

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-531755

(P2008-531755A)

(43) 公表日 平成20年8月14日 (2008.8.14)

| (51) Int.Cl.                        | F I                | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|
| <b>C 0 8 B 37/08 (2006.01)</b>      | C 0 8 B 37/08 A    | 2 G 0 8 8   |
| <b>A 6 1 B 6/03 (2006.01)</b>       | A 6 1 B 6/03 3 7 5 | 4 C 0 7 6   |
| <b>A 6 1 B 5/055 (2006.01)</b>      | A 6 1 B 5/05 3 8 3 | 4 C 0 8 5   |
| <b>A 6 1 K 49/00 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 49/00 C    | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 K 51/00 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 49/02 A    | 4 C 0 9 0   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く |                    |             |

|               |                              |          |                        |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2007-550450 (P2007-550450) | (71) 出願人 | 591217403              |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年1月5日 (2006.1.5)         |          | ボード オブ リージェンツ, ザ ユニ    |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成19年8月30日 (2007.8.30)       |          | バーシティ オブ テキサス システム     |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2006/000269            |          | BOARD OF REGENTS, TH   |
| (87) 国際公開番号   | W02006/074272                |          | E UNIVERSITY OF TEX    |
| (87) 国際公開日    | 平成18年7月13日 (2006.7.13)       |          | AS SYSTEM              |
| (31) 優先権主張番号  | 60/641, 559                  |          | アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス |
| (32) 優先日      | 平成17年1月5日 (2005.1.5)         |          | オースティン ダブリュー. セブンス     |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | ストリート 2 0 1            |
|               |                              | (74) 代理人 | 100078282              |
|               |                              |          | 弁理士 山本 秀策              |
|               |                              | (74) 代理人 | 100062409              |
|               |                              |          | 弁理士 安村 高明              |
|               |                              | (74) 代理人 | 100113413              |
|               |                              |          | 弁理士 森下 夏樹              |
| 最終頁に続く        |                              |          |                        |

(54) 【発明の名称】 二重画像化および放射線化学療法のためのコンジュゲート：組成物、製造および適応

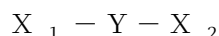
## (57) 【要約】

二重画像化のため、及び、二重化学療法及び放射線療法のための組成物及び方法を開示する。特に、本発明は以下の構造、即ち： $X_1 - Y - X_2$  [式中、Yは相互に共有結合した炭水化物残基2つ以上を含み、 $X_1$ 及び $X_2$ はYに共有結合した診断薬部分又は治療薬部分であり、ただし、Yがグルコサミン残基を含まない場合は、 $X_1$ 及び $X_2$ は診断薬部分である]を含む化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物の合成方法、二重画像化及び増殖亢進性疾患の治療のためのこのような化合物の用途、及び、放射標識された治療用又は診断用の化合物を製造するためのキットにも関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記構造：



〔式中、Yは相互に共有結合した炭水化物残基 2 つ以上を含み、 $X_1$  及び  $X_2$  は Y に共有結合した診断薬部分又は治療薬部分であり、ただし、Y が連続するグルコサミン残基 2 つ以上を含まない場合は、 $X_1$  及び  $X_2$  は診断薬部分である〕を含む化合物。

## 【請求項 2】

$X_1$  及び  $X_2$  の少なくとも 1 つが診断薬部分である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

Y がポリ（グルコサミン）を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

更にキレーター部分を含む、請求項 3 記載の化合物。

## 【請求項 5】

$X_1$  及び  $X_2$  が各々、共有結合により Y に連結している、請求項 3 記載の化合物。

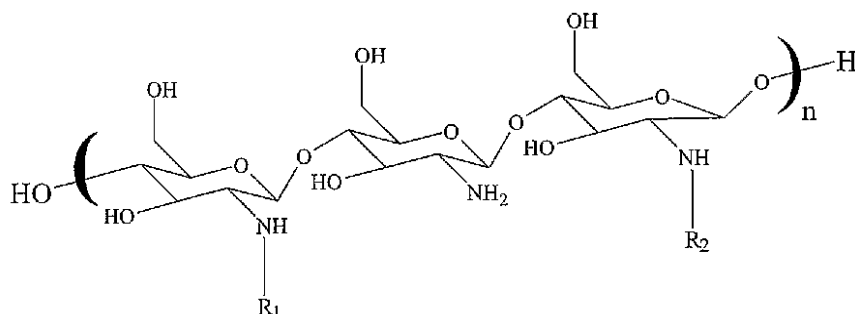
## 【請求項 6】

化合物がポリ（グルコサミン）骨格を含むように、化合物が Y の間の共有結合により連結された  $X_1 - Y - X_2$  単位 1 つより多くを含む、請求項 3 記載の化合物。

## 【請求項 7】

化合物が下記式（I）：

## 【化 1】



〔式中、 $R_1$  は治療薬部分又は診断薬部分であり、 $R_2$  はキレーター部分であり；そして  $n$  は 1 以上の整数である〕のもの、又は（I）の立体異性体、又は（I）の立体異性体の組合せ、又は（I）の製薬上許容しうる塩である、請求項 3 記載の化合物。

## 【請求項 8】

$n$  が 2 ～ 2000 である、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 9】

$n$  が 50 ～ 500 である、請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 10】

Y 及びキレーターが化合物の約 5 ～ 約 50 重量%を含む、請求項 4 記載の化合物。

## 【請求項 11】

診断薬部分及び／又は治療薬部分が化合物の約 10 ～ 約 50 重量%を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 12】

キレーター部分が、窒素原子、イオウ原子、酸素原子及びリン原子よりなる群から選択される原子 3 ～ 5 個の組合せを含む分子である、請求項 4 記載の化合物。

## 【請求項 13】

キレーター部分が  $N_4$  化合物、 $N_2 S_2$  化合物、DTPA、DMSA、EDTA、Cy-EDTA、EDTMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、BOPTA、DTPA-MA、DTPA-BA、DTPMP、DOTA、TRITA、TETA、DOTMA、DOTA-MA、HP-DO3A、pNB-DOTA、DOTP、DOTMP、DOT

10

20

30

40

50

EP、DOTPP、DOTBzP、DOTPME、HEDP、DTTP、N<sub>3</sub>Sトリアミドチオール、(MAG3)、DADS、MAMA、DADT、ジアミンテトラチオール、N<sub>2</sub>P<sub>2</sub>ジチオールビスホスフィン、6-ヒドラジノニコチン酸、プロピレンアミノキシム、テトラアミン、サイクラール及びサイクラムよりなる群から選択される、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

キレーター部分がエチレンジシステインである、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

キレーター部分に結合した原子価金属イオンを更に含む、請求項4記載の化合物。

【請求項16】

10

原子価金属イオンが、Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、Cu-67、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72、Re-186、Re-188、Ho-166、Y-90、Sm-153、Sr-89、Gd-157、Bi-212及びBi-213よりなる群から選択される、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

診断薬部分が画像化部分として更に定義される、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

画像化部分が造影剤である、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

20

造影剤がCT造影剤、MRI造影剤及び光学的造影剤及び超音波造影剤よりなる群から選択される、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

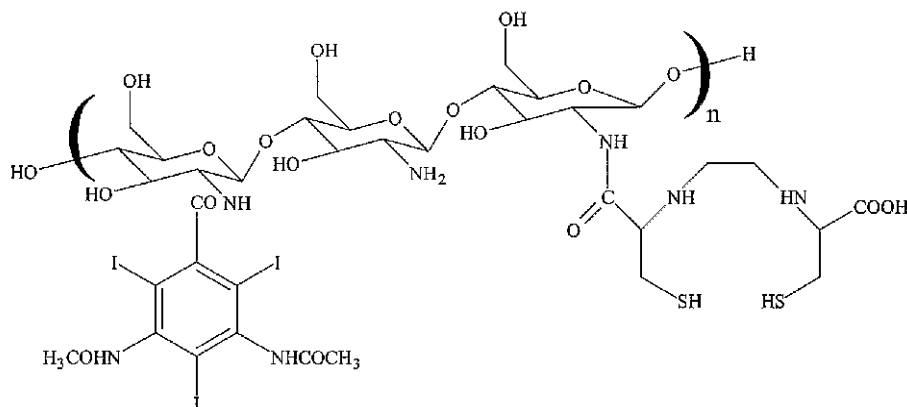
造影剤が、イオタラメート、イオヘキソール、ジアトリゾエート、イオパミドール、エチオドール及びイオパノエートよりなる群から選択されるCT造影剤である、請求項19記載の化合物。

【請求項21】

化合物が下記式(II)：

【化2】

30



〔式中、nは1以上の整数である〕のもの、又は(II)の立体異性体、又は(II)の立体異性体の組合せ、又は(II)の製薬上許容しうる塩である、請求項18記載の化合物。

40

【請求項22】

nが約2～約2000である、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

nが約50～約5000である、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

造影剤がMRI造影剤である、請求項19記載の化合物。

【請求項25】

MRI造影剤がガドリニウムキレート、マンガンキレート、クロムキレート及びイオン粒

50

子よりなる群から選択されるMRI造影剤である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

造影剤が光学的造影剤である、請求項19記載の化合物。

【請求項27】

光学的造影剤が、フルオレセイン、フルオレセイン誘導体、インドシアニングリーン、オレゴングリーン、オレゴングリーンの誘導体、ローダミンググリーン、ローダミンググリーンの誘導体、エオシン、エリスロシン、テキサスレッド、テキサスレッドの誘導体、マラカイトグリーン、ナノゴールドスルホスクシニイミジルエステル、カスケードブルー、クマリン誘導体、ナフタレン、ピリジルオキサゾール誘導体、カスケードイエロー染料及びダポキシル染料よりなる群から選択される、請求項26記載の化合物。

10

【請求項28】

造影剤が超音波造影剤である、請求項19記載の化合物。

【請求項29】

超音波造影剤がパーフルオリン又はパーフルオリンの類縁体よりなる群から選択される、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

$X_1$  及び  $X_2$  の少なくとも1つが治療薬部分である、請求項1記載の化合物。

【請求項31】

治療薬部分が抗癌剤部分である、請求項30記載の化合物。

【請求項32】

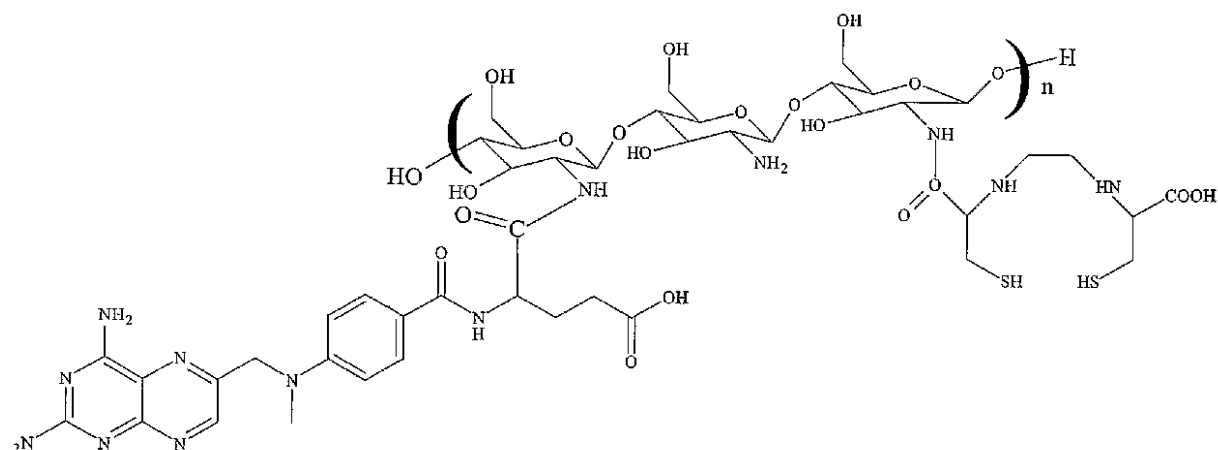
抗癌剤部分が、治療用放射性金属物質にキレートすることができるキレーター、メトトレキセート、エピポドフィロトキシン、ビンクリスチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ダウノマイシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、トポテカン、ブレオマイシン、ゲムシタビン、フルダラビン及び5-FUDRよりなる群から選択される、請求項31記載の化合物。

20

【請求項33】

化合物が下記式(III)：

【化3】



30

40

〔式中、 $n$ は1以上の整数である〕のもの、又は(III)の立体異性体、又は(III)の立体異性体の組合せ、又は(III)の製薬上許容しうる塩である、請求項31記載の化合物。

【請求項34】

$n$ が約2～約2000である、請求項33記載の化合物。

【請求項35】

$n$ が約50～約5000である、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

抗癌剤部分が、Re-188、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89、S

50

m-153よりなる群から選択される治療用放射性金属物質にキレートすることができるキレーターである、請求項31記載の化合物。

【請求項37】

キレーター部分が、砒素、コバルト、銅、セレン、タリウム及び白金よりなる群から選択される治療用金属にキレートすることができるキレーター部分として更に定義される、請求項4記載の化合物。

【請求項38】

化合物がPET又はSPECTを用いた画像化に適する画像化剤として更に定義される、請求項31記載の化合物。

【請求項39】

組織ターゲティング部分を更に含む、請求項3記載の化合物。

10

【請求項40】

組織ターゲティング部分がターゲティングリガンドである、請求項39記載の化合物。

【請求項41】

ターゲティングリガンドが、疾患細胞周期ターゲティング化合物、代謝拮抗剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、細胞周期特異的因子、腫瘍血管形成ターゲティングリガンド、腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド、疾患受容体ターゲティングリガンド、薬剤系リガンド、抗微生物剤、腫瘍低酸素ターゲティングリガンド、グルコース模倣因子、アミホスチン、アンジオテンシン、EGF受容体リガンド、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、モノクローナル抗体CD40、カペシタビン、COX-2阻害剤、デオキシシチジン、フラレン、ヘルセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン又はトリメチルリジンである、請求項40記載の化合物。

20

【請求項42】

組織ターゲティング部分が抗体である、請求項39記載の化合物。

【請求項43】

抗体がモノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31又はモノクローナル抗体CD40である、請求項42記載の化合物。

【請求項44】

下記工程：

30

- a) 請求項1記載の化合物を得ること；及び、
- b) 該化合物を放射性核種及び還元剤に添加混合することにより放射性核種標識誘導体を得ること、ここで、化合物は放射性核種とのキレートを形成することを含む治療又は診断薬の合成方法。

【請求項45】

Yがポリ（グルコサミン）、ポリ（グルコサミン）類縁体、キチン、キチン類縁体、キトサン、キトサン類縁体、ヘパリン又はヘパリン類縁体を含む、請求項44記載の方法。

【請求項46】

Yがポリ（グルコサミン）を含む、請求項45記載の方法。

40

【請求項47】

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つが診断薬部分である、請求項46記載の方法。

【請求項48】

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の両方が診断薬部分である、請求項46記載の方法。

【請求項49】

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つが治療薬部分である、請求項46記載の方法。

【請求項50】

化合物が組織ターゲティング部分を更に含む、請求項46記載の方法。

【請求項51】

組織ターゲティング部分がターゲティングリガンドである、請求項50記載の方法。

【請求項52】

50

ターゲティングリガンドが、疾患細胞周期ターゲティング化合物、代謝拮抗剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、細胞周期特異的因子、腫瘍血管形成ターゲティングリガンド、腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド、疾患受容体ターゲティングリガンド、薬剤系リガンド、抗微生物剤、腫瘍低酸素ターゲティングリガンド、グルコース模倣因子、アミホスチン、アンジオテンシン、EGF受容体リガンド、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、モノクローナル抗体CD40、カペシタビン、COX-2阻害剤、デオキシシチジン、フラレン、ヘルセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン又はトリメチルリジンである、請求項51記載の方法。

【請求項53】

組織ターゲティング部分が抗体である、請求項50記載の方法。

【請求項54】

抗体がモノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31又はモノクローナル抗体CD40である、請求項53記載の方法。

【請求項55】

治療薬部分が抗癌剤部分である、請求項49記載の方法。

【請求項56】

抗癌剤部分が、治療用放射性金属物質にキレートすることができるキレーター、メトトレキセート、エピドフィロトキシン、ビンクリスチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ダウノマイシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、トポテカン、ブレオマイシン、ゲムシタビン、フルダラビン及び5-FUDRを含む、請求項55記載の方法。

【請求項57】

放射性核種が、Re-188、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89及びSm-153よりなる群から選択されるベータ放射体又はベータ/ガンマ放射体である、請求項44記載の方法。

【請求項58】

放射性核種が、Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72及びGd-157よりなる群から選択される、請求項44記載の方法。

【請求項59】

還元剤が、ジチオナイトイオン、スズイオン又は鉄イオンである、請求項44記載の方法。

【請求項60】

下記工程：

a) 請求項1記載の化合物の診断上有効な量を含む組成物を対象に投与すること、ここでX<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つは診断薬部分であること；及び、  
b) 該化合物からの第1のシグナルを検出することによって、第1の画像化モダリティーを用いながら画像化を実施すること；及び、  
c) 該化合物からの第2のシグナルを検出することによって、第2の画像化モダリティーを用いながら画像化を実施すること  
を含む、対象を画像化する方法であって、ここで第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーを同時又は連続して実施する上記方法。

【請求項61】

Yがポリ（グルコサミン）、ポリ（グルコサミン）類縁体、キチン、キチン類縁体、キトサン、キトサン類縁体、ヘパリン又はヘパリン類縁体を含む、請求項60記載の方法。

【請求項62】

Yがポリ（グルコサミン）を含む、請求項61記載の方法。

【請求項63】

第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーが、各々、PET、CT、SPECT、MRI、光学的画像化及び超音波よりなる群から選択される、請求項60記載の

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 6 4】

下記工程：

a)  $X_1$  及び  $X_2$  の少なくとも 1 つが治療薬部分である請求項 1 記載の化合物の治療上有効な量を得ること；および、

b) 該化合物の治療上有効な量を含む組成物を対象に投与すること

を含む、増殖亢進性疾患を有する患者を治療する方法。

【請求項 6 5】

対象が癌を有するヒトである、請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

癌が、乳癌、肺癌、卵巣癌、脳の癌、肝癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、皮膚癌、頭部及び頸部の癌、骨の癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫又は白血病である、請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

第 2 の抗癌剤治療を更に含む、請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 8】

第 2 の抗癌剤治療が第 2 の因子を用いた化学療法による治療、放射線療法、手術、免疫療法又は遺伝子療法のさらなる形態を用いた治療よりなる群から選択される、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 6 9】

Y がポリ（グルコサミン）である、請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 7 0】

化合物が Y にコンジュゲートした組織ターゲティング部分を更に含む、請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

組織ターゲティング部分がターゲティングリガンドである、請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 2】

ターゲティングリガンドが、疾患細胞周期ターゲティング化合物、代謝拮抗剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、細胞周期特異的因子、腫瘍血管形成ターゲティングリガンド、腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド、疾患受容体ターゲティングリガンド、薬剤系リガンド、抗微生物剤、腫瘍低酸素ターゲティングリガンド、グルコース模倣因子、アミホスチン、アンジオテンシン、EGF 受容体リガンド、モノクローナル抗体 C 2 2 5、モノクローナル抗体 C D 3 1、モノクローナル抗体 C D 4 0、カベシタビン、COX-2 阻害剤、デオキシシチジン、フラーレン、ヘルセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン又はトリメチルリジンである、請求項 7 1 記載の方法。

【請求項 7 3】

組織ターゲティング部分が抗体である、請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 4】

抗体がモノクローナル抗体 C 2 2 5、モノクローナル抗体 C D 3 1 又はモノクローナル抗体 C D 4 0 である、請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

下記成分：

a) 請求項 1 記載の化合物の所定量を含有する密封された容器；及び、

b) 還元剤の十分な量；

を含む診断用又は治療用の化合物を調製するためのキット。

【請求項 7 6】

放射性核種を更に含む、請求項 7 5 記載のキット。

【請求項 7 7】

放射性核種が Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、Cu-67、In-

10

20

30

40

50

1 1 1、T l - 2 0 1、G a - 6 7、G a - 6 8、A s - 7 2、R e - 1 8 8、H o - 1 6 6、Y - 9 0、S m - 1 5 3、S r - 8 9、G d - 1 5 7、B i - 2 1 2 及び B i - 2 1 3 よりなる群から選択される、請求項 7 6 記載のキット。

【請求項 7 8】

Y がポリ（グルコサミン）、ポリ（グルコサミン）類縁体、キチン、キチン類縁体、キトサン、キトサン類縁体、ヘパリン又はヘパリン類縁体を含む、請求項 7 5 記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（発明の背景）

本特許出願は、2 0 0 5 年 1 月 5 日に出願された米国仮特許第 6 0 / 6 4 1 , 5 5 9 号に関し、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

（技術分野）

本発明は一般的に放射線画像化、放射線療法、標識、化学療法及び化学合成の分野に関する。より詳しくは、本発明は単一又は多重モダリティ画像化、放射線化学療法および増殖亢進性疾患の治療に適する特定の新規な化合物に関する。化合物は一般的な構造  $X_1 - Y - X_2$  を有し、ここで、Y は相互に共有結合して炭水化物骨格を形成する炭水化物残基 2 つ以上を含み、 $X_1$  及び  $X_2$  は Y に共有結合した診断薬部分又は治療薬部分であり、ただし、Y がグルコサミン残基を含まない場合は、 $X_1$  及び  $X_2$  は診断薬部分である。本発明はまた、これらの化合物の合成方法及びこれらの化合物を製造するためのキットにも関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

（関連技術の説明）

バイオメディカル画像化は対象における疾患の診断を支援するのみならず、身体の正常な構造及び機能をより深く理解するためにも、医師及び研究者等により広範に使用されている種々のモダリティを包含する。

【0 0 0 4】

広範に使用されているこのような画像化モダリティの 1 つはコンピューター断層撮影（C T）である。1 9 7 0 年代に開発された C T は医学的画像化技術における大きな進歩を示した第 1 の画像化モダリティであった。種々の角度から場合によっては 1 0 0 0 点を超える一連のエックス線を撮り、そしてそれらをコンピューターと組み合わせることにより、C T は身体の如何なる部分の三次元画像も構築することを可能とする。これにより医師は何れかの角度から、そして何れかの深度において、二次元のスライスを表示するようにコンピューターに指示を出す。

【0 0 0 5】

C T においては、放射線不透明な造影剤の静脈内注射は、初期 C T スキャンが診断的でなかった時点において、疑われる軟組織塊を発見する場合に役立つことができる。同様に、造影剤は軟組織又は骨の患部の血管状態を評価する場合にも役立つ。例えば、造影剤の使用は腫瘍及び隣接する血管構造の関係の明確化を可能にする場合がある。

【0 0 0 6】

1 9 8 0 年代初頭において、C T は、高い強度の磁気及び無線周波数のシグナルを用いて画像を形成する臨床診断及び研究の操作法である磁気共鳴画像化（M R I）と連結された。生物学的組織中の最も豊富な分子種は水である。画像化実験において最終的にシグナルを生じさせるものは水のプロトンの核の量子力学的「スピン」である。M R I においては、画像化すべき試料を強力な静的磁場（1 ~ 1 2 テスラ）内に置き、無線周波数（R F）照射パルスによりスピンを励起させることにより試料中に実質的な磁化をもたらす。次に種々の磁場勾配及び他の R F パルスがスピんに作用して空間的情報を記録シグナルにコード化する。これらのシグナルを収集して分析することにより、三次元の画像を計算する

10

20

30

40

50

ことができ、これは通常はC T画像のように二次元のスライスで表示される。

#### 【0007】

MR画像化に使用される造影剤は他の画像化手法に使用されるものとは異なる。その目的は同一のシグナル特性を用いて組織成分間の識別に役立つこと、及び、緩和時間を短縮することである（これによりT 1加重スピンエコーMR画像に対して高強度シグナル及びT 2加重画像に対して低強度シグナルが生じる）。MRI造影剤の例はガドリニウムキレート、マンガンキレート、クロムキレート及び鉄粒子を包含する。C T及びMRIは患部の解剖学的位置を与える場合に有用であるが、これらの画像化モダリティーのための造影剤は細胞の標的情報を与えるわけではない。

#### 【0008】

細胞の生存性等の細胞レベルにおける情報に関する情報を与える画像化モダリティーは陽電子放出断層撮影（PET）及び単光子放出コンピューター断層撮影（SPECT）を包含する。PETにおいては、陽電子を放出する僅かに放射性の物質を患者に接種させるか注射し、物質が身体を通過して移動する間にこれをモニタリングすることができる。1つの一般的な用途においては、例えば陽電子放射体を結合させたグルコースを患者に与え、それらが種々の役割を果たしている間にその脳をモニタリングする。脳は機能を果たす際にはグルコースを使用するため、PET画像はどこで脳の活動が高度であることを示す。PETに緊密に関係しているものは、単光子放出コンピューター断層撮影、即ちSPECTで有る。二者の主な相違点は陽電子放射物質の代わりに、SPECTは高エネルギー光子を放出する放射性トレーサーを使用することである。SPECTは冠動脈疾患の診断において価値あるものであり、既に2.5百万程度のSPECTによる心臓の検討が毎年合衆国においてなされている。

#### 【0009】

光学的画像化は医学の特定の領域において広範に受け入れられている別の画像化モダリティーである。例として蛍光血管造影法及びインドシアニンググリーン血管造影法が挙げられる。

#### 【0010】

広範に受け入れられている別のバイオメディカル画像化モダリティーは超音波である。超音波画像化は軟組織構造のリアルタイム横断面の、そして更には三次元の画像及び身体の血流情報を得るために非侵襲的に使用されている。高周波数の音波及びコンピューターにより血管、組織及び臓器の画像を形成する。

#### 【0011】

血流の超音波画像化は血管のサイズ及び深度等の多くの要因により制約を受ける場合がある。比較的最近開発された超音波造影剤として過フッ素化造影剤があり、これはグレイスケール画像及びドプラーシグナルを増強しやすくすることにより上記制約を克服するように設計されている（Deng and Lizz i, 2002; Ophir and Parker, 1989; Goldbergら、1994; Goldberg, 1997; Forsberg, 1997）。

#### 【0012】

1つより多い画像化モダリティーの組合せは解剖学的情報および細胞の情報の同時獲得を可能にすることができ、これにより目的の患部の向上した解像度が得られる。従って、二重薬剤は腫瘍の画像化に特に価値あるものである。更に又、これらの薬剤は経費を低減し、そして患者の不都合を減少させる能力も有する。患者は2回注射を受ける必要性を回避できる。二重画像化剤を用いた単回の試験は2回の別個の試験よりも安価であるため、患者にとって経費節約になり得る。更に又、二重画像化剤を用いた2試験は2つの異なる画像化剤を用いた2つの別個の画像化試験よりも少ない時間を要することが期待されるため、患者は時間の節約もできる。

#### 【0013】

従って、1つより多い画像化モダリティーの実施に適用できる「二重」画像化剤が必要とされる。二重画像化において使用するための薬剤の説明は何れも極めて限定されている

。例えば、特定の光学活性磁気共鳴画像化剤を記載している米国特許 6, 521, 209 (特許文献 1)、放射標識 L T B 4 結合剤及び放射標識灌流画像化剤を含む特定の組成物に関する米国特許 6, 770, 259 (特許文献 2)、並びに、蛍光染料及び M R I 造影剤を包含する薬剤を記載している W O 2 0 0 4 / 0 2 6 3 4 4 (特許文献 3) を参照されたい。即ち、1 つより多い画像化モダリティーを用いた同時画像化において使用できる新規な画像化剤が必要とされている。

#### 【0014】

更に又、癌の疫学的重要性に鑑みれば、進歩した治療法が必要とされている。化学療法及び放射線療法は癌の治療に一般的に適用されている治療モダリティーである。二重化学療法及び放射線療法(放射線化学療法)を可能にする対象に投与できる化合物は、単回投与後の腫瘍の二重ターゲティングの点において治療上の利点をもたらし、更に又、2 つの別個の治療モダリティーの適用を含む標準的治療と比較した場合に患者にとってより簡便であるという他の潜在的な利益も有している。

【特許文献 1】米国特許第 6, 521, 209 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6, 770, 259 号明細書

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 6 3 4 4 号パンフレット

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

#### 【0015】

本発明者等は新規な診断及び治療用の薬剤として適用できる特定の新規な化学コンジュゲートを合成した。一般的に、このような化合物は相互に共有結合した炭水化物残基 2 つ以上よりなる骨格構造を含み、これに、診断薬部分及び／又は治療薬部分が結合している。本発明者等はこれらの化合物の一部が、1 つより多い画像化モダリティーを用いた画像化試験を実施する場合に適用できることを発見した。例えば二重薬剤は標準的 C T (又は M R I) 画像化剤の動的画像化能力を P E T (又は S P E C T) 画像化剤と組み合わせることができる。糖類の骨格は非毒性であり、内皮細胞に結合する。即ち、新規な化合物は腫瘍ターゲティング能力を有する。これらの新規な薬剤は腫瘍等の局所的患部の画像化において特に有利である。C T 又は M R I 単独と比較して向上した分解能となる。更に又、画像化に関し、これらの薬剤は細胞機能、例えば細胞の生存性の査定も可能にする。即ち、例えば本明細書に記載する二重薬剤は P E T / C T、S P E C T / C T、P E T / M R I 及び光学的画像化 / M R I を包含する画像化モダリティーの広範な種々の組合せにおいて適用できる。

#### 【0016】

本発明者等はまた、癌等の増殖亢進性の疾患の治療において使用するべき薬剤として適用できる特定の新規な化合物を発見した。特に、炭水化物骨格を含む上記の化合物は化学療法剤又は放射線療法に用いる薬剤、例えばベータ放射体又はベータ / ガンマ放射体の組合せである治療薬部分 1 つ以上と組み合わせることができる。これらの新規な化合物はまた、二重の化学療法及び画像化を実施する場合に適用することもできる。即ち、本明細書に記載した新規な薬剤は癌治療並びに複合された治療及び画像化の新しい形態を可能にする。

#### 【0017】

本発明の新しい化合物は一般的に構造  $X_1 - Y - X_2$  [式中、Y は相互に共有結合した炭水化物残基 2 つ以上を含み、 $X_1$  及び  $X_2$  は Y に共有結合した診断薬部分又は治療薬部分であり、ただし、Y が隣接するグルコサミン残基 2 つ以上を含まない場合は、 $X_1$  及び  $X_2$  は診断薬部分である] を含む。即ち、上記した通り、本明細書に記載した化合物は、診断薬部分又は治療薬部分である部分 2 つ以上が結合した炭水化物残基 2 つ以上を包含する炭水化物骨格を含む。一部の実施形態においては、 $X_1$  及び  $X_2$  はともに治療薬部分であるか、ともに診断薬部分である。他の実施形態においては、 $X_1$  は治療薬部分であり、そして  $X_2$  は診断薬部分である。本明細書に記載した化合物は少なくとも 2 つの治療薬及び／又は診断薬部分、ないしは、1 0 0 0 0 以上の治療薬又は診断薬部分を含んでよい。

## 【0018】

$X_1$  及び  $X_2$  は共有結合によるかイオン結合により Y に結合してよい。特定の実施形態においては、 $X_1$  及び  $X_2$  は Y に共有結合している。結合は、後に詳述するが、Y の何れかの部分に結合してよい。例えば、結合は炭水化物残基の 1 つのヒドロキシル又はアミノ基に対してであってよい。Y への  $X_1$  及び  $X_2$  のコンジュゲート形成の方法は当該分野で知られている何れかの方法による。このような方法の例は明細書中で後に記載する。

## 【0019】

Y を含む炭水化物残基は当業者の知る炭水化物の何れかの型のものであることができる。例として、限定しないが、グルコサミン、エリスリトール、エリスロース、グリセロール、リボース、デオキシリボース、アラビノース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコース、マンノース、N-アセチルノイラミン酸、N-アセチルグルコサミン及び N-アセチルガラクトサミンが挙げられる。特定の実施形態においては、Y は 2 つ以上の連側したグルコサミン残基（以降、「ポリ（グルコサミン）」と称する）を含む。化合物は何れかの数の炭水化物残基、例えば 2 ～ 2000 又はそれより多い残基を含むことができる。更に特定の実施形態においては、化合物は 50 ～ 500 の炭水化物残基を含む。何れかの数の追加的な残基又は部分を本明細書に記載する化学コンジュゲートに含ませても含ませなくても良い。即ち、例えば、Y がポリ（グルコサミン）であるコンジュゲートはグルコサミン残基ではない別の残基の何れかの数量を含んでよい。炭水化物残基及び追加的な化学成分は本明細書において後に詳述する。

## 【0020】

本明細書に記載した化合物は、Y の間の共有結合により連結された 1 つより多い  $X_1$  - Y -  $X_2$  を含んでよく、これにより化合物は多糖類骨格を含むことになり、ここで骨格は反復する Y 単位を含む。骨格は直鎖又は分枝鎖、線状又は非線状であってよい。反復単位の数約 2 ～ 約 2000 の範囲、又はこれより多い単位であってよい。他の例においては、反復単位は約 50 ～ 約 500 の範囲である。

## 【0021】

本明細書に記載した化合物の一部は更に Y に結合したキレーター部分を含む。結合は共有結合又はイオン結合であってよい。キレーター部分は窒素原子、イオウ原子、酸素原子及びリン原子よりなる群から選択される原子 3 ～ 5 個の組合せを含む分子である。このようなキレーターの例として、 $N_4$  化合物、 $N_2S_2$  化合物、DTPA、DMSA、EDTA、Cy-EDTA、EDTMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、BOPTA、DTPA-MA、DTPA-BA、DTPMP、DOTA、TRITA、TETA、DOTMA、DOTA-MA、HP-DO3A、pNB-DOTA、DOTP、DOTMP、DOTEP、DOTPP、DOTBzP、DOTPME、HEDP、DTTP、 $N_3$  ストリアミドチオール、(MAG3)、DADS、MAMA、DADT、ジアミンテトラチオール、 $N_2P_2$  ジチオールビスホスフィン、6-ヒドラジノニコチン酸、プロピレンアミンオキシム、テトラアミン、サイクラール及びサイクラムが挙げられる。特定の実施形態においては、キレーター部分はエチレンジシステインである。

## 【0022】

キレーターは化合物の約 5 ～ 約 50 重量%を含んでよい。診断薬部分及び／又は治療薬部分は化合物の約 10 ～ 約 50 重量%を含んでよい。

## 【0023】

本発明の化合物の一部の実施形態においては、化合物は下記式 (I) :

## 【0024】

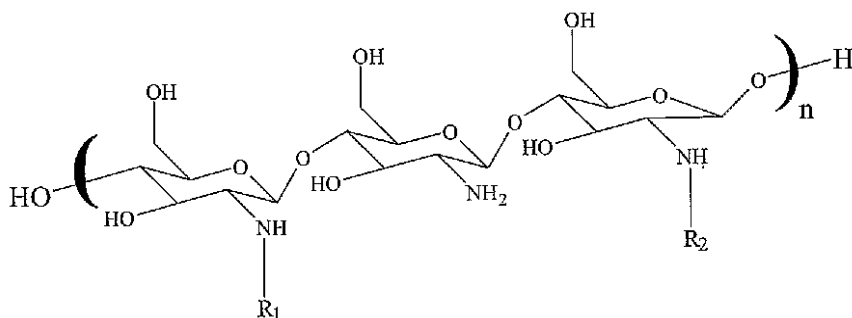
10

20

30

40

## 【化 4】



10

〔式中、 $R_1$  は治療薬部分又は診断薬部分であり、 $R_2$  はキレーター部分であり；そして  $n$  は 1 以上の整数である〕のもの、又は (I) の立体異性体、又は (I) の立体異性体の組合せ、又は (I) の製薬上許容しうる塩である。

## 【0025】

キレーター部分を含む本発明の化合物の実施形態において、原子価金属イオンをキレーター部分に結合させてよい。いずれの原子価金属イオンも本発明の化合物のキレート形成のために意図される。例えば、原子価金属イオンは  $Tc-99m$ 、 $Cu-60$ 、 $Cu-61$ 、 $Cu-62$ 、 $Cu-67$ 、 $In-111$ 、 $Tl-201$ 、 $Ga-67$ 、 $Ga-68$ 、 $As-72$ 、 $Re-186$ 、 $Re-188$ 、 $Ho-166$ 、 $Y-90$ 、 $Sm-153$ 、 $Sr-89$ 、 $Gd-157$ 、 $Bi-212$  又は  $Bi-213$  であってよい。特定の実施形態においては、金属イオンは  $Re-188$ 、 $Tc-99m$  又は  $Ga-68$  の何れかである。

20

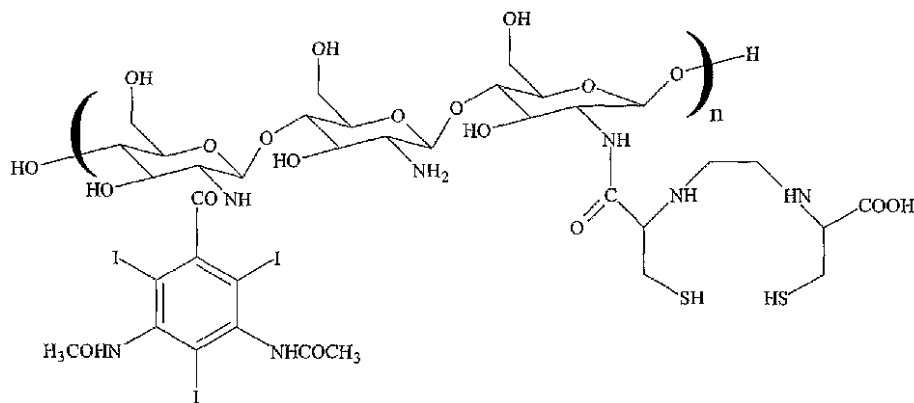
## 【0026】

本発明の診断薬部分は、対象において疾患を診断するために使用される試験の実施において適用できる何れかの薬剤を包含する。本発明の化合物の特定の実施形態においては、診断薬部分は画像化試験において使用されることが知られているか推測される画像化部分である。画像化部分は細胞または組織、例えば対象における腫瘍組織の画像化において適用できる薬剤を包含する。当業者の知る何れかのモダリティによる画像化が画像化部分のこの定義の下に意図される。特定の実施形態においては、例えば、画像化部分は造影剤、例えば CT 造影剤、MRI 造影剤及び光学的造影剤及び超音波造影剤である。何れかの CT 造影剤が本発明の化合物中に含有されることを意図している。例えば CT 造影剤はイオタラメート、イオヘキソール、ジアトリゾエート、イオパミドール、エチオドール及びイオパノエートであってよい。特定の実施形態においては、CT 造影剤はジアトリゾエートある。一部の実施形態においては、化合物は下記式 (II)：

30

## 【0027】

## 【化 5】



40

〔式中、 $n$  は 1 以上の整数である〕のもの、又は (II) の立体異性体、又は (II) の立体異性体の組合せ、又は (II) の製薬上許容しうる塩である。同様に、何れかの MRI 造影剤が本発明の化合物中に含有されることを意図している。例えば、MRI 造影剤はガドリニウムキレート、マンガンキレート、クロムキレート及びイオン粒子であってよい

50

。一部の実施形態においては、ガドリニウムキレートはGd-DOTAである。一部の実施形態においては、マンガンキレートはMn-DPDPである。一部の実施形態においては、クロムキレートはCr-DEHIDAである。

#### 【0028】

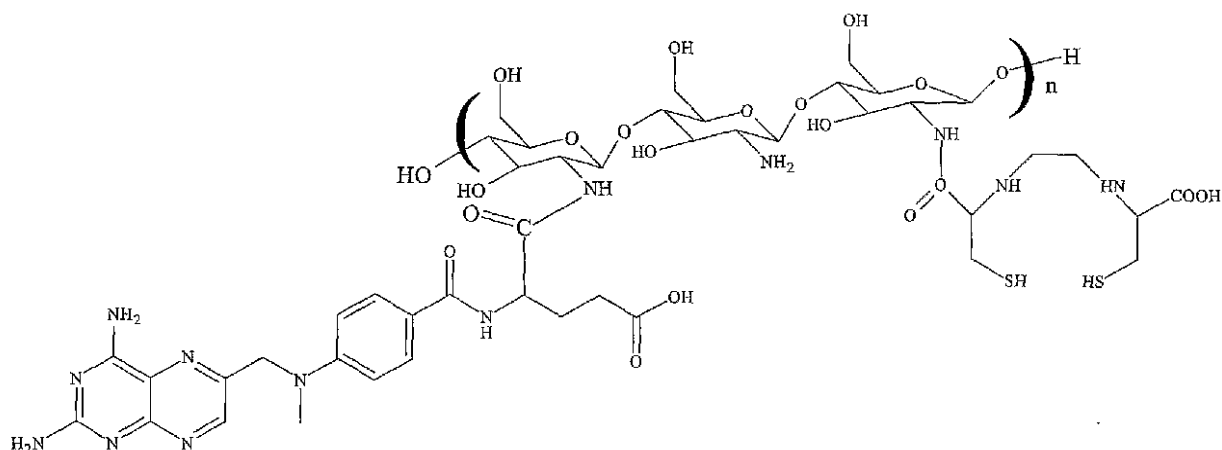
光学的造影剤もまた本発明の化合物中の診断薬として使用できる。例えば、光学的造影剤は、フルオレセイン、フルオレセイン誘導体、インドシアニングリーン、オレゴングリーン、オレゴングリーンの誘導体、ローダミンググリーン、ローダミンググリーンの誘導体、エオシン、エリスロシン、テキサスレッド、テキサスレッドの誘導体、マラカイトグリーン、ナノゴールドスルホスクシニイミジルエステル、カスケードブルー、クマリン誘導体、ナフタレン、ピリジルオキサゾール誘導体、カスケードイエロー染料又はダボキシル染料であってよい。当業者の知る何れかの超音波造影剤を本発明の化合物中に含有させることを意図している。例えば、超音波造影剤は過フッ化剤、例えばパーフルオリン又はパーフルオリンの類縁体であってよい。超音波造影剤として使用される何れかの過フッ化剤を本発明の化合物中に含有させることを意図している。

#### 【0029】

治療薬部分に関しては、対象における疾患の治療又は予防に適用できる何れかの治療薬が本発明の化合物の治療薬部分としての使用の為に意図される。例えば、治療薬部分は、抗癌剤、例えば治療用放射性金属物質にキレートすることができるキレーター、メトトレキセート、エピボドフィロトキシン、ビンクリスチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ダウノマイシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、トポテカン、ブレオマイシン、ゲムシタビン、フルダラビン又は5-FUDRであってよい。特定の実施形態においては、抗癌剤はメトトレキセートである。一部の実施形態においては、化合物は、下記式（I I I）：

#### 【0030】

##### 【化6】



〔式中、nは1以上の整数である〕のもの、又は（I I I）の立体異性体、又は（I I I）の立体異性体の組合せ、又は、（I I I）の製薬上許容しうる塩である。

#### 【0031】

抗癌剤部分はキレーター部分、例えば、Re-188、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89、Sm-153よりなる群から選択される治療用放射性金属物質にキレートすることができるキレーターであってよい。キレーターは、砒素、コバルト、銅、セレン、タリウム及び白金よりなる群から選択される治療用金属にキレートすることができてよい。

#### 【0032】

本明細書に記載した本発明の化合物の何れも更に、投与の後に特定の細胞又は組織の型に化合物をターゲティングすることができる組織ターゲティング部分を含んでよい。組織との接触を行える何れかの薬剤、例えばリガンド-受容体結合が組織ターゲティング部分

として意図される。一部の実施形態においては、組織ターゲティング部分はターゲティンググリガンドである。例えば、ターゲティンググリガンドは、疾患細胞周期ターゲティング化合物、代謝拮抗剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、細胞周期特異的因子、腫瘍血管形成ターゲティンググリガンド、腫瘍アポトーシスターゲティンググリガンド、疾患受容体ターゲティンググリガンド、薬剤系リガンド、抗微生物剤、腫瘍低酸素ターゲティンググリガンド、グルコース模倣因子、アミホスチン、アンジオテンシン、EGF受容体リガンド、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、モノクローナル抗体CD40、カペシタビン、COX-2阻害剤、デオキシシチジン、フラーレン、ヘルセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン又はトリメチルリジンとしてのものであってよい。他の実施形態においては、組織ターゲティング部分は抗体、例えば、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31又はモノクローナル抗体CD40である。これらの部分の例は本明細書において後に詳述する。

10

#### 【0033】

本発明の他の実施形態は一般的に、a) 上記した化合物を得ること；及び、b) 該化合物を放射性核種及び還元剤に添加混合することにより放射性核種標識誘導体を得ること、ここで、化合物が放射性核種とのキレートを形成することを含む治療又は診断用の薬剤の合成方法に関する。当業者の知る何れかの還元剤をこれらの方法に適用できる。例えば、還元剤はジチオナイトイオン、スズイオン又は鉄イオンであることができる。更に又、当業者の知る何れかの放射性核種をこれらの合成方法において利用できる。放射性核種の例として、Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72及びGd-157が挙げられる。

20

#### 【0034】

本発明の更なる方法は、(a) 治療薬部分又は組織ターゲティング部分を含む上記化合物の何れかによる化合物を得ること；及び、(b) 該化合物を放射性核種及び還元剤に添加混合することにより放射性核種標識誘導体を得ることを包含する二重化学療法及び放射線療法のための放射標識治療薬の合成方法であって、化合物が放射性核種とのキレートを形成する方法に関する。例えばジチオナイトイオン、スズイオン又は鉄イオンを包含する当業者の知る何れかの放射性核種をこれらの方法に適用できる。更に又、上記した通り、これらの方法には、例えばRe-188、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89及びSm-153を包含する群から選択されるベータ放射体又はベータ/ガンマ放射体である放射性核種を包含する何れかの放射性核種を包含させることができる。

30

#### 【0035】

本発明の更なる実施形態は一般的に、a) 画像化部分を含む上記請求項の何れかに記載の化合物の診断上有効な量を含む組成物を対象に投与すること；及び、b) 該化合物からの第1のシグナルを検出することによって、第1の画像化モダリティーを用いながら画像化を実施すること；及び、c) 該化合物からの第2のシグナルを検出することによって、第2の画像化モダリティーを用いながら画像化を実施すること、を包含する第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーを用いた対象の画像化方法であって、第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーを同時又は連続して実施する方法に関する。当業者の知る何れかの画像化モダリティーが本発明において適用されるべき画像化モダリティーとして意図される。例えば、画像化モダリティーは、PET、CT、SPECT、MRI、光学的画像化及び超音波を包含できる。画像化モダリティーの何れかの組合せが本発明の方法に包含されることを意図している。例えば、第1及び第2の画像化モダリティーは、PET及びCT、SPECT及びCT、PET及びMRI、SPECT及びCT、PET及びMRI、SPECT及びMRI、光学的画像化及びMRI、又は、PET及び超音波、又はSPECT及び超音波であることができる。

40

#### 【0036】

本発明の他の実施形態は一般的に、(a) 治療薬部分又は組織ターゲティング部分を含む上記した化合物の1つの治療上有効な量を得ること；及び、(b) 該化合物の治療上有

50

効な量を含む組成物を対象に投与することを含む、増殖亢進性疾患を有する患者を治療する方法に関する。小型哺乳類及びヒトを包含する何れかの型の対象がこれらの方法に包含されることを意図している。特定の実施形態においては、対象は癌を有するヒトである。癌は何れかの型の癌、例えば、乳癌、肺癌、卵巣癌、脳の癌、肝癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、皮膚癌、頭部及び頸部の癌、骨の癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫又は白血病であることができる。更に又、これらの方法は更に第2の抗癌治療、例えば手術、第2の薬剤を用いた化学療法、免疫療法、放射線療法の別の形態による治療、又は遺伝子療法を包含してよい。

#### 【0037】

本発明の更なる実施形態は、(a) 上記した化合物の何れかによる化合物の所定量を包含する密封された容器；及び、(b) 還元剤の十分な量、を含む診断用又は治療用化合物を製造するためのキットに関する。特定の実施形態においては、キットは更に放射性核種を包含する。画像化に適することが当該分野でわかっている何れかの放射性核種を本発明のキットに包含させることができる。例えば、放射性核種はTc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、Cu-67、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72、Re-188、Ho-166、Y-90、Sm-153、Sr-89、Gd-157、Bi-212又はBi-213であることができる。キットは本明細書に記載したもの以外の追加的成分を包含してよい。キットは二重画像化に適する化合物を製造するためのキット、化学療法のための化合物を製造するために適するキット、並びに／又は、二重化学療法及び放射線療法に適する化合物を製造するために適するキットであってよい。

#### 【0038】

本明細書においては、単数は複数も意味してよい。本明細書請求項においては、「含む」という単語に関連して使用する場合は、単数は複数も意味してよい。本明細書においては、「別の」とは少なくとも第2の、又は、それ以上のものを意味する。

#### 【0039】

本発明のその他の目的、特徴及び利点は以下の詳細な説明から明らかにされる。しかしながら、詳細な説明及び特定の実施例は本発明の好ましい実施形態を示しているが、詳細な説明に鑑みれば本発明の精神及び範囲内において種々の変形及び変更が当業者には明らかとなるため、説明目的のみに提示したものであることが理解されよう。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0040】

本発明は、キレーター部分である第1の部分及び治療薬部分又は診断薬部分である第2の部分にコンジュゲートしたポリ（グルコサミン）等のオリゴ糖を含む新規な化合物を提供する。これらの化合物は、例えばPET/CT、SPECT/CT、PET/MRI、SPECT/MRI及び光学/MRIを包含する二重画像化を実施するために使用でき、或は、二重化学療法及び放射線療法のための薬剤として適用できる。治療薬部分は何れかの治療薬、例えば抗癌剤であることができる。更に又、治療薬を含むこれらの新規薬剤の特定のものを使用する、癌等の増殖亢進性疾患を有する対象を治療する方法も開示する。

#### 【0041】

本発明はまた、2つの部分にコンジュゲートしたオリゴ糖を含む新規化合物を提供し、この場合、その部分は診断薬部分である。これらの化合物はまた、本明細書に記載しており、二重画像化を実施するために使用することもできる。二重画像化のための放射標識画像化剤、及び、二重化学療法及び放射線療法のための放射標識治療薬の合成方法並びにこれらの薬剤を製造するためのキットも開示する。

#### 【0042】

##### A. 炭水化物、糖類及び多糖類

本発明は診断薬部分及び／又は治療薬部分が結合した相互に共有結合した炭水化物残基2つ以上よりなる骨格を包含する化合物に関する。本明細書においては、「糖類」及び「多糖類」という用語はD、L又はDL配置の2つ以上の連続した炭水化物部分を含む何れ

かの化合物に関し、炭水化物残基は相互に共有結合している。残基は直鎖又は分枝鎖の配置に連結されることができる。本発明の特定の好ましい実施形態においては、多糖類はポリ（グルコサミン）を含む。本明細書に定義するとおり、ポリ（グルコサミン）は共有結合によりともに連結されているグルコサミン残基の何れかの数を含む分子に関する。グルコサミン残基はD、L又はDL配置であることができる。例えばポリ（グルコサミン）は本明細書に記載するとおり共有結合したグルコサミン残基2個を包含してよい。他の実施形態においては、ポリ（グルコサミン）は約3～10000又はそれ以上のグルコサミン残基、又は、本明細書において特に記載しないグルコサミン残基の何れかの数を含む。

#### 【0043】

本発明により意図される炭水化物残基の別の例として、限定しないが、エリスリトール、エリスロース、グリセロール、リボース、デオキシリボース、アラビノース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコース、マンノース、N-アセチルノイラミン酸、N-アセチルグルコサミン及びN-アセチルガラクトサミンが挙げられる。炭水化物残基と治療薬又は診断薬部分との間の連結はアルファ又はベータである。

#### 【0044】

本発明の炭水化物は任意の置換基を含んでよい。何れかの置換基が本発明の化合物及び方法により意図される。例示される置換として、水素、ヒドロキシル、カルボキシル、アジド、シアノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルケニル、置換アルケニル、アミン、アミド、カルボキシル、ハロゲン及びチオールが挙げられる。炭水化物の炭水化物残基と何れかの任意の置換基との間の連結はアルファ又はベータである。置換基はD、L又はDL配置であることができる。

#### 【0045】

本発明の化合物の一部の実施形態は、何れかの数量の「単量体単位」を含む。本発明の関連において、「単量体単位」とは、別の分子に化学的に結合する能力を有する小型分子として定義される。一部の実施形態においては、本発明の化合物は単一の単量体単位を含む。他の実施形態においては、本発明の化合物は相互に化学結合した単量体単位1つより多くを含んでよい。一部の実施形態においては、化合物は共有結合により連結された単量体単位1つより多くを含む。単量体単位はキレーター及び薬剤部分にコンジュゲートした骨格を形成する共有結合した炭水化物部分2つ以上を含む。本発明の一部の実施形態においては、炭水化物骨格は上記したとおりポリ（グルコサミン）である。別の実施形態においては、炭水化物骨格はキチン、キトサン、ヘパリン、コンドロイチン、ヒアルロネート又はこれらの物質の1つの類縁体である。

#### 【0046】

単量体単位は相互に共有結合してよい。相互に共有結合した単量体単位は同じであるか、又は、特定の点、例えば置換基の型、置換基の位置、結合の配置、キレーター部分の数、診断薬部分の数又は単量体単位に結合している治療薬部分の数において異なっている。本発明の特定の化合物は1単量体単位～10000単量体単位又はそれ以上の数の単量体単位、又は、本明細書に特に記載しない単量体単位の何れかの数を含んでよい。化合物は何れかの分子量を有することができる、本発明の特定の実施形態においては、化合物は約3000ダルトン～約50000ダルトンの分子量を有する。特定の実施形態においては、化合物は約10000ダルトンの分子量を有する。

#### 【0047】

炭水化物及びキレーター部分は化合物の何れかのパーセント重量を有する。特定の実施形態においては、炭水化物及びキレーター部分は化合物の約5～約50重量%を含む。一部の実施形態においては、炭水化物及びキレーター部分は化合物の約10%を含む。

#### 【0048】

##### B. キレーター部分

本明細書に記載した新規化合物の一部はキレーター部分1つ以上を含む。キレーター部分は炭水化物のアミン部分において、又は、炭水化物の何れかの他の残基において置換されていてよい。炭水化物にコンジュゲートしているキレーター部分は1つであるか、何れ

かのこれより多い数量のキレーター分子が炭水化物にコンジュゲートしていて良い。

#### 【0049】

「部分」という用語は本明細書においては本発明の化合物の一部を指す。「キレーター部分」とは当業者の知る何れかのキレート剤であることができる。「キレーター」とは特定のイオンに結合する何れかの物質である。特定の実施形態においては、例えばキレーター部分はECである。ECは既に記載されている方法に従って2工程の合成において製造できる（各々が参照により本明細書に組み込まれるRatner and Clarke, 1937; Blondeauら、1967を参照されたい）。前駆体、L-チアゾリジン-4-カルボン酸はECを製造する前に合成できる。ECの構造は<sup>1</sup>H-NMR及び高速原子衝突質量スペクトル分析（FAB-MS）により確認できる。

10

#### 【0050】

キレーター分子の他の例として、限定しないが、DTPA（ジエチレントリアミン5酢酸）；ジメルカプトコハク酸（DMSA）；エチレンジアミン4酢酸（EDTA）；1, 2-シクロヘキサジアミン-N, N, N', N'-4酢酸（Cy-EDTA）；エチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸（EDTMP）；N-[2-[ビス（カルボキシメチル）アミノ]シクロヘキシル]-N'-(カルボキシメチル)-N, N-エチレンジグリシン（Cy-DTPA）；N, N-ビス[2-[ビス（カルボキシメチル）アミノ]シクロヘキシルグリシン（Cy<sub>2</sub>-DTPA）；2, 5, 8-トリス（カルボキシメチル）-1, 2-フェニル-1, 1-オキサ-2, 5, 8-トリアザドデカン-1, 9-ジカルボン酸（BOPTA）；ジエチレントリアミン5酢酸モノアミド（DTPA-MA）；ジエチレントリアミン5酢酸ビアミド（DTPA-BA）；ジエチレントリアミン-N, N, N', N'', N''-ペンタメチレンホスホン酸（DTPMP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-4酢酸（DOTA）；テトラアザシクロトリデカン-N, N', N'', N'''-4酢酸（TRITA）；テトラアザシクロテトラデカン-N, N', N'', N'''-4酢酸（TETA）；テトラアザシクロドデカン-α, α', α'', α'''-テトラメチル-N, N', N'', N'''-4酢酸（DOTMA）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-4酢酸モノアミド（DOTA-MA）；10-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-3酢酸（HO-DO3A）；1-((p-ニトロフェニル)カルボキシメチル)-4, 7, 10-トリス（カルボキシメチル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン（pNB-DOTA）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テカメチレンホスホン酸（DOTP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラメチレンテトラメチルホスフィン酸（DOTMP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラメチレンテトラエチルホスフィン酸（DOTEP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラメチレンテトラフェニルホスフィン酸（DOTPP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラメチレンテトラベンジルホスフィン酸（DOTBzP）；テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラメチレンホスホン酸-P, P', P'', P'''-テトラエチルエステル（DOTPME）；ヒドロキシエチリデンジホスホネート（HEDP）；ジエチレントリアミンテトラメチレンホスホン酸（DTTP）；N<sub>3</sub>S<sub>3</sub>トリアミドチオール（MAG3）；N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>ジアミドジチオール（DADS）；N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>モノアミドモノアミンジチオール（MAMA）；N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>ジアミンジチオール（DADT）；N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>ジアミンジチオール酸（エチレンジシステイン、EC）、N<sub>2</sub>S<sub>4</sub>ジアミンテトラチオール；N<sub>2</sub>P<sub>2</sub>ジチオールビスホスフィン；6-ヒドラジノニコチン酸；プロピレンアミノオキシム；テトラアミン；サイクラール及びサイクラムが挙げられる。本発明の関連においてキレーター部分として適用できる多くの物質は当業者の知る通りである。

20

30

40

#### 【0051】

本発明のキレーター部分は、窒素原子、イオウ原子、酸素原子及びリン原子よりなる群から選択される原子の何れかの数量の組合せを含んでよい。特定の実施形態においては、キレーター部分はこのような原子3～5個の組合せを包含する。一部の実施形態において

50

は、キレーター部分は、窒素原子、イオウ原子、酸素原子、及び／又は、リン原子等の他の原子への配位を介して原子価金属イオンの何れかの数量にキレートすることができる。特定の実施形態においては、キレーターは原子価金属イオン3～5個にキレートすることができる。何れかの原子価金属イオンが本発明のキレーターへのキレート形成に関して意図される。これらの原子価金属イオンの例として、限定しないが、Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、In-111、Tl-201、Ga-67及びGa-68が挙げられる。

#### 【0052】

本発明の特定の実施形態においては、本発明の二重放射線化学療法及び放射線療法用の化合物はキレーター部分を包含し、その場合、キレーターは化学療法剤を用いてベータ放射体又は二重ベータ／ガンマ放射体にキレートすることができる。ベータ放射体の例として、Re-188、Re-186、Sr-89、Ho-166、Y-90、Sn-153、As-72が挙げられる。後に詳述する化学療法剤の例として、代謝拮抗剤、アポトーシス剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、受容体応答性又は細胞周期特異性の薬剤が挙げられる。本明細書の別の部分において詳述する放射線療法の送達に適用できる追加的なこのようなベータ放射体は当業者の知る通りである。

#### 【0053】

ECコンジュゲート及びN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>コンジュゲートの合成に関する情報は、各々が本明細書の本セクション及び本明細書の全ての他のセクションに関して参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許6,692,724、米国特許出願番号09/599,152、米国特許出願番号10/627,763、米国特許出願番号10/672,142、米国特許出願番号10/703,405及び米国特許出願番号10/732,919に記載されている。

#### 【0054】

##### C. 治療薬部分

本発明の特定の実施形態は、キレーター部分である第1の部分及び治療薬又は診断薬部分である第2の部分にコンジュゲートしたポリ（グルコサミン）を含む化合物に関する。治療薬部分に関しては、当業者の知る何れかの治療薬が「治療薬部分」として意図される。「治療薬」は、本明細書においては、疾患又は障害の治療、又は、疾患又は障害の予防、又は、正常な生理学的過程の改変又は破壊の治療又は予防を目的として、対象に投与されるか、又は、細胞又は組織に接触されることができる何れかの化合物又は物質又は薬剤を包含する。例えば、治療薬部分は抗癌剤部分、例えば化学療法剤であってよい。

#### 【0055】

抗癌剤部分の例は、当業者の知る何れかの化学療法剤を包含する。そのような化学療法剤の例として、限定しないが、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソ尿素、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリコマイシン、マイトマイシン、エトポシド（VP16）、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、ゲムシタビン、ナベルビン、ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、トランス白金、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン及びメトトレキセート、又はこれらの何れかの類縁体若しくは誘導体の変異体を包含する。特定の実施形態においては、抗癌剤部分はメトトレキセートであり、キレート形成部分はECである。

#### 【0056】

抗癌剤の追加的な例として、表1に列挙する癌化学療法のために選択される薬剤が挙げられる。

#### 【0057】

##### 表1

癌化学療法のために選択される薬剤

以下の表は合衆国及びカナダにおける癌の治療の為に使用されている薬剤及びそれらの

10

20

30

40

50

主要な副作用を列挙したものである。選択される薬剤の列挙はMedical Letterのコンサルタントの意見に基づく。一部の薬剤は米国食品医薬品局により認可されていない適応症に関して列挙している。抗癌剤及びその副作用を記載する。本発明の目的のためには、これらのリストは網羅的ではなく例示の意味で示す。

【0058】

選択される薬剤

【0059】

【表1】

| 癌                 | 選択される薬剤                                                                                                                                                                                                                                            | 一部の代替                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副腎皮質 **           | ミトタン<br>シスプラチン                                                                                                                                                                                                                                     | ドキソルビシン、ストレプトゾシン、エトポシド                                                                                         |
| 膀胱 *              | 局所：BCG注入<br>全身：メトトレキセート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+クラブラチン (MVAC)<br>クラブラチン+メトトレキセート+ビンブラスチン (CMV)                                                                                                                                                             | マイトマイシン、ドキソルビシン又はチオテパの注入<br>パクリタキセル、組合せにおけるカルボプラチンとクラブラチンの置換                                                   |
| 脳<br>未分化星状細胞腫 *   | プロカルバジン+ラムアチン+ビンクリスチン                                                                                                                                                                                                                              | カルムスチン、クラブラチン                                                                                                  |
| 退形成方乏突起膠腫 *       | プロカルバジン+ラムアチン+ビンクリスチン                                                                                                                                                                                                                              | カルムスチン、クラブラチン                                                                                                  |
| 神経膠芽細胞腫 **<br>髄芽腫 | カルムスチン又はラムスチン<br>ビンクリスチン+カルムスチン±メキオレタミン±メトトレキセート<br>メキオレタミン+ビンクリスチン+プロカルバジン+プレドニソン (MOPP)<br>ビンクリスチン+シスプラチン±シクロホスファミド                                                                                                                              | プロカルバジン、クラブラチン、エトポシド                                                                                           |
| 原発中枢神経系リンパ腫       | メトトレキセート (高用量静脈内及び/又は髄腔内) ±シタラビン (静脈内及び/又は髄腔内)<br>シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニソン (CHOP)                                                                                                                                                          |                                                                                                                |
| 乳房                | アジュバント <sup>1</sup> ：シクロホスファミド+メトトレキセート+フルオロウラシル (CMF)；シクロホスファミド+ドキソルビシン±フルオロウラシル (AC又はCAF)；タモキシフェン<br><br>転移：シクロホスファミド+メトトレキセート+フルオロウラシル (CMF) 又はシクロホスファミド+ドキソルビシン±フルオロウラシル (AC又はCAF) は受容体陰性及び/又はホルモン難治性用；タモキシフェンは受容体陽性及び/又はホルモン感受性用 <sup>2</sup> | エトポシド、パクリタキセル、チオテパ+ドキソルビシン+ビンブラスチン；マイトマイシン+ビンブラスチン；マイトマイシン+メトトレキセート+ミトキサントロン；連続注入によるフルオロウラシル；骨髄移植 <sup>3</sup> |

【0060】

【表 2】

| 癌                                      | 選択される薬剤                                                                                                                                                               | 一部の代替                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 頸部 **                                  | クラブラチン<br>イフォスファミド+means<br>プレオマイシン+イフォスファミド+<br>means+クラブラチン                                                                                                         | クロランブシル、ビンクリスチン、<br>フルオロウラシル、ドキソルビ<br>シン、メトトレキセート、アルト<br>レタミン                                                                     |
| 絨毛癌                                    | メトトレキセート±ロイコボリン<br>ダクチノマイシン                                                                                                                                           | メトトレキセート+ダクチノマイ<br>シン+シクロホスファミド (MA<br>C)<br>エトボシド+メトトレキセート+<br>ダクチノマイシン+シクロホスフ<br>アミド+ビンクリスチン                                    |
| 結腸直腸 *                                 | アジュバント結腸 <sup>4</sup> ：フルオロウラシル<br>+レバミソール；フルオロウラシル+<br>ロイコボリン<br>転移：フルオロウラシル+ロイコボリン                                                                                  | 肝転移：髄腔内フロキシウリジン<br>マイトマイシン                                                                                                        |
| 胚性横紋筋肉腫 <sup>5</sup>                   | ビンクリスチン+ダクチノマイシン±シ<br>クロホスファミド<br>ビンクリスチン+イフォスファミド+m<br>eans+エトボシド                                                                                                    | 同様+ドキソルビシン                                                                                                                        |
| 子宮内膜 **                                | メガストロール又は他のプロゲスチン<br>ドキソルビシン+クラブラチン±シク<br>ロホスファミド                                                                                                                     | フルオロウラシル、タモキシ<br>フェン、アルトレタミン                                                                                                      |
| 食道 *                                   | クラブラチン+フルオロウラシル                                                                                                                                                       | ドキソルビシン、メトトレキセ<br>ート、マイトマイシン                                                                                                      |
| ユーイング肉腫 <sup>5</sup>                   | シクロホスファミド (又はイフォスファミ<br>ド+means) +ドキソルビシン+ビン<br>クリスチン (CAV) ±ダクチノマイシン                                                                                                 | CAV+エトボシド                                                                                                                         |
| 胃 **                                   | フルオロウラシル±ロイコボリン                                                                                                                                                       | クラブラチン、ドキソルビシン、<br>エトボシド、メトトレキセート+<br>ロイコボリン、マイトマイシン                                                                              |
| 頭部及び頸部の扁平上皮細胞 <sup>4,6</sup>           | クラブラチン+フルオロウラシル<br>メトトレキセート                                                                                                                                           | プロマイシン、カルボプラチン、<br>パクリタキセル                                                                                                        |
| 島細胞 **                                 | ストレプトゾシン+ドキソルビシン                                                                                                                                                      | ストレプトゾシン+フルオロウラ<br>シル；クロロゾトシン <sup>†</sup> ；オクト<br>レチド                                                                            |
| カボシ肉腫* (AIDS 関連)                       | エトボシド又はインターフェロンアルファ<br>又はビンブラスチン<br>ドキソルビシン+プレオマイシン+ビンク<br>リスチン又はビンブラスチン (ABV)                                                                                        | ビンクリスチン、ドキソルビシ<br>ン、プレオマイシン                                                                                                       |
| 白血病<br>急性リンパ性白血病<br>(ALL) <sup>7</sup> | 誘導：ビンクリスチン+プレドニソン+ア<br>スパラギナーゼ±ダウノルビシン<br>CNS 予防：髄腔内メトトレキセート±全<br>身高用量メトトレキセートとロイコボリン<br>±髄腔内シタラビン±髄腔内ヒドロコルチ<br>ゾン<br>維持：メトトレキセート+メルカプトプ<br>リン<br>骨髄移植 <sup>3,8</sup> | 誘導：同様±高用量メトトレキセ<br>ート±シタラビン；<br>アスパラギナーゼの代替として p<br>e g アスパラギナーゼ、テニボシ<br>ド又はエトボシド、高用量シタラ<br>ビン<br><br>維持：同様+周期的ビンクリス<br>チン+プレドニソン |

10

20

30

【0061】

【表 3】

| 癌                                      | 選択される薬剤                                                                                                                                        | 一部の代替                                                                                                           |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性骨髄性白血病<br>(AML) <sup>9</sup>         | 誘導：シタラビン+ダウノルビシン又はイ<br>ダルビシン<br>誘導後：高用量シタラビン±他の薬剤、例<br>えばエトポシド<br>骨髄移植 <sup>3</sup>                                                            | シタラビン+ミトキシントロン<br>高用量シタラビン                                                                                      |
| 慢性リンパ性白血病<br>(CLL)                     | クロランブシル±プレドニソン<br>フルダラビン                                                                                                                       | クラドリビン、シクロホスファミ<br>ド、ペントスタチン、ビンクリス<br>チン<br>ドキソルビシン                                                             |
| 慢性骨髄性白血病<br>(CML) <sup>10</sup><br>慢性期 | 骨髄移植 <sup>3</sup><br>インターフェロンアルファ<br>ヒドロキシ尿素                                                                                                   | ブスルファン                                                                                                          |
| 加速 <sup>11</sup>                       | 骨髄移植 <sup>3</sup>                                                                                                                              | ヒドロキシ尿素、ブスルファン                                                                                                  |
| 爆発的危機 <sup>11</sup>                    | リンパ様：ビンクリスチン+プレドニソン<br>+レーセバジネス+髄腔内メトトレキセ<br>ート（±メトトレキセート+8-メルカプ<br>トプリンによる維持）                                                                 | トレチノリン <sup>†</sup><br>アムセクリン <sup>†</sup><br>ビンクリスチン±プリカマイ<br>シン                                               |
| ヘアリー細胞白血病                              | ペントスタチン又はクラドリビン                                                                                                                                | インターフェロンアルファ、ク<br>ロランブシル、フルダラビン                                                                                 |
| 肝臓 **                                  | ドキソルビシン<br>フルオロウラシル                                                                                                                            | 肝動脈内フロキシウリジン又はク<br>ラブラチン                                                                                        |
| 肺、小細胞（c a t細胞）                         | クラブラチン+エトポシド（PE）<br>シクロホスファミド+ドキソルビシン+ピ<br>ンクリスチン（CAV）<br>PEと交互にCAV<br>シクロホスファミド+エトポシド+クラ<br>ブラチン（CEP）<br><br>ドキソルビシン+シクロホスファミド+<br>エトポシド（ACE） | イフォスファミド+me a n s<br>+カルボプラチン+エトポシド<br>（ICE）<br>連日経口エトポシド、エトポシ<br>ド+イフォスファミド+me a<br>n s+クラブラチン（VIP）<br>パクリタキセル |

10

20

【0062】

【表 4】

| 癌                           | 選択される薬剤                                                                                                                                       | 一部の代替                                                                                                                            |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺（非小細胞）**                   | クラブラチン+エトボシド<br>クラブラチン+ビンブラスチン±マイトマイシン<br>クラブラチン+ビンクリスチン                                                                                      | クラブラチン+フルオロウラシル+ロイコボリン<br>カルボプラチン+パクリタキセル                                                                                        |
| リンパ腫<br>ホジキン型 <sup>12</sup> | ドキシソルビシン+プレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン（ABVD）<br>ABVDと交互にMOPP<br>メクロレタミン+ビンクリスチン+プロカルバジン（±プレドニソン）+ドキシソルビシン+プレオマイシン+ビンブラスチン（MOP[P]-ABV）                | メクロレタミン+ビンクリスチン+プロカルバジン+プレドニソン（MOPP）<br>クロランブシル+ビンブラスチン+プロカルバジン+プレドニソン<br>±カルムスチン<br>エトボシド+ビンブラスチン+ドキシソルビシン<br>骨髄移植 <sup>3</sup> |
| 非ホジキン型<br>バーキットリンパ腫         | シクロホスファミド+ビンクリスチン+メトトレキセート<br>シクロホスファミド+高用量シタラビン±メトトレキセートとロイコボリン<br>髄腔内メトトレキセート又はシタラビン                                                        | イフォスファミド+means、シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニソン（CHOP）                                                                           |
| 広汎性大細胞リンパ腫                  | シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニソン（CHOP）                                                                                                       | デキサメタゾンの場合によりプレドニソンと交換<br>他の組合せ用法、例えばメトトレキセート、エトボシド、シタラビン、プレオマイシン、プロカルバジン、イフォスファミド及びマイトキサントロン等<br>骨髄移植 <sup>3</sup>              |
| 濾胞性リンパ腫                     | シクロホスファミド又はクロランブシル                                                                                                                            | 同様±ビンクリスチン及びプレドニソン±エトボシド<br>インターフェロンα、クラドリビン、フルダラビン<br>骨髄移植 <sup>3</sup><br>シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニソン（CHOP）              |
| 黒色腫 **                      | インターフェロンアルファ<br>ダカルバジン                                                                                                                        | カルムスチン、ロムスチン、シスプラチン<br>ダカルバジン+クラプレチン+カルムスチン+タモキシフェン<br>アルデスロイキン                                                                  |
| 菌状息肉腫 *                     | PUVA（ソラレン+紫外線A）<br>メクロレタミン（局所）<br>インターフェロンアルファ<br>電子線放射線療法<br>メトトレキセート                                                                        | イソトレチノイン、局所カルムスチン、ペントシスチン、フルダラビン、クラドリビン、光泳動（対外光化学療法）、非ホジキン型リンパ腫の場合のような化学療法                                                       |
| 骨髄腫 *                       | メルフェラン（又はシクロホスファミド）+プレドニソン<br>メルフェラン±カルムスチン+シクロホスファミド+プレドニソン+ビンクリスチン<br>デキサメタゾン+ドキシソルビシン+ビンクリスチン（VAD）<br>ビンクリスチン+カルムスチン+ドキシソルビシン+プレドニソン（VBAP） | インターフェロンα<br>骨髄移植 <sup>3</sup><br>高用量デキサメタゾン                                                                                     |

【0063】

10

20

30

40

【表 5】

| 癌                                 | 選択される薬剤                                                                                     | 一部の代替                                                                                               |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 神経芽腫 *                            | ドキソルビン+シクロホスファミド+クラブラチン+テニボシド又はエトボシド<br>ドキソルビン+シクロホスファミド<br>クラブラチン+シクロホスファミド                | カルボプラチン、エトボシド<br>骨髄移植 <sup>3</sup>                                                                  |
| 骨原性肉腫 <sup>5</sup>                | ドキソルビン+クラブラチン±エトボシド<br>±イフォスファミド                                                            | イフォスファミド+means<br>、エトボシド、カルボプラチン<br>、高用量メトトレキサートとロ<br>イコボリン<br>シクロホスファミド+エトボシ<br>ド                  |
| 癌                                 | 選択される薬剤                                                                                     | 一部の代替                                                                                               |
| 卵巣                                | クラブラチン（又はカルボプラチン）+<br>パクリタキセル<br>クラブラチン（又はカルボプラチン）+<br>シクロホスファミド（CP）±ドキソル<br>ビン（CAP）        | イフォスファミド+means<br>、パクリタキセル、タモキシフ<br>ェン、メルファラン、アルトレ<br>タミン                                           |
| 膵臓 **<br>前立腺                      | フルオロウラシル±ロイコボリン<br>ロイボリド（又はゴセレリン）±フル<br>タミド                                                 | ゲモルタビネット<br>エストラムスチン±ビンブラスチ<br>ン、アミノグルテチミド+ヒドロ<br>コルトレオン、エストラムスチン<br>+エトボシド、ジエチルスチルベ<br>ストロール、ニルタミド |
| 腎臓 **                             | アルデスロイキン<br>インターフェロンアルファ                                                                    | ビンブラスチン、フロキシウリジ<br>ン                                                                                |
| 網膜芽腫 <sup>5*</sup><br>肉腫、軟組織、成人 * | ドキソルビン+シクロホスファミド±ク<br>ラブラチン±エトボシド±ピンクリスチン<br>ドキソルビン±デカルバジン±シクロホ<br>スファミド±イフォスファミド+mean<br>s | カルボプラチン、エトボシド<br>イフォスファミド+means<br>マイトマイシン+ドキソルビン<br>+クラブラチン<br>ピンクリスチン、エトボシド                       |
| 精巣                                | クラブラチン+エトボシド±ブレオマイシ<br>ン（PEB）                                                               | ビンブラスチン（又はエトボシド<br>）+イフォスファミド+mean<br>s+クラブラチン（VIP）<br>骨髄移植 <sup>3</sup>                            |
| ウィルムス腫瘍 <sup>5</sup>              | ダクチノマイシン+ピンクリスチン+ドキ<br>ソルビン±シクロホスファミド                                                       | イフォスファミド+means、<br>エトボシド、カルボプラチン                                                                    |

\*化学療法は中等度の活性のみ有する。\*\*化学療法は僅かな活性のみ有する。1：化学療法を伴うか伴わないタモキシフェンは一般的に閉経後エストロゲン受容体陽性、中等度陽性患者に対して、そしてタモキシフェンを使用するか使用しない化学療法は閉経前の中等度陽性患者に対して推奨される。化学療法及び／又はタモキシフェンによるアジュバント治療はより大型の腫瘍又は他の予後不良指標を有する中等度陰性患者に対して推奨される。2．メガストロール及び他のホルモン剤はタモキシフェンが奏功しない一部の患者において有効である場合がある。3．高用量化学療法後（Medical Letter、34：79、1982）。4．フルオロウラシル単独投与の前後のフルオロウラシル+放射線による直腸癌の術後のアジュバント治療用。5．外科的切除、放射線療法又は両方と組み合わせた場合にのみ薬剤は主要な活性を有する。6．ビタミンA類縁体ラクトラチノルン（アクグタナ）は前新生物患部（ロイコプラクラ）を制御でき、そして、二次的原発腫瘍の比率を低減する（Bannerら、1994）。

【数 1】

†

10

20

30

40

50

研究目的の為にのみ合衆国で使用可能。7. ハイリスク患者（例えば高数値、細胞遺伝的異常、成人）は誘導、維持及び「強化」のために追加的薬剤を要する場合がある（退行を達成した後の追加的薬剤の使用）。追加的薬剤はシクロホスファミド、ミトキサントロン及びチオグアニンを包含する。英国の1つの大規模コントロール治験の結果によれば、強化はALLを有する全小児の生存率を向上させ得ることが示唆されている（Chasselleら、1995）。8. 当初予後不良であった患者又は退行後に回帰した者。9. 急性の前骨髄性を有する一部の患者はトラチノインに対して完全な応答を示している。このような治療は主に発熱及び呼吸窮迫を特徴とする毒性症候群を誘発する場合がある（Warrell, Jrら、1993）。10. 異種移植片のHLA一致同胞骨髄移植は慢性期のCMLを有する患者の40～70%、加速期CMLの18～28%、そして爆発的危機患者の<15%を治癒させることができる。骨髄移植後の無疾患生存は>50歳の年齢、診断から>3年の疾患期間および1抗原ミスマッチ又はマッチの未関連ドナー骨髄により悪影響を受ける。インターフェロンもまた完全な細胞原性応答を達成した慢性期CMLを有する患者において治癒性を有することもあり（約10%）；これは新たに診断された慢性期CMLを有する>80歳の患者に対し、そして、異種骨髄移植の候補とならない全患者において治療の選択肢となる。化学療法のみでは一時的緩解となる。11. 第2の慢性期が上記組合せのいずれかにより達成されれば、異種骨髄移植を検討する必要がある。第2の慢性期における骨髄移植はCML患者の30～35%において治癒性であり得る。12. 限定された期のホジキン病（1期及び2期）は放射線療法により治癒可能である。播種性の疾患（3b期及び4期）は化学療法を要する。このような中間的段階及び選択された臨床状況は両方から利益を被る場合がある。+研究目的の為にのみ合衆国で使用可能。

10

20

【0064】

抗癌剤及びホルモン

【0065】

【表 6】

| 薬剤                                                                    | 急性毒性                                                                                            | 遅延毒性                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| アルデスロイキン (インターロイキン-2; プロロイキン-Cetus Oncology)                          | 急性毒性: 発熱; 体液貯留; 高血圧; 呼吸窮迫; 発疹; 貧血; 血小板減少症; 嘔気及び嘔吐; 下痢; 毛細管漏出症候群; 腎毒性; 心筋毒性; 肝毒性; 結節性紅斑; 好中球遊走不全 | 神経精神障害; 甲状腺機能低下; ノブローゼ症候群; 推定急性白質脳症; 腕神経叢障害; 腸穿孔                                                                              |
| アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン; Hexalen-U Bioscience)                            | 嘔気及び嘔吐                                                                                          | 骨髄抑制、CNS抑鬱; 末梢神経障害; 視覚的幻惑; ステクシス(stexis); 振せん、脱毛症; 発疹                                                                         |
| アミノグテチミド (Cytadren-Ciba)                                              | 眠気; 吐き気; 眩暈; 発疹                                                                                 | 甲状腺機能低下症 (稀); 骨髄抑制; 発熱; 低血圧; 男性化                                                                                              |
| †アムサクリン (m-AMSA; アマイジン; AMSP P-D-Parke-Davis, Amsidyl-Warner-Lambert) | 嘔気及び嘔吐; 下痢; インフエロン(interferon)上の静脈炎; アナフィラキシー                                                   | 骨髄抑制; 肝傷害; 痙攣; ストマティル(stomatil); 心室細動; 脱毛症; うつ血性心障害; 腎機能不全                                                                    |
| アスパラギナーゼ (Elspar-merck; Kidrolase, Canada)                            | 嘔気及び嘔吐; 発熱; 悪寒; 頭痛; 過敏症、アナフィラキシー; 腹痛; 昏睡に至る高血糖症                                                 | CNS抑鬱又は興奮過剰; 急性出血性脾臓炎; 凝固障害; 血栓症; 腎損傷; 肝損傷                                                                                    |
| 子宮頸部 **                                                               | クラブラチンイフォスファミド+means、プレオマイシンpatinイフォスファミド+means、メトトレキセート±ロイコボリン、ダクチノマイシン                        | クロランブシル、ビンクリスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン、メトトレキセート、アルトレタミン、メトトレキセート+ダクチノマイシン+シクロホスファミド (MAC)、エトボシド+メトトレキセート+ダクチノマイシン+シクロホスファミド+ビンクリスチン |
| 絨毛癌                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                               |
| 結腸直腸 *                                                                | アジュバント結腸 <sup>4</sup> : フルオロウラシル+ラバムレオール; フルオロウラシル+ロイコボリン<br>転移: フルオロウラシル+ロイコボリン                | 肝転移: 肝動脈内フロキシウリシン<br>マイトマイシン                                                                                                  |
| 胚性横紋筋肉腫 <sup>6</sup>                                                  | ビンクリスチン+ダクチノマイシン±シクロホスファミド<br>ビンクリスチン+イフォスファミド+means+エトボシド                                      | 同様+ドキソルビシン                                                                                                                    |
| 子宮内膜 **                                                               | メガストロール又は他のプロゲステロン<br>ドキソルビシン+クラブラチン±シクロホスファミド                                                  | フルオロウラシル、タモキシフェン、アルトレタミン                                                                                                      |
| 癌                                                                     | 選択される薬剤                                                                                         | 一部の代替                                                                                                                         |
| 食道 *                                                                  | クラブラチン+フルオロウラシル<br>シクロホスファミド (又はイフォスファミド+means) +ドキソルビシン+ビンクリスチン (CAV) ±デクチノマイシン (dectinomycin) | ドキソルビシン、メトトレキセート、マイトマイシン<br>CAV+エトボシド                                                                                         |
| ユーイング肉腫 <sup>5</sup>                                                  |                                                                                                 |                                                                                                                               |

【0066】

【表 7】

|                                        |                                                                                                                                                 |                                                                                                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 胃 **                                   | フルオロウラシル±ロイコボリン                                                                                                                                 | クラブラチン、ドキソルビシン、エトポシド、メトトレキセート+ロイコボリン、マイトマイシン、ブラオナイン(Blaonycin)、カルボプラチン、バクリタキセル                        |
| 頭部及び頸部の扁平上皮細胞* <sup>5</sup>            | クラブラチン+フルオロウラシル<br>メトトレキセート                                                                                                                     |                                                                                                       |
| 島細胞 **                                 | ストレプトゾシン+ドキソルビシン                                                                                                                                | ストレプトゾシン+フルオロウラシル；クロロゾトシン；オクトレチド                                                                      |
| カポシ肉腫 *<br>(AIDS 関連)                   | エトポシド又はインターフェロンα又はビンブレオマイシンスチン<br>ドキソルビシン+ブレオマイシン+ビンクリスチン又はビンブレオマイシンスチン (ABV)                                                                   | ビンクリスチン、ドキソルビシン、ブレオマイシン                                                                               |
| 白血病<br>急性リンパ性白血病<br>(ALL) <sup>7</sup> | 誘導：ビンクリスチン+プレドニソン+アスパラギナーゼ±ダウノルビシン<br>CNS 予防：髄腔内メトトレキセート±全身高用量メトトレキセートとロイコボリン±髄腔内シタラビン±髄腔内ヒドロコルチゾン<br>維持：メトトレキセート±メルカプトプリン<br>骨髄移植 <sup>3</sup> | 誘導：同様±高用量メトトレキセート±シタラビン、アスパラギナーゼの代替としてpegアスパラギナーゼ<br>テニポシド又はエトポシド、高用量シタラビン<br>維持：同様+周期的ビンクリスチン+プレドニソン |
| 急性骨髄性白血病<br>(AML) <sup>9</sup>         | 誘導：シタラビン+ダウノルビシン又はイダルビシン<br>誘導後：高用量シタラビン±他の薬剤、例えばエトポシド等<br>骨髄移植 <sup>3</sup>                                                                    | シタラビン+ミトキシントロン、高用量シタラビン                                                                               |
| 慢性リンパ性白血病<br>(CLL)                     | クロラムブシル±プレドニソン、フルダラビン                                                                                                                           | クラブラチン、シクロホスファミド、ペントスタチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン                                                              |

10

20

＋研究目的の為にのみ合衆国で使用可能。

## 【数 2】

‡

用量限定作用は太字。皮膚反応（場合により重度）、色素沈着亢進、及び眼毒性が実質的に全ての非ホルモン抗癌剤で報告されている。他の薬剤との有害相互作用については、the Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions, 1995を参照されたい。1. 研究目的の為にのみ合衆国で使用可能。2. メガストロール及び他のホルモン剤はタモキシフェンが奏功しない一部の患者において有効である場合がある。3. 高用量化学療法後（Medical Letter、34：78, 1982）。4. フルオロウラシル単独投与の前後のフルオロウラシル+放射線による直腸癌の術後のアジュバント治療用。5. 外科的切除、放射線療法又は両方と組み合わせた場合にのみ薬剤は主要な活性を有する。6. ビタミンA類縁体ラクトラチノルン（アキュテン）は前新生物患部（ロイコプラクラ）を制御でき、そして、二次的原発腫瘍の比率を低減する（Sennerrら、1994）。7. ハイリスク患者（例えば高数値、細胞遺伝的異常、成人）は誘導、維持及び「強化」のために追加的薬剤を要する場合がある（退行を達成した後の追加的薬剤の使用）。追加的薬剤はシクロホスファミド、ミトキサントロン及びチオグアニンを包含する。英国の1つの大規模コントロール試験の結果によれば、強化はALLを有する全小児の生存率を向上させ得ることが示唆されている（Chassel leら、1995）。8. 当初予後不良であった患者又は退行後に回帰した者。9. 急性の前骨髄性を有する一部の患者はトラチノインに対して完全な応答を示している。このような治療は主に発熱及び呼吸窮迫を特徴とする毒性症候群を誘発する場合がある（Warrell, Jrら、1993）。10. 異種移植片のHLA一致同胞骨髄移植は慢性期のCMLを有する患者の40～70%、加速期CMLの15～25%、そして爆発的危機患者の<15%を治癒させることができる。骨髄移植後の無疾患生存は>50歳の年齢、診断から>3年の疾患期間および1抗原ミスマッチ又はマッチの未関連ドナー骨髄により悪影響を受ける。インターフェロンもまた完全な細胞原性応答を達成した慢性期CMLを有する患者において治癒性を有することもあり（約10%）

30

40

50

；これは新たに診断された慢性期CLMを有する＞50歳の患者に対し、そして、異種骨髄移植の候補とならない全患者において治療の選択肢となる。化学療法のみでは一時的緩解となる。

#### 【0067】

##### D. 診断薬部分

本発明の特定の実施形態においては、本発明の化合物は診断薬部分を包含する。

#### 【0068】

当業者の知る何れかの診断薬が画像化部分として意図される。「部分」とは本明細書においては分子の一部とする。本明細書において定義するとおり、「診断薬部分」は、対象における疾患又は異常な細胞の生理学的特徴に関連する状態の診断を容易にすることができる試験を実施する目的のために、対象に投与するか、組織に接触することができる化学物質又は化合物である分子の一部である。診断薬部分の1つの例は画像化部分である。本明細書において定義するとおり、「画像化部分」は、画像化モダリティーの使用を介して、対象、組織又は細胞の特定の特性又は特徴の可視化を容易にする目的の為に、対象に投与するか、組織に接触するか、又は、細胞に適用することができる薬剤又は化合物である分子の一部である。画像化モダリティーは後により詳述する。当業者の知る何れかの画像化剤が本発明の画像化部分として意図される。

#### 【0069】

特定の実施形態においては、画像化部分は造影剤である。例としてはCT造影剤、MRI造影剤、光学的造影剤、超音波造影剤、又は当業者の知る画像化モダリティーの何れかの他の形態において使用される何れかの他の造影剤が挙げられる。これらの造影剤の特定の例は発明の背景のセクション及び本発明の開示において記載したものであり、それらは本セクションに特に組み込まれる。例としてはジアトリゾエート（CT造影剤）、ガドリニウムキレート（MRI造影剤）及びナトリウムフルオレセイン（光学的造影剤）が挙げられる。

#### 【0070】

##### E. 組織ターゲティング部分

本発明の化合物の一部は更に組織ターゲティング部分を含む。「組織ターゲティング部分」とは本明細書においては組織に結合又は連結できる分子の一部を指す。結合は当業者の知る何れかの結合機序によるものであってよい。例としては、代謝拮抗剤、アポトーシス剤、生物還元剤、シグナル伝達治療薬、受容体応答性又は細胞周期特異性の薬剤が挙げられる。組織は何れかの組織型、例えば細胞であってよい。例えば細胞は対象の細胞、癌細胞又は細菌であってよい。

#### 【0071】

一部の実施形態においては、組織ターゲティング部分は「ターゲティングリガンド」である。「ターゲティングリガンド」とは本明細書においては別の分子に特異的に結合する分子又は分子の部分とする。当業者の知る何れかのターゲティングリガンドが本発明のターゲティングリガンドに包含されるべきターゲティングリガンドとして意図される。

#### 【0072】

ターゲティングリガンドの例として、疾患細胞周期ターゲティング化合物、腫瘍血管形成ターゲティングリガンド、腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド、疾患受容体ターゲティングリガンド、薬剤系リガンド、抗微生物剤、腫瘍低酸素素ターゲティングリガンド、グルコース模倣因子、アミホスチン、アンジオテンシン、EGF受容体リガンド、カペシタビン、COX-2阻害剤、デオキシシチジン、フラーレン、ヘルセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン又はトリメチルリジンが挙げられる。

#### 【0073】

本発明の別の実施形態においては、組織ターゲティング部分は抗体である。何れかの抗体が本発明に関する場合、組織ターゲティング部分として意図される。例えば、抗体はモノクローナル抗体であってよい。モノクローナル抗体、モノクローナル抗体の製造方法、

リガンドとしてのモノクローナル抗体の使用方法は当業者の知る通りである。本発明の特定の実施形態においては、モノクローナル抗体は腫瘍マーカーに対して指向された抗体である。一部の実施形態においては、モノクローナル抗体はモノクローナル抗体 C 2 2 5、モノクローナル抗体 C D 3 1 又はモノクローナル抗体 C D 4 0 である。

#### 【0074】

本発明の化合物は単一の組織ターゲティング部分、又は、1つより多いそのような組織ターゲティング部分を含んでよい。組織ターゲティング部分は本発明の化合物の炭水化物骨格に共有結合していてもしていなくてもよい。組織ターゲティング部分は本発明の化合物のアミン部分、ヒドロキシル部分又は何れかの他の部分に結合してよい。これらの薬剤の化学的特徴、及びこれらの薬剤を請求項記載の本発明の化合物の部分として組み込むための方法は当業者の知る通りである。本発明の化合物の合成方法は後に詳述する。

10

#### 【0075】

組織ターゲティング部分及び化合物及びキレーターとのコンジュゲート形成に関する情報は、各々が本明細書の本セクション及び本明細書の全ての他のセクションに関して参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許 6, 6 9 2, 7 2 4、米国特許出願番号 0 9 / 5 9 9, 1 5 2、米国特許出願番号 1 0 / 6 2 7, 7 6 3、米国特許出願番号 1 0 / 6 7 2, 1 4 2、米国特許出願番号 1 0 / 7 0 3, 4 0 5 及び米国特許出願番号 1 0 / 7 3 2, 9 1 9 に記載されている。

#### 【0076】

組織ターゲティング部分の代表例を以下に記載する。

20

#### 【0077】

##### 1. 疾患細胞周期ターゲティング化合物

疾患細胞周期ターゲティングとは、増殖中の細胞においてアップレギュレートされる物質のターゲティングを指す。「疾患細胞周期ターゲティング化合物」とは増殖中の細胞においてアップレギュレート又はダウンレギュレートされる物質を測定するために使用される化合物である。例えば細胞は癌細胞であってよい。この目的の為に使用される化合物は細胞内の種々のパラメーター、例えば腫瘍細胞 DNA 含有量を測定するために使用できる。

#### 【0078】

これらの薬剤の多くがヌクレオシド類縁体である。例えば、ピリミジンヌクレオシド（例えば 2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨード-1-β-D-アラビノフラノシルウラシル [FIAU]、2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨード-1-β-D-リボフラノシルウラシル [FIRU]、2'-フルオロ-2'-5-メチル-1-β-D-アラビノフラノシルウラシル [FMAU]、2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨードビニル-1-β-D-リボフラノシルウラシル [IVFRU]）及びアシクログラノシン：9-[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル]グアニン (GCV) 及び 9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン (PCV) (Tjuevjevら、2002; Gambhirら、1998; Gambhirら、1999) 及び他の <sup>18</sup>F 標識アシクログラノシン類縁体、例えば 8-フルオロ-9-[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル]グアニン (FGCV) (Gambhirら、1999; Namavarira、2000)、8-フルオロ-9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン (FPCV) (Gambhirら、2000; Iyerら、2001)、9-[3-フルオロ-1-ヒドロキシ-2-プロポキシメチル]グアニン (FHPG) (Alaiddinら、1996; Alaiddinら、1999) 及び 9-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン (FHBG) (Alaiddin and Conti、1998; Yaghoubiら、2001) が野生型及び突然変異体 (Gambhirら、2000) の HSV1-tk の発現を画像化するためのレポーター基質として開発されている。本発明の化合物の特定の実施形態は疾患細胞周期ターゲティングリガンドとしてアデノシン及びペンシクロビル (グアニン) が挙げられる。これら及び疾患細胞周期ターゲティングのため

30

40

50

に使用される他の薬剤は当業者の知る通りである。

#### 【0079】

##### 2. 血管形成ターゲティングリガンド

「血管形成ターゲティングリガンド」とは腫瘍細胞の新生血管等の新生血管に結合できる薬剤を指す。この目的の為に使用される薬剤は種々の腫瘍の測定、例えば腫瘍の血管床のサイズの測定及び腫瘍体積の測定を実施する場合に使用される当該分野で知られたものである。これらの薬剤の一部は血管壁に結合する。この目的の為に使用できる薬剤は当業者の知る通りである。

#### 【0080】

本明細書を通じて、「腫瘍血管形成ターゲティング」とは腫瘍の新生血管及び腫瘍細胞に結合するための薬剤の使用を指す。この目的の為に使用される薬剤は種々の腫瘍の測定、例えば腫瘍の血管床のサイズの測定及び腫瘍体積の測定を実施する場合に使用される当該分野で知られたものである。これらの薬剤の一部は血管壁に結合する。この目的の為に使用できる薬剤は当業者の知る通りである。腫瘍血管形成ターゲティングリガンドは上記の通り定義した腫瘍血管形成ターゲティングの目的の為に使用されるリガンドである。例としてはCOX-2阻害剤、抗EGF受容体リガンド、ヘルセプチン、アンジオスタチン、C225及びサリドマイドが挙げられる。COX-2阻害剤としては例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ及びこれらの薬剤の類縁体が挙げられる。

#### 【0081】

##### 3. 腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド

「腫瘍アポトーシスターゲティング」とはアポトーシスを起こしているか、アポトーシスを起こす危険性のある細胞に結合する薬剤の使用を指す。これらの薬剤は腫瘍等の細胞集団におけるアポトーシス即ちプログラムされた細胞死の範囲又は危険性の指標とするために使用されている。この目的の為に使用される薬剤は当業者が知る通りである。「腫瘍アポトーシスターゲティングリガンド」とは、本パラグラフにおいて定義した「腫瘍アポトーシスターゲティング」を実施することができるリガンドである。本発明のターゲティングリガンドはTRAIL (TNF関連アポトーシス誘導リガンド) モノクローナル抗体を包含してよい。TRAILは種々の形質転換された細胞系統においてアポトーシスを急速に誘導する腫瘍壊死因子リガンドファミリーのメンバーである。本発明のターゲティングリガンドは又、カスパーゼ-3の基質、例えば4アミノ酸配列アスパラギン酸-グルタミン酸-バリニン-アスパラギン酸、カスパーゼ-3基質 (例えばアミノ酸配列アスパラギン酸-グルタミン酸-バリニン-アスパラギン酸を包含するペプチド又はポリペプチド) 及びBelファミリーの何れかのメンバーを含んでよい。Belファミリーメンバーの例としてBax、Bcl-xL、Bid、Bad、Bak及びBcl-2が挙げられる。Belファミリー及びそれらの対応する基質に関しては当業者の知る通りである。

#### 【0082】

アポトーシスサプレッサーは、それらの細胞保護機能を消失させて腫瘍細胞にアポトーシス感受性を回復させるという考えによる薬剤発見の標的である。

#### 【0083】

##### 4. 疾患受容体ターゲティングリガンド

「疾患受容体ターゲティング」においては、癌等の疾患状態において過剰発現される特定の細胞受容体に結合する特定の薬剤の能力を利用する。ターゲティングされるそのような受容体の例としては、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、下垂体受容体、トランスフェリン受容体及びプロゲステロン受容体が挙げられる。疾患受容体ターゲティングに適用できる薬剤の例としては、アンドロゲン、エストロゲン、ソマトスタチン、プロゲステロン、トランスフェリン、黄体形成ホルモン及び黄体形成ホルモン抗体が挙げられる。

#### 【0084】

放射標識されたりガンド、例えばペンテトレチド、オクトレオチド、トランスフェリン及び下垂体ペプチドは、一部が特定の細胞上で過剰発現される細胞受容体に結合する。こ

10

20

30

40

50

これらのリガンドは免疫原性を有さず、血症から急速に浄化されるため、受容体の画像化は抗体の画像化と比較してより信頼できると考えられる。

#### 【0085】

フォレート受容体は疾患受容体の別の例として本発明に包含される。フォレート受容体 (FR) は多くの新生物細胞型 (例えば肺、乳房、卵巣、子宮頸部、結腸直腸、鼻咽頭、腎臓の腺癌、悪性黒色腫及び脳室上衣腫) 上で過剰発現されるが、正常分化組織では僅か数種で主に発現されるのみである (例えば脈絡叢、胎盤、甲状腺及び腎臓) (Orrら、1995; Weitmanら、1992a; Campbellら、1991; Weitmanら、1992b; Holmら、1994; Rossら、1994; Franklinら、1994; Weitmanら、1994)。FRはフォレート受容体を過剰発現している腫瘍細胞内にフォレートコンジュゲート蛋白毒素、薬剤/アンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボソームを送達するために使用されている (Ginobbiら、1997; Leamon and Low, 1991; Leamon and Low, 1992; Leamonら、1993; Lee and Low, 1994)。更に又、T細胞をFR陽性腫瘍細胞にターゲティングするために抗T細胞受容体抗体に連結した抗FR抗体を含有する二重特異的抗体が用いられており、そして現在卵巣癌に関する臨床治験中である (Canevariら、1993; Bolhuisら、1992; Patrickら、1997; Coneyら、1994; Kranzら、1995)。

10

#### 【0086】

フォレート受容体ターゲティングリガンドの例としては、葉酸及び葉酸類縁体が挙げられる。好ましいフォレート受容体ターゲティングリガンドとしてはフォレート、メトトレキセート及びトムデックスが挙げられる。葉酸及び抗フォレート、例えばメトトレキセートは古典的な還元型フォレート担体系に加えて高親和性フォレート受容体 (グリコシルホスファチジルイノシトール連結膜フォレート結合蛋白質) を介して細胞内に進入する (Westershofら、1991; Orrら、1995; Hsueh and Dolnick, 1993)。

20

#### 【0087】

##### 5. 薬剤査定

特定の薬剤系は薬剤に対する対象の薬理学的応答を測定する場合に適用できる。薬剤の投与に対する対象の応答を調べる場合には広範な種類のパラメーターを測定できる。測定できる応答の型は当業者の知る通りである。このような応答は部分的には種々の要因、例えば、評価すべき特定の薬剤、治療する対象の特定の疾患又は状態、及び、対象の特性に依存している。薬剤系のリガンドの例としてはカルニチン及びビューロマイシンが挙げられる。

30

#### 【0088】

##### 6. 抗微生物剤

何れかの抗微生物剤がターゲティングリガンドとして包含されることを意図している。好ましい抗微生物剤としては、グラム陽性及び陰性細菌用にはアンピシリン、アモキシシリン、ペニシリン、セファロスポリン、クリダマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ナタマイシン、ナフシリン、リファンピン、テトラサイクリン、バンコマイシン、ブレオマイシン及びドクシサイクリン、及び、カビ用にはアンホテリシンB、アマンタジン、ニスタチン、ケトコナゾール、ポリマイシン、アシクロビル及びガンシクロビルが挙げられる。抗微生物剤であるとみなされる種々の薬剤は当業者の知る通りである。

40

#### 【0089】

##### 7. グルコース模倣因子

グルコースを模倣する薬剤もまたターゲティングリガンドとして包含されることを意図している。グルコース又は炭水化物を模倣する好ましい薬剤としてはネオマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、パロマイシン、アミカシン、トブラマイシン、ネチルマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ミクロマイシン、リビドマイシン、ジベカシン、

50

イセパミシン、アストロマイシン、アミノグリコシド、グルコース又はグルコサミンが挙げられる。

#### 【0090】

##### 8. 腫瘍低酸素ターゲティングリガンド

本発明の一部の実施形態においては、ターゲティングリガンドは腫瘍低酸素ターゲティングリガンドである。腫瘍細胞は酸素の不在下よりも存在下において従来の放射線の影響をより受けやすく；腫瘍内部の低酸素細胞の比率が僅かであっても放射線に対する応答を制限する（Hall, 1988；Bushら、1978；Grayら、1958）。低酸素放射線体制は動物腫瘍の多くにおいて、但しヒトにおいては僅かの腫瘍型においてのみ、明らかにされている（Dische, 1991；Gatenbyら、1988；Nordmarkら、1996）。ヒト腫瘍における低酸素の発生は、多くの場合において、組織学的所見及び動物の腫瘍の研究から類推されている。低酸素をインビボで明らかにすることは、酸素電極を用いた組織の測定を必要とし、これらの手法の侵襲性の為にその臨床的用途は限定されている。

#### 【0091】

腫瘍低酸素ターゲティングリガンドの例であるミソナダゾールは低酸素細胞感作剤であり、MISOを種々の放射性同位体（例えば $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）で標識することは、PET又は平面シンチグラフィによる十分酸素付与された活性化腫瘍から低酸素であるが代謝的には活性化腫瘍を差別化するために有用である場合がある。 $^{18}\text{F}$ フルオロミソナダゾール（FMISO）は腫瘍の低酸素を評価するためにPETと共に使用されている。最近の研究によれば、PETは $^{18}\text{F}$  FMISOを介して細胞の酸素含有量をモニタリングするその能力により、放射線照射への腫瘍の応答を予測する高度な潜在能力を有することがわかっている（Kohら、1992；Valkら、1992；Martínら、1989；Raseyら、1989；Raseyら、1990；Yangら、1995）。PETは照準を行うことなく高解像度を与えるが、臨床状況においてPET同位体を使用する経費はひどく高いものとなる。

#### 【0092】

##### F. 原子化金属イオン及び放射性核種

種々の原子化金属イオン、又は放射性核種が放射線画像化に有用であることが知られている。例としては $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{72}\text{As}$ 及び $^{157}\text{Gd}$ が挙げられる。より良好な画像化特性及びより低価格のため、可能な場合には、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、及び $^{111}\text{In}$ 標識化合物を対応する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物で置き換えるための試みがなされている。望ましい物理的特性並びに非常に安価であること（\$0.21/mCi）により、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は放射性医薬品を標識するために好ましいものとなっている。

#### 【0093】

ヒトにおける最適な放射線画像化のためには多くの要因を考慮しなければならない。検出効率を最大限とするためには、100～200 keVの範囲のガンマエネルギーを放出する原子化金属イオンが好ましい。「ガンマ放射体」とは本明細書においては、何れかの範囲のガンマエネルギーを放射する薬剤として定義される。ガンマ放射体である種々の原子化金属イオンは当業者の知る通りである。患者に対する吸収放射線量を最小限にするためには、放射性核種の物理的半減期は画像化操作法が許す限り短いことが必要である。検査を何れかの日、又はその日における何れかの時点に実施できるようにするためには、臨床現場において常時使用可能な放射性核種の原料を有することが好都合である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は140 keVでガンマ線を放射し、6時間の物理的半減期を有し、そして、モリブデン-99/テクネチウム-99m発生器を用いて現場において容易に使用できるため、好ましい放射性核種である。人における最適な放射線画像化を判断するための方法は当業者の知る通りである。

#### 【0094】

二重化学療法及び放射線療法に適する化合物を包含する本発明の化合物の別の実施形態においては、キレーター部分は治療用放射性核種にキレートしてよい。例えば、本発明の一部の実施形態においては、治療用放射性核種はベータ放射体である。本明細書においては、ベータ放射体は何れかの範囲のベータエネルギーを放射する何れかの薬剤である。ベータ放射体の例としてはRe-188、Re-186、Ho-166、Y-90、Bi-212、Bi-213及びSn-153が挙げられる。ベータ放射体はガンマ放射体であってもなくてもよい。癌等の増殖亢進性疾患の治療におけるベータ放射体の使用は当業者の知る通りである。

#### 【0095】

本発明の化合物の別の実施形態において、原子化金属イオンはベータ放射体又はガンマ放射体ではない治療用金属イオンである。例えば、治療用金属イオンは白金、コバルト、銅、砒素、セレン及びタリウムであってよい。これらの治療用金属イオンを包含する化合物は癌の治療等の増殖亢進性疾患の治療に指向された本発明の方法において適用してよい。本発明の化合物の関与する二重化学療法及び放射線療法を実施する方法は後に詳述する。

#### 【0096】

##### G. 合成方法

##### 1. 本発明の化合物のための試薬の原料

本発明の化合物の製造のための試薬は何れかの原料から得ることができる。広範な原料は当業者の知る通りである。例えば、後述する実施例において記載する通り、グルコサミン系の炭水化物は40%水酸化ナトリウム中のキトサン、コンドロイチン、ヒアルロネートの加水分解から得ることができる。試薬は合成するか、天然原料から得ることができる。試薬は何れかの純度であることができる。例えば、試薬は当業者の知る何れかの手法を用いて単離精製してよい。例えば特定の分子量の炭水化物は、特定の透析膜を用いて単離できる。

#### 【0097】

##### 2. 炭水化物への診断薬部分、治療薬部分又は組織ターゲティング部分のコンジュゲート形成

当業者の知る何れかの方法を用いて請求項記載の化合物の糖類骨格の炭水化物部分に診断薬部分、治療薬部分又は組織ターゲティング部分をコンジュゲートできる。葉酸又はジアトリゾ酸等の酸部分を有する化学基をポリ（グルコサミン）又はキトサン等のオリゴ糖のアミノ基にコンジュゲートして良い。ドキシソルビシン又はパクリタキセル等のアミノ又はヒドロキシル部分を有する化学基はコンドロイチン又はヒアルロネート等の炭水化物の酸部分にコンジュゲートして良い。金属物質、例えばガドリニウム、ガリウム、レニウム、テクネチウム又は白金はキレーターを有するか有さない炭水化物にキレートしてよい。正式なキレートは良好な安定性をもたらす。反応は水性の媒体又は非水性の媒体中で実施できる。最も好ましくは、コンジュゲート形成は水性媒体中で実施する。試薬の何れかの比を反応混合物中で使用できる。例えば一部の実施形態においては、炭水化物の部分に対する比は水中1:1である。異なる比は水溶液中の溶解度及び粘度を変化させる場合がある。本発明の一部の実施形態においては、カップリング剤を用いて診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分をオリゴ糖単量体にカップリングさせ、その場合、単量体は約2〜約7炭水化物残基を含む。特定の実施形態においては、水性条件において使用されるカップリング剤は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-HCl (EDC)である。非水性条件において使用されるカップリング剤の他の例は1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)である。本発明の一部の実施形態においては、診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分をまず水に溶解する。診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分を含む水溶液は、次に、オリゴ糖単量体を含む水溶液に添加することができる。次に反応混合物を室温で25時間攪拌する。次に生成物を当業者の知る何れかの方法により溶液から単離することができる。例えば、生成物は5000ダルトンのカットオフを有する透析膜を用いて溶液から透析することができる。次に生成物を即座に使

用するか、又は、凍結乾燥して保存することができる。

#### 【0098】

診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分のコンジュゲート形成は糖類骨格の炭水化物部分の何れかの残基に対して行うことができる。特定の好ましい実施形態においては、コンジュゲート形成はアミン又は酸の基に対して行う。

#### 【0099】

1つより多い型の診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分を糖類骨格にコンジュゲートすることができる。例えば、特定の実施形態においては、治療薬及び組織ターゲティング部分は骨格構造の炭水化物部分にコンジュゲートする。治療薬、例えばメトトレキサート又はドキソルビシンは糖類骨格のアミノ又は酸部分にコンジュゲートできる。診断薬、例えばジアトリゾ酸、イオタルミン酸およびイオパノ酸をアミノ又は酸部分の骨格にコンジュゲートできる。組織ターゲティング部分、例えば低酸素マーカー（メトロニダゾール、ミソニダゾール）、解糖マーカー（炭水化物）、アミノ酸（例えばチロシン、リジン）、細胞周期マーカー（例えばアデノシン、グアノシン）又は受容体マーカー（例えばエストロゲン、フォレート、アンドロゲン）を糖類骨格のアミノ又は酸部分にコンジュゲートできる。他の実施形態においては、2種以上の異なる治療薬又は診断薬部分を同じ糖類骨格にコンジュゲートする。例えば、特定の実施形態においては、診断薬（例えばエックス線造影剤又は光学的造影剤）及び放射性金属物質とともにコンジュゲートする。PET/CT、SPECT/CT又は光学/CTの用途のために使用してよい。例えば、特定の実施形態においては、放射性薬剤又は光学的造影剤及び非放射性金属物質（ガドリニウム、鉄又はマンガン）とともに同じ骨格構造にコンジュゲートする。PET/MRI、SPECT/MRI又は光学/MRIの用途を包含する如何なる形態の画像化においても使用してよい。例えば、特定の実施形態においては、治療薬及び放射線療法用の金属物質を同じ糖類骨格にコンジュゲートする。そのような薬剤は放射線化学療法のために使用してよい。

#### 【0100】

##### 3. 炭水化物部分へのキレーター部分のコンジュゲート形成

炭水化物残基にキレーター部分をコンジュゲートするためには当業者の知る如何なる方法を用いてもよい。特定の実施形態においては、炭水化物をまず、診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分の1つ以上にコンジュゲートし、これは上記した方法において実施される。

#### 【0101】

例えば治療薬、診断薬又は組織ターゲティング部分にコンジュゲートした炭水化物の水溶液を調製する。この溶液に、カップリング剤及び炭水化物にカップリングすべき1つ以上のキレーター剤とともに重炭酸ナトリウムを添加することができる。反応混合物を何れかの時間に渡り、例えば24時間、室温で攪拌することができる。キレーター部分-炭水化物-治療薬/診断薬/組織ターゲティング部分のコンジュゲートは次に当業者の知る何れかの方法を用いて溶液から単離できる。例えば、一部の実施形態においては、生成物は透析により溶液から単離する。一部の実施形態においては、反応混合物を分子量カットオフ5000で48時間透析し、次に凍結乾燥する。上記した通り、得られる本発明の化合物は即座に使用するか、又は後の使用のために保存することができる。

#### 【0102】

他の実施形態においては、キレーター及び診断薬、治療薬又は組織ターゲティング部分はカップリング剤を用いながら同じ反応混合物中で炭水化物にコンジュゲートする。当業者の知る何れかのカップリング剤を使用できる。例えば、特定の実施形態においては、カップリング剤は水性条件では1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-HCl (EDC) 及び非水性条件では1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) である。

#### 【0103】

##### 4. 請求項記載の本発明の化合物の放射標識

当業者の知る何れかの放射標識方法を本発明の化合物の何れかを放射標識するために使用できる。本発明の一部の実施形態においては、例えばキレートー炭水化物ー治療薬／診断薬／組織ターゲティング部分のコンジュゲートを水に溶解し、そして次に塩化スズ（I I）溶液を添加する。放射標識（例えば $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 又は $\text{Na}^{186/188}\text{ReO}_4$ ）を次に添加することができる。他の金属（例えば塩化ガリウム、塩化ガドリニウム、塩化銅、塩化コバルト、白金）は塩化スズ（I I）溶液を必要としない場合がある。当業者の知る何れかの方法を用いて放射化学的純度を測定することができる。例えば、メタノール：酢酸アンモニウム（1：4）を溶離剤とする薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いて測定してよい。

#### 【0104】

当業者の知る何れかの方法を用いて溶液から放射標識コンジュゲートを単離することができる。例えば、一部の実施形態においては、反応混合物を蒸発乾固させ、そして後に水で希釈再調製して使用に付すことができる。

#### 【0105】

##### H. 画像化モダリティー及び画像化剤

本発明の特定の実施形態は本明細書に記載するコンジュゲートの1つを含む組成物の投与の後に第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーを用いて対象を画像化する方法に関する。当該分野で知られた何れかの画像化モダリティーが本発明により意図される。画像化モダリティーの例を以下に記載する。

#### 【0106】

##### 1. 画像化モダリティーの例

本発明の特定の実施形態は本発明の化合物の1つの診断上有効な量を含む組成物を対象に投与することを包含する、第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーを用いて対象を画像化する方法に関する。当該分野で知られた何れかの画像化モダリティーが本発明により意図される。例えば、特定の実施形態においては、第1の画像化モダリティー及び第2の画像化モダリティーはPET、CT、SPECT、MRI、光学的画像化及び超音波よりなる群から選択される。画像化モダリティーの他の例としては、デジタルサブトラクション血管造影及びエックス線血管造影が挙げられる。

#### 【0107】

##### a. コンピューター断層撮影（CT）

コンピューター断層撮影（CT）は本発明に関する場合、画像化モダリティーとして意図される。種々の角度から、場合によっては1000点より多い一連のエックス線を撮ること、そして次にコンピューターと組み合わせることにより、身体の如何なる部分の三次元画像も構築することをCTは可能とした。コンピューターは何れかの角度から、そして何れかの深度において、二次元のスライスをディスプレイするようにプログラムされる。

#### 【0108】

CTにおいては、放射線不透明の造影剤の静脈内注射により、初回CTスキャンが診断性でない場合に、軟組織の塊の発見及び明確化を支援することができる。同様に造影剤は軟組織又は骨の患部の血管状態の査定においても有用である。例えば、造影剤の使用は腫瘍及び隣接する血管の構造の関連性の明確化を支援する場合がある。

#### 【0109】

CT造影剤は例えばヨウ素化造影剤を包含する。これらの薬剤の例としては、イオタラメート、イオヘキソール、ジアトリゾエート、イオパミドール、エチオドール及びイオパノエートが挙げられる。ガドリニウム剤もCT造影剤としての用途が報告されている（例えばHensonら、2004参照）。例えば、ガドペンテート剤はCT造影剤として使用されている（Strunk and Schild, 2004において考察されている）。

#### 【0110】

##### b. 磁気共鳴画像化（MRI）

磁気共鳴画像化（MRI）は、画像を作成するために高強度の磁石及び無線周波数のシ

10

20

30

40

50

グナルを使用するCTよりも新しい画像化モダリティである。生物学的組織中の最も豊富な分子種は水である。画像化実験において最終的にシグナルを生じさせるものは水のプロトンの核の量子力学的「スピン」である。MRIにおいては、画像化すべき試料を強力な静的磁場（1～12テスラ）内に置き、無線周波数（RF）照射パルスによりスピンを励起させることにより試料中に実質的な磁化をもたらす。次に種々の磁場勾配及び他のRFパルスがスピんに作用して空間的情報を記録シグナルにコード化する。これらのシグナルを収集して分析することにより、三次元の画像を計算することができ、これは通常はCT画像のように二次元のスライスで表示される。

#### 【0111】

MR画像化に使用される造影剤は他の画像化手法に使用されるものとは異なる。その目的は同一のシグナル特性を用いて組織成分間の識別に役立つこと、及び、緩和時間を短縮することである（これによりT1加重スピンエコーMR画像に対して高強度シグナル及びT2加重画像に対して低強度シグナルが生じる）。MRI造影剤の例としては、ガドリニウムキレート、マンガンキレート、クロムキレート及び鉄粒子が挙げられる。

#### 【0112】

CT及びMRIは両方とも組織の境界及び血管の構造を識別する場合に有用な解剖学的特徴をもたらす。CTと比較した場合のMRIの不都合な点は、低い患者の耐容性、ペースメーカー及び他の移植された金属装置の禁忌、及び、運動を含まない複数の原因に関連する人為的要因を包含する（Albericoら、2004）。一方CTは高速で十分な耐容性を示し、そして容易に使用できるが、MRIよりも低いコントラスト解像度を有し、ヨウ素化造影剤及びイオン化照射を必要とする（Albericoら、2004）。CT及びMRIの両方の不都合な点は何れの画像化モダリティも細胞レベルにおける機的情報を与えない点である。例えば何れのモダリティも細胞の生存性に関する情報は与えない。

#### 【0113】

##### c. PET及びSPECT

細胞の生存性等の細胞レベルにおける情報に関する情報を与える画像化モダリティとしては、陽電子放出断層撮影（PET）及び単光子放出コンピューター断層撮影（SPECT）が挙げられる。PETにおいては、陽電子を放出する僅かに放射性の物質を患者に接種させるか注射し、物質が身体を通過して移動する間にこれをモニタリングすることができる。1つの一般的な用途においては、例えば陽電子放射体を結合させたグルコースを患者に与え、それらが種々の役割を果たしている間にその脳をモニタリングする。脳は機能を果たす際にはグルコースを使用するため、PET画像はどこで脳の活動が高度であるかを示す。

#### 【0114】

PETに緊密に関係しているものは、単光子放出コンピューター断層撮影、即ちSPECTである。二者の主要な相違点は陽電子放射物質の代わりに、SPECTは高エネルギー光子を放出する放射性トレーサーを使用することである。SPECTは冠動脈疾患の診断において価値あるものであり、既に2.5百万程度のSPECTによる心臓の検討が毎年合衆国においてなされている。

#### 【0115】

画像化のためのPET放射性医薬品は $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 及び $^{69}\text{Ga}$ 等の陽電子放射体で一般的に標識される。SPECT放射性医薬品は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 及び $^{67}\text{Ga}$ 等の陽電子放射体で一般的に標識される。脳の画像化に関しては、PET及びSPECTの放射性医薬品は血液脳関門透過性、脳の灌流及び代謝受容体結合、及び、抗原-抗体結合に従って分類される（Saharaら、1994）。血液脳関門SPECT剤、例えば $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{-DTPA}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 及び $^{67}\text{Ga}$ シトレートは正常な脳細胞から排除されるが、腫瘍細胞には改変されたBBBの為に進入する。SPECT灌流剤、例えば $^{123}\text{I}$ IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECDは親油性物質であり、従って、正常な脳内に拡散する。重要な受容体

10

20

30

40

50

結合 SPECT 放射性医薬品は  $[^{123}\text{I}]$  QNE、 $[^{123}\text{I}]$  IBZM 及び  $[^{123}\text{I}]$  イオマゼニルである。これらのトレーサーは特異的受容体に結合し、そして受容体関連疾患の評価において重要である。

#### 【0116】

##### d. 光学的画像化

光学的画像化は医学の特定の領域において広範に受け入れられている別の画像化モダリティである。例としては細胞成分の光学的標識、及び、血管造影、例えば蛍光血管造影法及びインドシアニンググリーン血管造影法である。光学的画像化剤の例は、フルオレセイン、フルオレセイン誘導体、インドシアニンググリーン、オレゴングリーン、オレゴングリーンの誘導体、ローダミンググリーン、ローダミンググリーンの誘導体、エオシン、エリスロシン、テキサスレッド、テキサスレッドの誘導体、マラカイトグリーン、ナノゴールドスルホスクシンイミジルエステル、カスケードブルー、クマリン誘導体、ナフタレン、ピリジルオキサゾール誘導体、カスケードイエロー染料、ダボキシル染料が挙げられる。

#### 【0117】

##### e. 超音波

広範に受け入れられている別のバイオメディカル画像化モダリティは超音波である。超音波画像化は軟組織構造のリアルタイム横断面の、そして更には三次元の画像及び身体の血流情報を得るために非侵襲的に使用されている。高周波数の音波及びコンピューターにより血管、組織及び臓器の画像を形成する。

#### 【0118】

血流の超音波画像化は血管のサイズ及び深度等の多くの要因により制約を受ける場合がある。比較的最近開発された超音波造影剤はパーフルオリン及びパーフルオリン類縁体であり、これはグレイスケール画像及びドプラーシグナルを増強しやすくすることにより上記制約を克服するように設計されている。

#### 【0119】

##### 2. 二重画像化のための操作法

例えば、上記した通り、画像化モダリティとしてはCT、MRI、PET、SPECT、超音波及び光学的画像化を挙げることができる。当該分野で知られた画像化モダリティの他の例も本発明により意図される。

#### 【0120】

画像化モダリティは2つの画像化部分にコンジュゲートされた炭水化物を含む化合物の診断上有効な量を含む組成物の投与中、又は投与後の何れかの時点において実施する。例えば、画像化試験は本発明の二重画像化化合物の投与の間、又はその後の何れかの時点において実施してよい。一部の実施形態においては、第1の画像化モダリティは二重画像化剤の投与と同時に、二重画像化剤の投与後約1秒、1時間、1日又はそれ以上の時間において、又は、記載したこれらの時点の何れかの間の何れかの時点において開始するように実施する。

#### 【0121】

第2の画像化モダリティは第1の画像化モダリティと同時か、又は、第1の画像化モダリティの後の何れかの時点において実施してよい。例えば、第2の画像化モダリティは第1の画像化モダリティの完了後約1秒、約1時間、約1日又はそれ以上の時間において、又は、記載したこれらの時点の何れかの間の何れかの時点において実施してよい。本発明の特定の実施形態においては、第1及び第2の画像化モダリティを同時に実施することによりそれらが投与後の同じ時点において開始されるようにする。本発明の意図する種々の画像化モダリティの実施は当業者の知る通りである。

#### 【0122】

二重画像化の本発明の一部の実施形態においては、同じ画像化装置を用いて第1の画像化モダリティ及び第2の画像化モダリティを実施する。例えば、特定の実施形態においては、診断薬（エックス線造影剤又は光学的造影剤）及び放射性金属物質を同じ炭水化物にコンジュゲートする。これはPET/CT、SPECT/CT又は光学的画像化/C

T用途の為に使用してよい。例えば、一部の実施形態においては、放射性薬剤又は光学的造影剤及び非放射性金属物質（ガドリニウムイオン、マンガン）を同じ炭水化物にコンジュゲートする。これはPET/MRI、SPECT/MRI又は光学的画像化/MRI用途の為に使用してよい。例えば、一部の実施形態においては、治療薬及び放射線療法用の金属物質を同じ炭水化物にコンジュゲートする。これは放射線化学療法の為に使用してよい。別の実施形態においては、異なる画像化装置を用いて第2の画像化モダリティを実施する。第1の画像化モダリティ及び第2の画像化モダリティの実施の為に使用できる画像化装置は当業者の知る通りであり、そして、画像を形成するためのこれらの装置の使用は当業者の知る通りである。

#### 【0123】

10

##### I. 放射標識薬剤

本発明の特定の実施形態は二重画像化のための放射標識画像化剤を合成する方法、及び、二重化学療法及び放射線療法のための治療薬を合成する方法に関する。本発明の他の実施形態はこれらの放射標識薬剤を製造するためのキットに関する。本発明により提供される放射標識剤、化合物及び組成物は適当な量の放射能を有するものとして提供される。例えば、 $^{99m}\text{Tc}$ 放射性複合体の形成においては、mL当たり約0.01ミリキュリー（mCi）～約300mCiの濃度において放射能を含有する溶液中の放射性複合体を形成することが一般的に好ましい。

#### 【0124】

本発明により提供される放射標識二重画像化剤は哺乳類身体における部位を可視化するために使用できる。本発明によれば、画像化剤は当該分野で知られた何れかの方法により投与する。例えば、投与は単回用量の注射用量であってよい。当該分野で知られた何れかの一般的な担体、例えば滅菌食塩水又は血漿を、放射標識後に利用することにより、注射用の本発明の化合物を製造してよい。一般的に、投与すべき単回用量は約0.01mCi～約300mCi、好ましくは10mCi～約200mCiの放射能を有している。単位用量における注射すべき溶液は約0.01mL～約10mLを用いる。

20

#### 【0125】

画像化剤である本発明の化合物の静脈内投与の後、インビボの臓器又は腫瘍の画像化を、所望により放射標識剤が患者に投与されてから数時間以上のうちに、行うことができる。大部分の場合においては、投与された用量の十分な量が約0.1時間以内に画像化すべき領域内に蓄積する。上記した通り、画像化は当該分野で知られた何れかの方法を用いて実施してよい。例としてはPET、SPECT及びガンマ線シンチグラフィが挙げられる。ガンマ線シンチグラフィにおいては、放射標識はガンマ線照射放射型の放射性核種であり、放射性トレーサーはガンマ線照射検出カメラを用いて位置特定する（この方法はしばしばガンマシンチグラフィと称される）。画像化された部位は、放射性トレーサーが病理学的部位に局在するように選択されている（ポジ型コントラスト）か、又は、放射性トレーサーがそのような病理学的部位に局在しないように選択されている（ネガ型コントラスト）のいずれかであることから、検出可能である。

30

#### 【0126】

##### J. キット

本発明の特定の実施形態は一般的に、二重画像化のための放射標識画像化剤を含む組成物を製造するためのキット、又は、二重化学療法及び放射線療法のための放射標識剤を含む組成物を製造するためのキットに関する。キットは、本発明の化合物の所定量及び放射性核種で化合物を標識するための還元剤の十分な量を含有する密封されたバイアルを包含する。本発明の一部の実施形態においては、キットは放射性核種を包含する。別の特定の実施形態においては、放射性核種は $^{99m}\text{Tc}$ である。

40

#### 【0127】

キットは又、従来の医薬品添加物、例えば浸透圧を調節するための製薬上許容しうる塩、緩衝物質、保存料、抗酸化剤等を含有してよい。

#### 【0128】

50

特定の実施形態においては、抗酸化剤及び遷移キレーターを組成物に含有させることによりキレーター部分の酸化を防止する。一部の実施形態においては、抗酸化剤はビタミンC（アスコルビン酸）である。しかしながら、当該分野で知られた何れかの他の抗酸化剤例えばトコフェロール、ピリドキシン、チアミン又はルチンを使用してもよい。キットの成分は液体、凍結又は乾燥形態であってよい。好ましい実施形態においては、キットは凍結乾燥形態で提供される。

#### 【0129】

##### K. 増殖亢進性疾患

本発明の特定の特徴は一般的に本発明の化合物を用いた対象における増殖亢進性疾患の治療方法に関する。増殖亢進性疾患は本明細書においては異常な細胞生育又は異常な細胞のターンオーバーに関連する何れかの疾患として定義する。例えば、増殖亢進性疾患は癌であってよい。「癌」という用語は本明細書においては、組織中の細胞の制御不可能で進行性の生育として定義する。新生物又は悪性疾患又は腫瘍等の他の同義語が存在することは当業者の知る通りである。何れかの型の癌が本発明の方法による治療の為に意図される。例えば、癌は乳癌、肺癌、卵巣癌、脳の癌、肝臓癌、子宮頸部癌、結腸癌、直腸癌、皮膚癌、頭部及び頸部の癌、骨癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫又は白血病であってよい。本発明の別の実施形態においては、癌は転移癌である。

#### 【0130】

##### L. 二重化学療法及び放射線療法（「放射線化学療法」）

本発明の特定の実施形態は治療部分を含むポリ（グルコサミン）である本発明の化合物の治療上有効な量を含む組成物を対象に投与することを包含する増殖亢進性疾患を有する対象の治療方法に関する。例えば、特定の実施形態においては、治療部分は抗癌剤部分である。治療部分は本明細書において別途詳述する。

#### 【0131】

例えば、キレーター部分はベータ放射体にキレートしてよい。本明細書において定義する通りベータ放射体は何れかの範囲のベータエネルギーを放射する何れかの薬剤である。ベータ放射体の例としてはRe-188、Re-186、Ho-166、Y-90及びSn-153が挙げられる。癌等の増殖亢進性疾患の治療において使用するためのこれらの薬剤は当業者の知る通りである。

#### 【0132】

本発明の化合物の投与に適用できる化学療法のプロトコル及び放射線療法のプロトコルの設計は当業者の知る通りである。後に記載する通り、これらの薬剤は癌等の増殖亢進性疾患の治療を指向する他の治療モダリティと組み合わせて使用してよい。更に又、対象への投与のための適切な用量を選択することは当業者の知る通りである。プロトコルは単回用量又は多数回用量を包含してよい。患者は毒性及び投与への応答につき、当該分野で知られたプロトコルを用いてモニタリングする。

#### 【0133】

##### M. 医薬組成物

本発明の医薬組成物は請求項記載の本発明の二重画像化剤又は二重治療薬の治療又は診断上有効な量を含む。「製薬上又は薬理学的に許容される」又は「治療上有効な」又は「診断上有効な」という表現は適宜、例えばヒト等の動物に投与した場合に有害、アレルギー性、又は他の望ましくない反応を誘発することのない分子の実体及び組成物を指す。治療上有効な、又は、診断上有効な組成物の製造は、参照により本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990に例示される通り、本開示を鑑みれば当業者には明らかとなるものである。更に又、動物（例えばヒト）に対しては、製剤は、FDA Office of Biological Standardsにより要求されている滅菌性、発熱性、全般的安全性及び純度の基準を満たさなければならない。

#### 【0134】

本明細書においては、「治療上有効な量を含む組成物」又は「診断上有効な量を含む組成物」とは、当該分野で知られる通り、何れかの溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば抗細菌剤、抗カビ剤）、等張性付与剤、吸収遅延剤、塩、保存料、薬剤、薬剤安定剤、ゲル、結合剤、賦形剤、錠剤崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、フレーバー剤、染料、このような材料そのもの又はその組合せを包含する。如何なる従来の担体も活性成分と不適合で無い限り、本発明の組成物におけるその使用は意図される。

#### 【0135】

本発明の組成物はそれが固体、液体又はエアロゾル型で投与されるか同化、及び、それが注射等の投与経路のために滅菌されている必要があるか同化に応じて、異なる型の担体を含んでよい。本発明の二重画像化剤及び二重治療薬は静脈内、皮内、髄腔内、腹腔内、患部内、頭蓋内、動脈内、前立腺内、胸膜腔内、鼻内、ガラス体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、筋肉内、腹腔内、皮下、結膜下、嚢内、粘膜、心膜内、臍帯内、眼内、経口、局所、局部、注射、注入、連続注入、標的細胞の直接の局所灌流浴、カテーテル使用、洗浄液中、脂質組成物中（例えばリポソーム）によるか、又は、当該分野で知られた他の方法又は上記の何れかの組合せにより投与できる。

10

#### 【0136】

患者に投与される本発明の組成物の実際の必要量は身体的及び生理学的な要因、例えば体重、状態の重症度、治療すべき疾患の型、以前又は併用している治療介入、患者の特異性及び投与経路により決定される。投与担当の医師は、何れの場合においても、個々の対象に対して、組成物中の活性成分の濃度、及び適切な用量を決定する。

20

#### 【0137】

特定の実施形態においては、医薬組成物は例えば二重画像化剤又は二重治療薬の少なくとも約0.1%を含んでよい。他の実施形態においては、活性化化合物は単位の重量の約2%～約75%、又は、例えば約25%～約60%、及びそれより誘導される何れかの範囲を含んでよい。他の非限定的な例においては、用量はまた、約0.1mg/kg/体重～約1000mg/kg/体重、又はこの範囲内の何れかの量、又は1000mg/kg/体重より多い何れかの量を投薬当たり含んでよい。

#### 【0138】

いずれの場合においても、組成物は成分1つ以上の酸化を遅延させるために種々の抗酸化剤を含んでよい。更に又、微生物の作用の防止は例えばパラベン類（例えばメチルパラベン、プロピルパラベン）、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル又はこれらの組合せを包含する種々の抗細菌及び抗カビ剤等の保存料によりもたらしうこともできる。

30

#### 【0139】

本発明の二重画像化剤及び二重治療薬は遊離の塩基又は塩の形態で組成物中に製剤してよい。製薬上許容しうる塩としては、無機の塩基、例えばナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム又は鉄の水酸化物；又は有機の塩基、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン又はプロカインから誘導された遊離のカルボキシル基で形成された塩が挙げられる。

#### 【0140】

組成物が液体形態であるような実施形態においては、担体は、例えば限定しないが、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、脂質（例えばトリグリセリド、植物油、リポソーム）及びこれらの組合せを含む溶媒又は分散媒体であることができる。適切な流動性は、例えばコーティング、例えばレシチンの使用により；必要な粒径の維持により；例えば液体ポリオール又は脂質等の担体中の分散により；例えばヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤の使用により；又はこのような方法の組合せにより維持することができる。多くの場合において、等張性付与剤、例えば炭水化物、塩化ナトリウム又はその組合せを含有させることが好ましい。

40

#### 【0141】

50

滅菌注射用溶液は、必要に応じて上記列挙した他の成分の種々の量と共に適切な溶媒の必要量に放射標識エチレンジスチン誘導体を配合すること、その後濾過滅菌することにより製造する。一般的に、分散体は基剤となる分散媒体及び／又は他の成分を含有する滅菌ベヒクル中に種々の滅菌された活性成分を配合することにより製造する。滅菌注射用溶液、懸濁液又は乳液の製造のための滅菌粉末の場合は、調製の好ましい方法は真空乾燥又は凍結乾燥の手法であり、これは、活性成分と何れかの追加的な所望の成分の粉末を、その予め滅菌濾過された液体媒体から形成するものである。液体媒体は必要に応じて適当に緩衝されなければならない、そして液体希釈剤は注射の前に先ず十分な食塩水又はグルコースで等張性としなければならない。直接の注射のための高度に濃縮された組成物の製造もまた意図され、その場合、溶媒としてのDMSOの使用は非常に急速な浸透をもたらし、小領域に活性剤の高濃度を送達すると予測される。

10

#### 【0142】

組成物は製造及び保存の条件下において安定であり、そして細菌及びカビ等の微生物の汚染作用に対抗して保存されなければならない。内毒素汚染は最小限安全なレベル、例えば0.5 ng/mg蛋白質未満に維持しなければならない。

#### 【0143】

特別の実施形態においては、注射用組成物の延長吸収は、吸収を遅延させる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウム、ゼラチン又はその組合せを組成物中で使用することにより達成できる。

#### 【0144】

20

#### N. 組合せ療法

二重化学療法及び放射線療法のための請求項記載の薬剤は別の薬剤又は治療方法、好ましくは別の癌治療と組み合わせて使用できることが本発明の特徴である。請求項に記載の二重治療薬を用いた治療は数分～数週間の範囲の時間間隔で別の療法に先行させるか後続させてよい。別の薬剤を投与する実施形態においては、薬剤が細胞に対して好都合な組合せの作用をなお発揮することができるように、各送達の間にかかなりの時間が経過しないようにする。例えば、1つの薬剤の2、3、4又はそれ以上の用量を本発明の二重治療薬と実質的に同時に（即ち約1分未満の間に）投与してよいことを意図している。他の態様においては、治療薬又は方法は、本発明の二重治療薬の投与の前後約1分～約48時間以内に、又は、本明細書に記載しない何れかの時間量の前後に投与してよい。特定の他の実施形態においては、本発明の二重治療薬は手術又は遺伝子療法等の別の治療モダリティの施行の前後、約1日～約21日以内に投与してよい。しかしながら、一部の状況においては、治療期間を有意に延長することが望ましい場合もあり、その場合、それぞれの投薬の間には数週間（例えば約1～8週間かそれ以上）を経過させる。

30

#### 【0145】

種々の組合せを使用してよく、二重化学療法及び放射線療法のための請求項記載の薬剤が誘導されるものを「A」、そして何れかの別の治療薬又は方法であることができる第2の薬剤は「B」とする。

#### 【0146】

#### 【化7】

40

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

患者への本発明の二重治療薬の投与はそれらの薬剤に毒性がある場合はそれを考慮しながら、化学療法剤の投与に関する一般的なプロトコルに従う。治療サイクルは必要に応じて反復する。種々の標準的療法並びに外科的介入を記載の砒素剤と組み合わせて投与してよいことも意図している。これらの治療としては、限定しないが別の化学療法、別の放射

50

線療法、免疫療法、遺伝子療法及び手術が挙げられる。

#### 【0147】

##### a. 化学療法

癌療法はまた、化学物質及び放射線の両方に基づく種々の組合せ療法も包含する。組合せ化学療法としては例えば、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イフォスファミド、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、ニトロソ尿素、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、プリコマイシン、マイトマイシン、エトポシド（VP16）、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、ゲムシタビン、ナベルピン、ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、トランスプラチナ、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン及びメトトレキセート又はこれらの何れかの類縁体又は誘導体の変異体が挙げられる。

10

#### 【0148】

##### b. 放射線療法

DNA損傷を誘発し広範に使用されている他の因子はガンマ線、エックス線として一般的に知られているもの及び／又は腫瘍細胞への放射性同位体の直接の送達を包含する。マイクロ波及びUV照射等のDNA損傷因子の他の形態もまた意図される。これらの因子の全てがDNAに対して、DNAの前駆体に対して、DNAの複製及び修復に対して、そして、染色体の組立及び維持に対して広範な範囲の損傷をもたらす可能性が最も高い。X線の線量範囲は長期間（3～4週間）に渡り50～200レントゲンの一日当たり線量から2000～6000レントゲンの単回線量の範囲となる。放射性同位体の線量範囲は広範に変動し、同位体の半減期、放出される放射線の強度及び型、及び新生物細胞による取り込みにより異なる。「接触した」又は「曝露された」という用語は、細胞に適用する場合、本明細書においては、治療用コンストラクト及び化学療法剤又は放射線療法剤が標的細胞に送達されるか、又は、標的細胞と直接並置される過程を説明するために使用される。細胞の殺傷又は増殖停止を達成するためには、細胞を殺傷するか分裂を防止するために有効な組合せの量において、両方の薬剤を細胞に送達する。

20

#### 【0149】

##### c. 免疫療法

免疫療法は一般的に免疫エフェクター細胞及び癌細胞をターゲティングして破壊する分子の使用に依存している。免疫エフェクターは例えば腫瘍細胞の表面上のあるマーカーに対して特異的な抗体であってよい。抗体単独が療法のエフェクターとして機能するか、又は、他の細胞のリクルートメントを行って実際に細胞の殺傷をもたらす場合がある。抗体はまた、薬剤又は毒素（化学療法剤、放射線療法剤、リシン、A鎖、コレラ毒素、百日咳毒素等）にコンジュゲートし、そして、ターゲティング剤としてのみ作用してもよい。或いは、エフェクターは腫瘍細胞標的と直接又は間接的に相互作用する表面分子を担持するリンパ球であってよい。種々のエフェクター細胞としては細胞毒性T細胞及びNK細胞が挙げられる。

30

#### 【0150】

即ち免疫療法は遺伝子療法と共に組合せ療法の部分として使用される。組合せ療法の一般的流れを以下に記載する。一般的に、腫瘍細胞はターゲティングを可能にする、即ち、他の細胞の大多数には存在しない、あるマーカーを担持していなければならない。多くの腫瘍マーカーが存在しており、それらの何れも本発明に関する場合、ターゲティングに適していると考えられる。一般的な腫瘍マーカーとしては癌胎児性抗原、前立腺特異的抗原、尿中腫瘍関連抗原、胎児抗原、チロシナーゼ（p97）、gp69、TAG-72、HMGF、シアリルルイス抗原、MucA、MucB、PLAP、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、erbB及びp155が挙げられる。

40

#### 【0151】

##### d. 遺伝子

更に別の実施形態において、二次的治療は治療用ポリヌクレオチドを二重治療薬の前後

50

かこれと同時に投与する遺伝子療法である。遺伝子産物をコードするベクターと共に二重治療薬を送達することは、標的組織に対して複合的な抗増殖亢進作用を有することになる。

#### 【0152】

##### e. 手術

癌患者の約60%が何らかの型の手術を受け、これには予防的、診断的又は病期決定的、治癒的及び姑息的な手術が包含される。治癒的な手術としては、本発明の治療、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法及び／又は代替療法等の他の治療と組み合わせて使用してよい癌治療である。治癒的手術としては癌性の組織の全て又は部分が物理的に除去、切開及び／又は破壊される切除術が挙げられる。腫瘍切除術は腫瘍の少なくとも部分の物理的除去を指す。腫瘍切除術に加えて、手術による治療としてはレーザー手術、低温手術、電気外科的処置及び顕微鏡的に制御された手術（モース氏手術）が挙げられる。本発明は表在性の癌、前癌又は正常組織の偶発的量の除去と共に使用してよい。

#### 【実施例】

#### 【0153】

##### O. 実施例

以下の実施例は本発明の好ましい実施形態を説明するために記載する。以下の実施例において開示する手法は、本発明の実施において良好に機能することが本発明者等により発見された手法を表しており、即ち、その実施のための好ましい様式を構成すると考えられるものであることは、当業者の知る通りである。しかしながら、本発明の開示に鑑みれば、開示された特定の実施形態に多くの変更を行うことができ、そしてなお本発明の精神及び範囲を逸脱することなく同様の結果が得られることは当業者の知る通りである。

#### 【0154】

##### （実施例1）

オリゴ糖ージアトリゾエート（OS-DZ）コンジュゲートの合成

グルコサミン系オリゴ糖（OS）を40%水酸化ナトリウム中のキトサンの加水分解により調製した。加水分解の後、分子量の所望の画分を、透析膜を用いて単離した。典型的な例においては、分子量カットオフ10000ダルトンの透析膜を使用した。24時間の透析の後、溶液を凍結乾燥し、得られた生成物は明茶色の粉末であった。ジアトリゾエート（CT造影剤）のOSへのコンジュゲート形成は水中において薬剤：OSのモル比1：1を用いて実施した。1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド-HCl（EDC）をカップリング剤として使用した。典型的な試行においては、ジアトリゾエート（0.9g、1.4ミリモル）を水（6ml）に溶解し、EDC（324mg、1.7ミリモル）を添加した。次にこの混合物をOS（水10ml中1g）に添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。蒸留水に対する透析（カットオフ5000ダルトン）の後、生成物を凍結乾燥し、計量した；0.64g。生成物を238nmのUVで測定したところ35%DZを含有していた。EC及びDZをOSにコンジュゲートする合成スキームは図1に示す通りである。

#### 【0155】

##### （実施例2）

エチレンジシステインーオリゴ糖ージアトリゾエート（EC-OS-DZ）コンジュゲートの合成

OS-DZ（460mg、35%DZ）を水4mlに溶解した。この茶色味を帯びた溶液に対し、重炭酸ナトリウム（1N、1ml）をEC（69mg、0.25ミリモル）及びEDC（98mg、0.5ミリモル）の攪拌溶液に添加した。混合物を24時間室温で攪拌した。混合物を48時間分子量カットオフ5000ダルトンで透析した。透析後、生成物を凍結乾燥した。得られた生成物は350mgであった。

#### 【0156】

##### （実施例3）

## EC-O S-メトトレキセートの合成

OSへのメトトレキセート(MTX)のコンジュゲート形成は水中で薬剤:OSモル比1:2を用いて実施した。典型的な試行においては、MTX(0.5g、0.98ミリモル)を水酸化ナトリウム(1N、3.4ml)に溶解し、EDC(470ml、2.45ミリモル)を添加した。次にこの混合物を水5ml中のOS(1g)に添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。透析(蒸留水に対しカットオフ5000ダルトン)の後、生成物を凍結乾燥して計量した。得られた生成物は700mgであった。生成物は370nmのUVによる測定では28%MTXを含有していた。次に10%(w/w)のECをEC-O S-DZと同様の方法でO S-メトトレキセートにコンジュゲートした。EC及びMTXをOSにコンジュゲートする合成スキームは図2に示す通りである。

10

## 【0157】

## (実施例4)

## EC-O S-DZの放射標識

EC-O S-DZ(5~300mg)を水0.2~0.8mlに溶解した。塩化スズ(II)溶液(0.1ml、1mg/ml)を添加した。過テクネチウム酸ナトリウム( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 、37~370MBq、Mallinckrodt, Houston, TX)を添加した。最後に、水をこの溶液に添加して容量を1mlに調節した。放射化学的純度はメタノール:酢酸アンモニウム(1:4)を溶離剤とするTLC(ITLC SG, Gelman Science, Ann Arbor, MI)により測定した。放射性TLC分析(Bioscan, Washington, DC)によれば、放射化学的純度は97%超であった。 $^{68}\text{Ga}$ 標識のためには、1NHClを用いながら $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ga}$ 発生器(Isotope Products Laboratories, Valencia, CA)から $^{68}\text{Ga}$ を溶離させた。 $\text{GaCl}_3$ 担体を添加するか、添加することなく、酸性の溶液を蒸発乾固させた。溶液を水で希釈再調製した。次に水0.2~0.8mlに溶解したEC-O S-DZ(5~300mg)を放射性溶液に添加した。最後に水をこの溶液に添加して容量を1mlに調節した。

20

## 【0158】

## (実施例5)

## シンチグラフィ画像化試験

雌性Fischer 344ラット(150±25g)(Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN)の後肢に13762腫瘍細胞系統懸濁液( $10^6$ 細胞/ラット、Fischerラットに特異的な腫瘍細胞系統)から乳房腫瘍細胞0.1mlを皮下接種した。画像化試験は接種後12~15日に実施した。腫瘍サイズは約1~1.5cm測定した。シンチグラフィの画像はSiemens Medical Systems(Hoffman estates, IL)のm-カメラを用いて得た。カメラには低エネルギー平行穴コリメーターを装着した。視野は53.3cmx38.7cmとする。固有空間解像度は3.2mmであり、画素サイズは19.18mm(32x32、ズーム=1)~0.187mm(1024x1024、ズーム=3.2)とする。低エネルギー、高解像度のコリメーター( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の場合に必要)を用いながら、システムは少なくとも172カウント/分(cpm)/ $\mu\text{Ci}$ 及び空間的解像度4~20mmの平面感度となるように設計されている。UPET又はオートラジオグラフィをPET画像化試験で使用した(0.5mCi/ラット)。平面シンチグラフィは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-O S-DZ(0.25mCi/ラット、100mgDZ当量/ラット)の静脈内注射の直後、0.5~4時間後に得た。腫瘍と筋肉との間のROI(カウント/画素における目的領域)カウントを用いて腫瘍の非腫瘍に対する比を計算した。オートラジオグラムは $^{68}\text{Ga}$ -EC-O S-DZの投与後1時間に得た。EC-O S-DZ(機能的CT造影剤)の腫瘍内蓄積を明らかにするために、DZ及びEC-O S-DZ(300mg/ラット、100mgDZ当量/ラット)の静脈内注射の種々の時点においてX線像を調べた。

30

40

## 【0159】

50

## (実施例 6)

## オリゴ糖への EC 及び薬剤のコンジュゲート形成

前述の実施例において記載した EC 及び薬剤の OS へのコンジュゲート形成はカップリング剤（カルボジイミド）を用いて水中で実施した。薬剤の OS に対する比は 1 : 1 ~ 1 : 4 の範囲であった。薬剤含有量は UV 分析で測定したところ 20 ~ 45 % (w/w) の範囲であった。次に 10 % (w/w) EC を OS-薬剤コンジュゲートにコンジュゲートした。生成物は単純な透析手法により単離される。MTX 及び EC-OS-MTX の HPLC 分析は図 3 ~ 6 に示す通りである。MTX 当量のコンジュゲート収量は 28 % (w/w) であった。

## 【0160】

10

## (実施例 7)

## 二重画像化評価

100 mg DZ 当量 / ラットの単回用量で EC-OS-DZ を投与したラットにおいて、造影剤 (DZ) と比較した場合に EC-OS-DZ を投与されたラットにおいて持続的な取り込みが観察された (図 7)。 $^{99m}\text{Tc}$ -EC-OS-DZ を投与された同じラットにおいては、腫瘍は 0.5 ~ 6 時間における静的平面画像化により可視化され (図 8)、そして、 $^{68}\text{Ga}$ -EC-OS-DZ ではオートラジオグラムにより 1 時間において観察された (図 9)。結果によれば、EC-OS-DZ は PET / CT 及び SPECT / CT のための二重画像化剤である。

## 【0161】

20

本明細書に開示し請求項に記載した組成物及び方法の全ては本発明の開示に鑑みれば予定外の実験を行うことなく実行できる。本発明の組成物及び方法は好ましい実施形態に関して記載したが、本発明の概念、精神及び範囲を外れることなく本明細書に記載した組成物及び方法の工程又は工程の順序に変更を適用できることは当業者の知る通りである。特に化学的及び生理学的の両面において関連する特定の薬剤は本明細書に記載した薬剤の代替としてよく、しかもなお同様の結果が達成されることは明らかである。当業者には明らかなこのような同様の代替物及び変更は添付する請求項に定義される通り、本発明の精神、範囲及び概念に包含される。

## 【0162】

## (参考文献)

30

以下の参考文献はそれらが本明細書に記載したものの補足となる例示的な操作上の又は他の詳細を提供する限りにおいて、特に参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0163】

## 【表 8】

|        |            |
|--------|------------|
| 米国特許   | 6,521,209  |
| 米国特許   | 6,692,724  |
| 米国特許   | 6,770,259  |
| 米国特許出願 | 09/599,152 |
| 米国特許出願 | 10/627,763 |
| 米国特許出願 | 10/672,142 |
| 米国特許出願 | 10/703,405 |
| 米国特許出願 | 10/732,919 |

10

Alauddin and Conti, *Nucl. Med. Biol.*, 25:175-180, 1998.

Alauddin *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 23:787-792, 1996.

Alauddin *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 26:371-376, 1999.

Alberico *et al.*, *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 13(1):13-35, 2004.

Banner *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 88:140, 1994.

Blondeau *et al.*, *Can. J. Chem.*, 45:49-52, 1967.

20

Bolhuis *et al.*, *Int. J. Cancer Suppl.*, 7:78-81, 1992.

Bush *et al.*, *Br. J. Cancer Suppl.*, 37(3):302-306, 1978.

Campbell *et al.*, *Cancer Res.*, 51(19):5329-5338, 1991.

Canevari *et al.*, *Hybridoma.*, 12(5):501-507, 1993.

Chasselle *et al.*, *Lancet*, 34B:143, 1995.

Coney *et al.*, *Cancer Res.*, 54(9):2448-2455, 1994.

Deng and Lizzi, *Ultrasound Med. Biol.*, 28(3):277-286, 2002.

Dische, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20(1):147-152, 1991.

30

Forsberg *et al.*, *Ultrasound Med. Biol.*, 23(8):1201-1208, 1997.

Franklin *et al.*, *Int. J. Cancer Suppl.*, 8:89-95, 1994.

Gambhir *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 39:2003-2011, 1998.

Gambhir *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(5):2333-2338, 1999.

Gambhir *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:2785-2790, 2000.

【 0 1 6 4 】

## 【表 9】

Gatenby *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 14(5):831-838, 1988.

Ginobbi *et al.*, *Anticancer Res.*, 17(1A):29-35, 1997.

Goldberg *et al.*, *Ultrasound Med. Biol.*, 20(4):319-333, 1994.

Goldberg, *Heart*, 78(3):209-210, 1997.

Gray *et al.*, *Nature*, 182(4640):952-953, 1958.

Hall *et al.*, *Radiat. Res.*, 114(3):415-424 1988.

Henson *et al.*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 25(6):969-972, 2004.

10

Holm *et al.*, *APMIS*, 102(6):413-419, 1994.

Holm, *et al.*, *APMIS*, 102(11):828-836, 1994.

Hsueh and Dolnick, *Biochem. Pharmacol.*, 45(12):2537-2545, 1993.

Iyer *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 42(1):96-105, 2001.

Koh *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 22:199-212, 1992.

Kranz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 92(20):9057-9061 1995.

Leamon and Low, *Biochem. J.*, 291 ( Pt 3):855-860, 1993.

20

Leamon and Low, *J. Biol. Chem.*, 267(35):24966-24971, 1992.

Leamon and Low, *J. Drug Target.*, 2(2):101-112, 1994.

Leamon and Low, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(13):5572-5576 1991.

Martin *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 30:194-201, 1989.

Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions, 1995.

Medical Letter, 34:78; 34:79 1992.

Namavari *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 27:157-162, 2000.

Nordmark *et al.*, *Radiother. Oncol.*, 41(1):31-39, 1996.

Ophir and Parker, *Ultrasound Med. Biol.*, 15(4):319-333, 1989.

30

Orr *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 87(4):299-303, 1995.

Orr *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 87(4):299-303, 1995.

Patrick *et al.*, *J. Neurooncol.*, 32(2):111-123, 1997.

PCT Appln. WO 2004/026344

Rasey *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17(5):985-991, 1989.

Rasey *et al.*, *Radiother. Oncol.*, 17(2):167-173, 1990.

Ratner and Clarke, *J. AM Chem. Soc.*, 59:200-206, 1937.

40

Reed, *Cancer Cell*, 3:17-22, 2003.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990.

Ross *et al.*, *Cancer*, 73(9):2432-2443, 1994.

Saha *et al.*, *Semin. Nucl. Med.*, 24(4):324-349, 1994.

## 【 0 1 6 5 】

## 【表 10】

Senner *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 88:140, 1994.  
 Strunk and Schild, *Eur. Radiol.*, 14(6):1055-1062, 2004.  
 Tjuvajev *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 43(8):1072-1083, 2002.  
 Valk *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 33(12):2133-2137, 1992.  
 Warrell, Jr *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 329:177, 1993.  
 Weitman *et al.*, *Cancer Res.*, 52(12):3396-3401 1992b.  
 Weitman *et al.*, *Cancer Res.*, 52(23):6708-6711, 1992a.  
 Weitman *et al.*, *J Neurooncol.*, 21(2):107-112, 1994.  
 Westerhof *et al.*, *Cancer Res.*, 51(20):5507-5513, 1991.  
 Yaghoubi *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 42:1225-1234, 2001.  
 Yang *et al.*, *Anticancer Res.*, 15:2479-2488, 1995.

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0166】

以下に説明する図面は本明細書の部分を構成しており、本発明の特定の特徴を更に明らかにするものである。本発明は本明細書に記載する特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせるこれらの図面の1つ以上を参照することにより更に良好に理解される。

20

【図1】 EC-O S-D Z の化学合成。

【図2】 EC-O S-メトトレキセートの化学合成。

【図3】 メトトレキセート (MTX) の UV スペクトル。

【図4】 EC-O S<sub>2</sub>-MTX の UV スペクトル。

【図5】 MTX の HPLC クロマトグラム。移動層-水 (60%) , アセトニトリル (40%) ; 流量 1 ml / 分 ; カラム C18 , 4.6 x 250 mm。

【図6】 EC-O S-MTX (28% w / w MTX 当量) の HPLC クロマトグラム。移動層-水 (60%) , アセトニトリル (40%) ; 流量 1 ml / 分 ; カラム C18 , 4.6 x 250 mm。

30

【図7】 DZ (C) 及び EC-O S-D Z (F) を投与した乳癌担持ラットの X 線。DZ の用量は 100 mg / ラット、i v ; EC-O S o-D Z n o の用量は 100 mg DZ 当量 / ラット、i v。

【図8】 <sup>99m</sup>Tc-EC-O S<sub>2</sub>-DZ の画像化。乳癌担持ラットにおける <sup>99m</sup>Tc-EC-O S<sub>2</sub>-DZ の平面シンチグラフィ (250 µCi / ラット、i v、獲得 500,000 カウント) は腫瘍の非腫瘍に対する比が時間の関数として増大していることを示している。T = 腫瘍、M = 筋肉。

【図9】 <sup>68</sup>Ga-EC-O S<sub>2</sub>-DZ のオートラジオグラム。乳癌担持ラットに <sup>68</sup>Ga-EC-O S<sub>2</sub>-DZ 500 µCi を注射し、注射後 60 分に屠殺した。100 µm で切片を切り出し、16 時間露光した。矢印は腫瘍部位を示す。

40

【図 1】

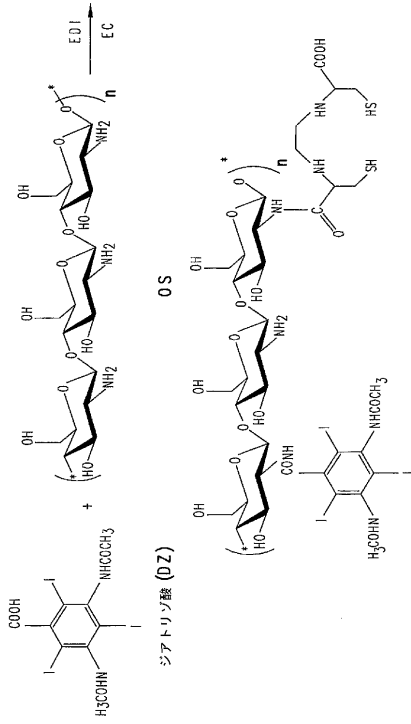
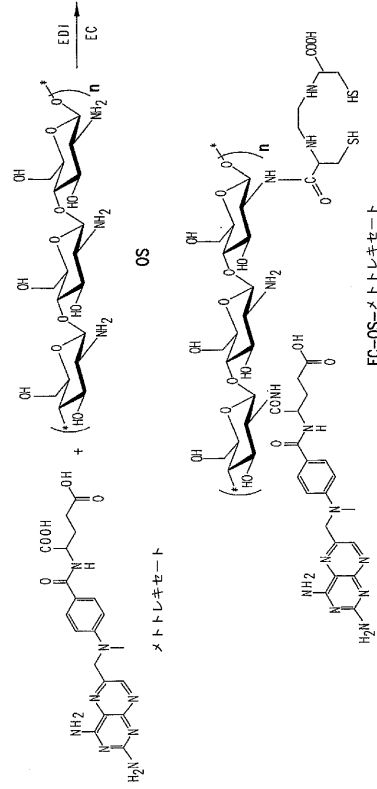
EC-OS-DZ  
EC-OS-DZ の化学合成

FIG.1

【図 2】



EC-OS-MTX の化学合成

FIG.2

【図 3】

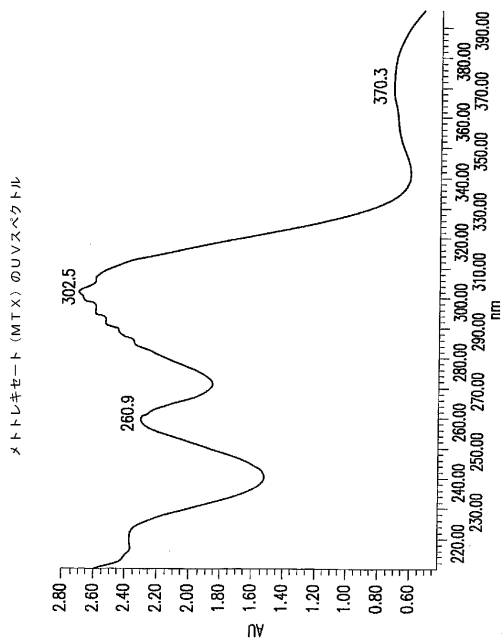


FIG.3

【図 4】

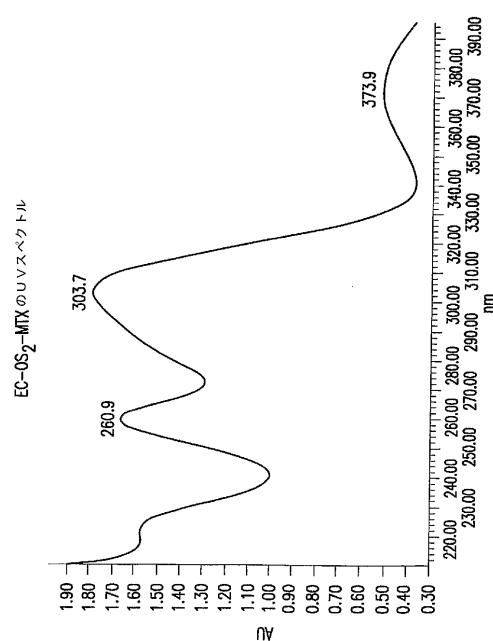


FIG.4

【図 5】

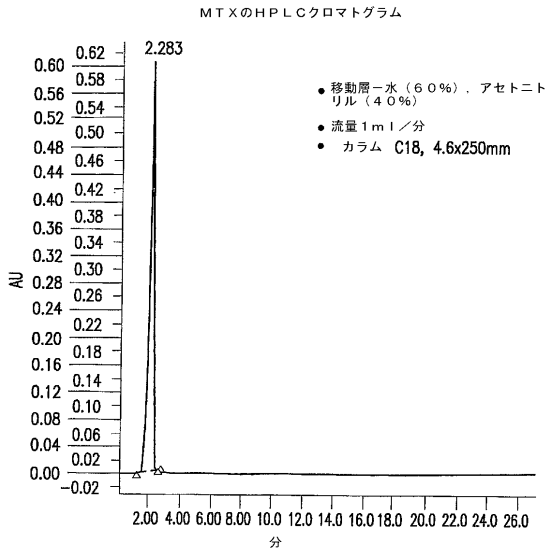


FIG.5

【図 6】

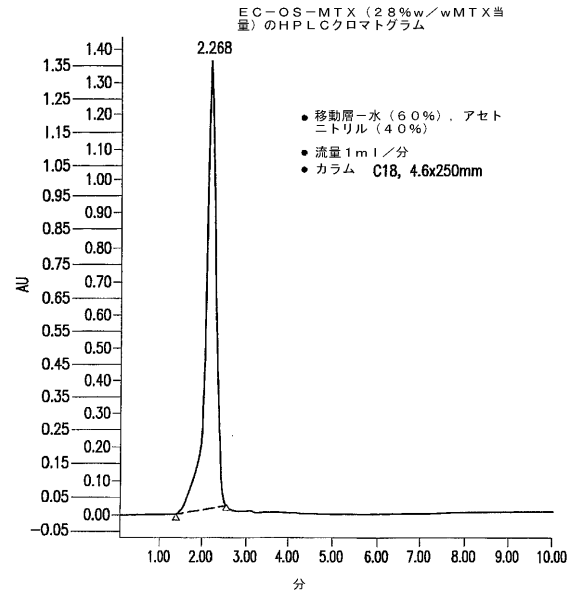


FIG.6

【図 7】

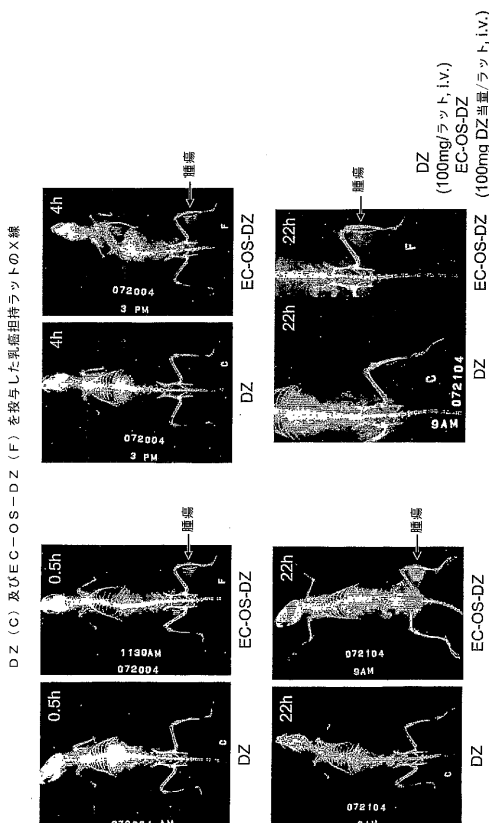


FIG.7

【図 8】

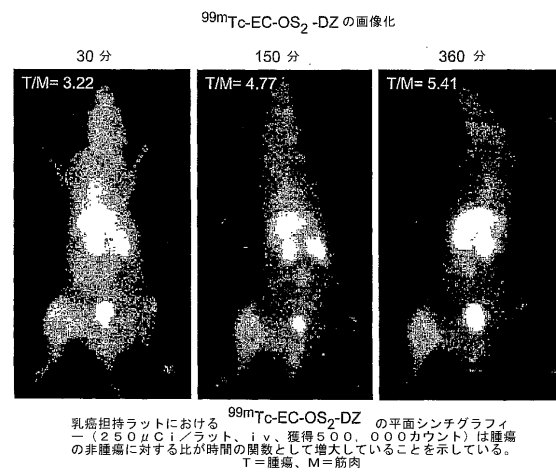
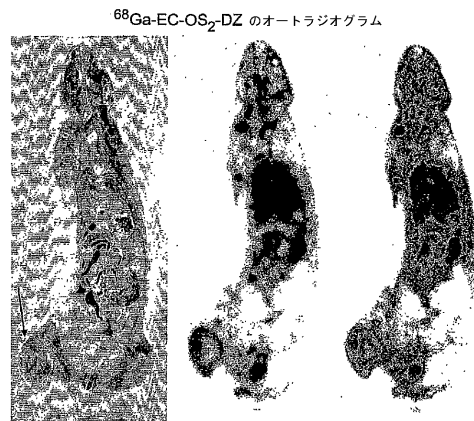


FIG.8

【図 9】



乳癌担持ラットに  $^{68}\text{Ga-EC-OS}_2\text{-DZ}$   $500\mu\text{Ci}$  を注射し、注射後60分に屠殺した。100 $\mu\text{m}$ で切片を切り出し、16時間露光した。矢印は腫瘍部位を示す。

FIG.9

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/000269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K51/04 A61K49/08

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)  
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2003/198599 A1 (YALPANI MANSSUR [US])<br>23 October 2003 (2003-10-23)<br>paragraph [0135]; examples 8,12,14,17,18                        | 1,2,44,<br>45,60,61   |
| Y         | WO 03/082301 A (THRESHOLD PHARMACEUTICALS<br>INC [US]) 9 October 2003 (2003-10-09)<br>page 35, line 17 - line 30; example 6<br>-----<br>-/- | 1-78                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*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)
- \*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

- \*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
- \*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
- \*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.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2007

Date of mailing of the international search report

16/04/2007

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Estañol, Inma

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/000269

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | BAYLY SIMON R ET AL: "Carbohydrate conjugates for molecular imaging and radiotherapy: $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ and $^{186}\text{Re}(\text{I})$ tricarbonyl complexes of N-(2'-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose."<br>BIOCONJUGATE CHEMISTRY 2004 JUL-AUG, vol. 15, no. 4, July 2004 (2004-07), pages 923-926, XP002422367<br>ISSN: 1043-1802<br>the whole document | 1-78                  |
| Y                                                    | PERIN F ET AL: "Influence of Technetium-99m-Labeling Conditions on Physico-Chemical and Related Biological Properties of an Acylated Poly-Galactosidic Macrophage Targeting Agent for Inflammation Imaging"<br>NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 23, no. 8, November 1996 (1996-11), pages 947-955, XP004073003<br>ISSN: 0969-8051<br>the whole document  | 75-78                 |
| Y                                                    | US 5 538 712 A (WENZEL MARTIN [DE] ET AL)<br>23 July 1996 (1996-07-23)<br>claims 1-31                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-78                  |
| A                                                    | GARDINER J M: "THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF SYNTHETIC MULTIVALENT CARBOHYDRATES"<br>EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 7, no. 3, 7 March 1998 (1998-03-07), pages 405-411, XP002923198<br>ISSN: 1354-3784<br>the whole document                                                                                             | 1-78                  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2008)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/000269

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/000269

| Patent document cited in search report |    | Publication date | Patent family member(s) |               | Publication date |
|----------------------------------------|----|------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| US 2003198599                          | A1 | 23-10-2003       | NONE                    |               |                  |
| WO 03082301                            | A  | 09-10-2003       | AU                      | 2003230750 A1 | 13-10-2003       |
| US 5538712                             | A  | 23-07-1996       | AT                      | 119539 T      | 15-03-1995       |
|                                        |    |                  | CA                      | 2084315 A1    | 02-12-1991       |
|                                        |    |                  | WO                      | 9118908 A1    | 12-12-1991       |
|                                        |    |                  | DK                      | 532566 T3     | 31-07-1995       |
|                                        |    |                  | EP                      | 0532566 A1    | 24-03-1993       |
|                                        |    |                  | ES                      | 2069892 T3    | 16-05-1995       |
|                                        |    |                  | GR                      | 3015362 T3    | 30-06-1995       |
|                                        |    |                  | JP                      | 6501450 T     | 17-02-1994       |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.              | F I            |   |  | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|---|--|-------------|
| A 6 1 K 47/48 (2006.01)  | A 6 1 K 47/48  |   |  | 4 C 0 9 3   |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 | L |  | 4 C 0 9 6   |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 35/00  |   |  |             |
| G 0 1 T 1/161 (2006.01)  | G 0 1 T 1/161  | A |  |             |
| A 6 1 K 31/722 (2006.01) | G 0 1 T 1/161  | B |  |             |
|                          | A 6 1 K 31/722 |   |  |             |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヤン, デイビッド ジェイ.  
アメリカ合衆国 テキサス 77478, シュガー ランド, スピネイカー ウェイ 1123

(72)発明者 ユー, ドンファン  
アメリカ合衆国 テキサス 77030, ヒューストン, ビーチャースト ドライブ 15002

(72)発明者 チャンダ, ミトゥ  
アメリカ合衆国 テキサス 77030, ヒューストン, キャロル ストリート 1915, アpartment 4

(72)発明者 アズダリニア, アリ  
アメリカ合衆国 テキサス 77083, ヒューストン, ウッドレイ ドライブ 8819

(72)発明者 オー, チャンソク  
アメリカ合衆国 テキサス 77077, ヒューストン, ウェストホープ ドライブ 12823

(72)発明者 キム, イー. エドマンド  
アメリカ合衆国 テキサス 77024, ヒューストン, マグノリア ベンド 7

Fターム(参考) 2G088 EE02 FF04 FF07

4C076 AA12 AA95 CC41 CC42 EE37 EE59 FF68  
4C085 AA19 AA21 AA26 EE01 GG02 HH01 HH03 HH07 HH09 HH11  
JJ02 KA04 KA09 KA27 KA28 KA29 KA36 KB79 LL18  
4C086 AA02 CB09 HA01 HA07 HA08 HA10 HA12 HA28 MA02 MA05  
NA13 ZB26  
4C090 AA02 AA04 AA05 AA09 BA47 BB17 BB63 BB66 BB76 BB77  
BB98 BD41 CA33 CA35 DA09 DA23 DA25  
4C093 AA24 CA21  
4C096 AA11 FC14