; C07K1/02; C01B35/06; A61K51/04 200; A61K51/10 200;  
 A61K51/04 100; A61K51/10 100  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 C01B35/06; C25B3/06; C07K1/02; A61K51/04; A61K51/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-508206 A (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 14.09.1994 (1994-09-14) claims, page 5, upper right column, line 3 to page 11, the last line	1-5
Y	claims, page 5, upper right column, line 3 to page 11, the last line	1-5
Y	HITESH, K. Agarwal et al., "Boron cluster (Radio) halogenation in biomedical research", Boron science, 2011, pp. 107-144, in particular, pp. 107-108 pp. 107-108	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 March 2020 (06.03.2020)	Date of mailing of the international search report 31 March 2020 (31.03.2020)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/050086

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 6-508206 A	14 Sep. 1994	US 5230783 A claims, column 3, line 54 to column 16, line 44 EP 514187 A1 CA 2068804 A1 DE 69227065 C	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））                  C01B 35/06(2006.01)i; C25B 3/06(2006.01)i; C07K 1/02(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i;                  A61K 51/10(2006.01)i                  FI: C25B3/06; C07K1/02; C01B35/06; A61K51/04 200; A61K51/10 200; A61K51/04 100; A61K51/10 100</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p>										
<p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））                  C01B35/06; C25B3/06; C07K1/02; A61K51/04; A61K51/10</p>										
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年
日本国実用新案公報	1922 - 1996年									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年									
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）                  CAplus/REGISTRY (STN)</p>										
<p>C. 関連すると認められる文献</p>										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	JP 6-508206 A (ザ ダウ ケミカル カンパニー) 14.09.1994 (1994 - 09 - 14) 特許請求の範囲, 第5頁右上欄第3行-第11頁最終行	1-5								
Y	特許請求の範囲, 第5頁右上欄第3行-第11頁最終行	1-5								
Y	HITESH K. Agarwal et al., Boron cluster (Radio) halogenation in biomedical research, Boron science, 2011, pp. 107-144, 特にpp. 107-108 pp. 107-108	1-5								
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
* 引用文献のカテゴリー	<p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>									
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日									
06.03.2020	31.03.2020									
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  國方 康伸 4E 7877  電話番号 03-3581-1101 内線 3425									

国際調査報告  
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
PCT/JP2019/050086

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 6-508206 A	14.09.1994	US 5230783 A Claims, Column. 3 Line. 54-Column .16 Line. 44	
		EP 514187 A1	
		CA 2068804 A1	
		DE 69227065 C	
-----			