

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6124150号
(P6124150)

(45) 発行日 平成29年5月10日 (2017.5.10)

(24) 登録日 平成29年4月14日 (2017.4.14)

(51) Int. Cl.	F I	
C O 7 K 4/00 (2006.01)	C O 7 K 4/00	
C O 7 K 14/00 (2006.01)	C O 7 K 14/00	
C 1 2 N 9/48 (2006.01)	C 1 2 N 9/48	Z N A
C 1 2 Q 1/00 (2006.01)	C 1 2 Q 1/00	C
A 6 1 K 49/04 (2006.01)	A 6 1 K 49/04	A
請求項の数 14 (全 146 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-523099 (P2014-523099)	(73) 特許権者	514025133
(86) (22) 出願日	平成24年7月27日 (2012.7.27)		アベラス バイオサイエンス、インク
(65) 公表番号	特表2014-521661 (P2014-521661A)		.
(43) 公表日	平成26年8月28日 (2014.8.28)		アメリカ合衆国 92037 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/048732		ニア州 ラ・ホーヤ エヌ・トリー・パイ
(87) 国際公開番号	W02013/019681		ンズ・ロード 11099
(87) 国際公開日	平成25年2月7日 (2013.2.7)	(74) 代理人	100082072
審査請求日	平成27年6月25日 (2015.6.25)		弁理士 清原 義博
(31) 優先権主張番号	61/513,287	(72) 発明者	リユー, ジュンジエ
(32) 優先日	平成23年7月29日 (2011.7.29)		アメリカ合衆国 92122 カリフォル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニア州 サンディエゴ アプト. 3325
			ジュディシャル・ドライブ 9135
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的な送達分子及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造を有する式 I の選択的な送達分子であって；

【化1】



式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチドリンカーであり；

10

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、0-1の自然発生あるいは非自然発生のアミノ酸であり；

Mは平均分子量500Da、平均分子量1kDa、平均分子量2kDa、平均分子量5kDaあるいは平均分子量10kDaのポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A及びD_Bは、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及びここで、[c_M-M]は、A又はX上の任意の位置にて結合され、[D_A-c_A]は、A

20

上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合されることを特徴とする、分子。

【請求項2】

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択されることを特徴とする、請求項1に記載の分子。

【請求項3】

Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、及びRPLALWRSから選択されるアミノ酸配列を含むことを特徴とする、請求項1に記載の分子。

【請求項4】

D_A 及び D_B は、Cy7 及び Cy5、IRDye750 及び Cy5、IRDye800 及び Cy5、又はICGとCy5であることを特徴とする、請求項1に記載の分子。

【請求項5】

D_A 及び D_B は、Cy7 と Cy5 であることを特徴とする、請求項4に記載の分子。

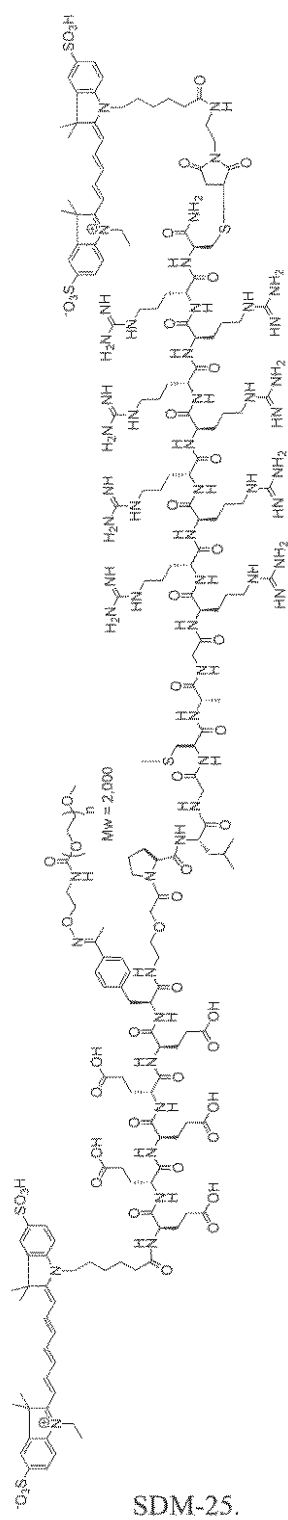
【請求項6】

Mは、2kDaの平均分子量を持つPEGポリマーであることを特徴とする、請求項1に記載の分子。

【請求項7】

式Iの分子が以下の構造を有することを特徴とする、請求項1に記載の分子。

【化 2】



10

20

30

40

【請求項 8】

対象の組織を視覚化するために使用される式 I の選択的な送達分子であって、式 I の構造は：

50

【化 3】



式中、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチドリinkerであり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

10

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0-1の自然発生あるいは非自然発生のアミノ酸であり；

Mは平均分子量500Da、平均分子量1kDa、平均分子量2kDa、平均分子量5kDaあるいは平均分子量10kDaのポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及びここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される構造を有することを特徴とする、選択的な送達分子。

20

【請求項9】

組織は癌組織であることを特徴とする、請求項8に記載の使用のための分子。

【請求項10】

癌組織は、乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、又は甲状腺癌組織であることを特徴とする、請求項9に記載の使用のための分子。

【請求項11】

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択されることを特徴とする、請求項8に記載の使用のための分子。

【請求項12】

30

Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、及びRPLALWRSから選択されるアミノ酸配列を含むことを特徴とする、請求項8に記載の使用のための分子。

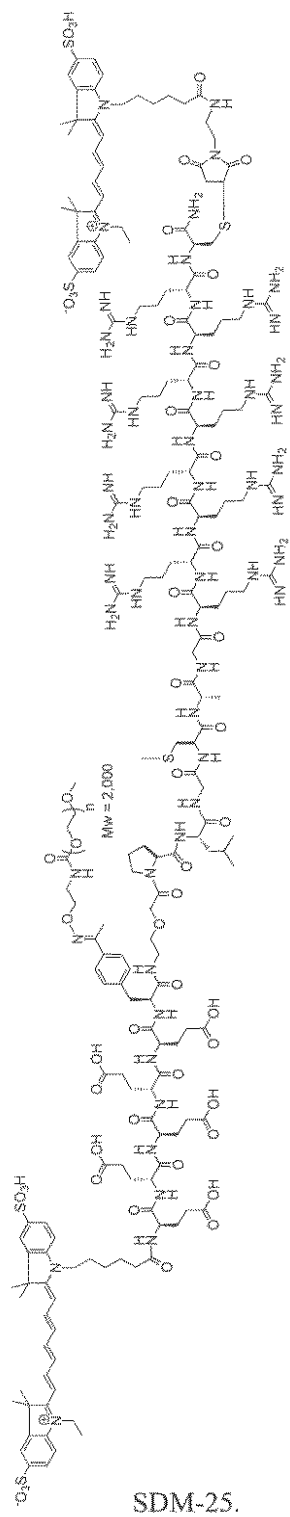
【請求項13】

D_A 及び D_B は、Cy7及びCy5、IRDye750及びCy5、IRDye800及びCy5、又はICGとCy5であることを特徴とする、請求項8に記載の使用のための分子。

【請求項14】

式Iの分子が以下の構造を有することを特徴とする、請求項8に記載の使用のための分子。

【化 4】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、選択的な送達分子及び使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

本出願は、2011年7月29日に出願された、米国仮特許出願第61/513,287号、表題「選択的な送達分子及び使用方法」の優先権を主張するものであり、その開示は、引用により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

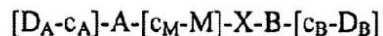
【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0004】

【化1】



式I

【0005】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、高分子であり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及び治療薬(therapeutic)から選択され；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は

10

20

30

40

50

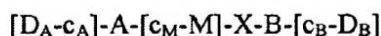
、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPR SFL、PPRSFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPR SFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、Mは、タンパク質、天然ポリマー、合成ポリマー、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、Mは、デキストラン、PEGポリマー、アルブミン、又はその組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、MはPEGである。幾つかの実施形態において、Mは、PEG 5 kDa、PEG 12 kDa、PEG 20 kDa、PEG 30 kDa、及びPEG 40 kDaから選択される。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0006】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0007】

【化2】



式I

【0008】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有して

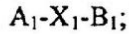
いない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP2、MMP7、MMP9、又はMMP14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSF L、PPRSF L、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0009】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式IIの分子が開示される：

【0010】

【化 3】



式 I I

【0011】

式中、

X_1 は、開裂可能なリンカーであり；

A_1 は、5乃至9の酸性アミノ酸を含み、且つ第1の反応的なアミノ酸部分 c_A を有する配列を伴うペプチドであり；

B_1 は、7乃至9の塩基性アミノ酸を含み、且つ第2の反応的なアミノ酸部分 c_B を有する配列を伴うペプチドであり；及び

$A_1-X_1-B_1$ は、 A_1 又は X_1 の上に第3の反応的なアミノ酸部分 c_M を有し；及び

ここで、 c_A は、 D_A を含む第1積荷部分と反応することができ、 c_B は、 D_B を含む第2積荷部分と反応することができ、 c_M は、式 I の分子を形成するために M を含む高分子担体と反応することができる。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は、直交反応性の (orthogonally reactive) 官能基を有する。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチル L-フェニルアラニンである。

【0012】

本明細書には、特定の実施形態において、式 I の分子を含む組織サンプルが開示され：

【0013】

【化 4】



式 I

【0014】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

A は、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び
 ここで、 $[c_M - M]$ は、A 又は X の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A 上
 の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。
 幾つかの実施形態において、組織サンプルは、病的状態のスライド又は切片である。幾つ
 かの実施形態において、組織サンプルは、癌性である。幾つかの実施形態において、癌組
 織は、乳癌組織、結腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、又は甲状腺
 癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形
 態において、癌組織は、結腸癌組織である。幾つかの実施形態において、A 及び B は、等
 しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、B の塩
 基性アミノ酸の数は、A の酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、A は
 、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、
 B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において
 、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 又は 9 の連続
 するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 の連続する
 グルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 の連続するアルギニンを含むペプチドであ
 る。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミ
 ノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発
 生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、
 c_B 、及び c_M は各々独立して、D アミノ酸、L アミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミ
 ノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び
 c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する
 任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結
 合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択され
 る。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン
 、D-グルタミン酸、リジン、及び *para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンから選
 択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸
 である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態
 において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態に
 おいて、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンで
 ある。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との
 反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意の
 アミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、*para*-4-アセチル-L-フェ
 ニルアラニンである。幾つかの実施形態において、X は、プロテアーゼにより開裂可能で
 ある。幾つかの実施形態において、X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂
 可能である。幾つかの実施形態において、X は、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又は M
 MP 14 によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、X はペプ
 チド結合を含む。幾つかの実施形態において、X は、PLGLAG、PLG-C(m e)
 -AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFL、PPRSFL、RLQL
 KL、及び RLQLK(Ac) から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態に
 おいて、X は、アミノ酸配列 PLGLAG を含む。幾つかの実施形態において、X は、ア
 ミノ酸配列 PLG-C(m e)-AG を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ
 酸配列 RPLALWRS を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 DPRSFL
 を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PPRSFL を含む。幾
 つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 RLQLKL を含む。幾つかの実施形態に
 おいて、X は、アミノ酸配列 RLQLK(Ac) を含む。幾つかの実施形態において、 D_A
 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることがで
 きる、1 対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A
 及び D_B は、Cy 5 及び Cy 7 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、
 Cy 5 及び IRDye 750 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy
 5 及び IRDye 800 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及

10

20

30

40

50

び ICG である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式 I の分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、及び SDM-35 である。

【0015】

本明細書には、特定の実施形態において、1 対の造影剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織を式 I の分子に接触させる工程を含み：

【0016】

【化 5】



式 I

【0017】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

A は、5 乃至 9 の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、7 乃至 9 の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。幾つかの実施形態において、対象の組織は、癌性である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、及び甲状腺癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、結腸癌組織である。幾つかの実施形態において、A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、B の塩基性アミノ酸の数は、A の酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D アミノ酸、L アミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する

10

20

30

40

50

、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチル
 L -フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、 X は、プロテアーゼにより開
 裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、マトリックスメタロプロテアーゼによ
 って開裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、MMP 2、MMP 7、MMP 9
 、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、
 X はペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、 X は、PLGLAG、PLG-C
 (me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFL、PPRSFL、
 RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実
 施形態において、 X は、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、
 X は、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、 X は
 、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配
 列DPRSFLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PPRSFLを
 含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実
 施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態にお
 いて、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受ける
 ことができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態にお
 いて、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び
 D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B
 は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、
 Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍
 光消光部分である。幾つかの実施形態において、式 I の分子は、SDM-14、SDM-
 15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SD
 M-32、及びSDM-35である。

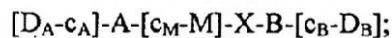
【0018】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が
 開示され、該方法は：

(a) 個体における対象の組織に局在化する式 I の分子を投与する工程を含み、

【0019】

【化6】



式 I

【0020】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

A は、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、 A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、
 A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、 B 上の任意のアミノ酸に結合され
 ；

及び前記方法は、(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

幾つかの実施形態において、組織は、癌性である。幾つかの実施形態において、癌組織は
 、乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、又は甲状腺
 癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は組織は、乳癌組織である。幾つか
 の実施形態において、癌細胞又は組織は、結腸癌組織である。幾つかの実施形態において
 、方法は、個体から対象の組織を外科的に取り除く工程をさらに含む。幾つかの実施形態

10

20

30

40

50

において、対象の組織を囲む外科的縁が、減少する。幾つかの実施形態において、方法は、対象の除去された細胞又は組織から組織サンプルを調製する工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、方法は、癌組織を段階分けする工程を更に含む。幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFLL、PPRSFLL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSFLLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSFLLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、方法は、 D_A と D_B の間のフォースター/蛍光エネルギー転移を視覚化する工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、及びSDM-35から選択され

10

20

30

40

50

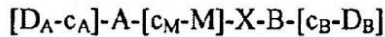
る。

【0021】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式 I の選択的な送達分子が開示される：

【0022】

【化 7】



式 I

10

【0023】

式中、

X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、8 又は 9 の連続する塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1 対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

20

幾つかの実施形態において、A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び *para*-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、*para*-4-アセチル L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PLGLAG を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PLG-C(me)-AG を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 RPLALWRS を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び Cy 7 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 750 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 800 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び ICG である。

30

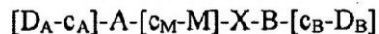
40

【0024】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式 I の選択的な送達分子が開示される：

【0025】

【化 8】



式 I

【0026】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0027】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0028】

【化 9】



式 I

【0029】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続する塩基性アルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0030】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-14に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0031】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-15に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0032】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-23に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0033】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-24に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0034】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-25に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0035】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-26に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0036】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-27に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0037】

10

20

30

40

50

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0038】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0039】

本明細書には、特定の実施形態において、ペプチドP-3に応じたペプチドが開示される。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】図1は、SDM-6を注入された3匹の異なるマウスの、全マウスの蛍光画像を示すことにより、選択的な送達分子(SDM)の効果を例証する。画像は、注入の2時間後に得られた。コントラストを計算するために使用される腫瘍及び対側性組織は、右手マウス上で示される。3匹のマウスに関する平均コントラストは、1.1である。

【図2】図2は、選択的な送達分子のレシオメトリック蛍光変化(ratiometric fluorescence changes)を例証する。この図において、SDM-9は、1nM MMP-2酵素により開裂された。ドナー(左のパネル)の増加及びアクセプター(右のパネル)蛍光の減少は、ペプチド開裂の後に減少したFRETを示す。

【図3】図3は、プロテアーゼ開裂の後に選択的な送達分子の蛍光増強を例証する。SDM-10は、緩衝食塩水中の1nM MMP-9酵素により開裂された。消光物質色素がもはや分子内でCy5に付着されず、効率的にCy5をクエンチすることができないこともあるため、Cy5蛍光増加は、ペプチド開裂の後に>100倍に増加する。

【図4】図4は、腫瘍ホモジェネートによる開裂後の選択的な送達分子SDM-10の蛍光増強を例証する。選択的な送達分子10(SDM-10)は、HT-1080腫瘍ホモジェネートにより開裂された。1nM MMP-9又は10μLの腫瘍組織ホモジェネート(TH2及びTH3)は、37℃で24時間、100μLのバッファー中の1μMの化合物13と混合された。GM6001は、MMPの一般的な広域スペクトルインヒビターである。制御レーンは、ゲルの上部にて流れる、無傷の開裂されていない形態にある、非常に蛍光のSDM-6を含む。開裂されていないSDM-10は、効率的なクエンチング(左から2番目のカラム)のため、非蛍光である。MMP-9による開裂後、蛍光団を含むフラグメントが脱クエンチされ(dequenched)(非常に蛍光になる)、ゲルの底部の近くにて流れる。ゲルにおいて実証されるように、腫瘍ホモジェネートは、非常に蛍光な生成物を生じさせるためにSDM-10も開裂する。この反応は、開裂が腫瘍関連のMMPによるものであることを示す、MMPインヒビターによって遮断される。

【図5】図5は、各化合物の2.9nmolのIV尾静脈投与の6時間後の、3つの蛍光化合物の生体分布を例証する。SDM-6は、SDM-1及びSDM-2と比較すると、5倍高い腫瘍への組織分布を有する。選択的な送達分子1及び2は、ネット中性コア(net neutral core)を与える等しい数のグルタミン酸及びアルギニンを含み、一方でSDM-6は、より陽性に負荷されたアルギニンのため、ネット3+負荷を有する。

【図6】図6は、マウスのリンパ節における癌の存在を測定するための、FRETの放出比率画像化の適用を例証する。放出比率画像は、Exp1=0.7秒、Exp2=4.1秒、及びk=20である方程式2を使用して作られた。右手パネルは、割合イメージ、それは転移性のリンパ節(左下の暗い矢印で示される非常に大きな節)と非転移性の節(他の矢印)の間の高コントラストを示す、比率画像を示す。より高い比率は、非転移性の節に関するより暗くて低い比率ピクセルを比較して、明るいピクセル(転移性)として示される。

【図7】図7は、エキソビボ(ex vivo)のマウス組織活性アッセイからの結果を例証する。SDM-23は、活性化された腫瘍及び通常の大腿筋組織ホモジェネートによりインキュベートされた。組織から酵素活性は、SDM-23開裂をもたらし、多量のFR

10

20

30

40

50

E T放出比率の増加（標識化された原発腫瘍）を生じさせた。比率増加は、S D M開裂の結果であった。通常の筋組織は、S D M-2 3の開裂活性を示さなかった。

【図8】図8は、エキソビボのヒト組織アッセイのF R E T放出比率データを例証する。S D M-2 5は、正常なヒト乳房組織及び癌のヒト乳房組織（W D 2 8 0 8、W D 2 8 2 1、W D 2 8 1 5、W D 2 8 1 7、W D 2 8 2 4）ホモジェネートによりインキュベートされた。酵素活性及びS D M-2 5の開裂は、正常なヒト乳房組織（誤差を伴うデータバー）と比較して、癌のヒト乳房組織におけるものより著しく大きいことが見出された。

【図9】図9は、エキソビボのヒト組織アッセイからのF R E T放出比率データを例証する。S D M-2 5及びS D M-3 2は、通常健康なヒト乳房組織（W D 2 8 2 3）及び癌のヒト乳房組織（W D 2 8 0 8、W D 2 8 1 5）によりインキュベートされた。酵素活

10

性及びS D Mの開裂は、正常なヒト乳房組織を伴うデータバーと比較して、癌のヒト乳房組織におけるものより大きいことが見出された。

【図10】図10は、S D M-2 4により処置されてきたマウスの転移性のリンパ節モデルからの、陽性及び陰性のリンパ節のF R E T放出比率データの散布図を例証する。節は、病理学者によるH & E染色の分析に基づいて、陽性又は陰性のいずれかであるように配置された。

【図11】図11は、転移性のリンパ節モデル中でS D M-2 4を使用して放出比率データから陽性又は陰性転移の予測を割り当てるために使用される、閾値の変化により生じたR O C曲線を例証する。このデータは、癌及び非癌のリンパ節を診断するための高感度及び特異性を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0041】

選択的な送達分子（S D M）は、特異的細胞及び／又は組織への治療剤及び／又は造影剤の標的とされた送達を可能にする。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、（a）分子の輸送又は保持の配列（部分B）、（b）部分A、B、又はXに結合した少なくとも1つの積荷部分（部分D）、（c）Xリンカー、及び（d）高分子担体、並びに（e）細胞への取り込み又は組織の保持を阻害又は防ぐのに効果的である酸性配列（部分A）を含む。幾つかの実施形態において、Xリンカーの開裂は、部分Bから部分Aの分離を可能にするものであり、部分B、及び細胞と組織へ付着した積荷の取り込み又は保持を可能にするのに効果的である。しかし、選択的な送達分子は、短い血漿半減期、広い分配、及び非特異的な取り込みによる多数の非標的組織からの遅い流出による、急速な薬物動態学クリアランスに曝され得る。故に、増加したインビボ（i n v i v o）の循環、非標的組織に対する標的組織の蓄積、調節された血管外遊出の選択性、及び調節された生体分布を伴う、選択的な送達分子の必要性が存在する。造影剤については、背景組織に対する標的組織中のコントラストの増加の必要性が存在する。

30

【0042】

特定の定義

本明細書で使用されるように、以下の用語は、特定の定めがない限り、それらに割り当てられた意味を有する。

【0043】

本明細書で使用されるように、用語「標的分子」は、対象の標的に関連する（例えば、結合する）任意の薬剤（例えば、ペプチド、タンパク質、核酸ポリマー、アダマー、又は小分子）を指す。対象の標的は、組織、細胞、細胞構造（例えば細胞小器官）、タンパク質、ペプチド、多糖類、又は核酸ポリマーであり得る。幾つかの実施形態において、標的分子は、被験体の1以上の癌細胞に関係する（例えば、結合する）任意の薬剤である。

40

【0044】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを指すよう、本明細書にて互換的に使用される。用語は、自然発生のアミノ酸重合体と同様に、1以上のアミノ酸残基が非自然発生のアミノ酸（例えば、アミノ酸アナログ）であるアミノ酸重合体にも適用する。用語は、短縮していないタンパク質（即ち、抗原）を含

50

む任意の長さのアミノ酸鎖を含み、ここで、アミノ酸残基は共有結合のペプチド単結合によって結合される。本明細書で使用されるように、用語「ペプチド」は、典型的には2乃至約50の残基までの長さに及ぶ、アミノ酸残基のポリマーを指す。特定の実施形態において、ペプチドは、約2、3、4、5、7、9、10、又は11の残基から、約50、45、40、45、30、25、20、又は15の残基までの長さの範囲に及ぶ。特定の実施形態において、ペプチドは、約8、9、10、11、又は12の残基から約15、20、又は25の残基までの長さの範囲に及ぶ。アミノ酸配列が本明細書で提供される場合、配列のL-、D-、又はベータのアミノ酸バージョンも、レトロ、逆転、及びレトロ逆転型アイソフォームと同様に熟考される。ペプチドはまた、1つ以上のアミノ酸残基が、自然発生のアミノ酸重合体と同様に対応する自然発生のアミノ酸の人工の化学的アナログである、アミノ酸重合体を含む。加えて、用語は、ペプチド結合又は他の修飾された結合によって連結されたアミノ酸に適用し（例えば、ペプチド結合は、 α -エステル、 β -エステル、チオアミド、ホスホンアミド、カルバマート、ヒドロキシラートなどによって置換される（例えば、Spatola, (1983) Chem. Biochem. Amino Acids and Proteins 7: 267-357を参照）、ここで、アミドは飽和アミンにより置換される（例えば、引用により本明細書に組み込まれるSkiles et al., U. S. Pat. No. 4,496,542、及びKaltenbronn et al., (1990) Pp. 969-970 in Proc. 11th American Peptide Symposium, ESCOM Science Publishers, The Netherlandsなどを参照））。

10

20

【0045】

用語「アミノ酸」は、自然発生のアミノ酸に類似する方法において機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸ミメティックと同様に、自然発生及び合成のアミノ酸も指す。自然発生のアミノ酸は、後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタマート、及びO-フォスホセリンと同様に、遺伝コードによってコード化されたものである。アミノ酸アナログは、自然発生のアミノ酸、即ち、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びR基（例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルフォキシド）に結合する α 炭素と同じ基礎的な化学構造を有する化合物を指す。前記アナログは、修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペプチドバックボーンを有するが、自然発生のアミノ酸と同じ基礎的な化学構造を保持する。アミノ酸ミメティックは、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、自然発生のアミノ酸に類似する方法において機能する化合物を指す。アミノ酸は、Dアミノ酸又はLアミノ酸の何れかである。

30

【0046】

アミノ酸は、一般に知られている3文字記号、又はIUPAC-IUB生化学命名法委員会に推奨された1文字記号の何れかによって、本明細書に引用され得る。ヌクレオチドは同様に、それらの一般に容認された1文字コードによって引用され得る。

【0047】

当業者は、ペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質の配列に対する個々の置換、欠失、又は追加が、1つのアミノ酸を変更、追加、又は削除し、或いは、コード化した配列のアミノ酸のごく一部が「保存的に修飾した変異体」であり、そこでは、変更がアミノ酸の化学的に類似するアミノ酸との置換をもたらすことを、認識するであろう。機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該技術分野において周知である。保存的に修飾した前記変異体は、本発明の多形性の変異体、異種間の同族体、及び対立遺伝子に加わり、及びそれらを除外しない。

40

【0048】

本明細書で使用されるように、用語「ラベル」は、本明細書に開示される標的分子の視覚化及び／又は検出を促進する分子を指す。幾つかの実施形態において、ラベルは蛍光部分である。

50

【0049】

句「特異的に結合する」は、本明細書に開示される標的分子と標的（例えば、精製したタンパク質、癌細胞又は癌組織、腫瘍、又は転移性病巣、転移、又はリンパ節或いは転移性のリンパ節）の間の相互作用を指す場合、標的分子と標的の間の高親和性の結合の形成を指す。さらに、用語は、標的分子が非標的に関して低親和性を有することを意味する。

【0050】

「選択的結合」、「選択性」などは、別の分子と比較して1つの分子と相互に作用する薬剤の嗜好性を指す。好ましくは、本明細書に開示された標的分子と標的の間の相互作用は、特異的且つ選択的である。幾つかの実施形態において、薬剤は、他の望まない標的に結合することなく、2つの別個ではあるが、類似する標的を「特異的に結合する」及び「選択的に結合する」ように設計される。

10

【0051】

用語「個体」、「患者」、又は「被験体」は、互換的に使用される。本明細書で使用されるように、それらは、任意の哺乳動物（即ち、分類学の分類動物界内の任意の目、科、及び属の種：脊索動物門：脊椎動物亜門：哺乳類）を意味する。幾つかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。どの用語も、保健従事者（例えば、医師、正看護婦、ナースープラクティショナー、医師助手、用務係、又はホスピス職員）の監督（例えば、持続的又は断続的）によって特徴付けられた状態を要求せず、又はそれに限定されない。

【0052】

用語「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、「投与 (administration)」などは、本明細書に使用されるように、生物作用の所望部位への薬剤又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、注入（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、脊髄腔内、硝子体内、点滴、又は局所）を含む。本明細書に記載される薬剤及び方法と共に随意に利用される投与技術は、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 及び Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.において議論されるようなものを含む。

20

30

【0053】

本明細書に使用されるように、用語「薬学的に許容可能な」は、本明細書に記載される薬剤の生物活性又は特性を抑止せず、比較的無毒（即ち、物質の毒性は、物質の利益より著しく重要である）である物質を指す。幾つかの例において、薬学的に許容可能な物質は、あまり望ましくない生物学的作用を引き起こさずに、又はその中に含まれる組成物の構成成分の何れかと有害な方法で相互作用せずに、個体に投与され得る。

【0054】

本明細書に使用される用語「手術」は、物理的な介入により組織への影響を調査、操作、変化、又は引き起こすために使用され得る、任意の方法を指す。これらの方法は、限定されないが、観血療法、内視鏡手術、腹腔鏡手術、低侵襲手術、ロボット外科手術、及び腫瘍切除、癌組織切断、癌の段階分け、癌診断、リンパ節の段階分け、センチネルリンパ節検出、又は癌処置などの、癌組織に影響を及ぼし得る任意の手順を含む。

40

【0055】

本明細書に使用される用語「指導された手術」は、外科医が手術を指導するために造影剤を使用する任意の外科手術手技を指す。

【0056】

本明細書に使用される用語「癌」は、制限されない増殖又は人体の増殖細胞に関与する任意の疾患を指す。癌は、促進するかもしれない、発生部位から移動し、遠位部位に広がる（即ち、転移する）という細胞の能力によって更に特徴化され得る。癌は、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病、芽細胞腫、又は胚細胞腫瘍であり得る。癌は、肺、乳房、卵巣、結

50

腸、食道、直腸、骨、前立腺、脳、脾臓、膀胱、腎臓、肝臓、血液細胞、リンパ節、及び胃を含むが、これらに限定されない様々な組織において生じ得る。

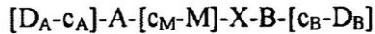
【0057】

選択的な送達分子

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式 I の選択的な送達分子が開示される：

【0058】

【化10】



10

式 I

【0059】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、高分子であり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及び治療薬 (t h e r a p e u t i c) から選択され；及び

20

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マ

30

40

50

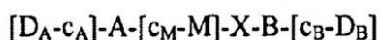
トリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPR SFL、PPRSFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPR SFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、Mは、タンパク質、天然ポリマー、合成ポリマー、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、Mは、デキストラン、PEGポリマー、アルブミン、又はその組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、MはPEGである。幾つかの実施形態において、Mは、PEG 5 kDa、PEG 12 kDa、PEG 20 kDa、PEG 30 kDa、及びPEG 40 kDaから選択される。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0060】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0061】

【化11】



式I

【0062】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A及びD_Bは各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、[c_M-M]は、A又はX上の任意の位置にて結合され、[D_A-c_A]は、A上の任意のアミノ酸に結合され、[c_B-D_B]は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を

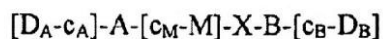
含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP2、MMP7、MMP9、又はMMP14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPRSF L、PPRSF L、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0063】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0064】

【化12】



式I

【0065】

10

20

30

40

50

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される

10

。幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。

20

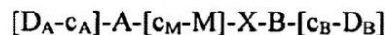
【0066】

30

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0067】

【化13】



式I

【0068】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

40

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される

。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸

50

である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

10

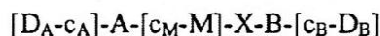
【0069】

20

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子が開示される：

【0070】

【化14】



式I

【0071】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

30

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基

40

50

との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、*para*-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0072】

10

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-14に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0073】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-15に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0074】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-23に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0075】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-24に応じた選択的な送達分子が開示される。

20

【0076】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-25に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0077】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-26に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0078】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-27に応じた選択的な送達分子が開示される。

30

【0079】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0080】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0081】

本明細書には、特定の実施形態において、ペプチドP-3に応じたペプチドが開示される。

【0082】

40

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-14に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0083】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-15に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0084】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-23に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0085】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-24に応じた選択的な送達分子が開

50

示される。

【0086】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-25に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0087】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-26に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0088】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-27に応じた選択的な送達分子が開示される。

10

【0089】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0090】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0091】

部分A

幾つかの実施形態において、Aは、2乃至20の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドである。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、約2乃至約20の間の酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、約5乃至約20の間の酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至8の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至7の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、6の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、7の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、8の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、9の酸性アミノ酸を含む配列を有する。

20

【0092】

幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、約2乃至約20の間の連続する酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、約5乃至約20の間の連続する酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至9の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至8の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至7の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、6の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、7の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、8の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、9の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。

30

40

【0093】

幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、約2乃至約20の間の酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、約5乃至約20の間の酸性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、Aは、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、5乃至8の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形態において、Aは、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、5乃至7の酸性アミノ酸を含む配列を有する。幾つかの実施形

50

【 0 0 9 4 】

20

30

40

50

ン酸（即ち、EEEEEEEE又はeeeeeeee）を含む。

【0098】

酸性の部分Aは、酸性でないアミノ酸を含み得る。酸性の部分Aは、負に負荷した部分のような他の部分を含み得る。本明細書に開示された選択的な送達分子の実施形態において、酸性の部分Aは、アミノ酸を含まない生理的なpHで、好ましくは約2乃至約20の負電荷を有する、負に負荷した部分であり得る。

【0099】

幾つかの実施形態において、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量とほぼ同じである。幾つかの実施形態において、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。幾つかの実施形態において、改善した組織の取り込みが、選択的な送達分子において見られ、ここで、部分Aの中の負電荷の量が部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。幾つかの実施形態において、改善した溶解度が、選択的な送達分子において観察され、ここで、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。幾つかの実施形態において、更に速い組織の取り込みが、選択的な送達分子において見られ、ここで、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。幾つかの実施形態において、より大きな組織の取り込みが、選択的な送達分子において見られ、ここで、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。

【0100】

部分Aは、L-アミノ酸又はD-アミノ酸のいずれかである。本発明の実施形態において、D-アミノ酸は、バックグラウンドペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫性及び非特異性の開裂を最小限にするのに好ましい。オリゴ-D-アルギニン配列の細胞の取り込みは、オリゴ-L-アルギニンのものと同様に優れている、又はそれよりも優れていると知られている。

【0101】

部分Aは、例えば、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、又は他の非標準のアミノ酸などの、非標準のアミノ酸を含み得ることが理解されるであろう。部分Aは、例えば、メチル化したアミノ酸（例えば、メチルヒスチジン、リジンのメチル化された形態など）、アセチル化したアミノ酸、アミド化したアミノ酸、ホルミル化したアミノ酸、ヒドロキシル化したアミノ酸、リン酸化したアミノ酸、又は他の修飾したアミノ酸などの、翻訳後に修飾したアミノ酸を含む、修飾したアミノ酸を含み得る。部分Aはまた、非ペプチド結合によって結合した部分、及び非アミノ酸部分によって又はそれに結合したアミノ酸を含む、ペプチド模倣部分を含み得る。

【0102】

本明細書に開示された選択的な送達分子は、Aがアミノ末端にある場合、又はAがカルボキシ末端にある場合、即ち、ペプチド結合の何れかの配向が許容可能である場合に、効果的である。

【0103】

部分B

幾つかの実施形態において、Bは、5乃至15の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドである。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、約5乃至約20の間の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、約5乃至約12の間の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、約7乃至約9の間の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、約7乃至約8の間の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、9の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、8の塩基性アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、7の塩基性アミノ酸を含む。

【0104】

幾つかの実施形態において、ペプチド部分Aは、約5乃至約20の間の連続する塩基性

【 0 1 0 5 】

20

30

40

50

塩基性の部分Bは、塩基性でないアミノ酸を含み得る。塩基性の部分Bは、正に負荷した部分のような他の部分を含み得る。実施形態において、塩基性の部分Bは、アミノ酸を含まない生理的なpHで、好ましくは約5と約20の間の陽電荷を有する、正に負荷した部分であり得る。幾つかの実施形態において、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量とほぼ同じである。幾つかの実施形態において、部分Aの中の負電荷の量は、部分Bの中の陽電荷の量と同じではない。

【0110】

部分Bは、L-アミノ酸又はD-アミノ酸のいずれかである。本発明の実施形態において、D-アミノ酸は、バックグラウンドペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫性及び非特異性の開裂を最小限にするのに好ましい。オリゴ-D-アルギニン配列の細胞の取り込みは、オリゴ-L-アルギニンのものと同様に優れている、又はそれよりも優れていると知られている。

10

【0111】

部分Bは、例えば、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、又は他の非標準のアミノ酸などの、非標準のアミノ酸を含み得ることが理解されるであろう。部分Bは、例えば、メチル化したアミノ酸（例えば、メチルヒスチジン、リジンのメチル化された形態など）、アセチル化したアミノ酸、アミド化したアミノ酸、ホルミル化したアミノ酸、ヒドロキシル化したアミノ酸、リン酸化したアミノ酸、又は他の修飾したアミノ酸などの、翻訳後に修飾したアミノ酸を含む、修飾したアミノ酸を含み得る。部分Bはまた、非ペプチド結合によって結合した部分、及び非アミノ酸部分によって又はそれに結合したアミノ酸を含む、ペプチド模倣部分を含み得る。

20

【0112】

Xがプロテアーゼによって開裂可能なペプチドである実施形態において、BのN末端にXのC末端を結合することが好ましく、その結果、Xの開裂によって生成された新しいアミノ末端は、Bの中に既にある陽電荷に加えられる、追加の陽電荷に寄与する。

【0113】

共役基(c)

幾つかの実施形態において、積荷（例えば、 D_A 及び D_B ）並びに高分子の積荷（M）は、 $A-X-B$ へと間接的に付けられる。

【0114】

幾つかの実施形態において、積荷（例えば、 D_A 及び D_B ）並びに高分子の積荷（M）は、共役基（ c_A 、 c_B 、及び c_M ）により、 $A-X-B$ へと間接的に付けられる。幾つかの実施形態において、積荷（例えば、 D_A 及び D_B ）並びに高分子の積荷（M）は、反応的な共役基（ c_A 、 c_B 、及び c_M ）により、 $A-X-B$ へと間接的に付けられる。幾つかの実施形態において、積荷（例えば、 D_A 及び D_B ）並びに高分子の積荷（M）は、直交反応性の共役基（ c_A 、 c_B 、及び c_M ）により、 $A-X-B$ へと間接的に付けられる。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至10のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、1のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、2のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、3のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、4のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、5のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、6のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、7のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、8のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、9のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、10のアミノ酸を含む。

30

40

【0115】

50

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、誘導体化したアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、多数の積荷（D）は、誘導体化したアミノ酸共役基に付けられる。

【0116】

幾つかの実施形態において、共役基は、受容体リガンドを含む。

【0117】

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、遊離アミン基を含む任意のアミノ酸、N-末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンを含む。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインを含む。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンを含む。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンを含む。

【0118】

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、遊離アミン基を含む任意のアミノ酸、N-末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。

【0119】

積荷（D）

造影剤

幾つかの実施形態において、造影剤は色素である。幾つかの実施形態において、造影剤は蛍光部分である。幾つかの実施形態において、蛍光部分は、蛍光タンパク質、蛍光ペプチド、蛍光染料、蛍光物質、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0120】

全ての蛍光部分は、用語「蛍光部分」の中に包含される。本明細書にて与えられた蛍光部分の具体例は説明的なものであり、本明細書に開示された標的分子との使用のため蛍光

10

20

30

40

50

部分を制限するのが目的ではない。

【0121】

蛍光染料の例は、限定されないが、キサンテン（例えば、ローダミン、ロドール（rhodols））及びフルオレセイン、並びにそれらの誘導体）；ビマン；クマリン及びその誘導体（例えば、ウンベリフェロン及びアミノメチル・クマリン）；芳香族アミン（例えば、ダンシル；スクアラート色素）；ベンゾフラン；蛍光シアニン；インドカルボシアニン；カルバゾール；ジシアノメチレン・ピラン；ポリメチン；オキサベンゾアントラン（oxabenzanthrane）；キサンテン；ペリリウム；カルボスチル（carbostyl）；ペリレン；アクリドン；キナクリドン；ルブレン；アントラセン；コロネン；フェナントレセン（phenanthrene）；ピレン；ブタジエン；スチルベン；ポルフィリン；フタロシアニン（phthalocyanine）；ランタニド金属キレート錯体；希土類金属キレート錯体；及びそのような色素の誘導体を含む。

10

【0122】

フルオレセイン染料の例は、限定されないが、5-カルボキシフルオレスセイン、フルオレセイン-5-イソチオシアナート、フルオレセイン-6-イソチオシアナート、及び6-カルボキシフルオレスセインを含む。

【0123】

ローダミン色素の例は、限定されないが、テトラメチルローダミン-6-イソチオシアナート、5-カルボキシテトラメチルローダミン、5-カルボキシロドール誘導体、テトラメチル及びテトラエチルローダミン、ジフェニルジメチル及びジフェニルジエチルローダミン、ジナフチルローダミン、ローダミン101塩化スルフォニル（TEXAS RED（登録商標）の商品名で売られた）を含む。

20

【0124】

シアニン染料の例は、限定されないが、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDYE680、Alexa Fluor 750、IRDye800CW、ICGを含む。

【0125】

蛍光ペプチドの例は、GFP（緑色蛍光タンパク質）又はGFPの誘導体（例えば、EBFP、EBFP2、アジュライト、mKalamal、ECFP、Cerulean、Cypet、YFP、Citrine、Venus、YPet）を含む。

30

【0126】

蛍光ラベルは、任意の適切な方法によって検知される。例えば、蛍光ラベルは、例えば、顕微鏡検査、目視検査によって、写真フィルムを介して、電荷結合素子（CCD）、光電子増倍管等のような電子感知器の使用によって、光の適切な波長を有する蛍光色素を励起することにより、検知され得る。

【0127】

幾つかの実施形態において、造影剤は、陽電子放射断層撮影法（PET）用の陽電子を放射するアイソトープ（例えば ^{18}F ）、シングルフォトン断層撮影（SPECT）用の γ 線アイソトープ（例えば $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）、又は磁気共鳴画像法（MRI）用の常磁性の分子又はナノ粒子（例えば、 Gd^{3+} キレート又はコーティングを施した磁鉄鉱ナノ粒子）により標識化される。

40

【0128】

幾つかの実施形態において、造影剤は、ガドリニウムキレート、酸化鉄粒子、超常磁性鉄酸化物分子、極めて小さな常磁性粒子、マンガンキレート、又はガリウムを含む薬剤により標識化される。

【0129】

ガドリニウムキレートの例は、限定されないが、ジエチレントリアミンペンタ酢酸（DTPA）、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸（DOTA）、及び1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N''-三酢酸（NOTA）を含む。

50

【0130】

幾つかの実施形態において、造影剤は、近赤外線（近接－IR）の画像化用の近赤外の蛍光団、ルシフェラーゼ（ホタル、細菌性、又は腔腸動物）或いは生物発光画像法用の他の発光分子、又は超音波用のペルフルオロカーボンで満たされたベシクルである。

【0131】

幾つかの実施形態において、造影剤は核プローブである。幾つかの実施形態において、造影剤は、SPECT又はPET放射性核種プローブである。幾つかの実施形態において、放射性核種プローブは、テクネチウム・キレート、銅キレート、放射性フッ素、放射性ヨウ素、インジウムキレートから選択される。

【0132】

Tcキレートの例は、限定されないが、HYNIC、DTPA、及びDOTAを含む。

【0133】

幾つかの実施形態において、造影剤は、放射性の部分（例えば、Luの ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{64}Cu 放射性同位体、及びその他などの放射性同位体）を含む。

【0134】

幾つかの実施形態において、造影剤を含む式Iに応じた選択的な送達分子が、指導された手術において利用される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、癌、又は他の望ましくない組織（即ち、壊死組織）に優先的に局在化した。幾つかの実施形態において、造影剤を含む式Iに応じた選択的な送達分子は、結腸直腸癌を除去するための指導された手術において利用される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子を利用する、指導された手術により、外科医が出来るだけあまり健康でない組織（即ち、非癌）を切除することが可能となる。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子を利用する、指導された手術により、外科医が選択的な送達分子の存在なしで切除することができたものより、多くの癌組織を外科医が視覚化して、切除することが可能となる。幾つかの実施形態において、外科手術は、蛍光誘導手術（fluorescence-guided surgery）である。

【0135】

治療剤

本明細書には、特定の実施形態において、組織又は複数の細胞に治療剤を送達するための、本明細書に開示される選択的な送達分子の使用が、開示される。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗炎症剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗癌剤である。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、結腸直腸癌を処置するために使用される。

【0136】

幾つかの実施形態において、D部分は独立して治療剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は、化学療法剤、ステロイド、免疫療法剤、標的治療、抗炎症剤、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0137】

幾つかの実施形態において、治療剤は、B細胞受容体経路インヒビターである。幾つかの実施形態において、治療剤は、CD79Aインヒビター、CD79Bインヒビター、CD19インヒビター、Lynインヒビター、Sykインヒビター、PI3Kインヒビター、Blnkインヒビター、PLCyインヒビター、PKC β インヒビター、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗体、B細胞受容体シグナリングインヒビター、PI3Kインヒビター、IAPインヒビター、mTORインヒビター、放射免疫療法（radioimmunotherapy）、DNA損傷剤、プロテオソームインヒビター、ヒストンデアシラーゼインヒビター、プロテインキナーゼインヒビター、ハリネズミインヒビター、Hsp90インヒビター、テロメラゼインヒビター、Jak1/2インヒビター、プロテアーゼインヒビター、PKCインヒビター、PARPインヒビター、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療

10

20

30

40

50

剤は、クロラムブシル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、
 レナリドミド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ (f o s
 t a m a t i n i b)、パクリタキセル、ドセタキセル、オフアツムマブ、リツキシマブ
 、デキサメタゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボ
 ルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、ベンダムスチン、クロラムブシル、クロ
 ルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、プレドニマスチン、ト
 ホスファミド、ブルスファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボコン、チオ
 テパ、トリアジクオン、カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニム
 スチン、セムスチン、ストレプトゾシン、エトグルシド、ダカルバジン、ミトブロニトール、
 ピボプロマン、テモゾロミド、メトトレキサート、ペメトレキセド (p e r m e t r e x e d)
 、プララトレキサート、ラルチトレキセド、クラドリビン、クロファラビン、フルダラ
 ビン、メルカプトプリン、ネララビン、チオグアニン、アザシチジン、カベシタ
 ビン、カルモフル、シタラビン、デシタビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガ
 フール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、
 エトポシド、テニポシド、デメコルチン、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセル
 ポリグルメックス、トラベクテジン、ダクチノマイシン、アクラルビシン、ダウノルビ
 シン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ピラルビシン
 、バルルビシン、ゾルビシン (z o r u b i n c i n)、ブレオマイシン、イクサベピロ
 ン、マイトマイシン、プリカマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチ
 ン、サトラプラチン、プロカルバジン、アミノレブリン酸、エファプロキシラル、アミノ
 レブリン酸メチル、ポルフィマーナトリウム、テモポルフィン、ダサチニブ、エルロチニ
 ブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ (p
 a z o n a n i b)、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、アリトレチノイン
 、アルトレタミン、アムサクリン (a m z a c r i n e)、アナグレリド、三酸化ヒ素、
 アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、セレコキシブ、デニロイキンジフチト
 クス、エストラムスチン、ヒドロキシカルバミド、イリノテカン、ロニダミン、マソプロ
 コール、ミルテホシン (m i l t e f o s e i n)、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメ
 ルセン、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、ロミデプシン、シチマジンセラデノベッ
 ク、チアゾフリン、トポテカン、トレチノイン、ポリノスタット、ジエチルスチルベノー
 ル (d i e t h y l s t i l b e n o l)、エチニルエストラジオール、ホスフェストロ
 ール、リン酸ポリエストラジオール、ゲストノロン、メドロキシプロゲステロン、メゲス
 トロール、ブセレリン、ゴセレリン、リユープロレリン、トリプトレリン、フルベストラ
 ント、タモキシフェン、トレミフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、アミノ
 グルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、ボロ
 ゴール、アバレリクス、デガレリクス、ヒスタミン二塩酸塩、ミファミルチド、ピドチモ
 ド、プレリキサフォル、ロキニメックス、チモペンチン、エベロリムス、グスペリムス、
 レフルノミド、ミコフェノール酸、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アザチ
 オプリン、レナリドミド、メトトレキサート、サリドマイド、イオベンダアン、アンセス
 チム、フィルグラスチム、レノグラスチム、モルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、
 サルグラモスチム、天然型インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2 a
 、インターフェロンアルファ-2 b、インターフェロンアルファコン-1、インターフェ
 ロンアルファ-n1、天然型インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1 a、
 インターフェロンベータ-1 b、インターフェロンガンマ、ペグインターフェロンアルフ
 ザ-2 a、ペグインターフェロンアルファ-2 b、アルデスロイキン、オブレルベキン、
 BCGワクチン、酢酸グラチラマー、ヒスタミン二塩酸塩、イムノシアニン、レンチナン
 、黒色腫ワクチン、ミファミルチド、ペガデマールゼ、ピドチモド、プレリキサフォル、ポ
 リI:C、ポリICLC、ロキニメックス、タソネルミン、チモペンチン、アバタセプト
 、アベチムス (a b e t i m u s)、a l e f a c e p t、抗リンパ性免疫グロブリン (ウマ)、
 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ウサギ)、エクリズマブ、エファリズマブ、エベロ
 リムス、グスペリムス、レフルノミド、ムロマブ (m u r o m a b)-CD3ミコフェノ

10

20

30

40

50

ール酸、ナタリズマブ、シロリムス、アダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペ
 ゴール、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、アナキンラ、バシリキシマブ
 、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、リロナセプト、トシリズマブ、ウステキ
 スマブ、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、レナリドミド、メトトレキサ
 ート、サリドマイド、アダリムマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、セ
 ルトリズマブペゴール、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ
 ・チウクセタン、ムロモナブーCD3、ナタリズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リ
 ツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、カツマキソマブ、エドレコロマブ、オフ
 ツムマブ、ムロマブーCD3、アフエリモマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブ・チウクセ
 タン、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アレムツズマブ、抗CD30単クローン抗体Xm
 ab2513、抗MET単クローン抗体MetMab、アポリズマブ、アポマブ (apomab)、アルシツモマブ、二重特異性抗体2B1、ブリナツモマブ (blinatumomab)、ブレンツキシマブベドチン、カプロマブペンデチド、シクスツムマブ (cixutumumab)、クラウジキシマブ (claudiximab)、コナツムマブ (conatumumab)、ダセツズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エブラツズマブ、エブラツズマブ、エルツマキソマブ (ertumaxomab)、エタラシズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ (fresolimumab)、ガリキシマブ、ガニツマブ (ganitumab)、ジェムツツマブオゾガミシン、グレムバツムマブ (glembatumumab)、イブリツモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、パマツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、モノクローナル抗体CC49、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オフ
 ツムマブ、オレゴボマブ、ペルツズマブ、ラマクリマブ (ramacurimab)、ラニビズマブ、シプリズマブ、ソネプシズマブ (sonenpcizumab)、タネズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ (tucotuzumab) セルモロイキン、ペルツズマブ、ビジリズマブ、ボロシキシマブ、ザルツムマブ、sykインヒビター (例えば、R788)、エンザスタウリン、
 ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニ
 ロチニブ、パゾパニブ (pazonanib)、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリ
 ムス、血管形成阻害剤 (例えば、GT-111、JI-101、R1530)、キナーゼ
 インヒビター (例えば、AC220、AC480、ACE-041、AMG900、AP
 24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、アキシチ
 ニブ、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、バフェチニ
 ブ (bafetinib)、BAY73-4506、BGJ398、BGT226、BI
 811283、BI6727、BIBF1120、BIBW2992、BMS-6901
 54、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-
 101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、ジナシクリブ (dinaciclirib)、乳酸ドビチニブ (dovitinib lactate)、E705
 0、EMD1214063、ENMD-2076、ホスタマチニブジナトリウム、GSK
 2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ
 -26483327、JX-594、KX2-391、リニファニブ、LY260361
 8、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237
 、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.
 Na、OSI-027、OSI-930、Btkインヒビター、PF-00562271
 、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-
 04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-7393
 58、PLC3397、プロゲニポイエチン、R547、R763、ラムシルマブ、レゴ
 ラフェニブ、RO5185426、SAR103168、S3333333CH 727
 965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-
 901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL
 281RO5126766、XL418、XL765)、マイトジェン活性化プロテイン

10

20

30

40

50

キナーゼシグナル伝達のインヒビター（例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、又はLY294002）、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン、アクリルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アムボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アズトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビスアントレン、ビアンサフィドジメシレート、ビセレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナーナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベティマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼルシン、セデフィンガル、クロラムブシル、シロレマイシン、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、塩酸ダウノルピシン、デシタビン、デクソロマプラチン、デザグアミン、メシル酸デザグアミン、ジアジコン、ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドゥアゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメイト、エピプロビジン、塩酸エピルピシン、エルプロゾール、塩酸エソルピシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルオオシタビン、フォスキダニ、フォストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルピシン、イホスファミド、イイモフォスティン（*imofosine*）、インターロイキン11（組み換えインターロイキン11、又はr11L2を含む）、インターフェロンアルファ2a、インターフェロンアルファ2b、インターフェロンアルファn1、インターフェロンアルファn3、インターフェロンベクター1a、インターフェロンガンマー1b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメテレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、マイトジリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾイ、ノガラマイシン、オルマブラスチン、オクシスラン、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペントマスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニマスチン、塩酸プロカルバジン、ピューロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾプリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンガル、塩酸サフィンガル、セムスチン、シムトラゼーネ、スパルフォスエートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピログルマニウム、スピロマスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェナール、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸トレクサトロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾプリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシビリン、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキサート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンレウロジン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾキジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンから選択される。幾つかの実施形態において、治療剤は、20-*epi*-1、25ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アビラテロン、アク

10

20

30

40

50

ラルピシン、アキルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TKアンタゴニスト、アルトレタミン、アムバマスティン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラフォリド、血管形成阻害剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリックス、抗背方化形態形成タンパク質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン、アンチネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフジコリングリシナート、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシスレギュレーター、アプリン酸、ara-CDP-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリマスティン、アクシナスタティン1、アクシナスタティン2、アクシナスタティン3、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンIII誘導体、バラノール、バチマスタット、BCR/ABLアンタゴニスト、ベンゾチロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベーターアレチン、ベタクラマイシンB、ベツリン酸、bFGFインヒビター、ビカルタミド、ビスアントレン、ビスジリジンイルスペルミン、ビアンサフィド、ビストラテンA、ビセレシン、ブレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンC、カンプトテシン誘導体、カナリア痘IL-2、カペシタビン、カルボキサミド-アミノトリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、CaRest M3、CARN700、軟骨由来のインヒビター、カルゼルシン、カゼインキナーゼインヒビター (ICOS)、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリックス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、cis-ポルフィリン、クラドリピン、クロミフェンアナログ、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンブレタスタチンA4、コンブレタスタチンアナログ、コナゲニン、クラムベシジン816、クリスナトール、クリプトファイシン8、クリプトファイシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタンチラキノーズ、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスファート、細胞傷害性因子、シトスタティン、ダクリズマブ、デシタビン、デヒドロジデミンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキフォスダミド、デクスラゾキササン、デクスベラパミル、ジアジコン、ジデミンB、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジオクサマイシン、ジフェニルスピロマスティン、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、ズオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスティン、エデルフォスティン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチンアナログ、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレツッエラスティン、フラステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、フォルフェニメックス、ホルメスタン、フォストリエシン、ホテムスチン、ガドリニウムテクサピリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリックス、ゼラチナーゼインヒビター、ゲムシタビン、グルタチオンインヒビター、ハプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントーネ、イルモフォシン、イルモスタット、イミダゾアクリド-ネ、イミキモド、免疫賦活剤ペプチド、例えば成長因子-1受容体インヒビターなどのインスリン、インターフェロンアゴニスト、インターフェロン、インターロイキン、イオベングアン、ヨードドキソルピシン、イボメアノール、4-、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンB、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラライドF、ラメラリン-Nトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、リュープロレリン、レバミゾール、リアロゾール、線形のポリアミンアナログ、親油性の二糖類ペプチド、親油性の白金化合物、リッソクリナマイド7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメテレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバス

10

20

30

40

50

タチン、ロクソリビン、ラルトテカン、ルテチウムテクサピリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド、マイタンシン、マノスタチンA、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリリシンインヒビター、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、メノガリル、メルパロン、メタレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、M I Fインヒビター

一、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、不適正二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシンアナログ、ミトナファイド、マイトトキシ線維芽細胞成長因子-サポリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、モノホスホリルリピドA+ミオバクテリア細胞壁sk、モピダモール、多剤耐性遺伝子インヒビター、多発性腫瘍抑制剤ベースの治療、マスタード抗癌剤、ミカペロキサイドB、ミコバクテリウム細胞壁の抽出物、ミラポロン、N-アセチルジナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスティップ、ナロキソン+ペンタゾシン、ナパビン、ナフターピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ニーリドロニック酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレーター、nitroxiide酸化防止剤、ニトルリン、O6-ベンジルグアミン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オndanセトロン、オndanセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘発因子、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オグサウノマイシン、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプティン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンポリサルフェート・ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルフォスファミド、ペリル・アルコール、フェナジノマイシン、フェニルアセテート、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、ピリトレキシム、プラセティンA、プラセティンB、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター、白金錯体、白金化合物、白金-トリアミン錯体、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルbis-アクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、プロテインAベースの免疫変調成分、プロテインキナーゼCインヒビター、プロテインキナーゼCインヒビター、微細藻類、タンパク質チロシンホスファターゼインヒビター、プリンヌクレオシドホスホリラーゼインヒビター、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポロキシエチルエリエ接合体、rafアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター、rasインヒビター、ras-GAPインヒビター、脱メチル化したレティプティン、レニウムRe186エチドロネート、リゾキシシン、リボザイム、RIIレチンアミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメックス、ラビジノンB1、ラボキシル、サフィンガル、セイントピン、SarCNU、サルカフィトルA、サルグラモスチム、Sdi1ミメティック、セムスチン、セネセンス由来のインヒビター1、センスオリゴヌクレオチド、信号伝達インヒビター、信号伝達モジュレーター、単鎖抗原結合蛋白、シゾフィラン、ソブゾキサン、ナトリウムボロカプテート、フェニル酢酸ナトリウム、サルバロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソナーミン、スパルホス酸、スピカマイシンD、スピロマスチン、スプレノペンティン、スポンジスタイン1、スクワラミン、幹細胞インヒビター、幹細胞分裂阻害剤、スティピアミド、ストロメリシンインヒビター、サルフィノジン、過活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト、サラディスタ、スラミン、スウェインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロマスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリウム、テロメラゼ阻害剤、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、テラゾミン、サリブラスティン、チオコラリン、トロンボポイエチン、トロンボポイエチンミメティック、チマルファジン、チモポイエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズエチルエチオプロプリン、チラパザミン、チタノセン二塩化物、トプセンティン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシビリン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、テュ

10

20

30

40

50

ロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルホスチン、UBCインヒビター、ウベニメクス、尿生殖洞由来の成長抑制因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリオリンB、ベクターシステム、赤血球遺伝子治療、ベラレゾール、ベラミン、ベルジン (verdins)、ベルテポルフィン、ピノレルビン、ピンザルティン、ピタキシ、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラティン、ジラスコルブ、ジノスタチンスチマラマー、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ダカルバジン、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン、エチレンイミン、メチルメラミン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオロウラシル、フロクスウリジン (floxouridine)、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、エルプロゾール (R-55104としても知られる)、ドラスチン10 (DLS-10及びNSC-376128としても知られる)、イセチオン酸ミボプリン (CI-980としても知られる)、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド (NVP-XX-A-296としても知られる)、ABT-751 (Abbott、E-7010としても知られる)、アルトリルチン (Altorthyrins) (アルトリルチンA及びアルトリルチンCなど)、スポンジスタイン (スポンジスタイン1、スポンジスタイン2、スポンジスタイン3、スポンジスタイン4、スポンジスタイン5、スポンジスタイン6、スポンジスタイン7、スポンジスタイン8、及びスポンジスタイン9など)、塩酸セマドチン (LU-103793及びNSC-D-669356としても知られる)、エポチロン (エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC (デスオキシエポチロン (desoxyepothilone) A又はdEpoAとしても知られる)、エポチロンD (KOS-862、dEpoB、及びデスオキシエポチロンBとも称される)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-酸化物、エポチロンA N-酸化物、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB (BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロンD (デスオキシエポチロンF及びdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチロン、オーリスタチンPE (NSC-654663としても知られる)、ソブリドチン (TZT-1027としても知られる)、LS-4559-P (Pharmacia、LS-4577としても知られる)、LS-4578 (Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (ハンガリー科学アカデミー)、BSF-223651 (BASF、ILX-651及びLU-223651としても知られる)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armada/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armada)、AM-138 (Armada/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、クリプトファイシン52 (LY-355703としても知られる)、AC-7739 (Ajinomoto、AVE-8063A及びCS-39、HClとしても知られる)、AC-7700 (Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser. HCl、及びRPR-258062Aとしても知られる)、ビチレブアミド (Vitlevuamide)、ツブリシン (Tubulysin) A、カナデンソール、センタウレイジン (NSC-106969としても知られる)、T-138067 (Tularik、T-67、TL-138067及びTI-138067としても知られる)、COBRA1 (Parker Hughes Institute、DDE-261及びWHI-261としても知られる)、H10 (カンザス州立大学)、H16 (Kansas State University) オンコシジンA1 (BTO-956及びDIMEとしても知られる)、DDE-313 (Parker Hughes Inst

10

20

30

40

50

itute)、フィジアノリド (Fijianolide) B、ラウリマリド、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても知られる)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知られる)、ナルコシン (NSC-5366としても知られる)、ノスカピン (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、ヘミアステリン、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-191としても知られる)、TMPN (アリゾナ州立大学)、バナドセン アセチルアセトネート、T-138026 (Tularik)、モンサトロール (Monsatrol)、イナノシン (Inanocine) (NSC-698666としても知られる)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-900607としても知られる)、RPR-115781 (Aventis)、エリユテロビン (デスメチルエリユテロビン、デスアセチルエリユテロビン、イソエリユテロビン A、及び Z-エリユテロビンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノ B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジアゾナミド A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、タッカロノリド A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン (Diozostatin)、(一) フェニルアヒスチン (Phenylahistin) (NSCL-96F037としても知られる)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリン (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られる)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られる) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、リスベラスタチン (Resverastatin) リン酸塩ナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及び SSR-250411 (Sanofi) から選択される。

【0138】

幾つかの実施形態において、治療剤は、抗炎症剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗TNF剤、IL-1受容体アンタゴニスト、IL-2受容体アンタゴニスト、細胞毒性薬剤、免疫調節剤、抗生物質、T細胞共同刺激遮断薬 (T-cell co-stimulatory blocker)、B細胞除去剤、免疫抑制剤、アルキル化剤、抗代謝物質、植物アルカロイド、テルペノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、抗腫瘍抗生物質、抗体、ホルモン療法、抗糖尿病剤、ロイコトリエン阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療剤は、アレファセプト、エファリズマブ、メトトレキサート、アシトレチン、イソトレチノイン、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル、スルファサラジン、6-チオグアニン、ドボネックス、タクロネックス (Tacrolonex)、ベタメタゾン、タザロテン、水酸化クロロキン、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、アバタセプト、リツキシマブ、トラツズマブ (trastuzumab)、抗CD45モノクローナル抗体AHN-12、ヨウ素-131抗B1抗体 (Corixa Corp.)、抗CD66モノクローナル抗体BW 250/183 (NCI、Southampton General Hospital)、抗CD45モノクローナル抗体 (NCI、Baylor College of Medicine)、抗体抗anb3インテグリン (NCI)、BIW-8962 ((BioWa Inc.)、抗体BC8 (NCI)、抗体muJ591 (NCI)、111のモノクローナル抗体MN-14 (NCI) のインジウム、イットリウムY 90モノクローナル抗体MN-14 (NCI)、F105モノクローナル抗体 (NIAID)、モノクローナル抗体R

AV12 (Raven Biotechnologies)、CAT-192 (ヒト抗-TGF- β 1モノクローナル抗体、Genzyme)、抗体3F8 (NCI)、177Lu-J591 (Weill Medical College of Cornell University)、TB-403 (BioInvent International AB)、アナキンラ、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンA、レフルノミド、d-ペニシラミン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリン、クロラムブシル、ナイトロジェンマスタード、プラステロン、LJP 394 (abetimusナトリウム)、LJP1082 (La Jolla Pharmaceutical)、エクリズマブ、ベリムマブ (belibumab)、rhuCD40L (NIAID)、エブラツズマブ、シロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、サリドマイド、抗胸腺細胞グロブリン-ウマ (Atgam, Pharmacia Upjohn)、抗胸腺細胞グロブリン-ウサギ (Thymoglobulin, Genzyme)、ムロモナブ-CD3 (FDA Office of Orphan Products Development)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リルゾール、クラドリビン、ナタリズマブ、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンベータ-1a、チザニジン、バクロフェン、メサラジン、アサコール、ペンタサ、メサラミン、バルサラジド、オルサラジン、6-メルカプトプリン、AIN457 (抗IL-17モノクローナル抗体、Novartis)、テオフィリン、D2E7 (Knoll Pharmaceuticalsのヒト抗TNF mAb)、メボリズマブ (抗IL-5抗体 (SB 240563))、カナキマブ (抗IL-1ベータ抗体、NIAMS)、抗IL-2レセプター抗体 (ダクリズマブ、NHLBI)、CNTO 328 (抗IL-6モノクローナル抗体、Centocor)、ACZ885 (完全ヒト抗インターロイキン-1ベータモノクローナル抗体、Novartis)、CNTO (完全ヒト抗IL-12モノクローナル抗体、Centocor)、(3S)-N-ヒドロキシ-4-({4-[(4-ヒドロキシ-2-ブチニル) オキシ] フェニル} スルフォニル)-2, 2-dimethyl-3-チオモルホリンカルボキサミド (apratostat)、ゴリムマブ (CNTO 148)、オネルセプト、BG9924 (Biogen Idec)、セルトリズマブペゴール (CDP870、UCB Pharma)、AZD9056 (AstraZeneca)、AZD5069 (AstraZeneca)、AZD9668 (AstraZeneca)、AZD7928 (AstraZeneca)、AZD2914 (AstraZeneca)、AZD6067 (AstraZeneca)、AZD3342 (AstraZeneca)、AZD8309 (AstraZeneca)、[(1R)-3-メチル-1-({(2S)-3-フェニル-2-[(ピラジン-2-イルカルボニル) アミノ] プロパノイル} アミノ) ブチル] ボロン酸 (ボルテゾミブ)、AMG-714、(抗IL15ヒトモノクローナル抗体、Amgen)、ABT-874 (Anti IL-12モノクローナル抗体、Abbott Labs)、MRA (トシリズマブ、Anti IL-6受容体モノクローナル抗体、中外製薬)、CAT-354 (ヒト抗インターロイキン13モノクローナル抗体、Cambridge Antibody Technology, MedImmune)、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン (flurobiprofen)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン (nabutone)、ケトロラク (ketolorac)、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502 (三共)、JTE-522 (日本たばこ産業)、L-745, 337 (Almirall)、NS398 (Sigma)、ベタメタゾン (Celestone)、プレドニゾン (Deltasone)、アルクロメタゾン、アルドステロ

10

20

30

40

50

ン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベ
 タゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチゾン、コルチバゾ
 ール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デ
 スオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドナ
 ート、フルクロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フル
 ニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコル
 トロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルブレドニデン、フルチカゾン、ホルモコ
 ータル、ホルモテロール、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、アセポン酸
 ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート (b u t e p r a t e)、酪酸ヒドロ
 コルチゾン、ロテブレドノール、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、
 アセポン酸メチルブレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、ブレド
 ニカルベート、ブレドニゾン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、ウ
 ロベタゾール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、グリメピリド、グリブライド、クロル
 プロパミド、グリピジド、トルブタミド、トラザミド、グルコファージ (G l u c o p h
 a g e)、メトホルミン (グリブライド+メトホルミン)、ロシグリタゾン+メトホルミン、
 (ロシグリタゾン+グリメピリド)、エクセナチド、インスリン、シタグリプチン (グ
 リピジドとメトホルミン)、レパグリニド、アカルボース、ナテグリニド、オルリスタ
 ット、シスプラチン；カルボプラチン；オキサリプラチン；メクロレタミン；シクロホス
 ファミド；クロラムブシル；ビンクリスチン；ビンブラスチン；ビノレルビン；ビンデシ
 ン；メルカプトプリン；フルダラビン；ペントスタチン；クラドリビン；5-フルオロウ
 ラシル (5 F U)；フロクスウリジン (F U D R)；サイトシンアラビノサイド；トリメ
 トプリム；ピリメタミン；ペメトレキセド；パクリタキセル；ドセタキセル；エトポシド
 ；テニポシド；イリノテカン；トポテカン；アムサクリン；エトポシド；リン酸エトポシ
 ド；テニポシド；ダクチノマイシン；ドキソルビシン；ダウノルビシン；バルビシン (v
 a l r u b i c i n e)；イダルビシン (i d a r u b i c i n e)；エピルビシン；ブレ
 オマイシン；プリカマイシン；マイトマイシン；フィナステリド；ゴセレリン；アミノ
 グルテチミド；アナストロゾール；レトロゾール；ボロゾール；エキセメスタン；4-ア
 ンドロステン-3, 6, 17-トリオン (“6-OXO”；1, 4, 6-アンドロスタ
 リエン-3, 17-ジオン (A T D)；ホルメスタン；テストラクトン；ファドロゾール
 ；A-81834 (3-(3-(1, 1-ジメチルエチルチオ-5-(キノリン-2-(
 イルメトキシ-1-(4-クロロメチルフェニル)インドール-2-イル)-2, 2-ジ
 メチルプロピオンアルデヒド オキシム-O-2-酢酸；A M E 1 0 3 (A m i r a)；
 A M E 8 0 3 (A m i r a)；アトレロイトン (a t r e l e u t o n)；B A Y-x-
 1005 ((R)-(+)-アルファーシクロペンチル-4-(2-キノリニルメトキシ
)-ベンゼン酢酸)；C J-13610 (4-(3-(4-(2-メチル-イミダゾール
 -1-イル)-フェニル)スルファニル)-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カル
 ボン酸 アミド)；D G-031 (D e C o d e)；D G-051 (D e C o d e)；M
 K 8 8 6 (1-[(4-クロロフェニル)メチル] 3-[(1, 1-ジメチルエチル)チ
 オ]-α, α-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-プロパン
 酸、ナトリウム塩)；M K 5 9 1 (3-(1-4 [(4-クロロフェニル)メチル]-3
 -[(t-ブチルチオ)-5-((2-quinoly)メトキシ)-1H-インドール
 -2]- (ジメチルプロパン酸)；R P 6 4 9 6 6 ([4-[5-(3-フェニル-プロ
 ピル)チオフェン-2-イル]ブトキシ]酢酸)；S A 6 5 4 1 ((R)-S-[[4-
 (ジメチルアミノ)フェニル]メチル]-N-(3-メルカプト-2-メチル-1-オキソ
 プロピル-L-システイン)；S C-56938 (エチル-1-[2-[4-(フェニル
 メチル)フェノキシ]エチル]-4-ピペリジン-カルボキシラート)；V I A-229
 1 (V i a P h a r m a c e u t i c a l s)；W Y-47, 288 (2-[(1-ナ
 フタレニルオキシ)メチル]キノリン；ジレウトン；Z D-2138 (6-((3-フル
 オロ-5-(テトラヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)メチル
)-1-メチル-2 (1H)-キノロリノン (q u i n o l o l o n o n e))；ドキシ

10

20

30

40

50

サイクリン；又はそれらの組み合わせから選択される。

【0139】

高分子担体

用語「担体」は、血漿半減期、溶解度、又は生体分布を調節する、不活性分子を意味する。幾つかの実施形態において、担体は、本明細書に開示される選択的な送達分子の血漿半減期を調節する。幾つかの実施形態において、担体は、本明細書に開示される選択的な送達分子の溶解度を調節する。幾つかの実施形態において、担体は、本明細書に開示される選択的な送達分子の生体分布を調節する。

【0140】

幾つかの実施形態において、担体は、非標的の細胞又は組織により、選択的な送達分子の取り込みを減らす。幾つかの実施形態において、担体は、選択的な送達分子の軟骨への取り込みを減らす。幾つかの実施形態において、担体は、選択的な送達分子の、標的組織に対する関節への取り込みを減らす。

10

【0141】

幾つかの実施形態において、担体は、標的の細胞又は組織により、選択的な送達分子の取り込みを増加させる。幾つかの実施形態において、担体は、選択的な送達分子の、標的組織に対する肝臓への取り込みを減らす。幾つかの実施形態において、担体は、選択的な送達分子の腎臓への取り込みを減らす。幾つかの実施形態において、担体は、癌組織への取り込みを促進する。幾つかの実施形態において、担体は、リンパ管及び／又はリンパ節への取り込みを促進する。

20

【0142】

幾つかの実施形態において、担体は、糸球体濾過を減少することにより、血漿半減期を増加させる。幾つかの実施形態において、担体は、代謝又はプロテアーゼ分解を増加又は減らすことにより、血漿半減期を増加させる。幾つかの実施形態において、担体は、腫瘍血管系の増強された透過性と保持（EPR）のため、腫瘍の取り込みを増加させる。幾つかの実施形態において、担体は、選択的な送達分子の水溶解度を増加させる。

【0143】

幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、A、B、又はXに直接又は間接的（例えば、 c_M を介して）に結合する。幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、 n -末端ポリグルタメートにてAに結合する。幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、共有結合によりA（又は、 n -末端ポリグルタメート）に結合する。幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、 c -末端ポリアルギニンにてBに結合する。幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、共有結合によりB（又は、 c -末端ポリアルギニン）に結合する。幾つかの実施形態において、任意のMは独立して、XとA、AとC、BとC／N末端、及びAとC／N末端の間のリンカーに直接又は間接的に結合する。幾つかの実施形態において、共有結合は、エーテル結合、チオエーテル結合、アミン結合、アミド結合、オキシム結合、炭素-炭素結合、炭素-窒素結合、炭素-酸素結合、又は炭素-硫黄結合を含む。

30

【0144】

幾つかの実施形態において、Mは、タンパク質、合成又は天然のポリマー、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、Mは、PEGポリマー（例えば、PEG 5 kDa、PEG 12 kDa、PEG 20 kDa、PEG 30 kDa、及びPEG 40 kDa）、アルブミン、又はそれらの組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、MはPEGポリマーである。

40

【0145】

幾つかの実施形態において、Mの大きさは、50と70 kDの間である。

【0146】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、アルブミンに接合する。特定の例において、アルブミンは、通常の生理学的条件下で糸球体濾液から除外される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、アルブミンを有する共有結合の接合体を形成する

50

ことができるマレイミドのような反応的な群を含む。アルブミンを含む選択的な送達分子は、開裂依存性の方法において、腫瘍の切断された選択的な送達分子の高度蓄積をもたらす。幾つかの実施形態において、アルブミン接合体は、優れた薬物速度論的特性を有する。

【0147】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、PEGポリマーに接合する。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、PEG 5 kDaポリマーに接合する。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、PEG 12 kDaポリマーに接合する。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、PEG 20 kDaポリマーに接合する。幾つかの実施形態において、30 kDのPEG接合体は、遊離ペプチドと比較してより長い半減期を有する。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、肝臓及び腎のクリアランスを有する20-40 kDのPEGポリマーに接合する。

10

【0148】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、デキストランに接合する。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、70 kDaのデキストランに接合する。幾つかの実施形態において、分子量の混合物であるデキストラン接合体は、再現的に合成して精製するのが難しい。

【0149】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、ストレプトアビジンに接合する。

【0150】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、第五世代のPAMAMデンドリマー (fifth generation PAMAM dendrimer) に接合する。

20

【0151】

幾つかの実施形態において、担体はキャッピングされる。幾つかの実施形態において、担体のキャッピングは、薬物動態を改善し、親水性を加えることにより担体の細胞毒性を減少する。幾つかの実施形態において、キャップは、アセチル、スクシニル、3-ヒドロキシプロピオニル、2-スルホベンゾイル、グリシジル、PEG-2、PEG-4、PEG-8、及びPEG-12から選択される。

【0152】

部分X (リンカー)

30

幾つかの実施形態において、1以上のアミノ酸からなるリンカーは、ペプチド配列A (即ち、ペプチドBの送達作用を阻害するように設計された配列) とペプチド配列Bを繋げるために使用される。一般的に、ペプチドリinkerは、分子を繋げる、又は、幾つかの最小距離又はそれらの他の空間的關係を維持する以外の、具体的な生物活性を有しない。しかし、リンカーの構成アミノ酸は、フォールディング、実効電荷、又は疎水性などの分子の幾つかの特性に影響を及ぼすように選択され得る。

【0153】

生細胞において、本明細書に開示された無傷の選択的な送達分子は、部分Aの存在のため、細胞に侵入することが出来ないこともある。故に、Xを切断するための厳密な細胞内プロセスは、Xの開裂に効果がなく、なぜなら、細胞への取り込みを防ぐ部分Aが正常細胞の細胞内酵素によって効果的に開裂されないためであり、というのは、部分Aが取りこまれず、細胞内酵素へのアクセスを得なかったためである。しかし、細胞が傷つけられる、又は病気にかかると (例えば、癌細胞、低酸素細胞、虚血細胞、アポトーシス細胞、壊死細胞)、このような細胞内酵素は、細胞から漏れ出し、Aの開裂が生じて、部分B及び/又は積荷の細胞への侵入を可能にし、部分B及び/又は積荷Dの近隣の細胞への標的とされた送達に効果を及ぼす。幾つかの実施形態において、Xは細胞外液腔中で開裂される。

40

【0154】

幾つかの実施形態において、毛細管がしばしば腫瘍及び他の損傷部位のまわりで漏れやすいという事実は、高分子量分子 (例えば、約30 kDa以上の分子量) が、間質性の区

50

画に到着する能力を増強する。幾つかの実施形態において、関連するプロテアーゼを発現しないが、細胞の発現に直ちに隣接しているXリンカー細胞は、Xリンカーの結合が典型的に細胞外であるので、選択的な送達分子から積荷を拾い上げる。幾つかの実施形態において、このようなバースタンド標的は、細胞表現型の不均一性及び疑わしい細胞の、できるだけ高い割合を排除する望みのため、腫瘍の治療において有益である。

【0155】

幾つかの実施形態において、Xは開裂可能なリンカーである。

【0156】

幾つかの実施形態において、リンカーは、軟性である。幾つかの実施形態において、リンカーは剛性である。

10

【0157】

幾つかの実施形態において、リンカーは、線形構造を含む。幾つかの実施形態において、リンカーは、非線形構造を含む。幾つかの実施形態において、リンカーは、分枝構造を含む。幾つかの実施形態において、リンカーは環状構造を含む。

【0158】

幾つかの実施形態において、Xは、長さが約5乃至約30の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約6の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約8の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約10の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約12の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約14の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約16の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約18の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約20の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約25の原子である。幾つかの実施形態において、Xは、長さが約30の原子である。

20

【0159】

幾つかの実施形態において、リンカーは、共有結合によって、ペプチド部分A（即ち、細胞の取り込みを防ぐペプチド配列）をペプチド部分B（即ち、送達配列）に結合させる。幾つかの実施形態において、共有結合は、エーテル結合、チオエーテル結合、アミン結合、アミド結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、炭素-炭素結合、炭素-窒素結合、炭素-酸素結合、又は炭素-硫黄結合を含む。

30

【0160】

幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。ペプチド結合は、L-アミノ酸及び/又はD-アミノ酸を含む。本発明の実施形態において、D-アミノ酸は、バックグラウンドペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫性及び非特異性の開裂を最小限にするのに好ましい。オリゴ-D-アルギニン配列の細胞の取り込みは、オリゴ-L-アルギニンのものと同様に優れている、又はそれよりも優れていると知られている。

【0161】

幾つかの実施形態において、Xリンカーが、特定条件の存在下又は特定環境下での開裂のために設計される。好ましい実施形態において、Xリンカーは、生理学的条件下で開裂可能である。前記Xのリンカーの開裂は、例えば、特定の病理学的信号又は積荷送達が所望される細胞に関連する特定の環境によって、増強され得る又は影響を受け得る。特異的な酵素など、特異的な条件による開裂のためのXリンカーの設計は、このような条件が得る特異的な位置への細胞の取り込みの標的化を可能にする。故に、選択的な送達分子が、所望の細胞、組織、又は領域への細胞の取り込みの特異的な標的化を提供する、1つの重大な方法は、このような標的化された細胞、組織、又は領域の近くの条件により開裂される、リンカー部分Xの設計によるものである。

40

【0162】

幾つかの実施形態において、XはpH感受性のリンカーである。幾つかの実施形態において、Xは、基本的なpH条件下で開裂される。幾つかの実施形態において、Xは、酸性のpH条件下で開裂される。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼ、マトリッ

50

クスメタロプロテアーゼ、又はそれらの組み合わせによって開裂される。幾つかの実施形態において、Xは、還元剤によって開裂される。

【0163】

幾つかの実施形態において、XはMMPによって開裂される。マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）の加水分解活性は、転移性腫瘍細胞の侵襲性の移動に結び付けられてきた。特定の例において、MMPは炎症の部位の近くで見出される。特定の例において、MMPは、卒中（即ち、血流の減少後の脳損傷によって特徴付けられた障害）の部位の近くで見出される。故に、本発明の特徴を有する分子の取り込みは、特異的な細胞、組織、又は細胞外環境の中に活性MMPを有する領域へ積荷（少なくとも1つのD部分）の細胞の取り込みに向けることが出来る。幾つかの実施形態において、Xリンカーは、メタロ

10

【0164】

幾つかの実施形態において、Xは、癌細胞の近くで見出され得るように、タンパク分解酵素又は還元環境によって開裂される。前記環境、又は前記酵素は、正常細胞の近くで典型的に見出されない。

【0165】

幾つかの実施形態において、Xは、トロンبینを含むがこれに限定されないセリンプロテアーゼによって開裂される。

20

【0166】

幾つかの実施形態において、Xは、低酸素に苦しむ組織において、又はその近くで開裂される。幾つかの実施形態において、低酸素組織における又はその近くの開裂は、癌細胞と癌組織、梗塞領域、及び他の低酸素性の領域の標的化を可能にする。幾つかの実施形態において、Xはジスルフィド結合を含む。幾つかの実施形態において、ジスルフィド結合を含むリンカーは、低酸素性の領域において優先的に開裂され、そして、前記領域の細胞への積荷送達を標的とする。低酸素は、癌細胞に、放射及び化学療法に対して更に耐性を持たせ、血管新生も引き起こさせるものと思われる。例えば、漏出性細胞又は壊死細胞の存在下での低酸素性の環境において、遊離チオール及び他の還元剤は、細胞外で入手可能になる一方で、通常、細胞外環境の酸化を維持するO₂は、消耗された定義（d e f i n i t i o n）によるものである。幾つかの実施形態において、レドックスバランスにおけるこの変化は、Xリンカー内のジスルフィド結合の減少及び開裂を促進する。チオール-ジスルフィドの平衡を利用するジスルフィド結合に加えて、ヒドロキノンに還元した時に崩れるキノンを含む結合は、低酸素性の環境において開裂されるように設計されるXリンカーにおいて使用される。

30

【0167】

幾つかの実施形態において、Xは、壊死環境において開裂される。壊死はしばしば、Xリンカーの開裂を引き起こすために使用され得る酵素又は他の細胞含有物の放出に通じる。幾つかの実施形態において、壊死酵素による（例えば、カルパインによる）Xの開裂は、異常細胞により、及びまだ完全に漏れやすくなっていなかった近隣の細胞によって、積荷を取り上げることを可能にする。

40

【0168】

幾つかの実施形態において、Xは、酸不安定性のリンカーである。幾つかの実施形態において、Xは、アセタール又はビニルエーテル結合を含む。アシドーシスは、酸化反応から嫌氣的解糖及び乳酸生産までのWarburg shiftのため、損傷を受けた又は低酸素の組織の部位において観察される。幾つかの実施形態において、アシドーシスは、ヒスチジンによってB内のアルギニンの幾つかを交換することによる積荷の取り込みの引金として使用され、それは単にpH7未満でカチオンになる。

【0169】

本明細書に開示されるリンカーは、例えば、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデス

50

モシン、又は他の非標準のアミノ酸などの、非標準のアミノ酸を含み得ることが理解されるであろう。本明細書に開示されるリンカーは、例えば、メチル化したアミノ酸（例えば、メチルヒスチジン、リジンのメチル化された形態など）、アセチル化したアミノ酸、アミド化したアミノ酸、ホルミル化したアミノ酸、ヒドロキシル化したアミノ酸、リン酸化したアミノ酸、又は他の修飾したアミノ酸などの、翻訳後に修飾したアミノ酸を含む、修飾したアミノ酸を含み得る。本明細書に開示されるリンカーはまた、非ペプチド結合によって結合した部分、及び非アミノ酸部分によって又はそれに結合したアミノ酸を含む、ペプチド模倣部分を含み得る。

【0170】

幾つかの実施形態において、リンカーXは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSF L、PPRSF L、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されたアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXはアミノ酸配列PLGxAGを含み、ここで、xは任意のアミノ酸（自然発生又は非自然発生）である。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列ESPAYYTAを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、リンカーXは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。

【0171】

幾つかの実施形態において、リンカーXは、PR(S/T)(L/I)(S/T)、ここでは、括弧内の文字は、示されたアミノ酸の何れか1つが配列のその位置にあり得ることを示す；GGAANLVRGG；SGRIGFLRTA；SGRSA；GFLG；ALAL；FK；PIC(Et)F-F、ここでは、C(Et)は、S-エチルシステイン（チオールに付けられたエチル基を有するシステイン）を示し、「-」は、この配列及び後の配列における典型的な開裂部位を示す；GGPRGLPG；HSSKLQ；LVLA-SSSF GY；GV SQNY-PIVG；GVVQA-SCRLA；f(Pip)R-S、ここでは、「f」は、D-フェニルアラニンを示し、「Pip」は、ピペリジン-2-カルボン酸（ピペコリン酸（六員環を有するプロリンアナログ））を示す；DEV D；GWEHDG；RPLALWRS、又はそれらの組み合わせから選択されたペプチドを含む。

【0172】

幾つかの実施形態において、Xは、低酸素条件下で開裂される。幾つかの実施形態において、Xはジスフィルド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xはキニーネを含む。

【0173】

幾つかの実施形態において、Xは、壊死条件下で開裂される。幾つかの実施形態において、Xは、カルパインにより開裂可能な分子を含む。

【0174】

幾つかの実施形態において、Xは、6-アミノヘキサノイル、5-(アミノ)-3-オキサペンタノイル、又はその組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、Xはジスフィルド結合を含む。

【0175】

幾つかの実施形態において、リンカーはアルキルである。幾つかの実施形態において、リンカーはヘテロアルキルである。

【0176】

幾つかの実施形態において、リンカーはアルキレンである。幾つかの実施形態において、リンカーはアルケニレンである。幾つかの実施形態において、リンカーはアルキニレンである。幾つかの実施形態において、リンカーはヘテロアルキレンである。

【0177】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、飽和アルキル又は不飽和のアルキルであり得る。構造により、アルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アリーレン基）となり得る。

【0178】

「アルキル」部分は、1～10の炭素原子を有し得る（本明細書ではいかなる場合も、「1～10」などの数的範囲は、指定された範囲の各々の整数を指し；例えば、「1～10の炭素原子」は、アルキル基が1の炭素原子、2の炭素原子、3の炭素原子、及び最大10個の炭素原子を含むものからなり得ることを意味するが、本定義はまた、数の範囲が指定されない用語「アルキル」の発生を占める。）アルキル基はまた、1～6の炭素原子を有する「低級アルキル」であり得る。本明細書に記載されている化合物のアルキル基は、「C1-C4アルキル」、又は同様の表示で指定することができる。ほんの一例として、「C1-C4アルキル」は、アルキル鎖（即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルから選択される）において1乃至4の炭素原子が存在することを示す。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニルなどを含むが、これらに限定されない。

10

【0179】

幾つかの実施形態において、リンカーは、環構造（例えば、アリール）を含む。本明細書に使用されるように、用語「環」は、任意の共有結合性閉構造を指す。環は、例えば、炭素環式化合物（例えば、アリール及びシクロアルキル）、複素環化合物（例えば、ヘテロアリール及び非芳香族複素環）、芳香族化合物（例えば、アリール及びヘテロアリール）、及び非芳香族化合物（例えば、シクロアルキル及び非芳香族複素環）を含む。環は、随意に置換され得る。環は、単環式又は多環式でもよい。

20

【0180】

本明細書に使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、又は9より多い炭素原子によって、形成され得る。アリール基は、随意に置換され得る。アリール基の例は、フェニル、ナフタレニル、フェナントレニル、アントラセナリル、フルオレニル及びインデニルを含むが、これらに限定されない。構造により、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アリーレン基）となり得る。

30

【0181】

用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式の非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子（即ち、骨格原子）の各々は炭素原子である。シクロアルキルは飽和、又は部分的に不飽和されることがある。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。

【0182】

幾つかの実施形態において、環はシクロアルカンである。幾つかの実施形態において、環はシクロアルキレンである。

40

【0183】

幾つかの実施形態において、環は芳香族環である。用語「芳香族」は、 $4n+2\pi$ 電子を含む、非局在化された π -電子系を有する平面環を指し、ここで、 n は整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、又は9より多い原子から形成されることがある。芳香族化合物は、随意に置換され得る。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（例えばフェニル）及び複素環式アリール（又は「ヘテロアリール」或いは「ヘテロ芳香族」）基（例えばピリジン）の両方を含む。この用語は、単環式、又は融合多環式（即ち、近接する対となる炭素原子を共有する環）基を含む。

【0184】

50

幾つかの実施形態において、環は複素環である。用語「複素環」は、O、S、及びNから各々が選択された1～4のヘテロ原子を包含しているヘテロ芳香族及びヘテロ脂環式基を指し、ここで、各複素環基は、その環系の中に、前記基の環が2つの隣接したO又はS原子を包含していないという条件付きで、4～10の原子を有している。非芳香族複素環式基は、その環系内に3個の原子しか備えていない基を含むが、芳香族複素環式基は、その環系内に少なくとも5個の原子を備えなければならない。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。3員複素環式基の例はアジリジニルである。4員複素環式基の例は、アゼチジニル（アゼチジンから得られた）である。5員複素環式基の例は、チアゾリルである。6員複素環式基の例は、ピリジリルであり、10員複素環式基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオクサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアセピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリル、及び、キノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。前述の基は、それらが可能な場合にC-付加又はN-付加であり得る。例えば、ピロール由来の基は、ピロール-1-イル（N-付加）又はピロール-3-イル（C-付加）であることがある。更に、イミダゾル由来の基は、イミダゾル-1-イル又はイミダゾル-3-イル（両方ともN-付加）、又はイミダゾル-2-イル、イミダゾル-4-イル、又はイミダゾル-5-イル（全てC-付加）であることがある。複素環基は、ベンゾ融合環系と、ピロリジン-2-オン等の一つか二つのオキソ（=O）部分で置換された環系と、を含む。構造により、複素環基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、ヘテロシクレン基）となり得る。

【0185】

幾つかの実施形態において、環は融合される。用語「融合」は、2つ以上の環が、1つ以上の結合を共有する構造を指す。幾つかの実施形態において、環は二量体である。幾つかの実施形態において、環は三量体である。幾つかの実施形態において、環は置換される。

【0186】

用語「炭素環式の」又は「炭素環式化合物」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、環を表す。炭素環式化合物は、アリールとシクロアルキルを含む。用語は、故に、環のバックボーン（backbone）が、炭素（即ち、ヘテロ原子）とは異なる少なくとも1つの原子を包含している、炭素環式化合物と複素環化合物（「複素環式の」）との相違を示す。複素環化合物は、ヘテロアリールとヘテロシクロアルキルを含む。炭素環式化合物と複素環式化合物とは、随意に置換され得る。

【0187】

幾つかの実施形態において、リンカーは置換される。用語「随意に置換された」又は「置換された」は、参照の基が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₂-C₆ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、C₁-C₆アルコキシ、ア

10

20

30

40

50

リールオキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_6 アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、 C_1-C_6 アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、 C_2-C_8 アシル、 C_2-C_8 アシルオキシ、ニトロ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、及び C_1-C_6 アルキルアミノを含むアミノ、並びにそれらの保護誘導体から個々に及び独立して選択される1以上の追加の基（複数）により置換され得ることを意味する。一例として、随意の置換基は、 $LsRs$ であり、ここで、各 Ls は、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、又は $-(C_2-C_6\text{アルケニル})$ から独立して選択され；及び各 Rs は、 H 、 $(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $(C_3-C_8\text{シクロアルキル})$ 、ヘテロアリール、アリール、及び C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択される。随意に置換された非芳香族基は、1以上の $oxo(=O)$ により置換され得る。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に既知である。

10

【0188】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される選択的な送達分子は、単一のリンカーを含む。有害でないトレーサー量を伴う画像化が、後の治療線量が標的組織に正しく集中するかどうか試験するために使用され得るため、画像化と治療上の積荷の両方の取り込みを媒介するための単一の機構の使用は、特に価値がある。

【0189】

20

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される選択的な送達分子は、複数のリンカーを含む。本明細書に開示される選択的な送達分子が多数のX連鎖を含む場合、分子の他の部分からの部分Aの分離は、すべてのX連鎖の開裂を必要とする。多数のXリンカーの開裂は、同時、又は連続的に行われ得る。多数のX連鎖は、異なる特異性を有するX連鎖を含み得、その結果、分子の他の部分からの部分Aの分離は、分子が1より多くの条件又は環境（「細胞外信号」）に遭遇することを必要とする。多数のXXのリンカーの開裂は、故に、前記細胞外信号の組み合わせの検出器として役立つ。例えば、選択的な送達分子は、塩基性部分Bを酸性部分Aに結び付ける2つのリンカー部分Xa及びXbを含み得る。Xリンカーa及びXbの両方は、酸性部分Aが塩基性部分Bから分離され、部分B及び積荷部分C（もしあれば）の侵入が細胞に入ることを可能にする前に、開裂されなければならない。リンカー領域は、存在し得る別のリンカーの塩基性部分B又は積荷部分Cのいずれかに独立して繋がり、及び所望される場合、2より多くのリンカー領域Xが含まれ得ることが、理解されるであろう。

30

【0190】

2つ以上のXのリンカーの組み合わせは、所望の細胞、組織、又は領域への分子の標的化及び送達を更に調節するために使用され得る。細胞外信号の組み合わせは、所望される場合、Xリンカーの開裂の特異性を広げる又は狭くするために使用される。多数のXリンカーが平行に繋がれる場合、部分Aが分子の残部から分離される前に各Xリンカーを開裂しなければならないため、開裂の特異性は狭くなる。多数のXリンカーが連続して繋がれる場合、任意の1つのXリンカー上での開裂が、分子の残部からの部分Aの分離を可能にするため、開裂の特異性は広くなる。例えば、プロテアーゼ又は低酸素のいずれかを検知するため（即ち、プロテアーゼ又は低酸素のいずれかがの存在下でXを開裂するため）、Xリンカーは、縦一列にプロテアーゼ感受性及び還元感受性の部位を置くように設計され、その結果、いずれかの開裂は、酸性部分Aの分離を可能にするのに十分であろう。代替的に、プロテアーゼ及び低酸素の両方の存在を検知するため（即ち、プロテアーゼと低酸素の両方の存在下ではあるが、ほんの1つだけの存在下ではない状態でXを開裂するため）、Xリンカーは、互いにジスルフィド結合される少なくとも1組のシステイン間にプロテアーゼ感受性部位を置くように設計される。その場合、プロテアーゼ開裂及びジスルフィド還元の両方は、部分Aの分離を可能にするために必要である。

40

【0191】

50

代表的な選択的な送達分子

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－1 4 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 2】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－1 5 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 3】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 3 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 4】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 4 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 5】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 5 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 6】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 6 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 7】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 7 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 8】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－3 2 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 1 9 9】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－3 5 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 0】

本明細書には、特定の実施形態において、ペプチド P－3 に応じたペプチドが開示される。

【0 2 0 1】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－1 4 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 2】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－1 5 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 3】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 3 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 4】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 4 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 5】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 5 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 6】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 6 に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0 2 0 7】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－2 7 に応じた選択的な送達分子が開

10

20

30

40

50

示される。

【0208】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0209】

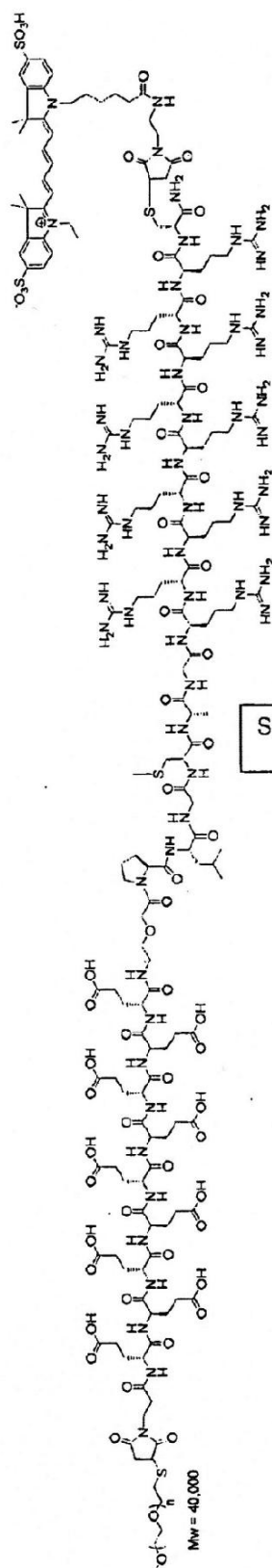
本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0210】

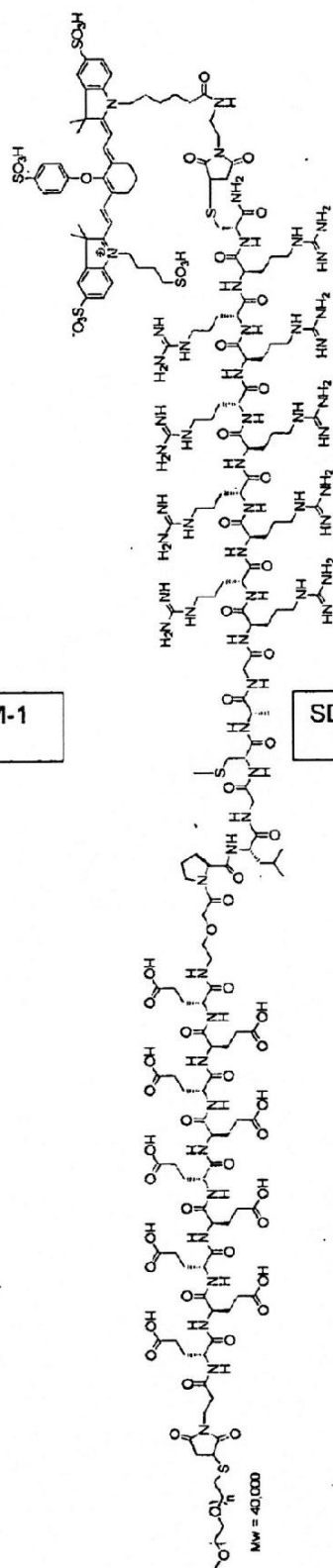
幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、SDM-1、SDM-2、SDM-3、SDM-4、SDM-5、SDM-6、SDM-7、SDM-8、SDM-9、SDM-10、SDM-11、SDM-12、SDM-13、SDM-14、SDM-15、SDM-16、SDM-17、SDM-18、SDM-19、SDM-20、SDM-21、SDM-22、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-28、SDM-29、SDM-30、SDM-31、SDM-32、SDM-33、SDM-34、SDM-35、SDM-36、SDM-37、SDM-38、SDM-39、及びSDM-40から選択される構造を有する。

【0211】

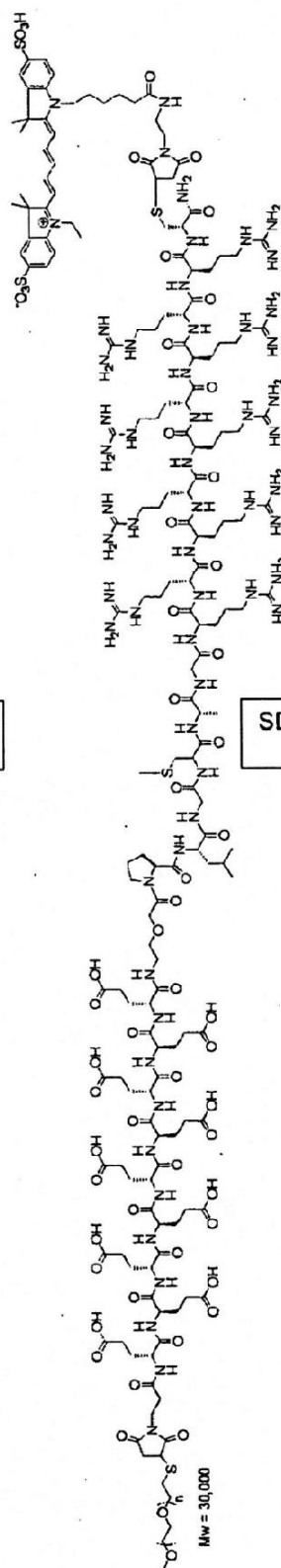
【化 1 5】



SDM-1



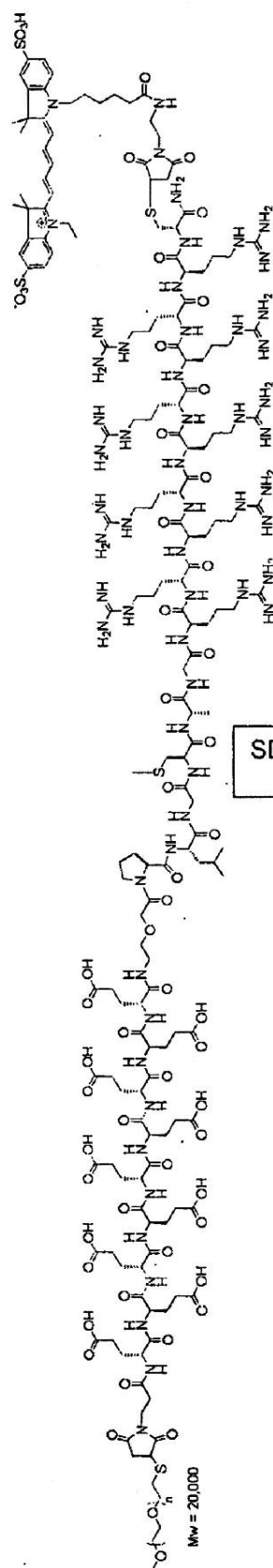
SDM-2



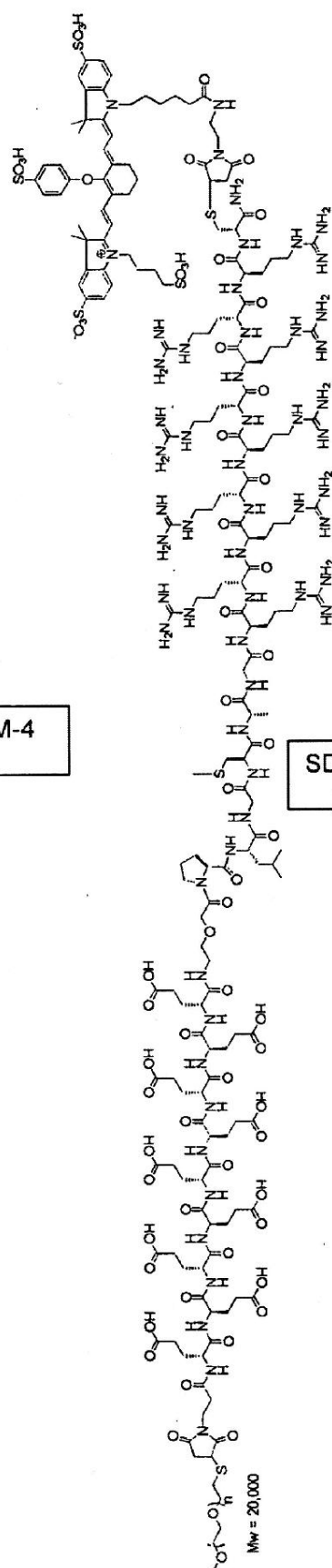
SDM-3

【 0 2 1 2 】

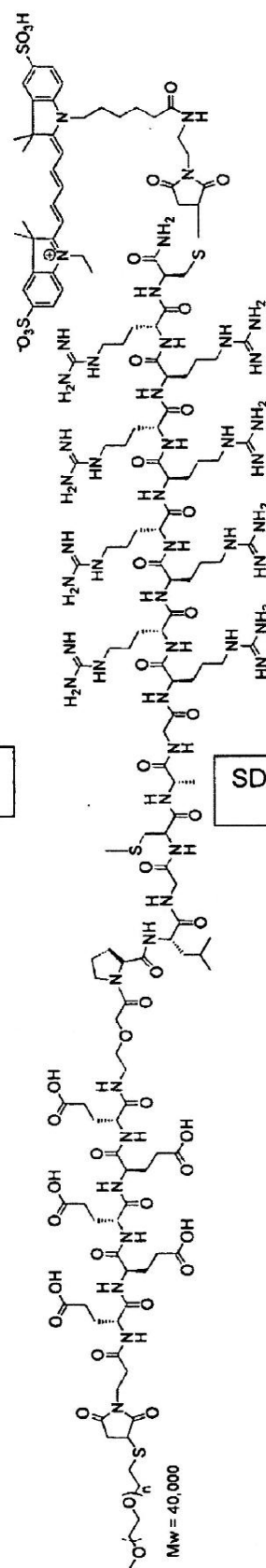
【化 1 6】



SDM-4



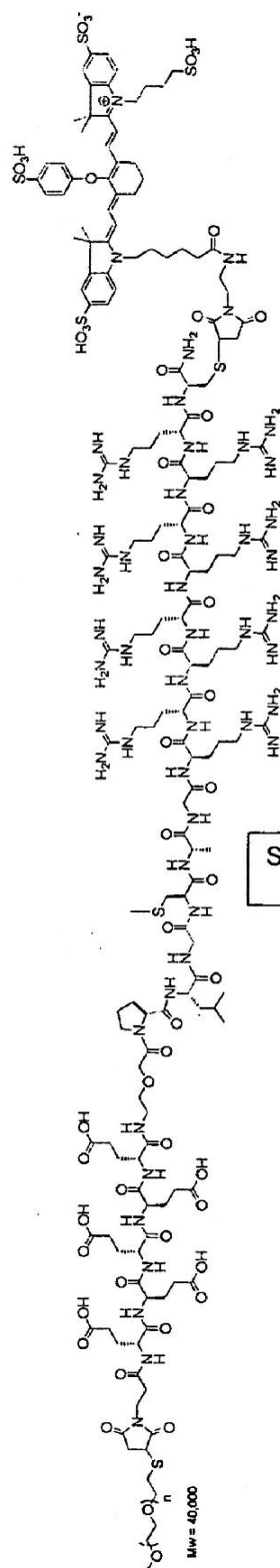
SDM-5



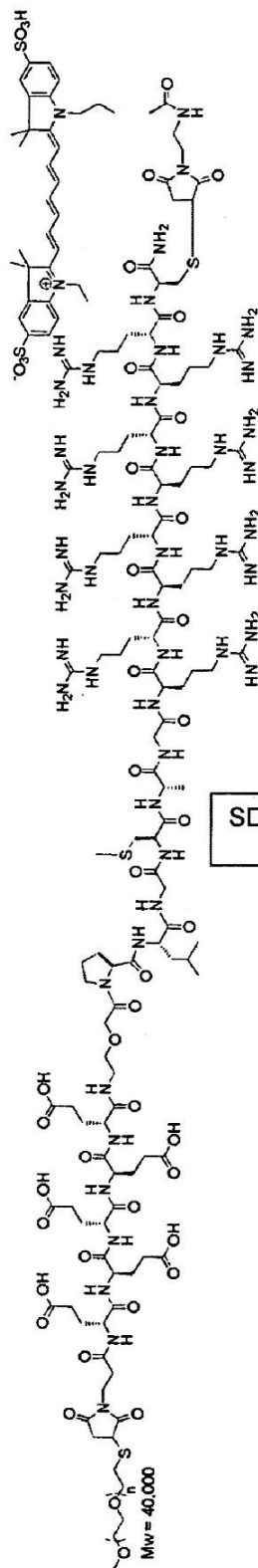
SDM-6

【 0 2 1 3 】

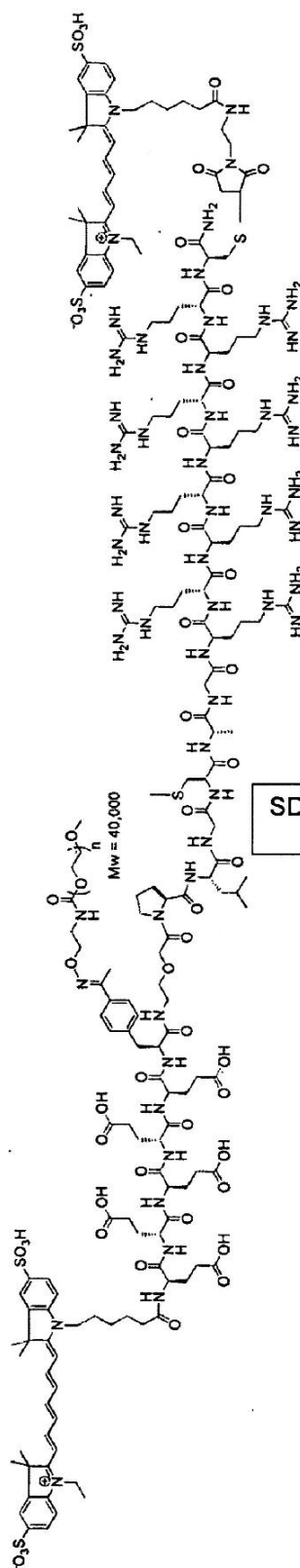
【化 1 7】



SDM-7



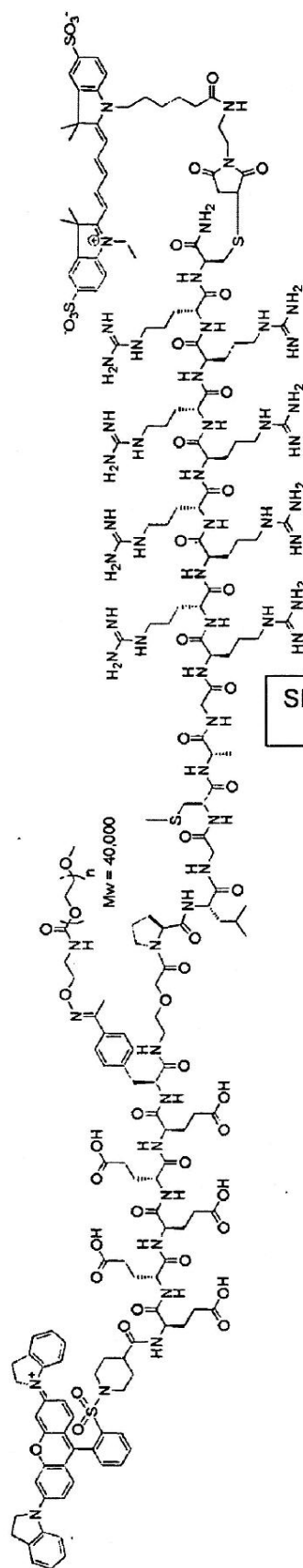
SDM-8



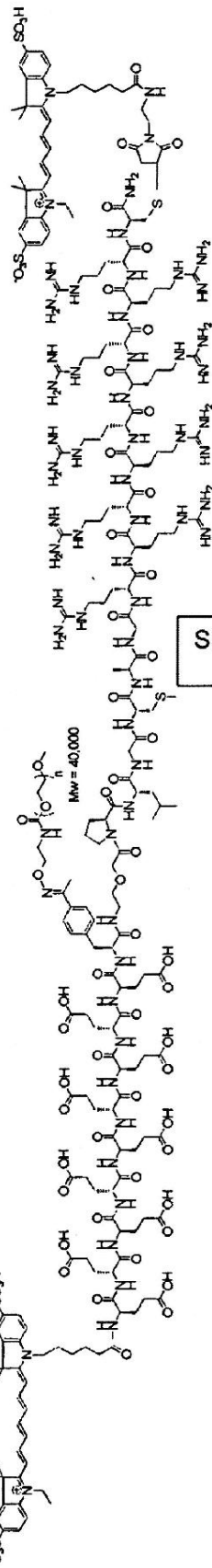
SDM-9

【 0 2 1 4】

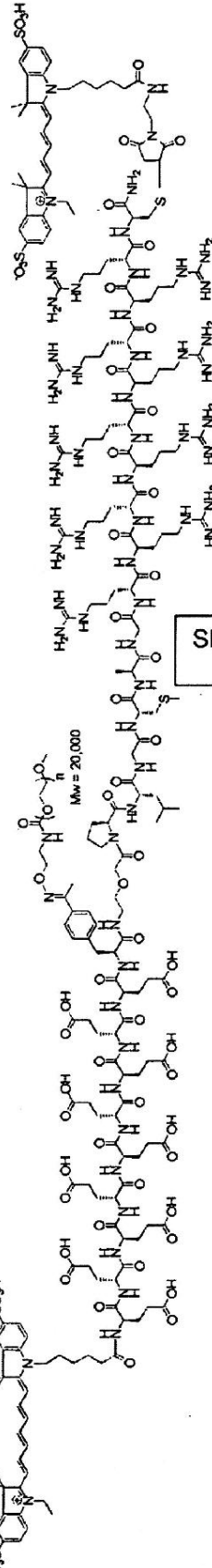
【化 1 8】



SDM-10



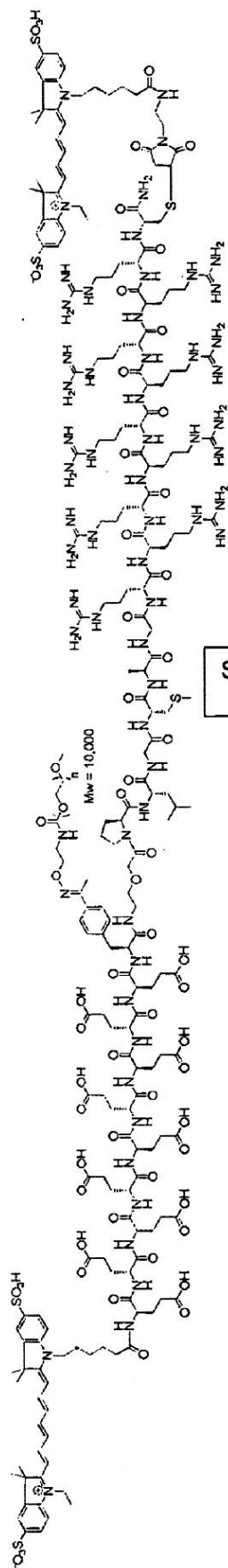
SDM-11



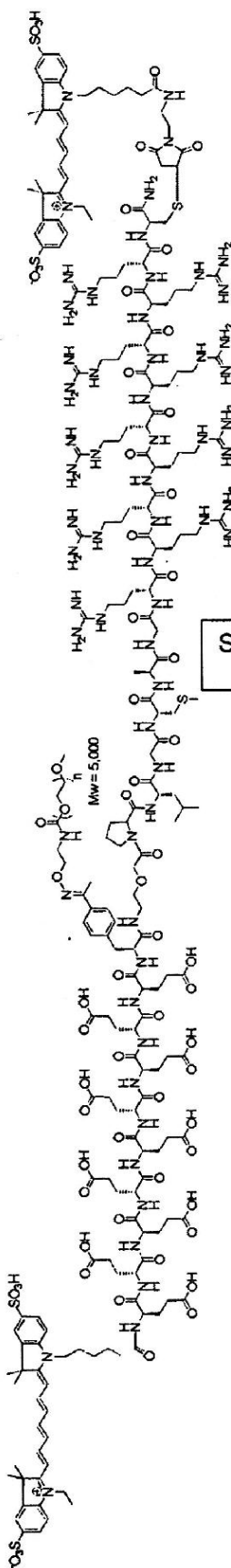
SDM-12

【 0 2 1 5 】

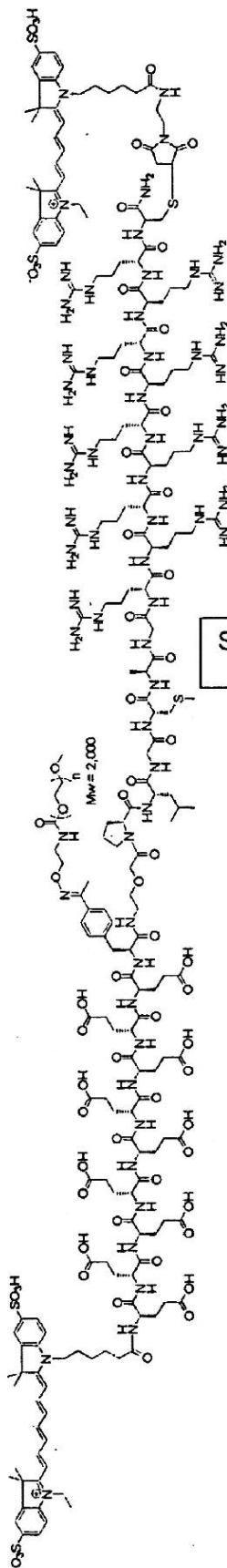
【化 1 9】



SDM-13



SDM-14



SDM-15

【 0 2 1 6 】

10

20

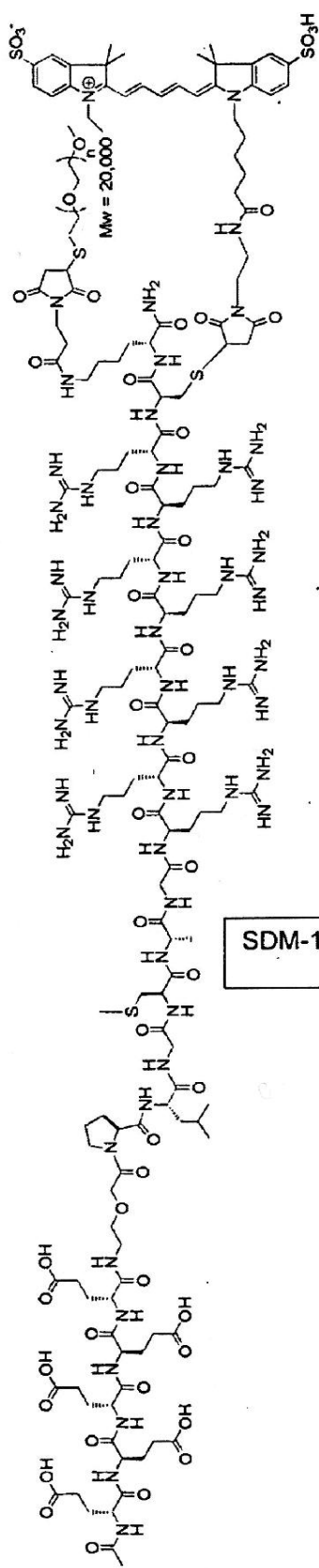
30

40

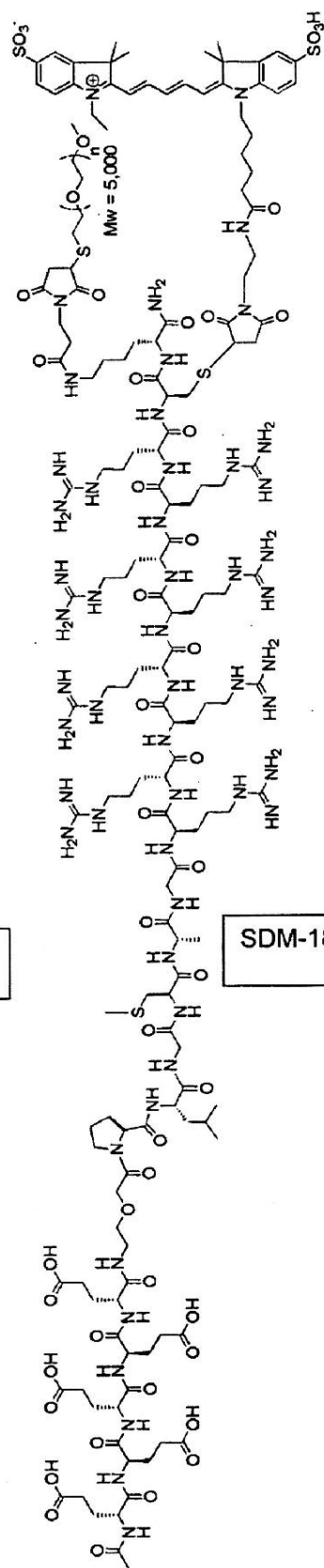
50

[illegible]

SDM-16



SDM-17

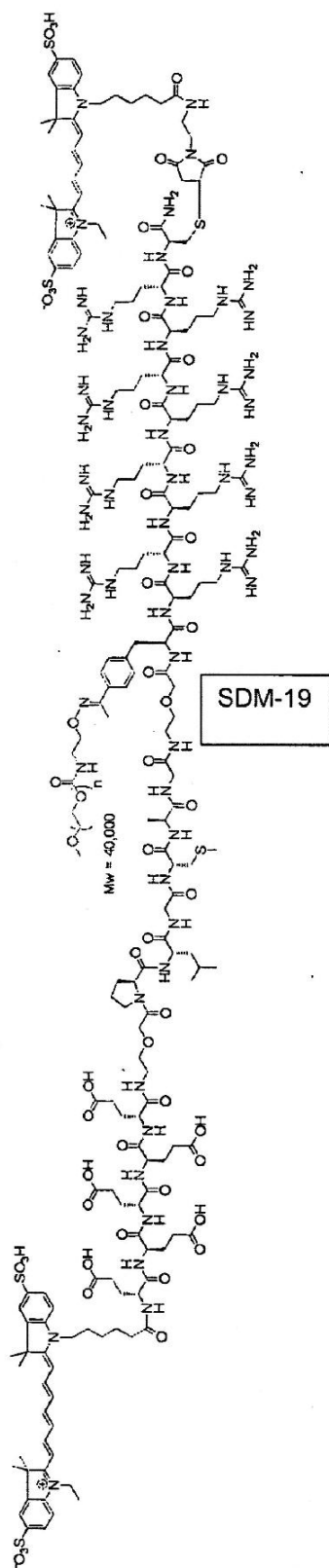


SDM-18

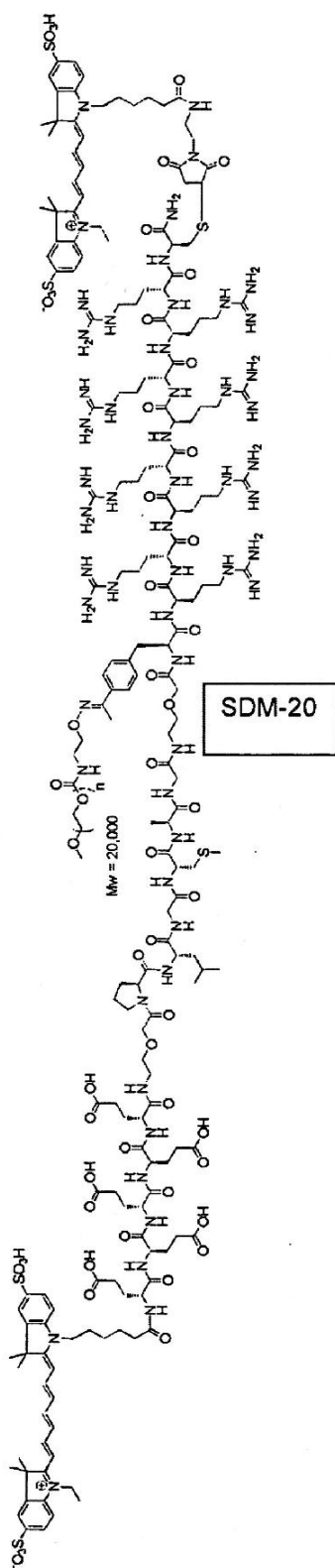
【 0 2 1 7 】

40

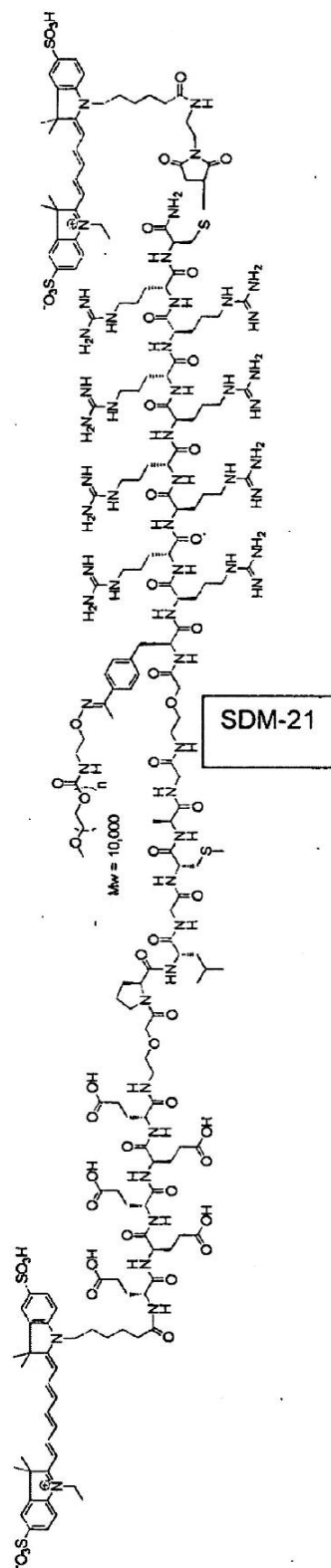
【化 2 1】



SDM-19



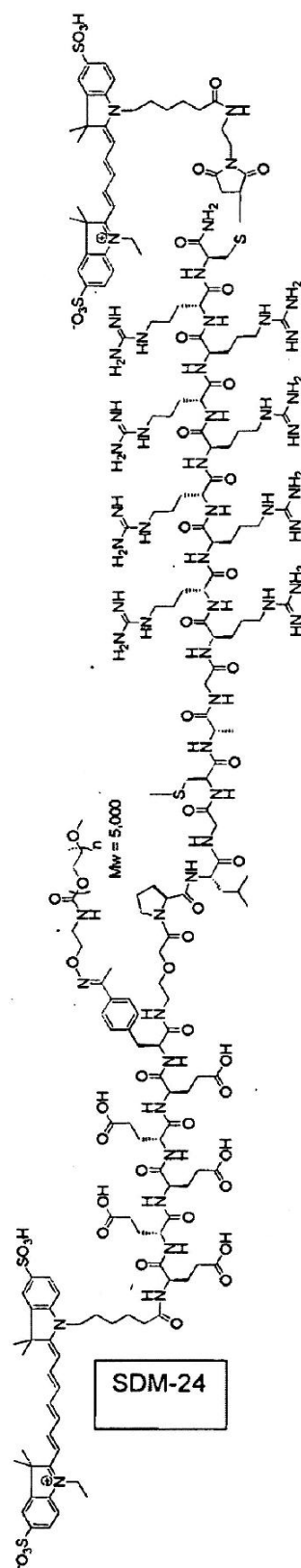
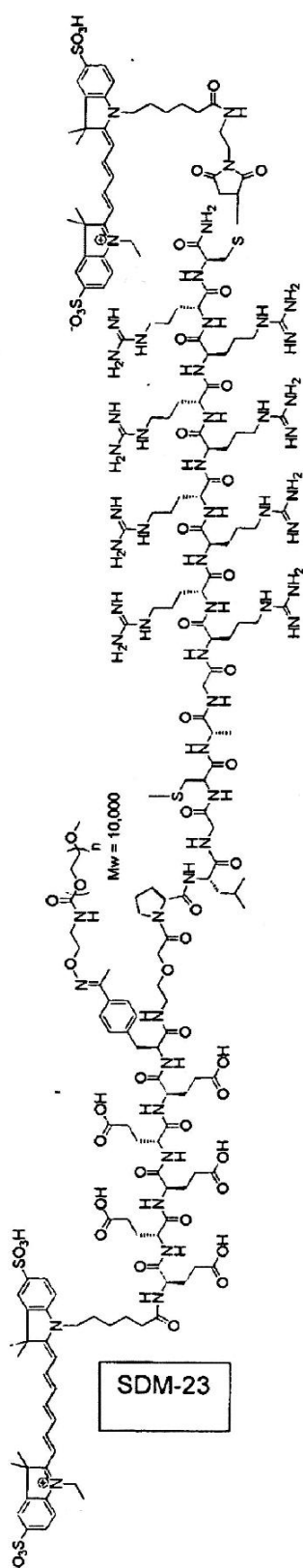
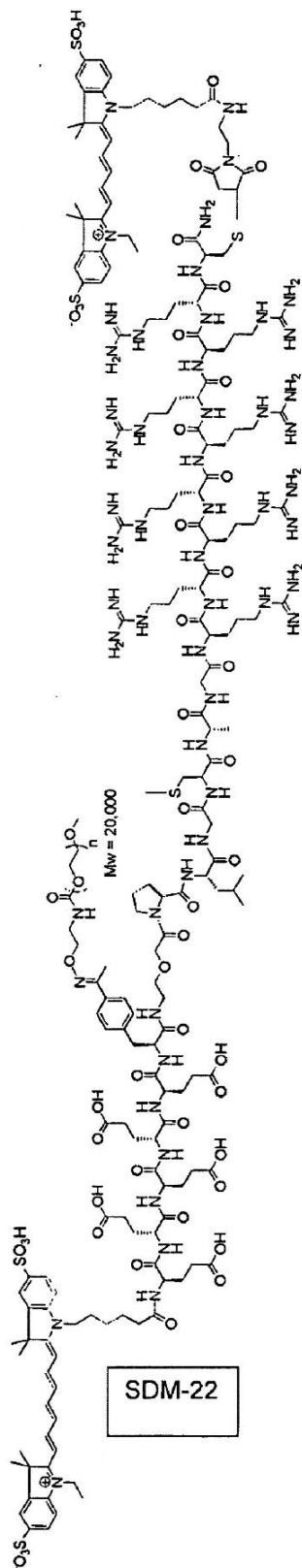
SDM-20



SDM-21

【 0 2 1 8 】

【化 2 2】



【0 2 1 9】

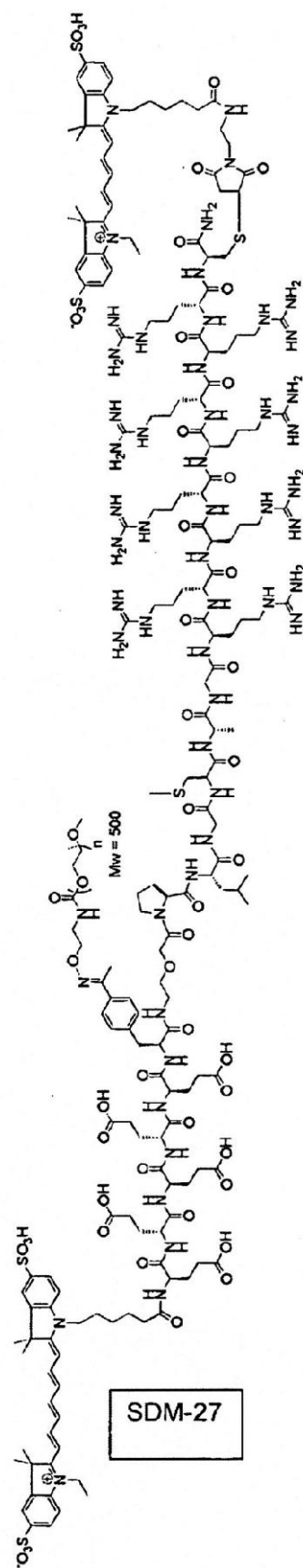
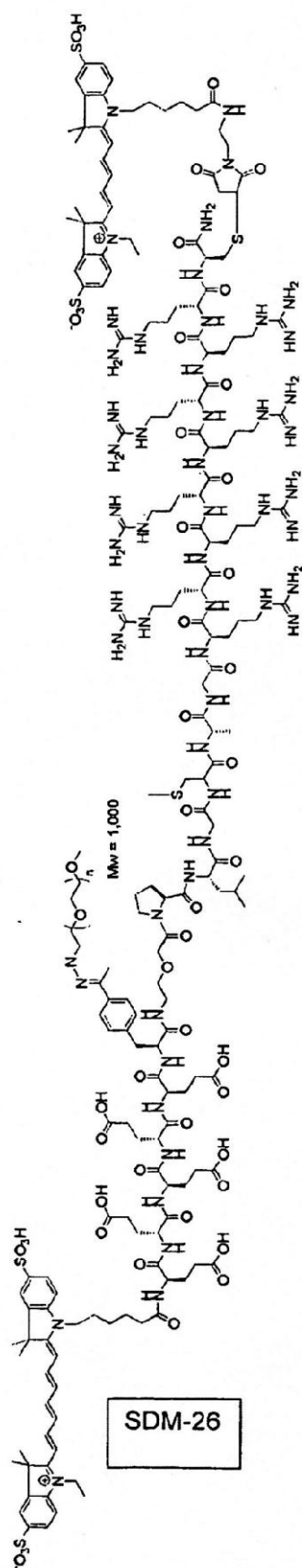
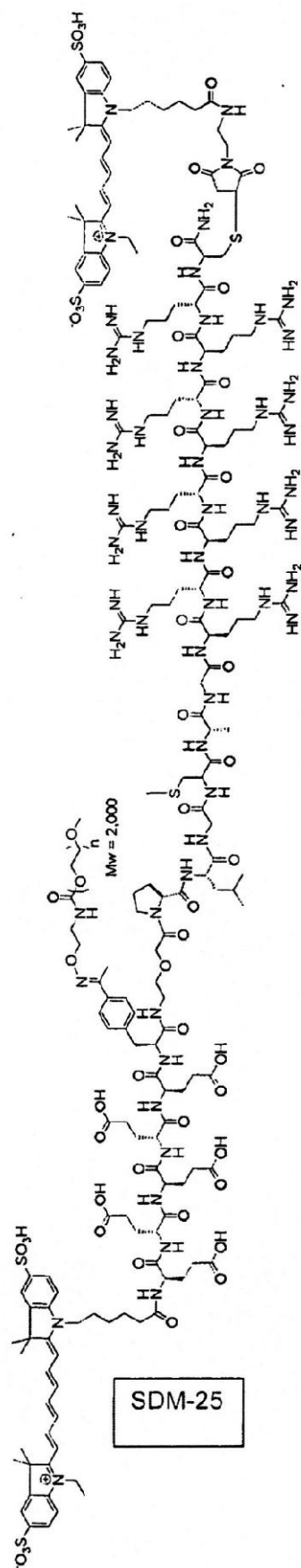
10

20

30

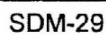
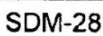
40

【化 2 3】



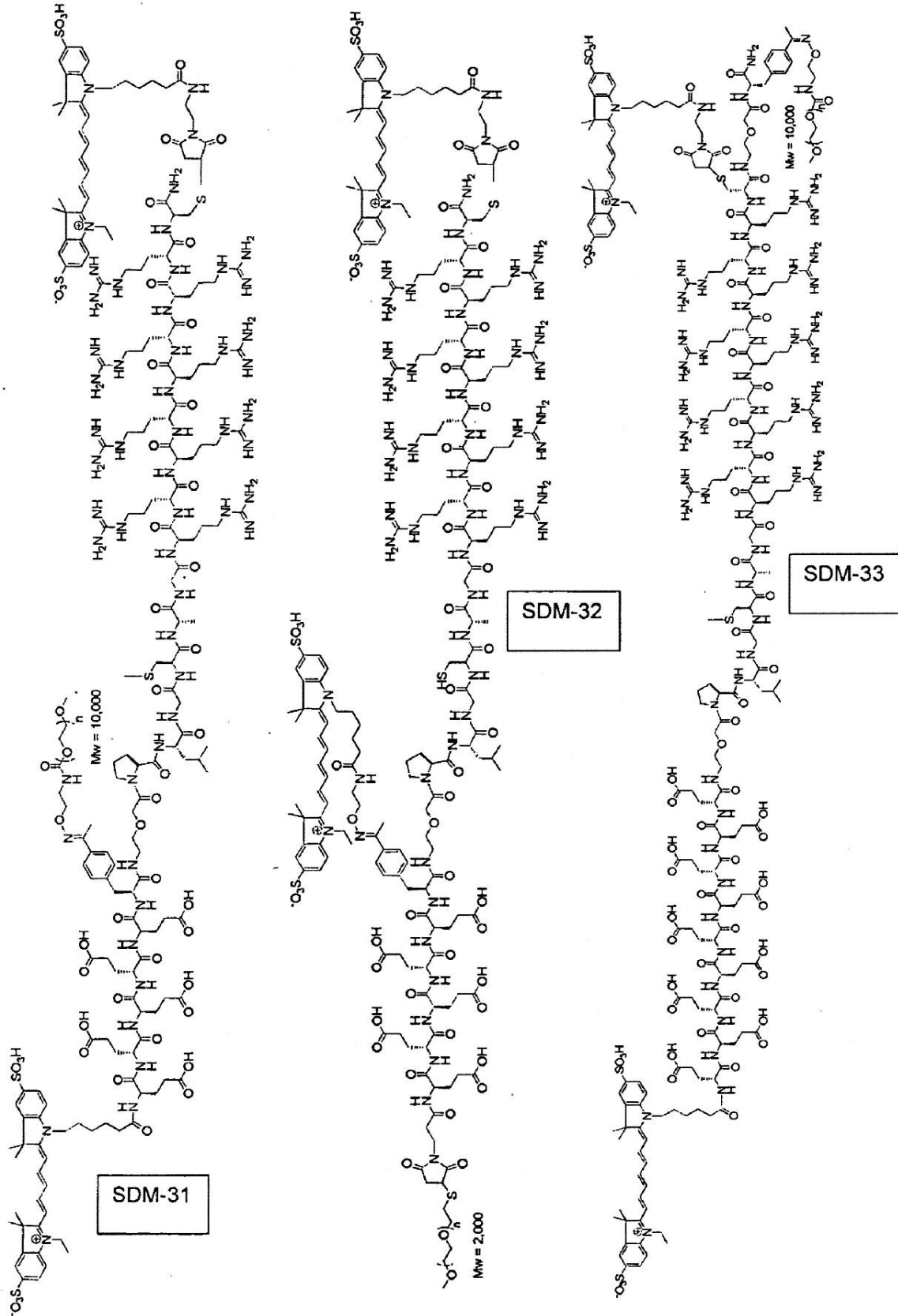
【0 2 2 0】

【 0 2 2 1 】



40

【化 2 5】



10

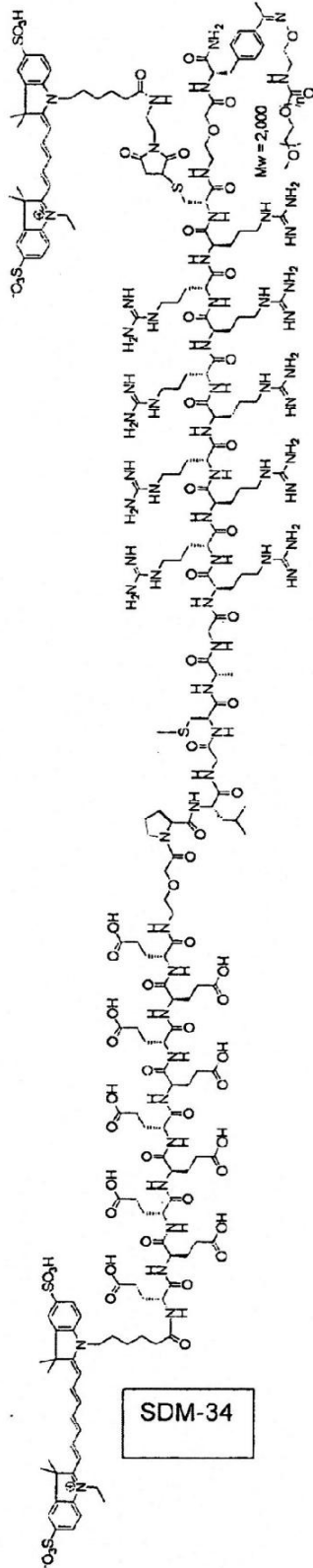
20

30

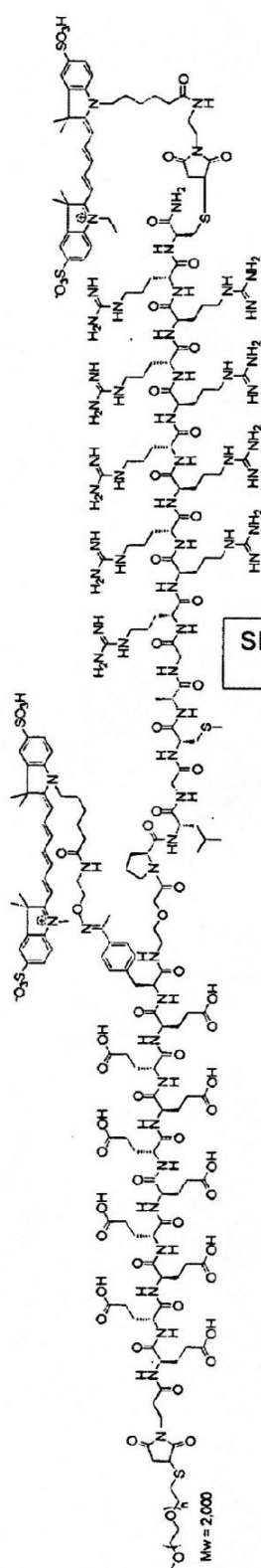
40

【 0 2 2 2 】

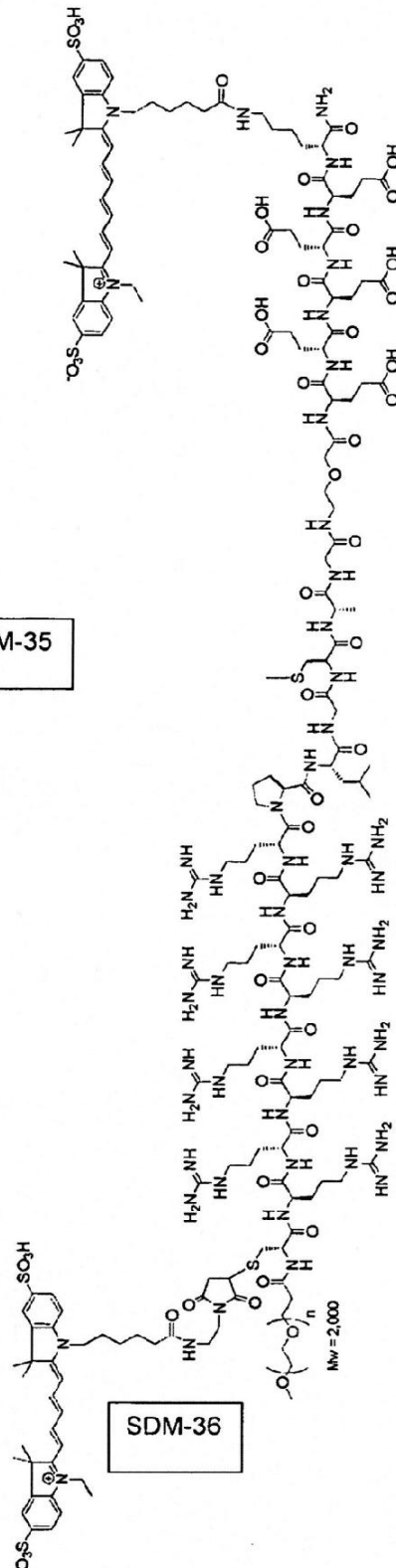
【化 2 6】



SDM-34



SDM-35



SDM-36

【 0 2 2 3 】

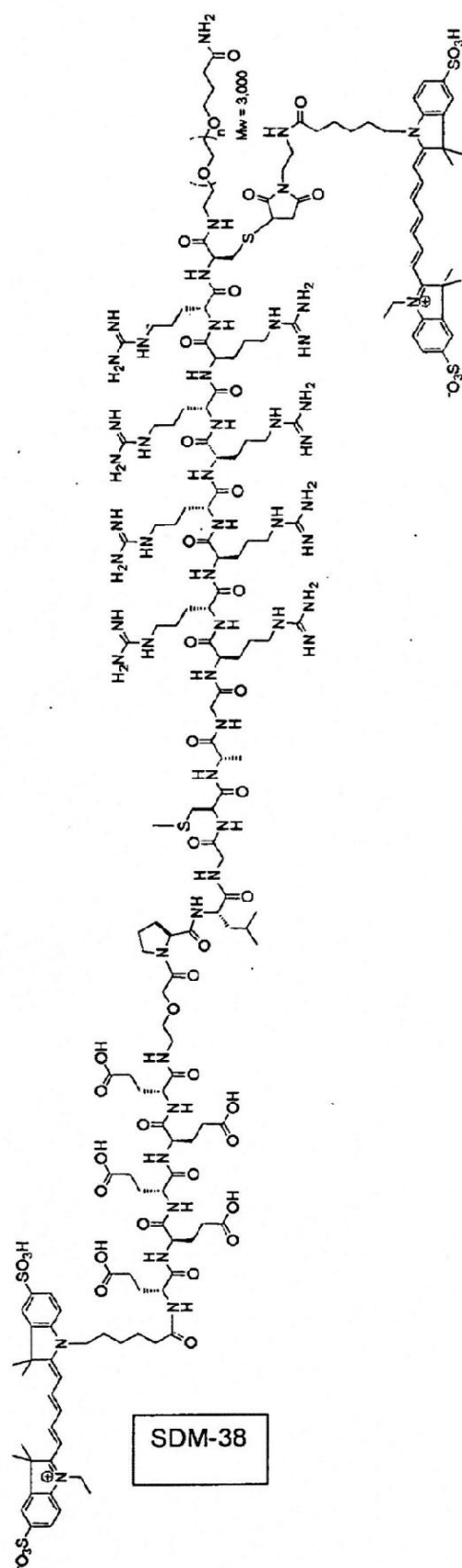
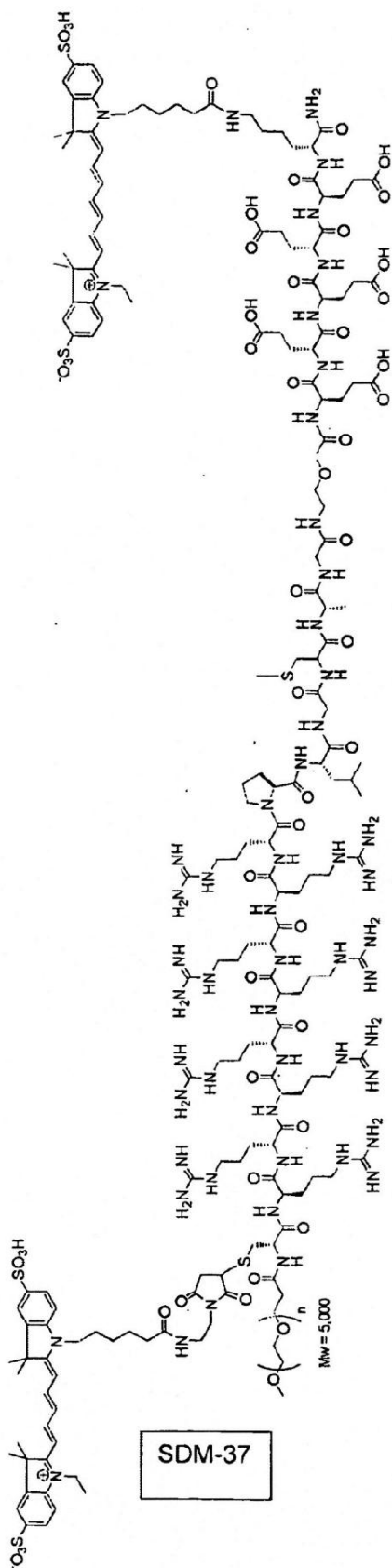
10

20

30

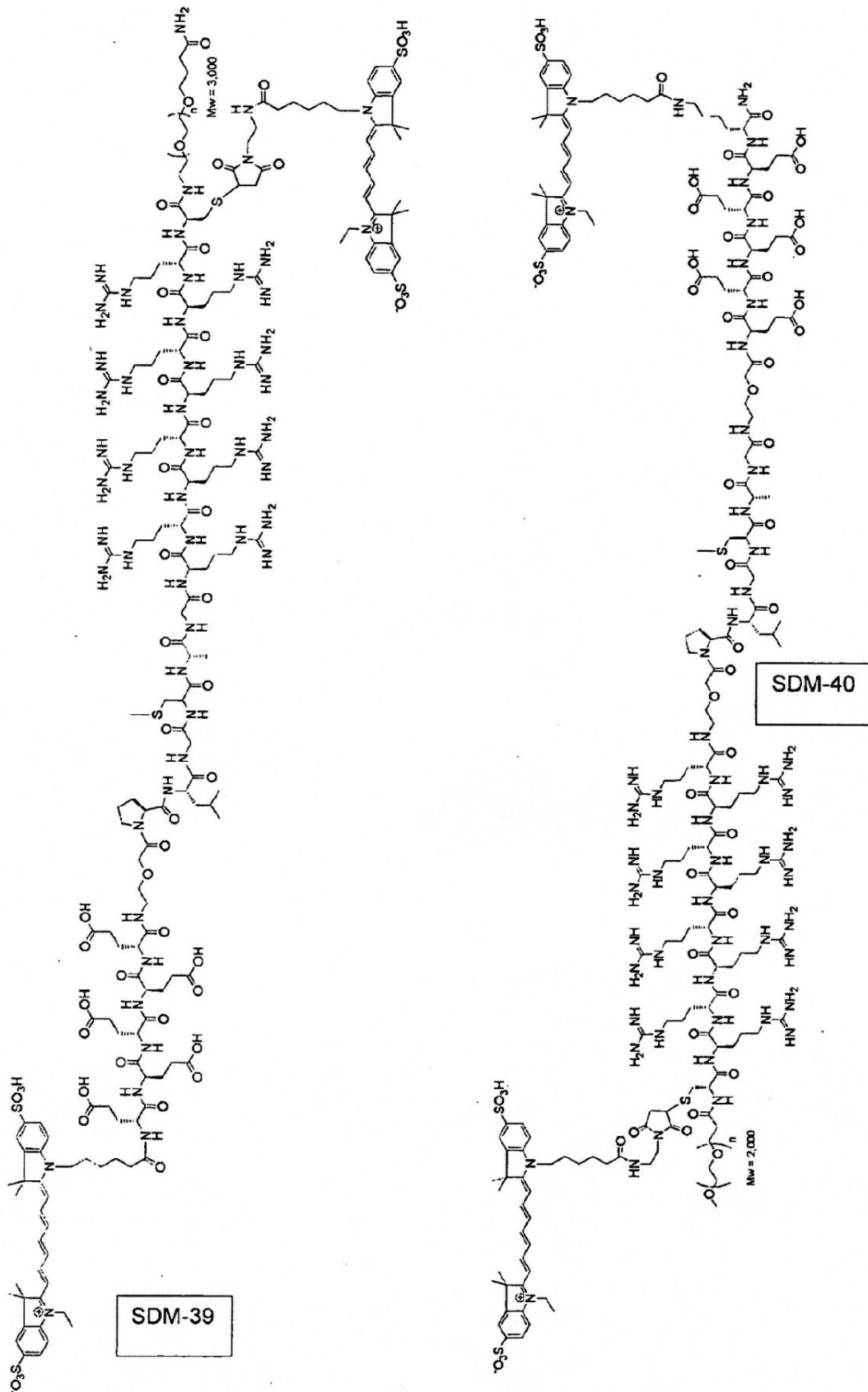
40

【化 2 7】



【 0 2 2 4】

【化 2 8】



【0225】

更なる修飾

幾つかの実施形態において、本発明の標的分子は、ラベル化の多価及び親和性を増加させる高分子量分子に随意に共役される。幾つかの実施形態において、高分子量分子は、水

10

20

30

40

50

溶性ポリマーである。適切な水溶性ポリマーの例は、限定されないが、ペプチド、サッカライド、ポリ（ビニル）、ポリ（エーテル）、ポリ（アミン）、ポリ（カルボン酸）などを含む。幾つかの実施形態において、水溶性ポリマーは、デキストラン、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリオキシアルキルエン、ポリシアル酸、デンプン、又はヒドロキシエチルデンプンである。任意の適切な方法は、水溶性ポリマーにペプチドを共役させるために使用される（Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008を参照）。

【0226】

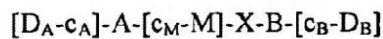
医薬組成物

10

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式 I の選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される：

【0227】

【化29】



式 I

【0228】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

20

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、高分子であり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及び治療薬（therapeutic）から選択され；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。

30

40

50

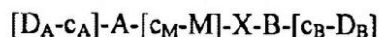
幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシシアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチル-L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、 X は、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、 X はペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、 X は、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPR SFL、PPRSFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列DPR SFLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 M は、タンパク質、天然ポリマー、合成ポリマー、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、 M は、デキストラン、PEGポリマー、アルブミン、又はその組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、 M はPEGである。幾つかの実施形態において、 M は、PEG 5 kDa、PEG 12 kDa、PEG 20 kDa、PEG 30 kDa、及びPEG 40 kDaから選択される。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0229】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される：

【0230】

【化30】



式I

【0231】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

A は、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、 A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、 A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、 B 上の任意のアミノ酸に結合される。

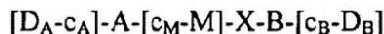
幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP2、MMP7、MMP9、又はMMP14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPRSFL、PPRSFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又はSDM-35である。

【0232】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される：

【0233】

【化 3 1】



式 I

【0 2 3 4】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

10

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。

20

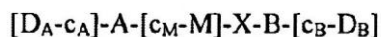
30

【0 2 3 5】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される：

【0 2 3 6】

【化 3 2】



式 I

【0 2 3 7】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けること

50

ができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び
ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A
上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される
。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸
である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール
基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキ
シルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成する
ことができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、
 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び
para-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態におい
て、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態におい
て、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン
基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン
酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基
との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任
意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-
フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAG
を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含
む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの
実施形態において、DA及びDBは、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態におい
て、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、
 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A
及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0238】

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式Iの選択的な送達分子
を含む、医薬組成物が開示される：

【0239】

【化33】



式I

【0240】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けること
ができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A
上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される
。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸
である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール
基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキ
シルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成する
ことができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0241】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-14に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0242】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-15に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0243】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-23に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0244】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-24に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0245】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-25に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0246】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-26に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0247】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-27に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0248】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0249】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

【0250】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-14に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0251】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-15に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0252】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-23に応じた選択的な送達分子が開

10

20

30

40

50

示される。

【0253】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-24に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0254】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-25に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0255】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-26に応じた選択的な送達分子が開示される。

10

【0256】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-27に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0257】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-32に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0258】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-35に応じた選択的な送達分子が開示される。

【0259】

20

本明細書の医薬組成物は、活性薬剤を医薬的に使用される製剤 (preparations) へと処理するのを促進する賦形剤及び助剤を含む、1以上の生理学的に許容可能な担体を使用して、調剤され得る。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載されている医薬品組成物の要約は、例えば、Remingtonの、文献「The Science and Practice of Pharmacy, Ninth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)」、文献「Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975」、文献「Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980」、及び文献「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)」に見出される。

30

【0260】

特定の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物葉、薬学的に許容可能な希釈剤 (複数)、賦形剤 (複数)、又は担体 (複数) を更に含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、他の医療薬剤又は医薬品、担体、アジュバント、例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、及び／又は緩衝液を含む。加えて、医薬組成物は、他の治療上価値のある物も含む。

40

【0261】

特定の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、非経口 (静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、脊髓腔内、硝子体内、点滴、又は局所) の投与を含むが、これらに限定されない任意の適切な投与経路によって被験体に投与される。

【0262】

筋肉内、皮下、腫瘍周囲、又は静脈内の注入に適切な製剤は、生理学的に許容可能な無菌の水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又は乳剤、及び無菌の注入可能な溶液又は分散液への再構成のための無菌の粉末剤を含む。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール、(プロピレングリコール、ポリ

50

エチレングリコール、グリセロール、cremophorなど）、それらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、及びオレイン酸エチルなどの有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散の場合に必要なとされた粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって、維持される。皮下注射に適した製剤は、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分配剤（dispensing agent）などの随意の添加剤も含む。

【0263】

静脈注射のために、活性薬剤は、水溶液中で、好ましくはハंक溶液、リンガー溶液、又は生理的食塩水のバッファーなどの生理学的に互換性をもつバッファー中で、随意に処方される。

10

【0264】

非経口注入は、ボラス注入又は持続注入に随意に関与する。注入用製剤は、ユニット投薬形態（例えば、アンプル）において、又は追加の保存料を伴う複数回用量容器において随意に提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、油性又は水性のビヒクル内で無菌の懸濁液、溶液又は乳剤のように、非経口注入に適した形態にあり、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤などの調合剤（formulatory agents）を含む。非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性薬剤の水溶液を含む。加えて、懸濁液は、適切な油の注入懸濁液として随意に調製される。

【0265】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形である。単位剤形において、製剤は、本明細書に開示される活性薬剤の適量を含む単位用量に分割される。幾つかの実施形態において、ユニット投与は、製剤の離散量を含む包装の形にある。制限のない例は、包装された錠剤やカプセル剤、及びバイアル又はアンプルの中にある粉剤である。幾つかの実施形態において、水性懸濁液組成物は、単回用量の再密閉できない容器に包装される。或いは、複数回用量用の再密閉できる容器が使用され、この場合は、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、添加保存料を備えた、単位剤形（アンプルを含むが、これに限定されない）、又は複数回用量容器に入れて提供される。

20

【0266】

使用方法

30

式 I の選択的な送達分子は、治療剤及び／又は造影剤の特異的な細胞及び／又は組織への標的とされた送達を可能にする。分子は、細胞膜、細胞へのペプチド B の取り込みを阻害する酸性ペプチド配列（A）、特異的な条件下で開裂可能なリンカー X、ペプチド A に結合する積荷部分（少なくとも DA 及び DB）、又は X 及び高分子担体にわたって運ばれるように設計される、塩基性ペプチド配列（B）を含む。幾つかの実施形態において、リンカー X リンカーの開裂は、ペプチド A からペプチド B を解放し、細胞膜にわたってペプチド B（及びそれに付けられた任意の積荷）の輸送を可能にする。幾つかの実施形態において、式 I の選択的な送達分子は、細胞組織に 1 つ以上の積荷（例えば、治療剤又は造影剤）の標的とされた送達を可能にする。

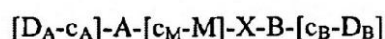
【0267】

40

本明細書には、特定の実施形態において、積荷を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0268】

【化 34】



式 I

【0269】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

50

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、高分子であり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及び治療薬から選択され；及び

ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP2、MMP7、MMP9、又はMMP14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPRSF L、PPRSF L、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、Mは、タンパク質、天然ポリマー、合成ポリマー、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、Mは、デキストラン、PEGポリマー、アルブミン、又はその組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、MはPEGである。幾つかの実施形態において、Mは、PEG 5 kDa、PEG 12 kDa、PEG 20 kDa、PEG 30 kDa、及びPEG 40 kDaから選択される。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のもの

10

20

30

40

50

と共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び Cy 7 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 750 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 800 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び ICG である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、式 I の分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、又は SDM-35 である。

【0270】

10

本明細書には、特定の実施形態において、積荷を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0271】

【化35】



式 I

【0272】

式中、

X は、開裂可能なリンカーであり；

20

A は、5 乃至 9 の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、7 乃至 9 の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤及び治療剤から選択され；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、B の塩基性アミノ酸の数は、A の酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D アミノ酸、L アミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、

30

40

50

ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、 X は、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、 X は、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、 X はペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、 X は、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFLL、PPRSFLL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列DPRSFLLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列PPRSFLLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、 X は、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。

10

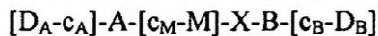
【0273】

本明細書には、特定の実施形態において、積荷を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0274】

20

【化36】



式I

【0275】

式中、

X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

A は、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

30

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は独立して、造影剤及び治療剤から選択され；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、 A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、 A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、 B 上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセ

40

50

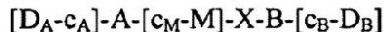
チル L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G L A Gを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G-C (me)-A Gを含む。

【0276】

本明細書には、特定の実施形態において、積荷を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0277】

【化37】



式 I

10

【0278】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A及びD_Bは独立して、造影剤及び治療剤から選択され；及び

ここで、[c_M-M]は、A又はX上の任意の位置にて結合され、[D_A-c_A]は、A上の任意のアミノ酸に結合され、[c_B-D_B]は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

20

幾つかの実施形態において、c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、c_Bは、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c_Bは、D-システインである。幾つかの実施形態において、c_Aは、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c_Aは、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、c_Mは、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c_Mは、para-4-アセチル L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G L A Gを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G-C (me)-A Gを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 R P L A L W R Sを含む。

30

【0279】

本明細書には、特定の実施形態において、積荷を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

40

【0280】

【化38】



式 I

【0281】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

50

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；
 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；
Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び
 D_A 及び D_B は独立して、造影剤及び治療剤から選択され；及び
ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。

【0282】

対象の組織

幾つかの実施形態において、対象の組織は、癌組織（又は癌）である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織、結腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、又は甲状腺癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、結腸癌組織である。

【0283】

幾つかの実施形態において、癌は、エイズ関連の癌（例えば、エイズ関連リンパ腫）、肛門癌、基底細胞癌、胆管癌（例えば、肝外）、膀胱癌、骨癌（骨肉腫及び悪性線維性組織球腫）、乳癌、子宮頸部癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌（例えば、子宮癌）、脳室上衣細胞腫、食道癌、眼癌（例えば、眼球内黒色腫及び網膜芽細胞腫）、胃癌（gastric（stomach）cancer）、胚細胞腫瘍（例えば、頭蓋外、性腺外、卵巣）、頭頸部癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、肺癌（例えば、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌）、卵巢癌、睪癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、小腸癌、扁平上皮癌、精巣癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）である。

【0284】

幾つかの実施形態において、癌は、リンパ系の癌（例えば、リンパ腫）である。

【0285】

幾つかの実施形態において、癌はB細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌は、B前駆細胞癌（例えば、前駆体Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫）及び辺縁のB細胞癌（例えば、B細胞性慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（小さなリンパ球性の（SL）NHL）、リンパ形質細胞様リンパ腫／免疫細胞腫、マントル細胞（mantle cell）細胞リンパ腫、濾胞中心リンパ腫、濾胞性リンパ腫（例えば、細胞学の等級：I（小型細胞）、II（混合された小型と大型の細胞）、III（大型細胞）及び／又は亜型：びまん性及び主に小型の細胞のタイプ）、低級／濾胞の非ホジキンリンパ腫（NHL）、中間の等級／濾胞のNHL、辺縁帯B細胞リンパ腫（例え

ば、結節外（例えば、M A L T 型＋／－単球様の B 細胞）及び／又は結節性（例えば＋／－単球様の B 細胞）、脾臓周辺帯リンパ腫（例えば＋／－絨毛状のリンパ球）、有毛細胞白血病、形質細胞腫／形質細胞性骨髓腫（例えば、骨髓腫及び多発性骨髓腫）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（例えば、原発性の縦隔の（チミン）B 細胞リンパ腫）、中等級のびまん性 N H L、バーキットリンパ腫、高度の B 細胞リンパ腫、バーキット様の高度の免疫芽細胞性 N H L、高度のリンパ芽球の N H L、高度の小型非分割細胞 N H L、巨大腫瘤病変 N H L、エイズ関連リンパ腫、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症）である。

【0286】

幾つかの実施形態において、癌は、T 細胞及び／又は推定上の N K 細胞の癌である。幾つかの実施形態において、癌は、T 前駆細胞癌（前駆 T リンパ芽球性リンパ腫／白血病）及び辺縁の T 細胞と N K 細胞癌（例えば、T 細胞性慢性リンパ性白血病／前リンパ球性白血病、及び大型顆粒リンパ球白血病（L G L）（例えば、T 細胞型及び／又は N K 細胞型）、悪性皮膚 T 細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症／セザリー症候群）、不特定の原発性の T 細胞性リンパ腫（例えば、細胞学のカテゴリ（例えば、中型の細胞、混合媒体、及び大型細胞）、大型細胞、リンパ上皮性細胞（l y m p h o e p i t h e l o i d c e l l）、垂型肝脾 γ δ T 細胞性リンパ腫、及び皮下脂膜炎性（p a n n i c u l i t i c な T 細胞性リンパ腫）、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（A I L D）、血管中心性リンパ腫、腸管 T 細胞性リンパ腫（例えば、＋／－関連する腸疾患）、成人 T 細胞リンパ腫／白血病（A T L）、未分化大細胞リンパ腫（A L C L）（例えば、C D 3 0 +、T 細胞及びヌル細胞型）、未分化大細胞リンパ腫、及びホジキン様）である。

【0287】

幾つかの実施形態において、癌はホジキン病である。

【0288】

幾つかの実施形態において、癌は白血病である。幾つかの実施形態において、癌は、慢性骨髓性 I 型（顆粒白血球）白血病、慢性骨髓性、及び慢性リンパ性の白血病（C L L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、及び急性骨髓球性白血病（例えば、骨髓芽球、前骨髓球、骨髓単球性、単球、及び赤白血病）である。

【0289】

幾つかの実施形態において、癌は液性腫瘍又はプラズマ細胞腫である。幾つかの実施形態において、癌は、髄外形質細胞腫、孤立性骨髓腫、及び多発性骨髓腫である。幾つかの実施形態において、プラズマ細胞腫は多発性骨髓腫である。

【0290】

幾つかの実施形態において、癌は肺癌である。

【0291】

幾つかの実施形態において、癌は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌はアデノカルチノーマである。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、肉腫、神経内分泌腫瘍、小細胞癌、腺管癌、又はリンパ腫である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、A 期前立腺癌（癌は、直腸の検査中に感じられない場合がある）である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、B 期前立腺癌（即ち、腫瘍は、前立腺内のより多くの組織を含み、直腸の検査中に感じられる場合があり、又は高い P S A レベルのために行われる生検により見出される）である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、C 期前立腺癌（即ち、癌は前立腺の外部から近くの組織へ広がった）である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は D 期前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、アンドロゲン非依存性前立腺癌（A I P C）である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、ホルモン療法では効果がない。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、ホルモン療法では実質的に効果がない。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、化学療法では効果がない。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、転移性の前立腺癌である。幾つかの実施形態におい

10

20

30

40

50

て、個体は、遺伝子、遺伝子突然変異、又は前立腺癌に関連する多型性（例えば、RNA S E L / H P C 1、E L A C 2 / H P C 2、S R - A / M S R 1、C H E K 2、B R C A 2、P O N 1、O G G 1、M I C - 1、T L R 4、及び P T E N）を有する、又は前立腺癌に関連した遺伝子の1つ以上の複本を有するヒトである。幾つかの実施形態において、前立腺癌はH E R 2 陽性である。幾つかの実施形態において、前立腺癌はH E R 2 陰性である。

【0292】

幾つかの実施形態において、癌は転移しており、循環腫瘍細胞を特徴とする。

【0293】

画像化の使用

10

式 I の選択的な送達分子は、特異的な細胞及び／又は組織（例えば、癌組織）への造影剤の標的とされた送達を可能にする。分子は、細胞膜にわたって運ばれる又は組織によって保持されるように設計される塩基性ペプチド配列（B）、ペプチドBの細胞への取り込み及び保持を阻害する酸性ペプチド配列（A）、特異的な条件下で開裂可能なリンカーX、ペプチドA及びB、又はXに結合する造影部分（i m a g i n g m o i e t i e s）、及び高分子担体を含む。幾つかの実施形態において、リンカーXリンカーの開裂は、ペプチドAからペプチドBを解放し、細胞膜にわたってペプチドB（及びそれに付けられた任意の造影部分）の輸送又はBの組織への保持を可能にする。幾つかの実施形態において、式 I の選択的な送達分子は、1つ以上の造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達を可能にする。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への造影剤の標的とされた送達によって、医療の専門家が特異的な組織を視覚化／画像化することが可能となる。

20

【0294】

本明細書には、特定の実施形態において、造影剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0295】

【化39】



式 I

30

【0296】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c A、c B、及びc Mは各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（P E G）ポリマーであり；及び

D_A及びD_Bは各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、[c_M - M]は、A又はX上の任意の位置にて結合され、[D_A - c_A]は、A上の任意のアミノ酸に結合され、[c_B - D_B]は、B上の任意のアミノ酸に結合される

40

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、c_A、c_B、及びc_Mは各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c

50

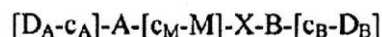
c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び *para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、*para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又は MMP 14 によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFL、PPRSFL、RLQLKL、及び RLQLK(Ac) から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 PLGLAG を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 PLG-C(me)-AG を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 RPLALWRS を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 DPRSFL を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 PPRSFL を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 RLQLKL を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 RLQLK(Ac) を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び Cy 7 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 750 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び IRDye 800 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び ICG である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。

【0297】

本明細書には、特定の実施形態において、造影剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0298】

【化40】



式 I

【0299】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

10

20

30

40

50

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び
ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチル L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 R P L A L W R S を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 D P R S F L を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 P P R S F L を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 R L Q L K L を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 R L Q L K (A c) を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1 対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び Cy 7 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び I R D y e 7 5 0 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び I R D y e 8 0 0 である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5 及び I C G である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。

【0300】

本明細書には、特定の実施形態において、造影剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0301】

【化 4 1】



式 I

【0302】

式中、

X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

A は、5 の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、8 の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオー

ル基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。

10

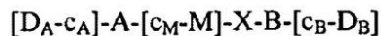
20

【0303】

本明細書には、特定の実施形態において、造影剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含む：

【0304】

【化42】



式I

30

【0305】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される

40

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン

50

基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWR Sを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。

10

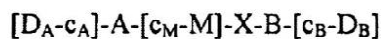
【0306】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

20

【0307】

【化43】



式I

【0308】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

30

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾

40

50

つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP2、MMP7、MMP9、又はMMP14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYT A、DPRSF L、PPRSF L、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。

【0309】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含む：

【0310】

【化44】



式I

【0311】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けること

10

20

30

40

50

ができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び
ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A
上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される
。

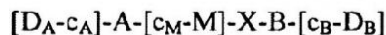
幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有して
いない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1の
アミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊
離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、
ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を
形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態に
おいて、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リ
ジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施
形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形
態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末
端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グ
ルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒド
ラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有
する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセ
チルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列R P
L A L W R Sを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列D P R S F Lを含
む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列P P R S F Lを含む。幾つかの実施
形態において、Xは、アミノ酸配列R L Q L K Lを含む。幾つかの実施形態において、X
は、アミノ酸配列R L Q L K (A c)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B
は、C y 5及びC y 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、C y 5及び
C y 7である。

【0312】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネ
ルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の
組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を
含む；

【0313】

【化45】



式I

【0314】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けること
ができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A
上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される
。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸
である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオー

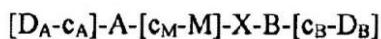
ル基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、 $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。

【0315】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0316】

【化46】



式I

【0317】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び $para-4$ -アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態におい

て、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。

10

【0318】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-14に接触させる工程を含む。

【0319】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-15に接触させる工程を含む。

20

【0320】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-23に接触させる工程を含む。

【0321】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-24に接触させる工程を含む。

30

【0322】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-25に接触させる工程を含む。

【0323】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-26に接触させる工程を含む。

40

【0324】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-27に接触させる工程を含む。

【0325】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネ

50

ルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-32に接触させる工程を含む。

【0326】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものと共にフォースター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分を、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、対象の組織をSDM-35に接触させる工程を含む。

【0327】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は：

(a) 個体における対象の組織に局在化する式Iの分子を投与する工程を含み、

【0328】

【化47】



式I

【0329】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は各々独立して、造影剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合され；

及び前記方法は、(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

幾つかの実施形態において、組織は、肝癌である。幾つかの実施形態において、癌組織は、乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、又は甲状腺癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は組織は、結腸癌組織である。幾つかの実施形態において、方法は、個体から対象の組織を外科的に取り除く工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、対象の組織を囲む外科的縁が、減少する。幾つかの実施形態において、方法は、対象の除去された細胞又は組織から組織サンプルを調製する工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、方法は、癌組織を段階化する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、Bの塩基性アミノ酸の数は、Aの酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、Bは、8又は9の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態にお

いて、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、Xは、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又はMMP 14によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xはペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、Xは、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPR SFL、PPR SFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPR SFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPR SFLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、方法は、 D_A と D_B の間のフォースター/蛍光エネルギー転移を視覚化する工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、蛍光部分及び蛍光消光部分である。幾つかの実施形態において、分子は、SDM-14、SDM-15、SDM-23、SDM-24、SDM-25、SDM-26、SDM-27、SDM-32、及びSDM-35から選択される。

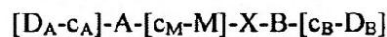
【0330】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は：

(a) 個体における対象の組織に局在化する式Iの分子を投与する工程を含み、

【0331】

【化48】



式 I

【0332】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合され；及び

前記方法は、(b)造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。

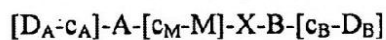
【0333】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は：

(a) 個体における対象の組織に局在化する式Iの分子を投与する工程を含み、

【0334】

【化49】



式 I

【0335】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォスター／蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、

A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合され；及び

前記方法は、(b)造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK(Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びCy7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy5及びICGである。

【0336】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は：

(a) 個体における対象の組織に局在化する式Iの分子を投与する工程を含み：

【0337】

【化50】



式I

【0338】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B は、他のものと共にフォースター/蛍光共鳴エネルギー転移を受けることができる、1対のアクセプター及びドナーの蛍光部分であり；及び

ここで、 $[c_M - M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合され；及び

前記方法は、(b)造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキ

シルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RPLALWRSを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列DPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PPRSF Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLKLを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列RLQLK (Ac)を含む。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、Cy 5及びICGである。

【0339】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-14を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0340】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-15を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0341】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-23を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0342】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-24を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0343】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-25を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0344】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-26を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0345】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-27を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0346】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-32を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0347】

本明細書には、特定の実施形態において、個体における対象の組織を視覚化する方法が開示され、該方法は、(a) 個体にSDM-35を投与する工程、及び(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

【0348】

幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が特異的な組織（例えば、癌組織）を視覚化／画像化することが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が対象の組織（例えば、癌組織）を除去（又は、外科的に切除）することが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、外科的縁の減少と共に、医療の専門家が特異的な組織（例えば、癌組織）を除去（又は、外科的に切除）することが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が腫瘍／癌組織を除去（又は、外科的に切除）し、腫瘍／癌組織の幾つかが除去されないという可能性を減少させることが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が腫瘍／癌組織を最大限に減量させることが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の癌性の乳房組織への標的とされた送達は、不必要な手術及び再手術の可能性を減少させる。

10

【0349】

幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が、対象の組織（例えば、癌組織）をより正確に試料採取（例えば、生検（例えば切除生検、切開生検、吸引生検、又は針生検））することが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が、健康な組織を含む切除された組織内で、特異的な組織（例えば、癌組織）を視覚化／画像化することが可能となる。標的組織（例えば、癌組織）の識別を可能にすることにより、病理学者を病理学的評価の領域へと導くことができ、病理学者が不健康な組織（例えば、癌組織）を見逃し、偽陰性をもたらす健康な組織を試料採取する可能性を減らす。幾つかの実施形態において、式Iの化合物の使用後に除去される組織（例えば、癌組織）は、病的状態の切片又はスライドを調製するために使用される。幾つかの実施形態において、式Iの化合物の使用後に除去される癌組織は、化学式Iの化合物の以下の使用を取り除いた、組織を悪性又は良性と診断するために使用される、病的状態の切片又はスライドを調製するために使用される。

20

30

【0350】

幾つかの実施形態において、造影剤の癌の乳房組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が医学的処置決定を可能にする癌を、正確に段階分けすることが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の癌組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が腫瘍（癌組織）の大きさ又は癌組織の拡大（例えば、転移性病巣）を観察することが可能となる。幾つかの実施形態において、造影剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が効果的な処置レジメンを設計することが可能となる。

【0351】

40

幾つかの実施形態において、造影剤を含む式Iに応じた選択的な送達分子が、指導された手術において利用される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、癌、又はアップレギュレートされたプロテアーゼ活性を伴う他の病理学的組織（例えば、炎症反応を受ける組織）に優先的に局在化した。幾つかの実施形態において、造影剤を含む式Iに応じた選択的な送達分子は、結腸直腸癌を除去するための指導された手術において利用される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子を利用する、指導された手術により、外科医が出来るだけあまり健康でない組織（即ち、非癌）を切除することが可能となる。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子を利用する、指導された手術により、外科医が選択的な送達分子の存在なしで切除することができたものより、多くの癌組織を外科医が視覚化して、切除することが可能となる。幾つかの実施形態において、外科手術は

50

、蛍光誘導手術 (fluorescence-guided surgery) である。

【0352】

造影剤

幾つかの実施形態において、造影剤は色素である。幾つかの実施形態において、造影剤は蛍光部分である。幾つかの実施形態において、蛍光部分は、蛍光タンパク質、蛍光ペプチド、蛍光染料、蛍光物質、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0353】

全ての蛍光部分は、用語「蛍光部分 (fluorescent moiety)」内に包含される。本明細書にて与えられた蛍光部分の具体例は説明的なものであり、本明細書に開示された標的分子との使用のため蛍光部分を制限するのが目的ではない。

10

【0354】

蛍光染料の例は、限定されないが、キサンテン (例えば、ローダミン、ロドール (rhodols) 及びフルオレセイン、並びにそれらの誘導体) ; ビマン ; クマリン及びその誘導体 (例えば、ウンベリフェロン及びアミノメチル・クマリン) ; 芳香族アミン (例えば、ダンシル ; スクアラート色素) ; ベンゾフラン ; 蛍光シアニン ; インドカルボシアニン ; カルバゾール ; ジシアノメチレン・ピラン ; ポリメチン ; オキサベンゾアントラン (oxabenzanthrane) ; キサンテン ; ピリリウム ; カルボスチル (carbostyl) ; ペリレン ; アクリドン ; キナクリドン ; ルブレン ; アントラセン ; コロネン ; フェナントレセン (phenanthrene) ; ピレン ; ブタジエン ; スチルベン ; ポルフィリン ; フタロシアニン (phthalocyanine) ; ランタニド金属キレート錯体 ; 希土類金属キレート錯体 ; 及びそのような色素の誘導体を含む。

20

【0355】

フルオレセイン染料の例は、限定されないが、5-カルボキシフルオレセイン、フルオレセイン-5-イソチオシアナート、フルオレセイン-6-イソチオシアナート、及び6-カルボキシフルオレセインを含む。

【0356】

ローダミン色素の例は、限定されないが、テトラメチルローダミン-6-イソチオシアナート、5-カルボキシテトラメチルローダミン、5-カルボキシロドール誘導体、テトラメチル及びテトラエチルローダミン、ジフェニルジメチル及びジフェニルジエチルローダミン、ジナフチルローダミン、ローダミン101塩化スルフォニル (TEXAS RED (登録商標) の商品名で売られた) を含む。

30

【0357】

シアニン染料の例は、限定されないが、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDYE680、Alexa Fluor 750、IRDye800CW、ICGを含む。

【0358】

蛍光ペプチドの例は、GFP (緑色蛍光タンパク質) 又はGFPの誘導体 (例えば、EBFP、EBFP2、アジュライト、mKalamal、ECFP、Cerulean、CYPet、YFP、Citrine、Venus、YPet) を含む。

40

【0359】

蛍光ラベルは、任意の適切な方法によって検知される。例えば、蛍光ラベルは、例えば、顕微鏡検査、目視検査によって、写真フィルムを介して、電荷結合素子 (CCD)、光電子増倍管等のような電子感知器の使用によって、光の適切な波長を有する蛍光色素を励起することにより、検知され得る。

【0360】

幾つかの実施形態において、造影剤は、陽電子放射断層撮影法 (PET) 用の陽電子を放射するアイソトープ (例えば ^{18}F)、シングルフォトン断層撮影 (SPECT) 用の γ 線アイソトープ (例えば $^{99\text{m}}\text{Tc}$)、又は磁気共鳴画像法 (MRI) 用の常磁性の分子又はナノ粒子 (例えば、 Gd^{3+} キレート又はコーティングを施した磁鉄鉱ナノ粒子) により標識化される。

50

【0361】

幾つかの実施形態において、造影剤は、ガドリニウムキレート、酸化鉄粒子、超常磁性鉄酸化物分子、極めて小さな常磁性粒子、マンガンキレート、又はガリウムを含む薬剤により標識化される。

【0362】

ガドリニウムキレートの例は、限定されないが、ジエチレントリアミンペンタ酢酸（DTPA）、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTA）、及び1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N, N', N'-三酢酸（NOTA）を含む。

【0363】

幾つかの実施形態において、造影剤は、近赤外線（近接-IR）の画像化用の近赤外の蛍光団、ルシフェラーゼ（ホタル、細菌性、又は腔腸動物）或いは生物発光画像法用の他の発光分子、又は超音波用のペルフルオロカーボンで満たされたベシクルである。

【0364】

幾つかの実施形態において、造影剤は核プローブである。幾つかの実施形態において、造影剤は、SPECT又はPET放射性核種プローブである。幾つかの実施形態において、放射性核種プローブは、テクネチウム・キレート、銅キレート、放射性フッ素、放射性ヨウ素、インジウムキレートから選択される。

【0365】

Tcキレートの例は、限定されないが、HYNIC、DTPA、及びDOTAを含む。

【0366】

幾つかの実施形態において、造影剤は、放射性の部分（例えば、Luの ^{211}Lu 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{64}Cu 放射性同位体、及びその他などの放射性同位体）を含む。

【0367】

治療上の使用

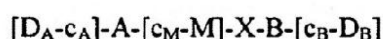
式Iの選択的な送達分子は、特異的な細胞及び／又は組織（例えば、癌組織）への治療剤の標的とされた送達を可能にする。分子は、細胞膜にわたって運ばれるように設計される塩基性ペプチド配列（B）、ペプチドBの細胞への取り込み及びを阻害する酸性ペプチド配列（A）、特異的な条件下で開裂可能なリンカーX、ペプチドA及びB、又はXに結合する治療剤、及び高分子担体を含む。幾つかの実施形態において、リンカーXリンカーの開裂は、ペプチドAからペプチドBを解放し、細胞膜にわたってペプチドB（及びそれに付けられた任意の治療剤）の輸送を可能にする。幾つかの実施形態において、式Iの選択的な送達分子は、1つ以上の治療剤の細胞又は組織への標的とされた送達を可能にする。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への治療剤の標的とされた送達によって、医療の専門家が特異的な組織を処置することが可能となる。

【0368】

本明細書には、特定の実施形態において、治療剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含む：

【0369】

【化51】



式I

【0370】

式中、

Xは、開裂可能なリンカーであり；

Aは、5乃至9の酸性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、7乃至9の塩基性アミノ酸を含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B の少なくとも 1 つは独立して治療剤であり；及び

ここで、 $[c_M - M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A - c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B - D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

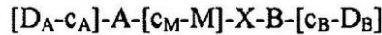
幾つかの実施形態において、A 及び B は、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、B の塩基性アミノ酸の数は、A の酸性アミノ酸の数より多い。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドである。幾つかの実施形態において、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 又は 9 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 又は 9 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、A は、5 の連続するグルタミン酸を含むペプチドであり、B は、8 の連続するアルギニンを含むペプチドである。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D アミノ酸、L アミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び para-4-アセチル-L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチル-L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、X は、プロテアーゼにより開裂可能である。幾つかの実施形態において、X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能である。幾つかの実施形態において、X は、MMP 2、MMP 7、MMP 9、又は MMP 14 によって開裂可能なアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、X はペプチド結合を含む。幾つかの実施形態において、X は、PLGLAG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFLL、PPRSFLL、RLQLKL、及び RLQLK(Ac) から選択されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PLGLAG を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PLG-C(me)-AG を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 RPLALWRS を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 DPRSFLL を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 PPRSFL を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 RLQLKL を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 RLQLK(Ac) を含む。

【0371】

本明細書には、特定の実施形態において、治療剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0372】

【化 5 2】



式 I

【0 3 7 3】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5又は9の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8又は9の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

 D_A 及び D_B の少なくとも1つは独立して治療剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A又はX上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上の任意のアミノ酸に結合される。

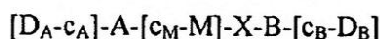
幾つかの実施形態において、A及びBは、等しい数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有していない。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLGLAGを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列PLG-C(me)-AGを含む。

【0 3 7 4】

本明細書には、特定の実施形態において、治療剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式Iの分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0 3 7 5】

【化 5 3】



式 I

【0 3 7 6】

式中、

Xは、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

Aは、5の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

Bは、8の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0乃至1のアミノ酸を含み；

Mは、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーであり；及び

 D_A 及び D_B の少なくとも1つは独立して治療剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

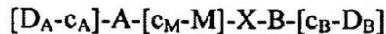
幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び *para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、*para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 P L G L A G を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 P L G-C (me)-A G を含む。幾つかの実施形態において、X は、アミノ酸配列 R P L A L W R S を含む。

【0377】

本明細書には、特定の実施形態において、治療剤を対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子を対象の組織を接触させる工程を含み：

【0378】

【化54】



式 I

【0379】

式中、

X は、マトリックスメタロプロテアーゼによって開裂可能なペプチド結合であり；

A は、9 の連続するグルタミン酸を含む配列を有するペプチドであり；

B は、9 の連続するアルギニンを含む配列を有するペプチドであり；

c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸を含み；

M は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；及び

D_A 及び D_B の少なくとも 1 つは独立して治療剤であり；及び

ここで、 $[c_M-M]$ は、A 又は X 上の任意の位置にて結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A 上の任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B 上の任意のアミノ酸に結合される。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、0 乃至 1 のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及び *para*-4-アセチル-L-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N 末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基

との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、c Mは、p a r a - 4 - アセチル L - フェニルアラニンである。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G L A G を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 P L G - C (m e) - A G を含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列 R P L A L W R S を含む。

【0380】

幾つかの実施形態において、治療剤の細胞又は組織への標的とされた送達によって、医療の専門家が特異的な組織（例えば、癌組織）を処置することが可能となる。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への治療剤の標的とされた送達によって、治療剤の投与量を減少させる。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への治療剤の標的とされた送達によって、治療剤の健康な組織との接触を減少させる。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への治療剤の標的とされた送達によって、高濃度の治療剤の使用から生じる望まれない副作用、又は接触を減少させる。幾つかの実施形態において、細胞又は組織への治療剤の標的とされた送達によって、治療剤と健康な組織の間の接触から生じる望まれない副作用を減少させる。

【0381】

治療剤

幾つかの実施形態において、治療剤は、化学療法剤、ステロイド、免疫療法剤、標的治療、抗炎症剤、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0382】

幾つかの実施形態において、治療剤は、B細胞受容体経路インヒビターである。幾つかの実施形態において、治療剤は、C D 7 9 A インヒビター、C D 7 9 B インヒビター、C D 1 9 インヒビター、L y n インヒビター、S y k インヒビター、P I 3 K インヒビター、B l n k インヒビター、P L C γ インヒビター、P K C β インヒビター、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗体、B細胞受容体シグナリングインヒビター、P I 3 K インヒビター、I A P インヒビター、m T O R インヒビター、放射免疫療法 (r a d i o i m m u n o t h e r a p e u t i c)、DNA 損傷剤、プロテオソームインヒビター、ヒストンデアシラーゼインヒビター、プロテインキナーゼインヒビター、ハリネズミインヒビター、H s p 9 0 インヒビター、テロメラゼインヒビター、J a k 1 / 2 インヒビター、プロテアーゼインヒビター、P K C インヒビター、P A R P インヒビター、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療剤は、クロラムブシル、イホスファミド、ドキシソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドミド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ (f o s t a m a t i n i b)、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメタゾン、プレドニゾン、C A L - 1 0 1、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、ベンダムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、プレドニマスチン、トホスファミド、ブルスファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボコン、チオテパ、トリアジクオン、カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、エトグルシド、ダカルバジン、ミトブロニートル、ピボプロマン、テモゾロミド、メトトレキサート、ペメトレキセド (p e r m e t r e x e d)、プララトレキサート、ラルチトレキセド、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ネララビン、チオグアニン、アザシチジン、カベシタビン、カルモフル、シタラビン、デシタビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、エトポシド、テニポシド、デメコルチン、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス、トラベクテジン、ダクチノマイシン、アクラルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルビシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、ピラルピシン、バルルピシン、ゾルピシン (z o r u b i n c i n)、ブレオマイシン、イクサベピロン、マイトマイシン、プリカマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチ

ン、サトラプラチン、プロカルバジン、アミノレブリン酸、エファプロキシラル、アミノ
 レブリン酸メチル、ポリフィマーナトリウム、テモポルフィン、ダサチニブ、エルロチニ
 ブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ (p
 a z o n a n i b)、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、アリトレチノイン
 、アルトレタミン、アムサクリン (a m z a c r i n e)、アナグレリド、三酸化ヒ素、
 アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、セレコキシブ、デニロイキンジフチト
 クス、エストラムスチン、ヒドロキシカルバミド、イリノテカン、ロニダミン、マソプロ
 コール、ミルテホシン (m i l t e f o s e i n)、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメ
 ルセン、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、ロミデプシン、シチマジーンセラデノベッ
 ク、チアゾフリン、トポテカン、トレチノイン、ポリノスタット、ジエチルスチルベノー
 ル (d i e t h y l s t i l b e n o l)、エチニルエストラジオール、ホスフェストロ
 ール、リン酸ポリエストラジオール、ゲストノロン、メドロキシプロゲステロン、メゲス
 トロール、ブセレリン、ゴセレリン、リユープロレリン、トリプトレリン、フルベストラ
 ント、タモキシフェン、トレミフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、アミノ
 グルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、ボロ
 ゴール、アバレリクス、デガレリクス、ヒスタミン二塩酸塩、ミファミルチド、ピドチモ
 ド、プレリキサフォル、ロキニメックス、チモペンチン、エベロリムス、グスペリムス、
 レフルノミド、ミコフェノール酸、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アザチ
 オプリン、レナリドミド、メトトレキサート、サリドマイド、イオベンダアン、アンセス
 チム、フィルグラスチム、レノグラスチム、モルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、
 サルグラモスチム、天然型インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2 a
 、インターフェロンアルファ-2 b、インターフェロンアルファコン-1、インターフェ
 ロンアルファ-n 1、天然型インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1 a、
 インターフェロンベータ-1 b、インターフェロンガンマ、ペグインターフェロンアルフ
 ザ-2 a、ペグインターフェロンアルファ-2 b、アルデスロイキン、オブレルベキン、
 B C G ワクチン、酢酸グラチラマー、ヒスタミン二塩酸塩、イムノシアニン、レンチナン
 、黒色腫ワクチン、ミファミルチド、ペガデマールゼ、ピドチモド、プレリキサフォル、ポ
 リ I : C、ポリ I C L C、ロキニメックス、タソネルミン、チモペンチン、アバタセプト
 、アベチムス (a b e t i m u s)、a l e f a c e p t、抗リンパ性免疫グロブリン (ウマ)、
 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ウサギ)、エクリズマブ、エファリズマブ、エベロ
 リムス、グスペリムス、レフルノミド、ムロマブ (m u r o m a b) - C D 3 ミコフェノ
 ール酸、ナタリズマブ、シロリムス、アダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペ
 ゴール、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、アナキンラ、バシリキシマブ
 、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、リロナセプト、トシリズマブ、ウステキ
 スマブ、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、レナリドミド、メトトレキサ
 ート、サリドマイド、アダリムマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、セ
 ルトリズマブペゴール、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ
 ・チウクセタン、ムロモナブ- C D 3、ナタリズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リ
 ツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、カツマキソマブ、エドレコロマブ、オフ
 ザツムマブ、ムロマブ- C D 3、アフエリモマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブ・チウクセ
 タン、アバゴボマブ、アダカツムマブ、アレムツズマブ、抗 C D 3 0 単クローン抗体 X m
 a b 2 5 1 3、抗 M E T 単クローン抗体 M e t M a b、アポリズマブ、アポマブ (a p o
 m a b)、アルシツモマブ、二重特異性抗体 2 B 1、ブリナツモマブ (b l i n a t u m
 o m a b)、ブレンツキシマブベドチン、カプロマブペンデチド、シクスツムマブ (c i
 x u t u m u m a b)、クラウジキシマブ (c l a u d i x i m a b)、コナツムマブ (c o n a t u m u m a b)、
 ダセツズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エブラツズマブ、エブラツズマブ、エルツマ
 キソマブ (e r t u m a x o m a b)、エタラシズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ (f r e s o l i m u m a b)、
 ガリキシマブ、ガニツマブ (g a n i t u m a b)、ジェムツツマブオゾガミシン、グレムバツムマブ (g l e m
 b a t u m u m a b)、イブリツモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、

10

20

30

40

50

レキサツムマブ、リンツズマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、パマツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、モノクローナル抗体CC49、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、オレゴボマブ、ペルツズマブ、ラマクリマブ (ramacurimab)、ラニビズマブ、シプリズマブ、ソネプシズマブ (sonepcizumab)、タネズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリマブ、ツコツズマブ (tucotuzumab) セルモロイキン、ペルツズマブ、ビジリズマブ、ボロシキシマブ、ザルツムマブ、sykインヒビター (例えば、R788)、エンザスタウリン、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ (pazonanib)、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、血管形成阻害剤 (例えば、GT-111、JI-101、R1530)、キナーゼインヒビター (例えば、AC220、AC480、ACE-041、AMG900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、アキシチニブ、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、バフェチニブ (bafetinib)、BAY73-4506、BGJ398、BGT226、BI811283、BI6727、BIBF1120、BI BW2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、ジナシクリブ (dinaciclib)、乳酸ドビチニブ (dovitinib lactate)、E7050、EMD1214063、ENMD-2076、ホスタマチニブジナトリウム、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、リニファニブ、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919、Na、OSI-027、OSI-930、Btkインヒビター、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、プロゲニボイエチン、R547、R763、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、RO5185426、SAR103168、S3333333CH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達のインヒビター (例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、又はLY294002)、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン、アクリラルビシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アムボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテーパー、アズトマイシン、パチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビスアントレン、ビアンサフィドジメシレート、ビセレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナーナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベティマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルビシン、カルゼルシン、セデフィンガル、クロラムブシル、シロレマイシン、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、デクソロマブラチン、デザグアミン、メシル酸デザグアミン、ジアジコン、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドゥアゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメイト、エピプロピジン、塩酸エピルビシン、エ

ルプロゾール、塩酸エソルビシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウ

10

20

30

40

50

ム、エタニダゾール、エトボシド、リン酸エトボシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロオシタビン、フォスキタン、フォストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルビシン、イホスファミド、イイモフォスティン (i i m o f o s i n e)、インターロイキン I 1 (組み換えインターロイキン I 1、又は r 1 L 2 を含む)、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ-2 b、インターフェロンアルファ-n 1、インターフェロンアルファ-n 3、インターフェロンベータ-1 a、インターフェロンガンマ-1 b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメテレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、マイトジリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾイ、ノガラマイシン、オルマプラチン、オクシスラン、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタマスティン、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロクサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニマスチン、塩酸プロカルバジン、ピューロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンガル、塩酸サフィンガル、セムスチン、シムトラゼーネ、スパルフォスエートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピログルマニウム、スピロマスティン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェナール、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸トレクサントロン、テモポルフィン、テニボシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシビリン、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキサート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バプレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンレウロジン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾキジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンから選択される。幾つかの実施形態において、治療剤は、2 0 - e p i - 1、2 5 ジヒドロキシビタミン D 3、5 - エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン、アキルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、A L L - T K アンタゴニスト、アルトレタミン、アムバマスティン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラフォリド、血管形成阻害剤、アンタゴニスト D、アンタゴニスト G、アンタレリックス、抗背方化形態形成タンパク質-1 (a n t i - d o r s a l i z i n g m o r p h o g e n e t i c p r o t e i n - 1)、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン、アンチネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシナート、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシスレギュレーター、アプリン酸、a r a - C D P - D L - P T B A、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリマスティン、アクシナスタティン 1、アクシナスタティン 2、アクシナスタティン 3、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチン I I I 誘導体、バラノール、バチマスタット、B C R / A B L アンタゴニスト、ベンゾチロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベーターアレチン、ベタクラマイシン B、ベツリン酸、b F G F インヒビター、ビカルタミド、ビスアントレン、ビスジリジンイルスベルミン、ビアンサフィド、ビストラテン A、ビセレシン、ブレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチン C、カンプトテシン誘導体、カナリア痘 I L - 2、カペシタビン、カルボキサミド-アミノトリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、C a R e s t M 3、C A R N 7 0 0、軟骨由来のインヒビタ

10

20

30

40

50

一、カルゼルシン、カゼインキナーゼインヒビター（ICOS）、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリックス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、cis-ポルフィリン、クラドリピン、クロミフェンアナログ、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンプレタスタチンA4、コンプレタスタチンアナログ、コナゲニン、クラムベシジン816、クリスナトール、クリプトファイシン8、クリプトファイシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタンチラキノーズ、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスファート、細胞傷害性因子、シトスタティン、ダクリズマブ、デシタビン、デヒドロジデミンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキフォスダミド、デクスラゾキサラン、デクスベラパミル、ジアジコン、ジデミンB、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジオクサマイシン、ジフェニルスピロマスチン、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナピノール、ズオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォスチン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチンアナログ、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレツッエラスティン、フラステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、フォルフェニメックス、ホルメスタン、フォストリエシン、ホテムスチン、ガドリニウムテクサピリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリックス、ゼラチナーゼインヒビター、ゲムシタビン、グルタチオンインヒビター、ハプスルファム、ヘレグリ

リン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘベリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントーネ、イルモフォシン、イルモスタット、イミダゾアクリド-ネ、イミキモド、免疫賦活剤ペプチド、例えば成長因子-1受容体インヒビターなどのインスリン、インターフェロンアゴニスト、インターフェロン、インターロイキン、イオベングアン、ヨードドキソルピシン、イボメアノール、4-、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンB、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラライドF、ラメラリン-Nトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、リュ-プロレリン、レバミゾール、リアロゾール、線形のポリアミンアナログ、親油性の二糖

類ペプチド、親油性の白金化合物、リソクリナマイド7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメテレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロクソリピン、ラルトテカン、ルテチウムテクサピリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド、マイタンシン、モノスタチンA、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリリシンインヒビター、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、メノガリル、メルパロン、メタレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、MIFインヒビター、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、不適正二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシンアナログ、ミトナファイド、マイトトキシン線維芽細胞成長因子-サボリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛

性性腺刺激ホルモン、モノホスホリルリピドA+ミオバクテリア細胞壁sk、モピダモ-ル、多剤耐性遺伝子インヒビター、多発性腫瘍抑制剤ベースの治療、マスタード抗癌剤、ミカペロキサイドB、ミコバクテリウム細胞壁の抽出物、ミラポロン、N-アセチルジナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスティップ、ナロキソン+ペンタゾシン、ナパビン、ナフターピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ニ-リドロニック酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレーター、nitroxide酸化防止剤、ニトルリン、O6-ベンジルグアミン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オンダンセトロン、オンダンセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘発因子、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オグサウノマイシン、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプティン、ペガ

10

20

30

40

50

スパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンポリサルフェート・ナトリウム、ペントスタチン、
 ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルフォスファミド、ペリル・アルコール、フェナ
 ジノマイシン、フェニルアセテート、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニール、塩酸ピロカ
 ルピン、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセティンA、プラセティンB、プラスミノ
 ーゲンアクチベータインヒビター、白金錯体、白金化合物、白金ートリアミン錯体、ボル
 フィマーナトリウム、ボルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルbis-アクリドン
 、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、プロテインAベースの免疫変調成分
 、プロテインキナーゼCインヒビター、プロテインキナーゼCインヒビター、微細藻類、
 タンパク質チロシンホスファターゼインヒビター、プリンヌクレオシドホスホリラーゼイ
 ンヒビター、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポロキシエ
 チルエリエ接合体、rafアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ras
 ファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター、rasインヒビター、ras-GAPイン
 ヒビター、脱メチル化したレティプティン、レニウムRe186エチドロネート、リゾキ
 シン、リボザイム、RIIレチンアミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキ
 ニメックス、ラビジノンB1、ラボキシル、サフィンガル、セイントピン、SarCNU
 、サルカフィトルA、サルグラモスチム、Sdi1ミメティック、セムスチン、セネス
 センス由来のインヒビター1、センスオリゴヌクレオチド、信号伝達インヒビター、信号
 伝達モジュレーター、単鎖抗原結合蛋白、シゾフィラン、ソブゾキサシ、ナトリウムボロ
 カプテート、フェニル酢酸ナトリウム、サルバロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソナ
 ーミン、スパルホス酸、スピカマイシンD、スピロマスチン、スプレノペンティン、ス
 ポンジスタイン1、スクワラミン、幹細胞インヒビター、幹細胞分裂阻害剤、スティビア
 ミド、ストロメリシンインヒビター、サルフィノジン、過活性血管作用性小腸ペプチドア
 ンタゴニスト、サラディスタ、スラミン、スウェインソニン、合成グリコサミノグリカン
 、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロマスチン、タザロテン、テコガ
 ランナトリウム、テガフル、テルラピリウム、テロメラゼ阻害剤、テモボルフィン、
 テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テラゾミン、サリブラスティン
 、チオコラリン、トロンボポイエチン、トロンボポイエチンミメティック、チマルファジ
 ン
 、チモポイエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズエチルエ
 チオプロブリン、チラパザミン、チタノセン二塩化物、トプセンティン、トレミフェン、
 全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシビリン、
 トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、テュロステリド、チロシンキナ
 ーゼ阻害剤、チルホスチン、UBCインヒビター、ウベニメクス、尿生殖洞由来の成長抑
 制因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリオリンB、ベクターシ
 ステム、赤血球遺伝子治療、ベラレゾール、ベラミン、ベルジン(verdins)、ベ
 ルテボルフィン、ビノレルビン、ビンザルティン、ビタキシン、ボロゾール、ザノテロン
 、ゼニプラティン、ジラスコルブ、ジノスタチンシチマラマー、メクロレタミン、シクロ
 ホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ダカルバジ
 ン、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン
 、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン、エチレンイミ
 ン、メチルメラミン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、
 ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオロウラシル、フロク
 スウリジン(floxouridine)、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、
 エルプロゾール(R-55104としても知られる)、ドラスチン
 10(DLS-10及びNSC-376128としても知られる)、イセチオン酸ミボブ
 リン(CI-980としても知られる)、ピンクリスチン、NSC-639829、ディ
 スコデルモリド(NVP-XX-A-296としても知られる)、ABT-751(Ab
 bott、E-7010としても知られる)、アルトリルチン(Altorthyrins)
 (アルトリルチンA及びアルトリルチンCなど)、スポンジスタイン(スポンジスタ
 イン1、スポンジスタイン2、スポンジスタイン3、スポンジスタイン4、スポンジスタ

10

20

30

40

50

イン5、スポンジスタイン6、スポンジスタイン7、
 スポンジスタイン8、及びスポンジスタイン9など)、塩酸セマドチン(LU-1037
 93及びNSC-D-669356としても知られる)、エポチロン(エポチロンA、エ
 ポチロンB、エポチロンC(デスオキシエポチロン(desoxyepothilone)
)A又はdEpoAとしても知られる)、エポチロンD(KOS-862、dEpoB、
 及びデスオキシエポチロンBとも称される)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロン
 B N-酸化物、エポチロンA N-酸化物、16-アザ-エポチロンB、21-アミノ
 エポチロンB(BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロン
 D(デスオキシエポチロンF及びdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチ
 ロン、オーリスタチンPE(NSC-654663としても知られる)、ソブリドチン(
 TZZT-1027としても知られる)、LS-4559-P(Pharmacia、LS-
 4577としても知られる)、LS-4578(Pharmacia、LS-477-
 Pとしても知られる)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Ph
 armacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸ピンクリスチン、D
 Z-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa、WS-98
 85Bとしても知られる)、GS-164(Takeda)、GS-198(Taked
 a)、KAR-2(ハンガリー科学アカデミー)、BSF-223651(BASF、I
 LX-651及びLU-223651としても知られる)、SAH-49960(Lil
 ly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、
 AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、A
 M-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005、クリプトファ
 イシン52(LY-355703としても知られる)、AC-7739(味の素、AVE
 -8063A及びCS-39.HClとしても知られる)、AC-7700(味の素、A
 VE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、及びRPR-
 258062Aとしても知られる)、ビチレブアミド(Vitilevuamide)、
 ツブリシン(Tubulysin)A、カナデンソール、センタウレイジン(NSC-1
 06969としても知られる)、T-138067(Tularik、T-67、TL-
 138067及びTI-138067としても知られる)、COBRA1(Parker
 Hughes Institute、DDE-261及びWHI-261としても知ら
 れる)、H10(カンザス州立大学)、H16(Kansas State Unive
 rsity)オンコシジンA1(BTO-956及びDIMEとしても知られる)、DD
 E-313(Parker Hughes Institute)、フィジアノリド(F
 ijianolide)B、ラウリマリド、SPA-2(Parker Hughes
 Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute
 、SPIKET-Pとしても知られる)、3-IAABU(Cytoskeleton/
 Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知ら
 れる)、ナルコシン(NSC-5366としても知られる)、ノスカピン(Nascap
 ine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbot
 t)、ヘミアステリン、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai
 School of Medicine、MF-191としても知られる)、TMPN
 (アリゾナ州立大学)、バナドセン アセチルアセトネート、T-138026(Tul
 arik)、モンサトロール(Monsatrol)、イナノシン(Inanocine
)(NSC-698666としても知られる)、3-1AABE(Cytoskelet
 on/Mt. Sinai School of Medicine、A-204197(
 Abbott)、T-607(Tularik、T-900607としても知られる)、
 RPR-115781(Aventis)、エリュテロビン(デスメチルエリュテロビン
 、デスアセチルエリュテロビン、イソエリュテロビンA、及びZ-エリュテロビンなど)
 、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノB、D-64131(Asta Med
 ica)、D-68144(Asta Medica)、ジアゾナミドA、A-2936
 20(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、タッカロノリドA、TUB

10

20

30

40

50

ー245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオズスタチン (Diozostatin)、(ー)フェニルアヒスチン (Phenylahistin) (NSCL-96F037としても知られる)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリン (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られる)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られる) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、リスベラスタチン (Resverastatin) リン酸塩ナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及び SSR-250411 (Sanofi) から選択される。

10

【0383】

幾つかの実施形態において、治療剤は、抗炎症剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗TNF剤、IL-1受容体アンタゴニスト、IL-2受容体アンタゴニスト、細胞毒性薬剤、免疫調節剤、抗生物質、T細胞共同刺激遮断薬 (T-cell co-stimulatory blocker)、B細胞除去剤、免疫抑制剤、アルキル化剤、抗代謝物質、植物アルカロイド、テルペノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、抗腫瘍抗生物質、抗体、ホルモン療法、抗糖尿病剤、ロイコトリエン阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、治療剤は、アレファセプト、エファリズマブ、メトトレキサート、アシトレチン、イソトレチノイン、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル、スルファサラジン、6-チオグアニン、ドボネックス、タクロネックス (Tacclone)、ベタメタゾン、タザロテン、水酸化クロロキン、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、アバタセプト、リツキシマブ、トラツズマブ (tratumab)、抗CD45モノクローナル抗体AHN-12、ヨウ素-131抗B1抗体 (Corixa Corp.)、抗CD66モノクローナル抗体BW 250/183 (NCI、Southampton General Hospital)、抗CD45モノクローナル抗体 (NCI、Baylor College of Medicine)、抗体抗anb3インテグリン (NCI)、BIW-8962 ((BioWa Inc.))、抗体BC8 (NCI)、抗体muJ591 (NCI)、111のモノクローナル抗体MN-14 (NCI) のインジウム、イットリウムY 90モノクローナル抗体MN-14 (NCI)、F105モノクローナル抗体 (NIAID)、モノクローナル抗体RAV12 (Raven Biotechnologies)、CAT-192 (ヒト抗-TGF-Betalモノクローナル抗体、Genzyme)、抗体3F8 (NCI)、177Lu-J591 (Weill Medical College of Cornell University)、TB-403 (BioInvent International AB)、アナキンラ、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンA、レフルノミド、d-ペニシラミン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリン、クロラムブシル、ナイトロジェンマスタード、プラステロン、LJP 394 (abetimusナトリウム)、LJP1082 (La Jolla Pharmaceutical)、エクリズマブ、ベリムマブ (belibumab)、rhuCD40L (NIAID)、エブラツズマブ、シロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、サリドマイド、抗胸腺細胞グロブリン-ウマ (Atgam, Pharmacia Upjohn)、抗胸腺細胞グロブリン-ウサギ (Thymoglobulin, Genzyme)、ムロモナブ-CD3 (FDA Office of Orphan Products Development)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リルゾール、クラドリビン、ナタリズマブ、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンベータ-1a、チザニジン、バクロフェン、メサラジン、アサコール、ペンタサ、メサラミン、バルサラジド、オルサラジン、6-メルカプトプリン、AIN457 (抗IL-17モノクローナル抗体、Novartis)、テオフィリン、D2E7 (Knoll Pharmaceuticalsのヒト抗TNF mAb)、メポリズマブ (抗-IL-5抗体 (SB 240563))

20

30

40

50

)、カナキヌマブ(抗-I L-1ベータ抗体、N I A M S)、抗-I L-2レセプター抗体(ダクリズマブ、N H L B I)、C N T O 328(抗I L-6モノクローナル抗体、C e n t o c o r)、A C Z 885(完全ヒト抗インターロイキン-1ベータモノクローナル抗体、N o v a r t i s)、C N T O(完全ヒト抗-I L-12モノクローナル抗体、C e n t o c o r)、(3S)-N-ヒドロキシ-4-({4-[(4-ヒドロキシ-2-ブチニル) オキシ] フェニル} スルフォニル)-2, 2-dimethyl-3-チオモルホリンカルボキサミド(apratostat)、ゴリムマブ(C N T O 148)、オネルセプト、B G 9924(B i o g e n I d e c)、セルトリズマブベゴール(C D P 870、U C B P h a r m a)、A Z D 9056(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 5069(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 9668(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 7928(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 2914(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 6067(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 3342(A s t r a Z e n e c a)、A Z D 8309(A s t r a Z e n e c a)、[(1R)-3-メチル-1-({ (2S)-3-フェニル-2- [(ピラジン-2-イルカルボニル) アミノ] プロパノイル} アミノ) ブチル] ボロン酸(ボルテゾミブ)、A M G-714、(抗I L 15ヒトモノクローナル抗体、A m g e n)、A B T-874(A n t i I L-12モノクローナル抗体、A b b o t t L a b s)、M R A(トシリズマブ、A n t i I L-6受容体モノクローナル抗体、中外製薬)、C A T-354(ヒト抗インターロイキン13モノクローナル抗体、C a m b r i d g e A n t i b o d y T e c h n o l o g y, M e d I m m u n e)、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン(f l u r o b i p r o f e n)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン(n a b u t o n e)、ケトロラク(k e t o l o r a c)、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、C S-502(三共)、J T E-522(日本たばこ産業)、L-745, 337(A l m i r a l l)、N S 398(S i g m a)、ベタメタゾン(C e l e s t o n e)、プレドニゾン(D e l t a s o n e)、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ホルモテロール、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、アセポン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート(b u t e p r a t e)、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセポン酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、グリメピリド、グリブライド、クロルプロパミド、グリピジド、トルブタミド、トラザミド、グルコファージ(G l u c o p h a g e)、メトホルミン(グリブライド+メトホルミン)、ロシグリタゾン+メトホルミン、(ロシグリタゾン+グリメピリド)、エクセナチド、インスリン、シタグリプチン(グリピジドとメトホルミン)、レパグリニド、アカルボース、ナテグリニド、オルリスタット、シスプラチン;カルボプラチン;オキサリプラチン;メクロレタミン;シクロホスファミド;クロラムブシル;ビンクリスチン;ビンブラスチン;ビノレルビン;ビンデシン

10

20

30

40

50

；メルカプトプリン；フルダラビン；ペントスタチン；クラドリビン；5-フルオロウラシル（5FU）；フロクスウリジン（FUDR）；サイトシンアラビノサイド；トリメトプリム；ピリメタミン；ペメトレキセド；パクリタキセル；ドセタキセル；エトポシド；テニポシド；イリノテカン；トポテカン；アムサクリン；エトポシド；リン酸エトポシド；テニポシド；ダクチノマイシン；ドキソルビシン；ダウノルビシン；バルビシン（valrubicine）；イダルビシン（idarubicine）；エピルビシン；ブレオマイシン；プリカマイシン；マイトマイシン；フィナステリド；ゴセレリン；アミノグルテチミド；アナストロゾール；レトロゾール；ボロゾール；エキセメスタン；4-アンドロステン-3, 6, 17-トリオン（“6-OXO”；1, 4, 6-アンドロスタトリエン-3, 17-ジオン（ATD）；ホルメスタン；テストラクトン；ファドロゾール；A-81834（3-（3-（1, 1-ジメチルエチルチオ-5-（キノリン-2-（イルメトキシ-1-（4-クロロメチルフェニル）インドール-2-イル）-2, 2-ジメチルプロピオンアルデヒド オキシム-O-2-酢酸；AME103（Amira）；AME803（Amira）；アトレロイトン（atreleuton）；BAY-x-1005（（R）-（+）-アルファーシクロペンチル-4-（2-キノリニルメトキシ）-ベンゼン酢酸）；CJ-13610（4-（3-（4-（2-メチル-イミダゾール-1-イル）-フェニルスルファニル）-フェニル）-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 アミド）；DG-031（DeCode）；DG-051（DeCode）；MK886（1-〔（4-クロロフェニル）メチル〕3-〔（1, 1-ジメチルエチル）チオ〕- α , α -ジメチル-5-（1-メチルエチル）-1H-インドール-2-プロパン酸、ナトリウム塩）；MK591（3-（1-4〔（4-クロロフェニル）メチル〕-3-〔（t-ブチルチオ）-5-（（2-quinoly）メトキシ）-1H-インドール-2〕-（ジメチルプロパン酸）；RP64966（〔4-〔5-（3-フェニル-プロピル）チオフェン-2-イル〕ブトキシ〕酢酸）；SA6541（（R）-S-〔〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕メチル〕-N-（3-メルカプト-2メチル-1-オキソプロピル-L-システイン）；SC-56938（エチル-1-〔2-〔4-（フェニルメチル）フェノキシ〕エチル〕-4-ピペリジン-カルボキシラート）；VIA-2291（Via Pharmaceuticals）；WY-47, 288（2-〔（1-ナフタレニルオキシ）メチル〕キノリン；ジレウトン；ZD-2138（6-（（3-フルオロ-5-（テトラヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン-4-イル）フェノキシ）メチル）-1-メチル-2（1H）-キノロリノン（quinolololone））；ドキシサイクリン；又はそれらの組み合わせである。

【0384】

出発物質

本明細書には、特定の実施形態において、以下の構造を有する式IIの分子が開示される：

【0385】

【化55】

$A_1-X_1-B_1$;

式II

【0386】

式中、

X_1 は、開裂可能なリンカーであり；

A_1 は、5乃至9の酸性アミノ酸を含み、且つ第1の反応的なアミノ酸部分cAを有する配列を伴うペプチドであり；

B_1 は、7乃至9の塩基性アミノ酸を含み、且つ第2の反応的なアミノ酸部分cBを有する配列を伴うペプチドであり；及び

$A_1-X_1-B_1$ は、 A_1 又は X_1 の上に第3の反応的なアミノ酸部分 c_M を有し；及び

10

20

30

40

50

ここで、 c_A は、 D_A を含む第1積荷部分と反応することができ、 c_B は、 D_B を含む第2積荷部分と反応することができ、 c_M は、式Iの分子を形成するためにMを含む高分子担体と反応することができる。

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は、直交反応性の官能基を有する。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、自然発生のアミノ酸又は非自然発生のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、Dアミノ酸、Lアミノ酸、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、又は γ -アミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸、及び、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する任意のアミノ酸から選択される。幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は各々独立して、D-システイン、D-グルタミン酸、リジン、及びpara-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応後にオキシム結合又はヒドラゾン結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、para-4-アセチルL-フェニルアラニンである。

【0387】

本明細書で使用されるように、「直交反応性の」は、交差反応を行わず、他のものの存在下で各基の特異的な付着を可能にする反応の配列を介して、複数の基が分子に付けられ得ることを意味する。幾つかの実施形態において、3つの基(D_A 、 D_B 、及び D_M)は、各基が $A_1-X_1-B_1$ 上のほんの1つの部位に付けられるように交差反応を行わない、3つの独立した反応の配列を使用して、 c_A 、 c_B 、及び c_M を介して $A_1-X_1-B_1$ に付けられることができる、

【0388】

本明細書には、特定の実施形態において、アミノ酸配列を有する分子が開示される：

$(D-Glu)_5-F(4-Ac)-o-Leu-Gly-Cys(Me)-Ala-Gly-(D-Arg)_8-(D-Cys)$

ここで、oは、5-(アミノ-3-オキサペンタノイル)を表わし；F(4-Ac)は、para-アセチル-L-フェニルアラニンを表わし；C(Me)は、S-メチル-L-システインを表わす。

【0389】

幾つかの実施形態において、分子は、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーを更に含む。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、F(4-Ac)サブユニットにて分子に共有結合される。幾つかの実施形態において、分子は、直交性に反応され得る基を含む。幾つかの実施形態において、直交性に反応され得る基は、アミン、チオール、及びアセチルフェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、分子は、アミン、チオール、及びアセチルフェニルアラニンを含む。

【0390】

幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、500ダルトンの平均分子量を有する。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、2,000ダルトンの平均分子量を有する。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、5,000ダルトンの平均分子量を有する。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、10,000ダルトンの平均分子量を有する。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、20,000ダルトンの平均分子量を有する。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、40,000ダルトンの平均分子量を有する。本明細書には、特定の実施形態において、式Iに応じた分

10

20

30

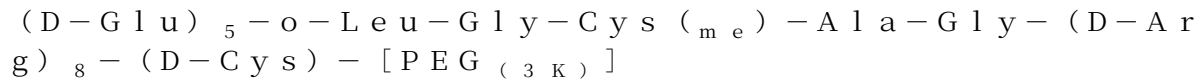
40

50

子の合成における分子の使用が開示される。

【0391】

本明細書には、特定の実施形態において、アミノ酸配列を有する分子が開示される：

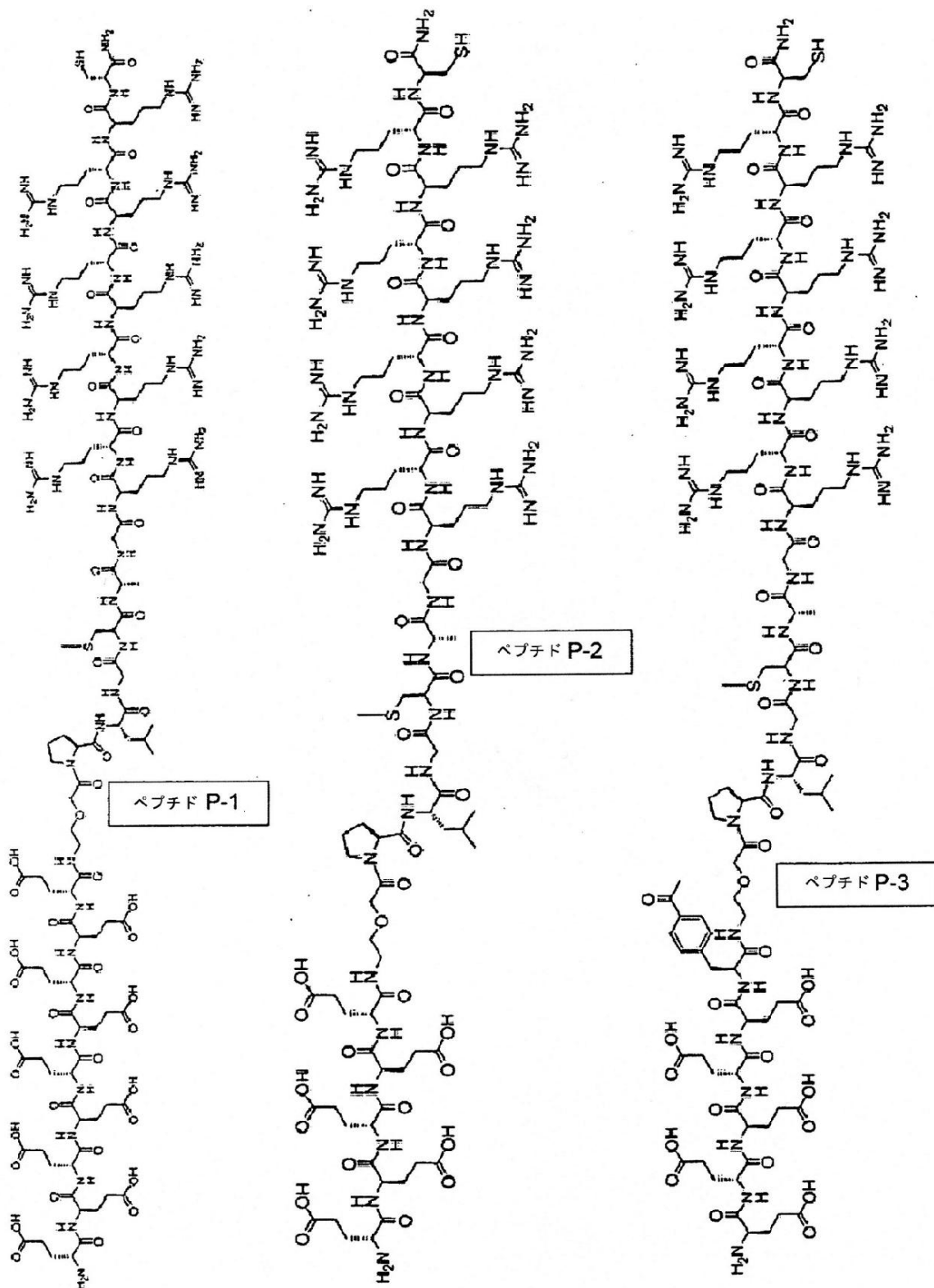


ここで、全てのグルタミン酸及びアルギニンがD-アミノ酸であり；oは、5-(アミノ-3-オキサペンタノイル)を表わし；C(me)は、S-メチル-L-システインを表わし；及びPEG(3K)は、平均3000ダルトンの分子量を備えたα-アミノ-ω-アミド・ポリ(エチレングリコール)を表わす。幾つかの実施形態において、分子は蛍光部分を更に含む。本明細書には、特定の実施形態において、式Iに応じた分子の合成

10

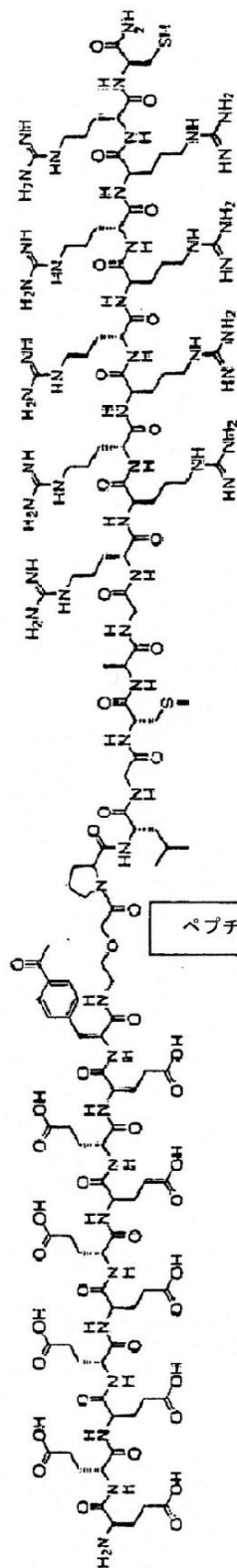
【0392】

【化 5 6】

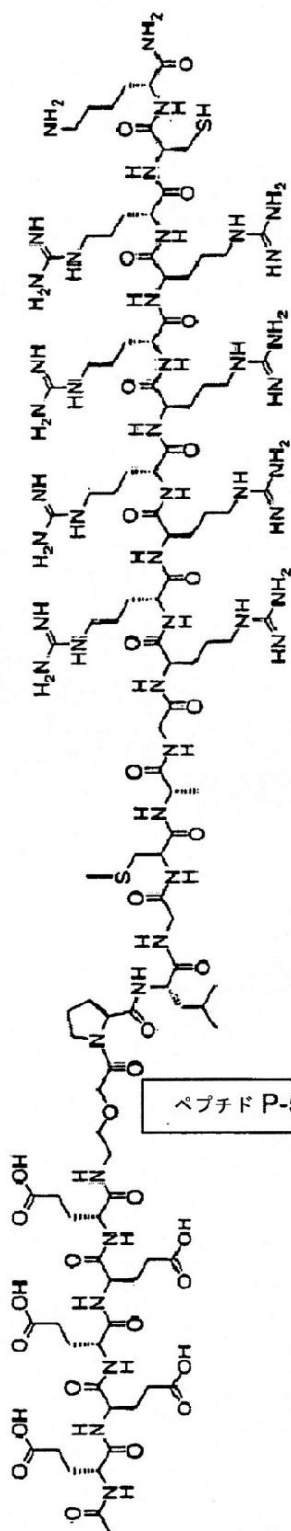


【0393】

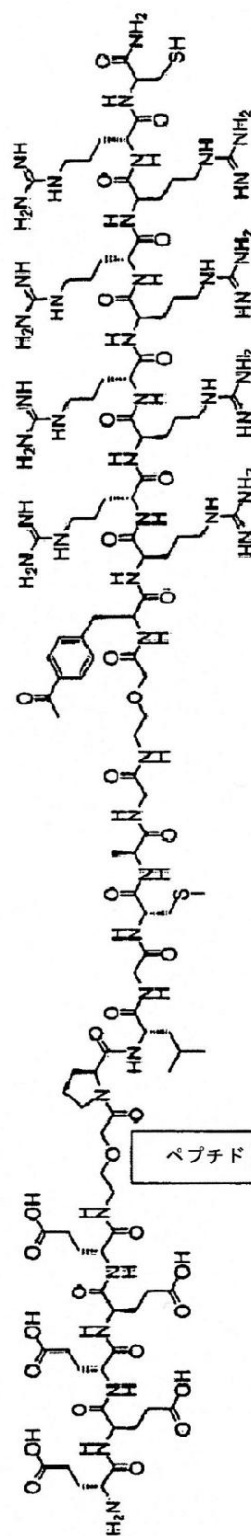
【化 5 7】



ペプチド P-4



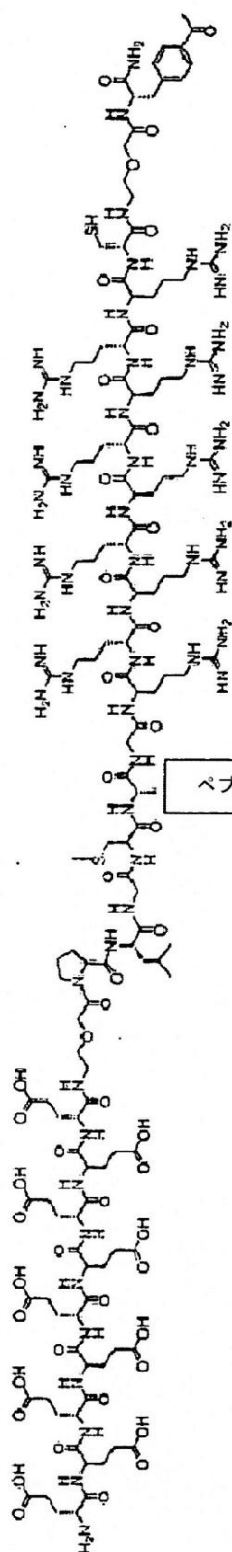
ペプチド P-5



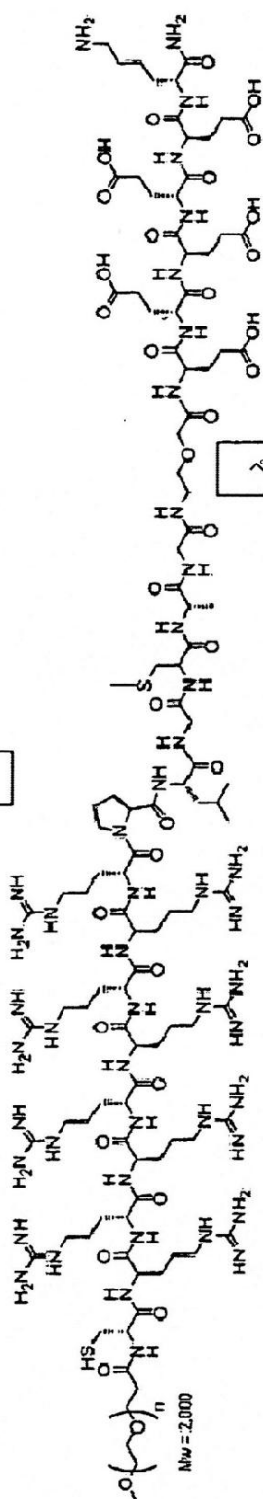
ペプチド P-6

【 0 3 9 4 】

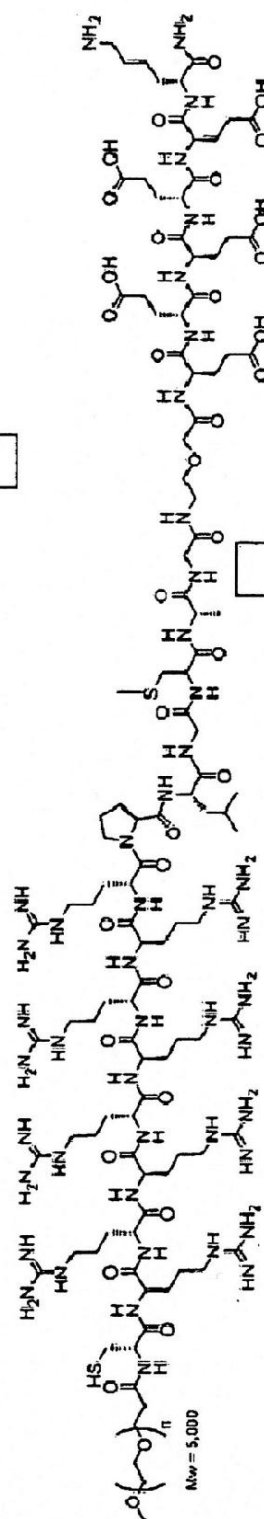
【化 5 8】



ペプチド P-7



ペプチド P-8



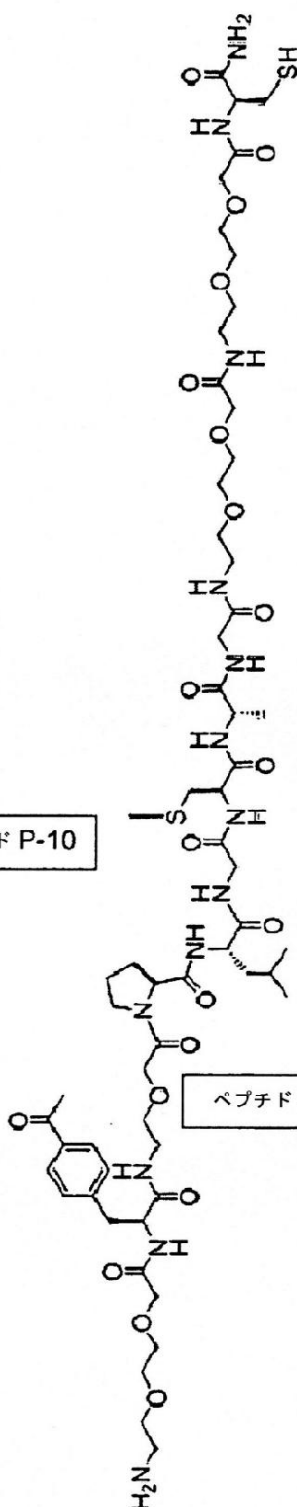
ペプチド P-9

【0 3 9 5】

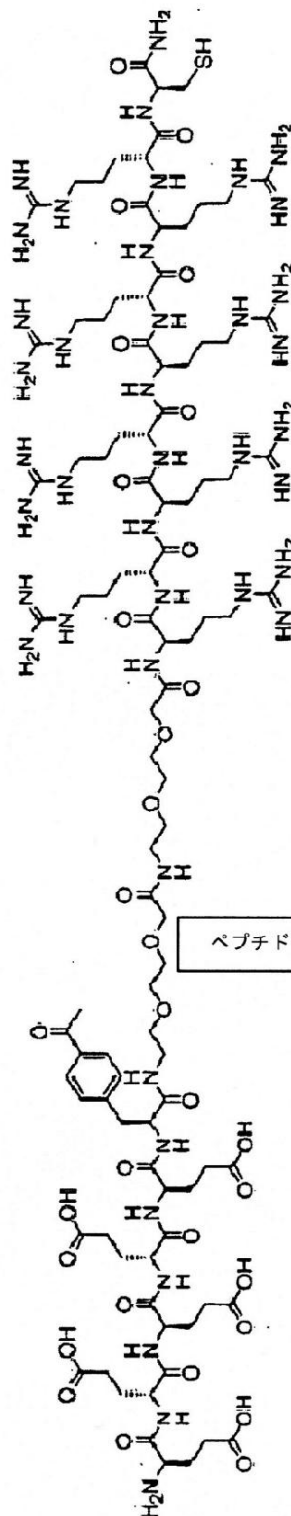
Chemical structure of a poly(amide-imine) with a molecular weight of 3,000. The structure shows a repeating unit with amide and imine linkages, and a terminal group with a carboxylic acid. A box labeled "ペプチド" (peptide) is present.

$$104W = 3,000$$

ペプチド P-10



ペプチド P-11

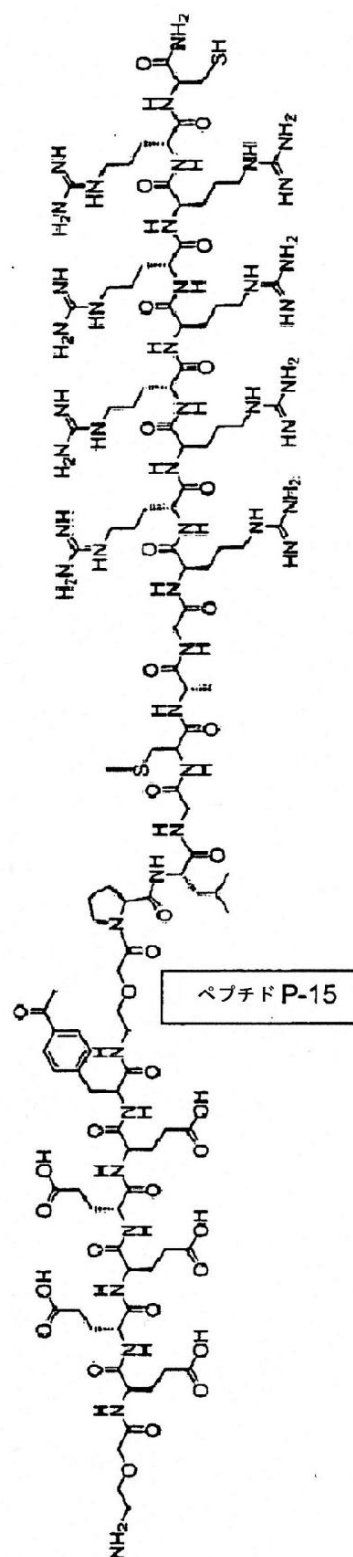
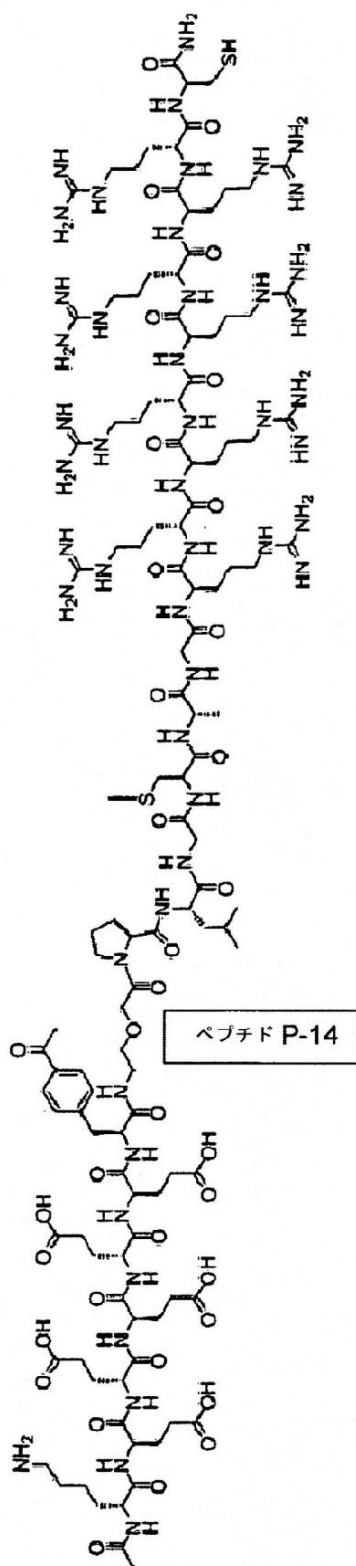
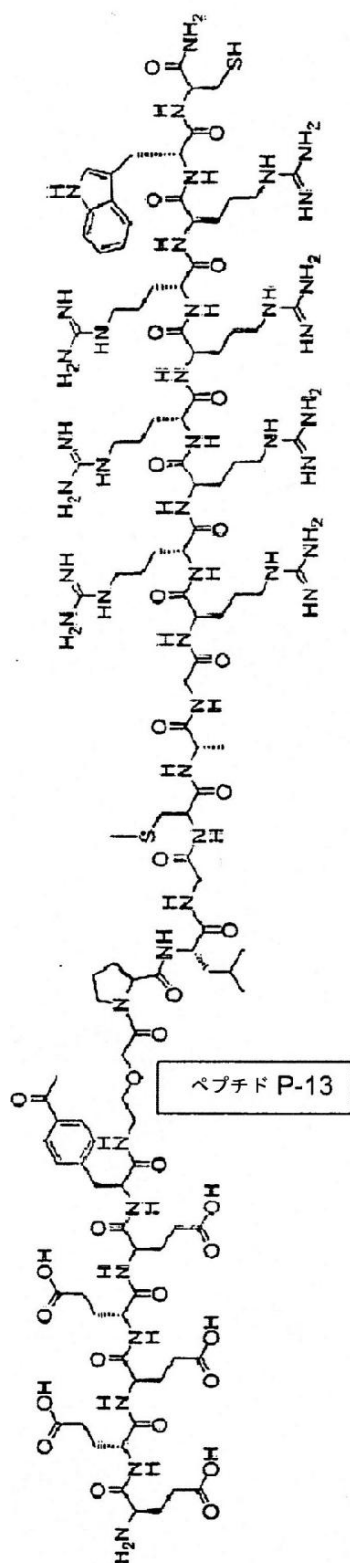


ペプチド P-12

【 0 3 9 6 】

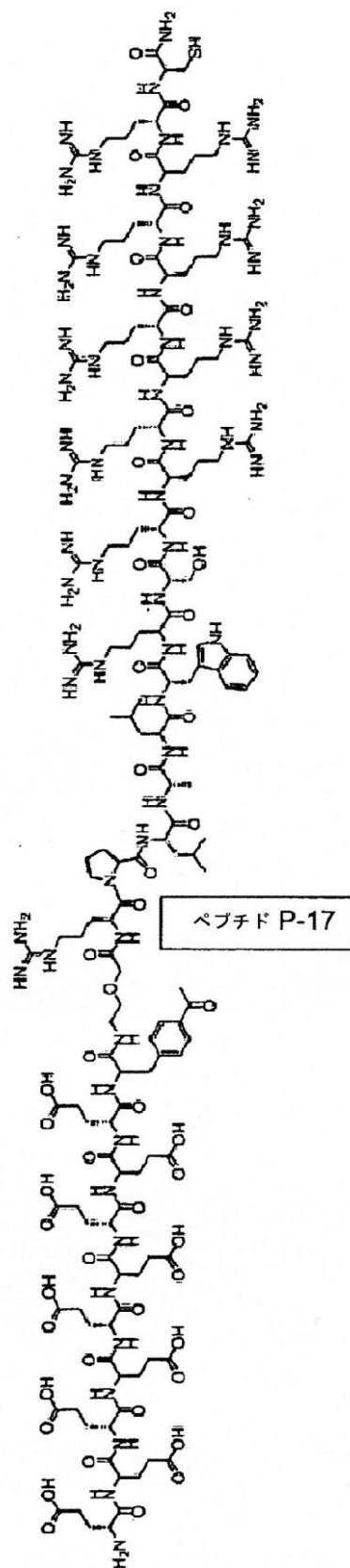
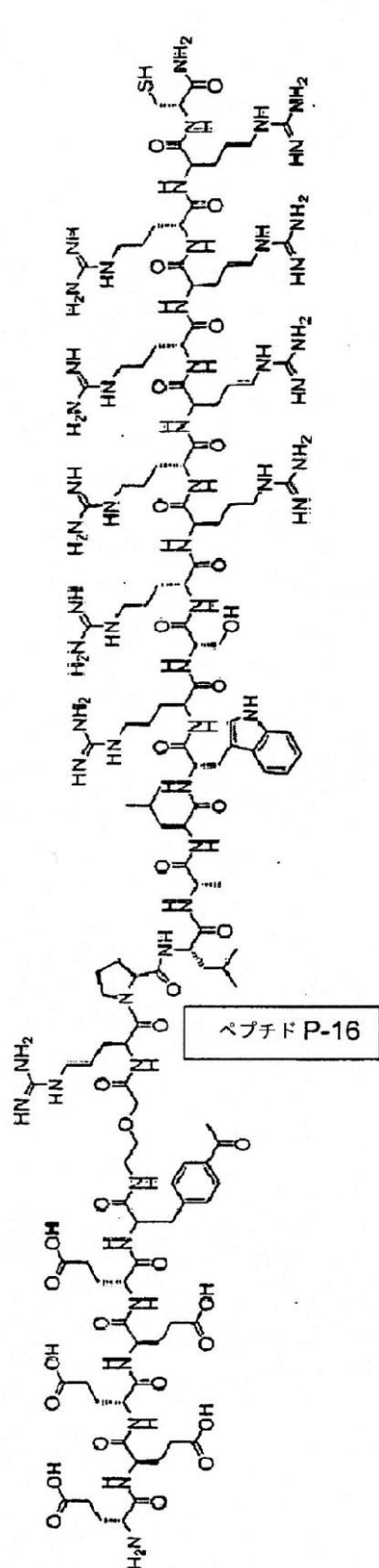
40

【化 6 0】



【 0 3 9 7 】

【化 6 1】



【実施例】

【0398】

材料と方法

HPLC等級のアセトニトリルを、Fisher Scientific (Phillipsburg, PA) から購入した。精製水を、ミリQ水精製システム (Millipore, Bedford, MA) を通して集めた。3-マレイミドプロピオン酸Pfpエステルを、Molecular Biosciences (Boulder, CO) から購入した。PBS-EDTAバッファーを、Teknova (Hollister, CA) から購入した。トリフルオロ酢酸 (TFA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、及びN-メチルモルホリンを、Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) から得た。 α -メルカプトエチル- ω -メトキシ、ポリ-オキシエチレン (Mw 2,000、5,000、20,000、及び40,000) [mPEG (2K)-SH、mPEG (5K)-SH、mPEG (20K)-SH、mPEG (40K)-SH] 及び α -アミノキシル- ω -メトキシ、ポリオキシエチレン (Mw 2,000、5,000、20,000、及び40,000) [mPEG (2K)-ONH₂、mPEG (5K)-ONH₂、mPEG (20K)-ONH₂ (mPEG (40K)-ONH₂)] を、NOF America Corporation (Irvine, CA) から購入した。mPEG (1K)-NHNH₂ を、Nanocs (New York) から購入した。IRDye 800CWマレイミド (Mal-IRDye) 及びIRDye 750 スクシンイミジルエステルを、Li-Cor Biosciences (Lincoln, NE) から得た。凍結乾燥されたペプチドP1-P17を、標準のレジンベースのペプチド結合方法を使用して調製した。

10

【0399】

20

LC-MS分析を、4℃で作動するCTC PALオートサンプラー、真空脱ガス装置、バイナリポンプ、UV-VIS検出器、関連するアナリスト1.5分析ソフトウェア及びPhenomenexカラム (Kinetex 2.6 μ C18 100A、100 $\times$ 2.1mm) を備えた、AB SCIEX API 3200と組み合わせたAgilent 1200 SLシリーズ上で、又はFinnigan LCQ Deca XP質量分析計と組み合わせたWaters 2487 dual λ 吸収検出器を備えた、Waters 2695分離モジュールで行なった。装置は、Xcaliburの分析ソフトウェア及びPeekeの科学的なカラム (Titan 200 5 μ m、C18-MC、50 $\times$ 2.1mm) を伴う。

【0400】

30

製剤HPLCを、Agilentシステム (Agilent 1200シリーズ) 及びThermo Scientificカラム (Hypersil Gold C18、5 μ 、250 $\times$ 10mm)、又はWaters Delta Prepの予備のHPLCシステム及びVarianカラム (F75L、C18、15 μ 、1200g)、又はWaters 2487 dual λ 吸収検出器、フラクションコレクターIII、Masslynxソフトウェア及びThermo Scientificカラム (Hypersil Gold C18、5 μ 、250 $\times$ 10mm) を備えたWaters PrepLCシステム、或いはPhenomenexカラム (luna、C18 (2)、5 μ 、100A AX 150 $\times$ 30mm) の上で実行した。移動相は、水 (0.05% TFA) (溶媒A) / アセトニトリル (0.05% TFA) (溶媒B) 勾配から成った。

40

【0401】

遠心分離を、Eppendorf遠心分離機5810R又はBeckman Microfuge (登録商標) 18により、4℃で実行した。

【0402】

本明細書に開示される選択的な送達分子の合成のための典型的な材料は、限定されないが、ペプチドP-1、P-2、P-3、P-4、P-5、P-6、P-7、P-8、P-9、P-10、P-11、P12、P-13、P-14、P-15、P-16、及びP-17の何れかを含む。

【0403】

上記の出発物質は以下のように要約される：

50

【0404】

【表1】

	ペプチド配列
ペプチド P-1	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc
ペプチド P-2	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc
ペプチド P-3	eeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc
ペプチド P-4	eeeeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc
ペプチド P-5	(Ac)eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrck
ペプチド P-6	eeeeeoPLGC _(Me) AGoF _(4-Ac) rrrrrrrrtc
ペプチド P-7	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrrcoF _(4-Ac)
ペプチド P-8	[mPEG _(2K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
ペプチド P-9	[mPEG _(5K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
ペプチド P-10	cccccoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc[PEG _(3K)]
略語： 標準の1文字のアミノ酸の略語を全ての配列に使用した。 小文字はD-アミノ酸を示す。全てのペプチドは、C-末端にてアミド化される。 O:5-(アミノ-3-オキサペンタノイル); F _(4-Ac) :para-アセチル-(L)-フェニルアラニン; C _(Me) :S-メチル-(L)-システイン PEG(3K): 平均3千ダルトンの分子量を備えるα-アミノ-ω-アミドポリ(エチレングリコール) mPEG(2k): 平均2千ダルトンの分子量を備えるα-カルボキシ-ω-メトキシポリ(エチレングリコール) mPEG(5k): 平均5千ダルトンの分子量を備えるα-カルボキシ-ω-メトキシポリ(エチレングリコール) Ac: アセチル	

10

20

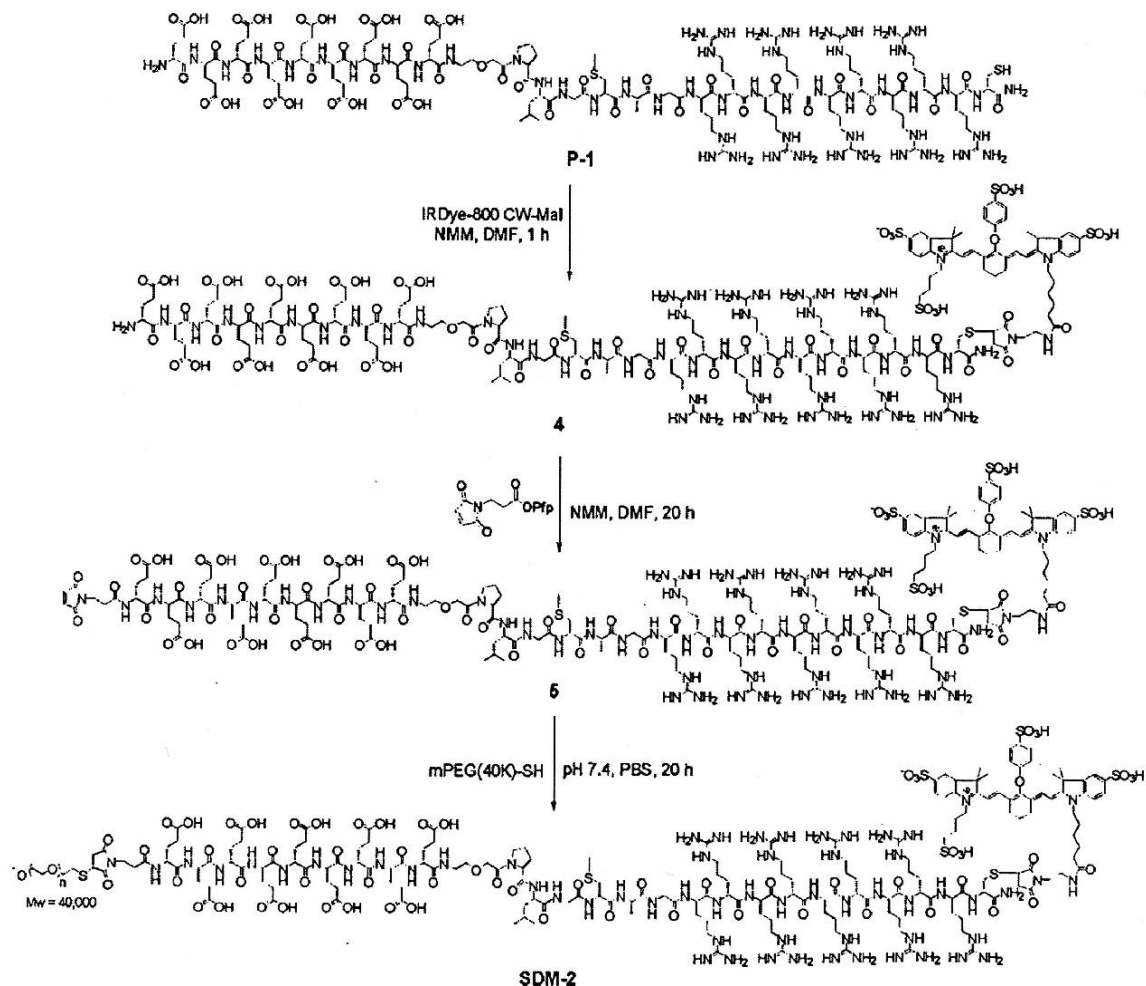
30

【0405】

実施例1：ペプチドP-1からのSDM-2の合成

【0406】

【化 6 2】



【0407】

中間体 5 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (0.8 mL) 中のペプチド P-1 (8 mg、2.1 μmol) の溶液に、IRDye 800 CW マレイミド (2 mg、1.7 μmol) 及び N-メチルモルホリン (10 μL、91 μmol) を、攪拌しながら加えた。反応後に LC-MS へと続き、通常は 1 時間で完了した。混合物を、更に精製することなく次の工程で直接使用した。

【0408】

上記の反応混合物に、3-マレイミドプロピオン酸 PfP エステル (2 mg、6.0 μmol) を加えた。結果として生じる混合物を 20 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 5 (2 つの工程に関して 2.1 mg、22%) を提供した。計算：[M+3H]³⁺ (C₁₈₇H₂₉₀N₅₉O₆₄S₆) m/z = 1526；発見された ESI：[M+3H]³⁺ (C₁₈₇H₂₉₀N₅₉O₆₄S₆) m/z = 1526。

【0409】

選択的な送達分子 SDM-2 の合成

PBS-EDTA バッファー (0.5 mL、137 mM NaCl、7 mM Na₂HPO₄、3 mM KCl、1.4 mM K₃PO₄、4 mM EDTA、pH 7.4) 中の中間体 5 (1.5 mg、0.27 μmol) 及び mPEG (40K)-SH (10 mg、0.25 μmol) の混合物を 20 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、選択的な送達分子 SDM-2 (7.0 mg、61%) を提供した。

【0410】

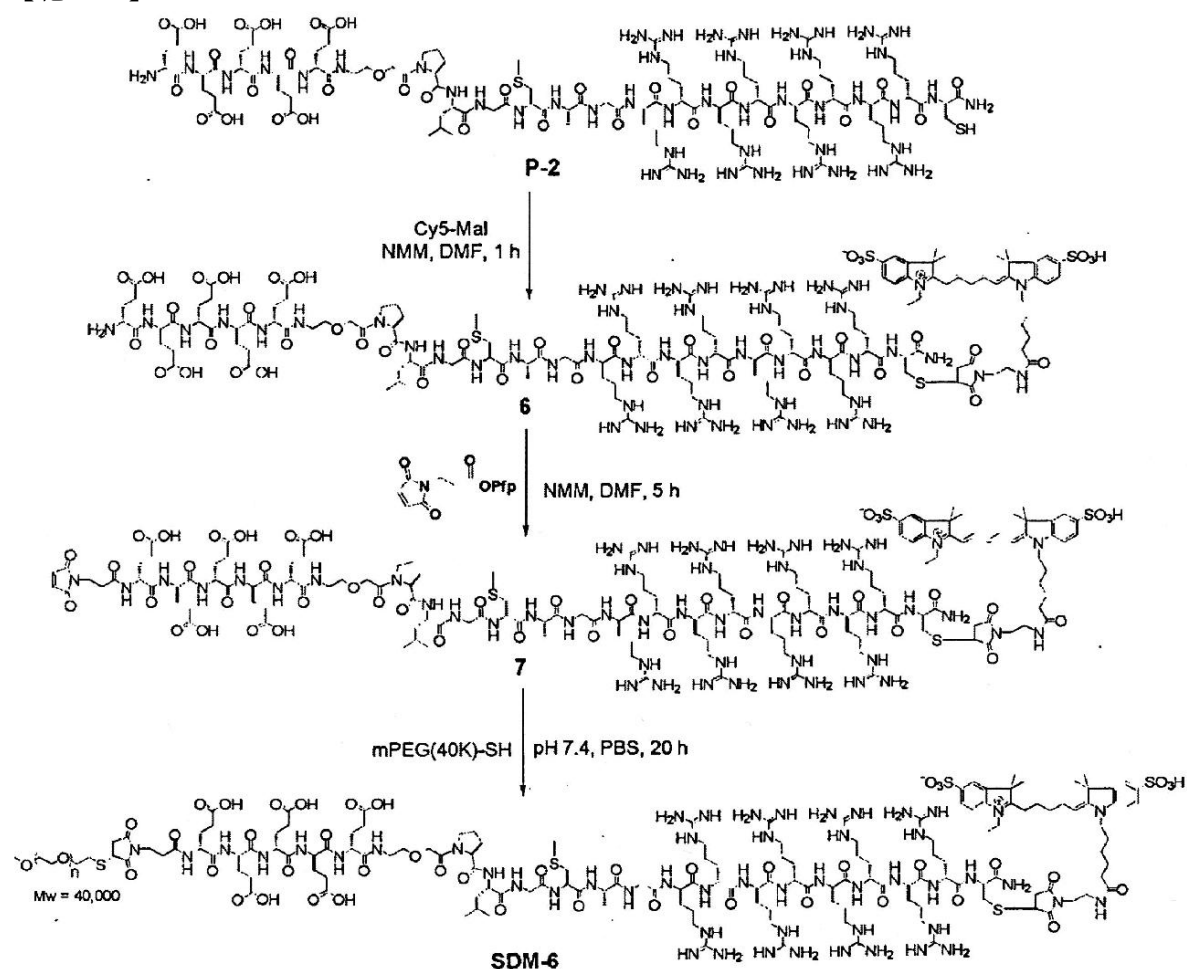
選択的な送達分子 S D M - 1、S D M - 3、S D M - 4 及び S D M - 5 を、ペプチド P - 1 からの S D M - 2 と同様に調製した。

【0411】

実施例 2：ペプチド P - 2 からの S D M - 6 の合成

【0412】

【化63】



【0413】

中間体 7 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (25 mL) 中のペプチド P - 2 (378.5 mg、0.1 mmol) の溶液に、Cy5 マレイミド (87 mg、0.09 mmol) 及び N - メチルモルホリン (350 μL、3.2 mmol) を、攪拌しながら加えた。反応後に LC - MS へと続き、1 時間で完了した。混合物を、更に精製することなく次の工程で直接使用した。

【0414】

上記の反応混合物に、3 - マレイミドプロピオン酸 Pfp エステル (50 mg、0.15 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を 5 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP - HPLC による精製は、中間体 7 (2つの工程に関して 108 mg、27%) を提供した。計算： $[M + 2H]^{2+} (C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4) m/z = 1780$ ；発見された ESI： $[M + 2H]^{2+} (C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4) m/z = 1780$ 。

【0415】

選択的な送達分子 S D M - 6 の合成

PBS - EDTA バッファー (40 mL、137 mM NaCl、7 mM Na_2HPO_4 、3 mM KCl、1.4 mM K_3PO_4 、4 mM EDTA、pH 7.4) 中の

10

20

30

40

50

中間体 7 (95 mg、21.2 μmol) 及び mPEG (40K) - SH (0.9 g、22.5 μmol) の混合物を 20 時間、暗所の中、室温で撹拌した。RP-HPLC による精製は、選択的な送達分子 SDM-6 (0.85 g、90%) を提供した。

【0416】

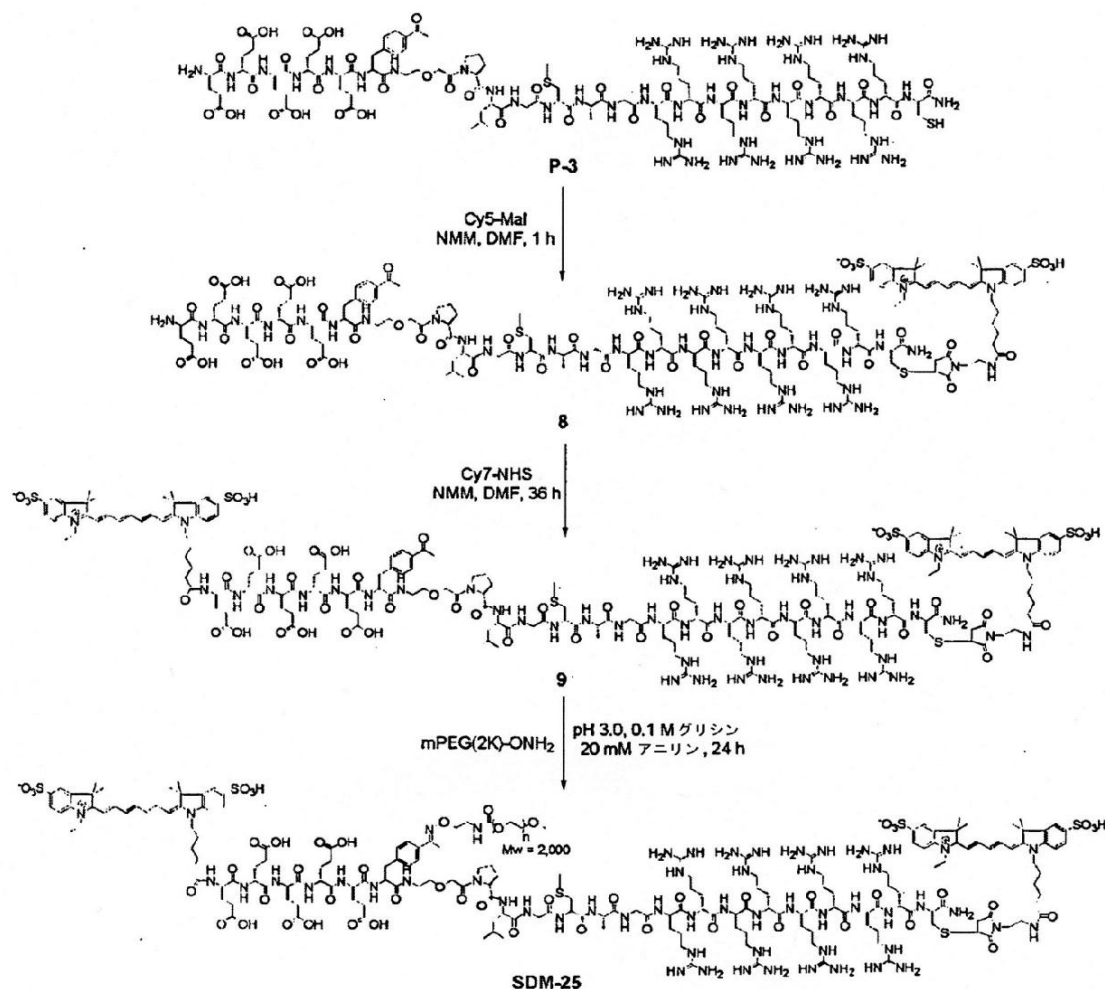
選択的な送達分子 SDM-7 及び SDM-8 を、ペプチド P-2 からの SDM-6 と同様に調製した。

【0417】

実施例 3：ペプチド P-3 からの SDM-25 の合成

【0418】

【化 64】



【0419】

中間体 8 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (5 mL) 中のペプチド P-3 (200 mg、49.6 μmol) の溶液に、Cy5 マレイミド (60 mg、65.6 μmol) 及び N-メチルモルホリン (80 μL 、0.73 mmol) を、撹拌しながら加えた。反応後に LC-MS へと続き、1 時間で完了した。エーテル (40 mL) を混合物に加えた。沈殿物を遠心分離機の後集め、エーテル (40 mL $\times$ 2) と共に洗浄し、HPLC によって精製して、中間体 8 (141 mg、61%) を得た。計算：[M+3H]³⁺ (C₁₅₂H₂₄₂N₅₁O₄₃S₄) m/z = 1200；発見された ESI：[M+3H]³⁺ (C₁₅₂H₂₄₂N₅₁O₄₃S₄) m/z = 1200。

【0420】

中間体 9 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (10 mL) 中の中間体 8 (101 mg、21.8 μmol)

10

20

30

40

50

o1)の溶液に、Cy7 カルボン酸、スクシンイミジルエステル (40 mg、41.1 μmol) 及びN-メチルモルホリン (0.2 mL、1.8 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を36時間、暗所の中、室温で撹拌した。エーテル (35 mL)を混合物に加えた。沈殿物を遠心分離機の後集め、エーテル (40 mL $\times$ 2)で洗浄した。RP-HPLCによる混合物の精製は、中間体9 (28.1 mg、25%) 及び中間体8 (63 mg)を提供した。計算: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) $m/z=1421$; 発見されたESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) $m/z=1421$ 。

【0421】

選択的な送達分子SDM-25の合成

10

グリシンバッファー (4 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0) 及びアセトニトリル (0.8 mL) 中の中間体9 (28.1 mg、5.4 μmol) 及びmPEG (2K)-ONH₂ (17 mg、7.6 μmol) の混合物を24時間、暗所の中、室温で撹拌した。反応が完了した後、アセトフェノン (10 μL 、86 μmol)を加えた。混合物を2時間、暗所の中、室温で撹拌した。RP-HPLCによる精製は、選択的な送達分子SDM-25 (25 mg、63%)を提供した。

【0422】

選択的な送達分子SDM-9、SDM-10、SDM-22、SDM-23、SDM-24、SDM-26、SDM-27、SDM-29及びSDM-31を、ペプチドP-3からのSDM-25と同様に調製した。

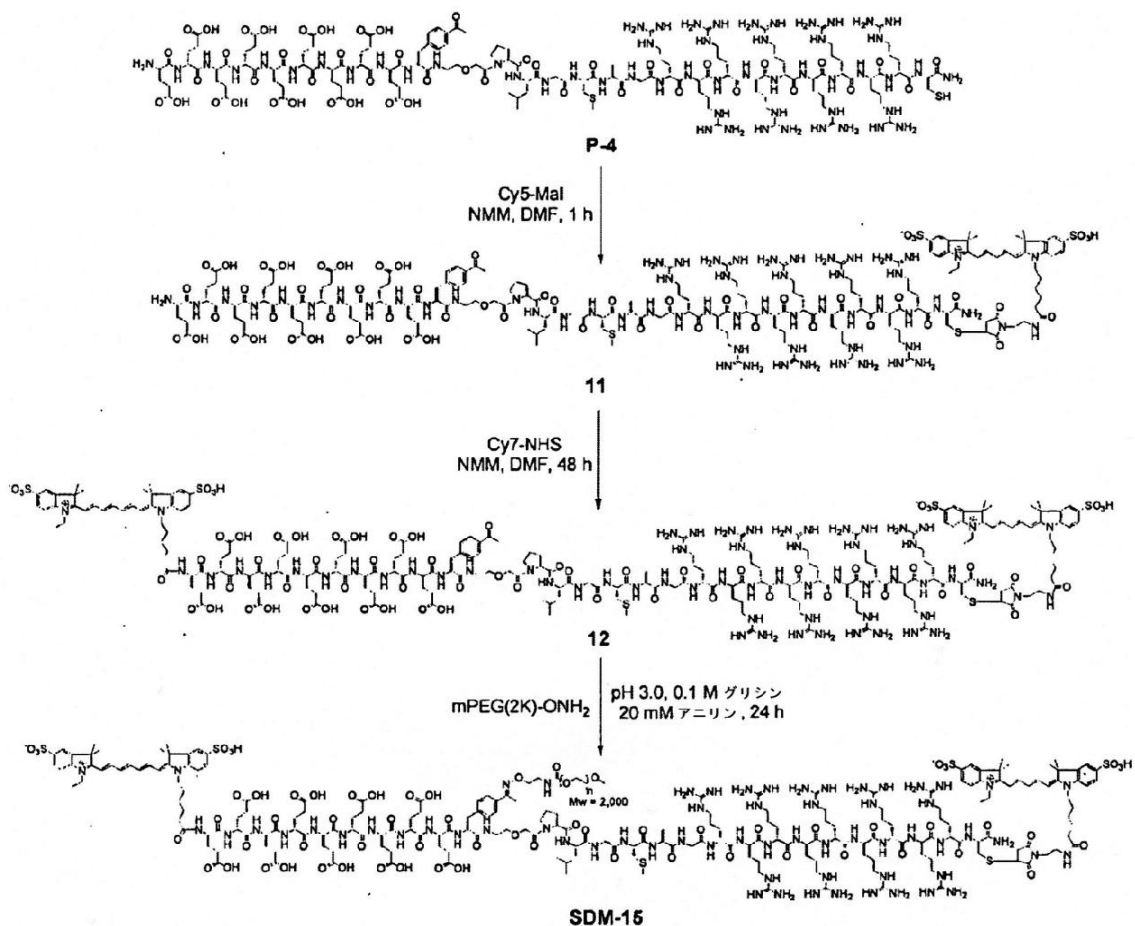
20

【0423】

実施例4: ペプチドP-4からのSDM-15の合成

【0424】

【化65】



30

40

【0425】

50

中間体 11 の合成

暗所の中にある、室温のDMF（2 mL）中のペプチド P-4（30 mg、6.2 μ mol）の溶液に、Cy5 マレイミド（7.5 mg、8.2 μ mol）及び N-メチルモルホリン（15 μ L、0.14 mmol）を、攪拌しながら加えた。反応後に LC-MS へと続き、1 時間で完了した。混合物を HPLC によって精製し、中間体 11（19.7 mg、59%）を得た。計算： $[M+3H]^+ (C_{178}H_{282}N_{59}O_{56}S_4) m/z = 1424$ ；発見された ESI： $[M+3H]^+ (C_{178}H_{282}N_{59}O_{56}S_4) m/z = 1424$ 。

【0426】

中間体 12 の合成

10

室温のDMF（1.5 mL）中の中間体 11（15 mg、2.8 μ mol）の溶液に、Cy7 カルボン酸、スクシンイミジルエステル（4 mg、4.3 μ mol）及び N-メチルモルホリン（10 μ L、91 μ mol）を加えた。結果として生じる上記の混合物を 48 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 12（5.0 mg、30%）を提供した。計算： $[M+3H]^+ (C_{213}H_{322}N_{61}O_{63}S_6) m/z = 1645$ ；発見された ESI： $[M+3H]^+ (C_{213}H_{322}N_{61}O_{63}S_6) m/z = 1645$ 。

【0427】

選択的な送達分子 SDM-15 の合成

グリシンバッファー（1 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0）及びアセトニトリル（0.2 mL）中の中間体 12（1.1 mg、0.18 μ mol）及び mPEG（2 K）-ONH₂（1 mg、0.5 μ mol）の混合物を 1 日、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、選択的な送達分子 SDM-15（0.6 mg、42%）を提供した。

20

【0428】

選択的な送達分子 SDM-11、SDM-12、SDM-13、SDM-14 及び SDM-28 を、中間体 11 からの SDM-15 と同様に調製した。

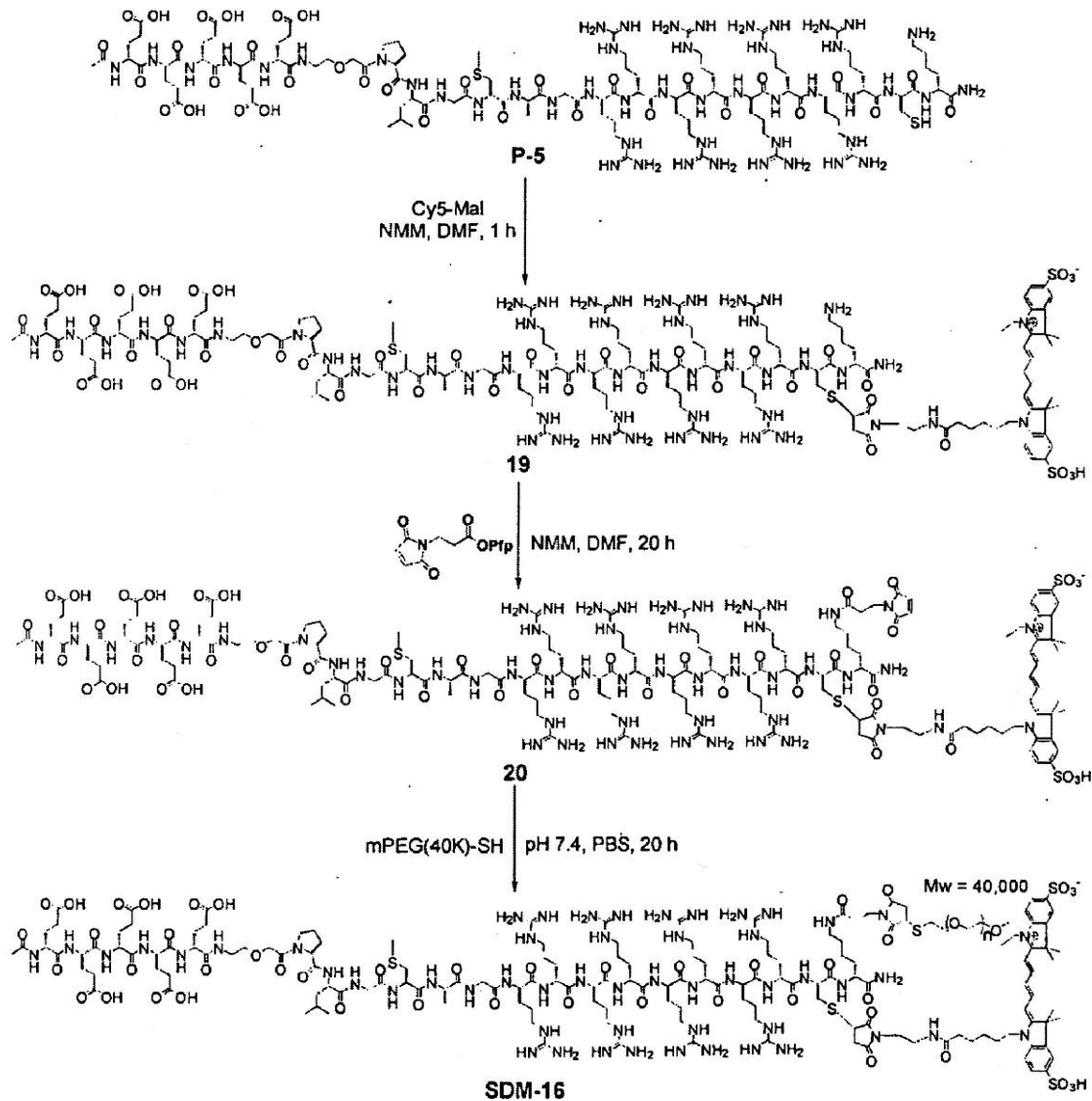
【0429】

実施例 5：ペプチド P-5 からの SDM-16 の合成

【0430】

30

【化 6 6】



【0431】

中間体 20 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (1 mL) 中のペプチド P-5 (20 mg、5.2 μmol) の溶液に、Cy5 マレイミド (6 mg、6.6 μmol) 及び N-メチルモルホリン (12 μL、109 μmol) を、攪拌しながら加えた。反応後に LC-MS へと続き、通常は 1 時間で完了した。混合物を、更に精製することなく次の工程で直接使用した。室温の DMF (1 mL) 中の上記の混合物の溶液に、3-マレイミドプロピオン酸-Pfp エステル (2.5 mg、7.5 μmol) を加えた。結果として生じる上記の混合物を 20 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 20 (2 つの工程に関して 7.3 mg、30%) を提供した。計算: $[M+3H]^3+$ ($C_{156}H_{250}N_{53}O_{46}S_4$) $m/z = 1244$; 発見された ESI: $[M+3H]^3+$ ($C_{156}H_{250}N_{53}O_{46}S_4$) $m/z = 1244$ 。

【0432】

選択的な送達分子 SDM-16 の合成

PBS-EDTA バッファー (2 mL、137 mM NaCl、7 mM Na_2HPO_4 、3 mM KCl、1.4 mM K_3PO_4 、4 mM EDTA、pH 7.4) 中の中間体 20 (1.4 mg、0.3 μmol) 及び mPEG (40K)-SH (14 mg、0.35 μmol) の混合物を 20 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、選択的な送達分子 SDM-16 (6.5 mg、49%) を提供した。

【0433】

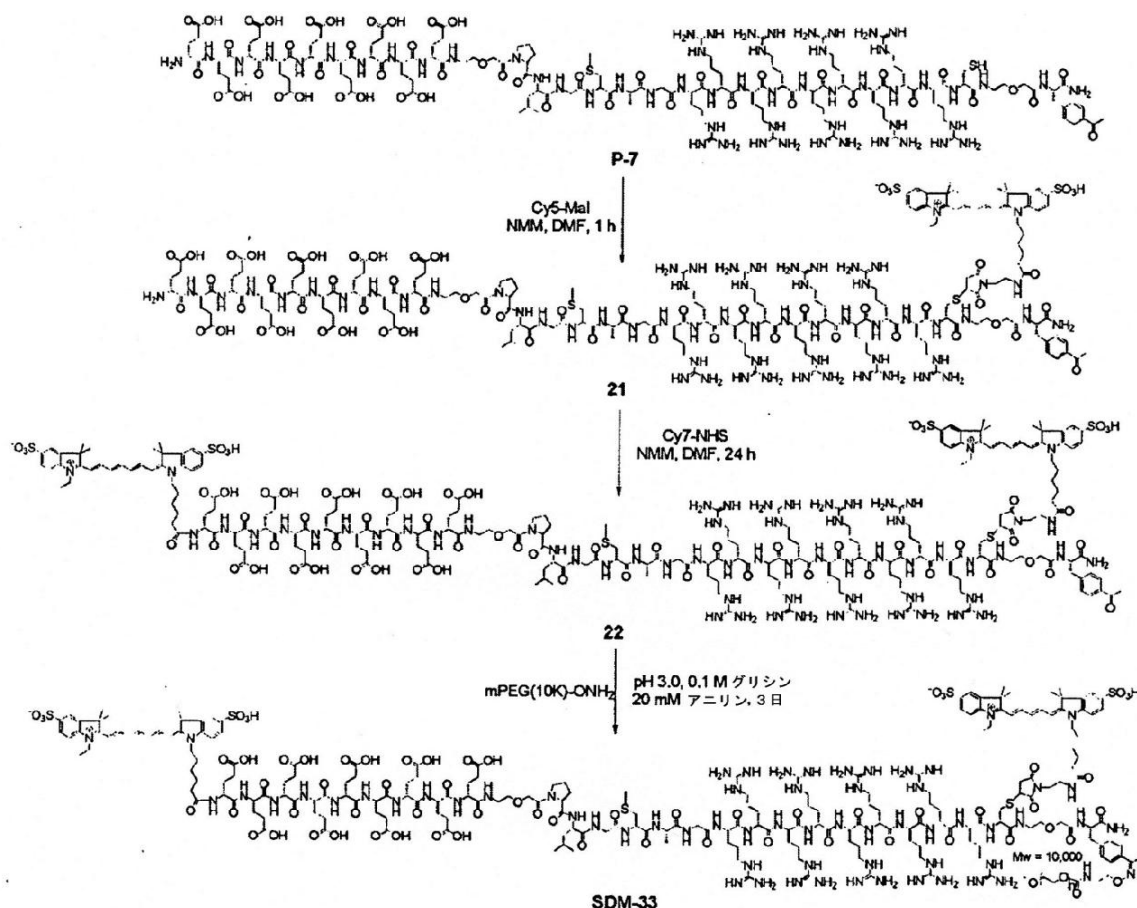
選択的な送達分子SDM-17、SDM-18を、ペプチドP-5からのSDM-16と同様に調製した。

【0434】

実施例6：ペプチドP-7からのSDM-33の合成

【0435】

【化67】



【0436】

中間体21の合成

暗所の中にある、室温のDMF（1 mL）中のペプチドP-7（20 mg、4.1 μmol）の溶液に、Cy5マレイミド（6 mg、6.6 μmol）及びN-メチルモルホリン（10 μL、91 μmol）を、攪拌しながら加えた。反応後にLC-MSへと続き、1時間で完了した。混合物をRP-HPLCによって精製し、中間体21（9 mg、40%）を得た。計算： $[M+3H]^+ (C_{182}H_{289}N_{60}O_{58}S_4) m/z = 1458$ ；発見されたESI： $[M+3H]^+ (C_{182}H_{289}N_{60}O_{58}S_4) m/z = 1458$ 。

【0437】

中間体22の合成

室温のDMF（1 mL）中の中間体21（9 mg、1.6 μmol）の溶液に、Cy7カルボン酸、スクシンイミジルエステル（3 mg、3.1 μmol）及びN-メチルモルホリン（10 μL、91 μmol）を加えた。結果として生じる上記の混合物を24時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、中間体22（4.9 mg、50%）を提供した。計算： $[M+3H]^+ (C_{217}H_{329}N_{62}O_{65}S_6) m/z = 1679$ ；発見されたESI： $[M+3H]^+ (C_{217}H_{329}N_{62}O_{65}S_6) m/z = 1679$ 。

【0438】

選択的な送達分子 S D M-33 の合成

グリシンバッファー（1 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0）及びアセトニトリル（0.2 mL）中の中間体 22（0.9 mg、0.15 μmol ）及び m P E G（10 K）-O N H 2（3 mg、0.3 μmol ）の混合物を 3 日、暗所の中、室温で攪拌した。反応が完了した後、アセトフェノン（10 μL 、86 μmol ）を加えた。混合物を 2 時間、暗所の中、室温で攪拌した。R P-H P L C による精製は、選択的な送達分子 S D M-33（0.8 mg、38%）を提供した。

【0439】

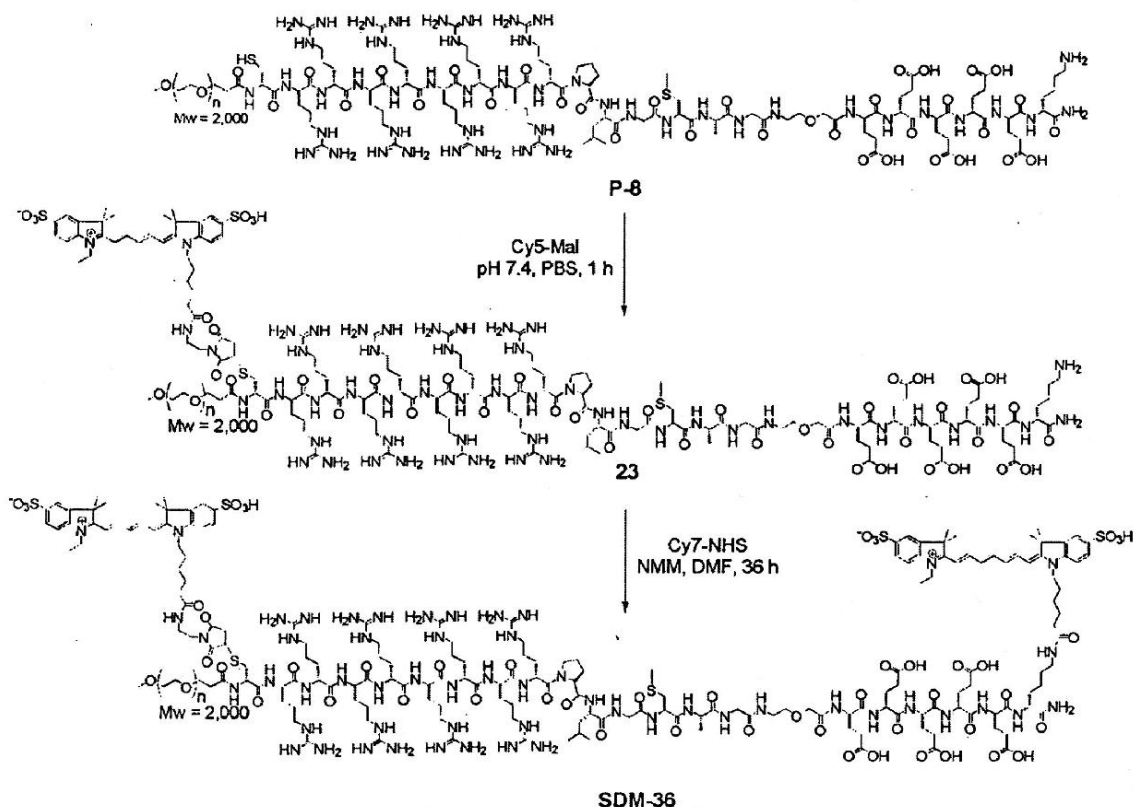
選択的な送達分子 S D M-34 を、中間体 22 からの S D M-33 と同様に調製した。

【0440】

実施例 7：ペプチド P-8 からの S D M-36 の合成

【0441】

【化 68】



【0442】

中間体 23 の合成

暗所の中にある、室温の DMF（1 mL）中のペプチド P-8（10 mg、1.7 μmol ）の溶液に、Cy5 マレイミド（4 mg、4.4 μmol ）及び N-メチルモルホリン（10 μL 、91 μmol ）を、攪拌しながら加えた。反応混合物を 1 時間、室温で攪拌した。R P-H P L C による精製は、中間体 23（5.4 mg、48%）を提供した。

【0443】

選択的な送達分子 S D M-36 の合成

室温の DMF（1 mL）中の中間体 23（5.4 mg、0.82 μmol ）の溶液に、Cy7 カルボン酸、スクシンイミジルエステル（3 mg、3.1 μmol ）及び N-メチルモルホリン（10 μL 、91 μmol ）を加えた。結果として生じる上記の混合物を 36 時間、暗所の中、室温で攪拌した。R P-H P L C による精製は、S D M-36（0.7 mg、13%）を提供した。

【0444】

選択的な送達分子 S D M-37 を、ペプチド P-8 からの S D M-36 と同様に調製し

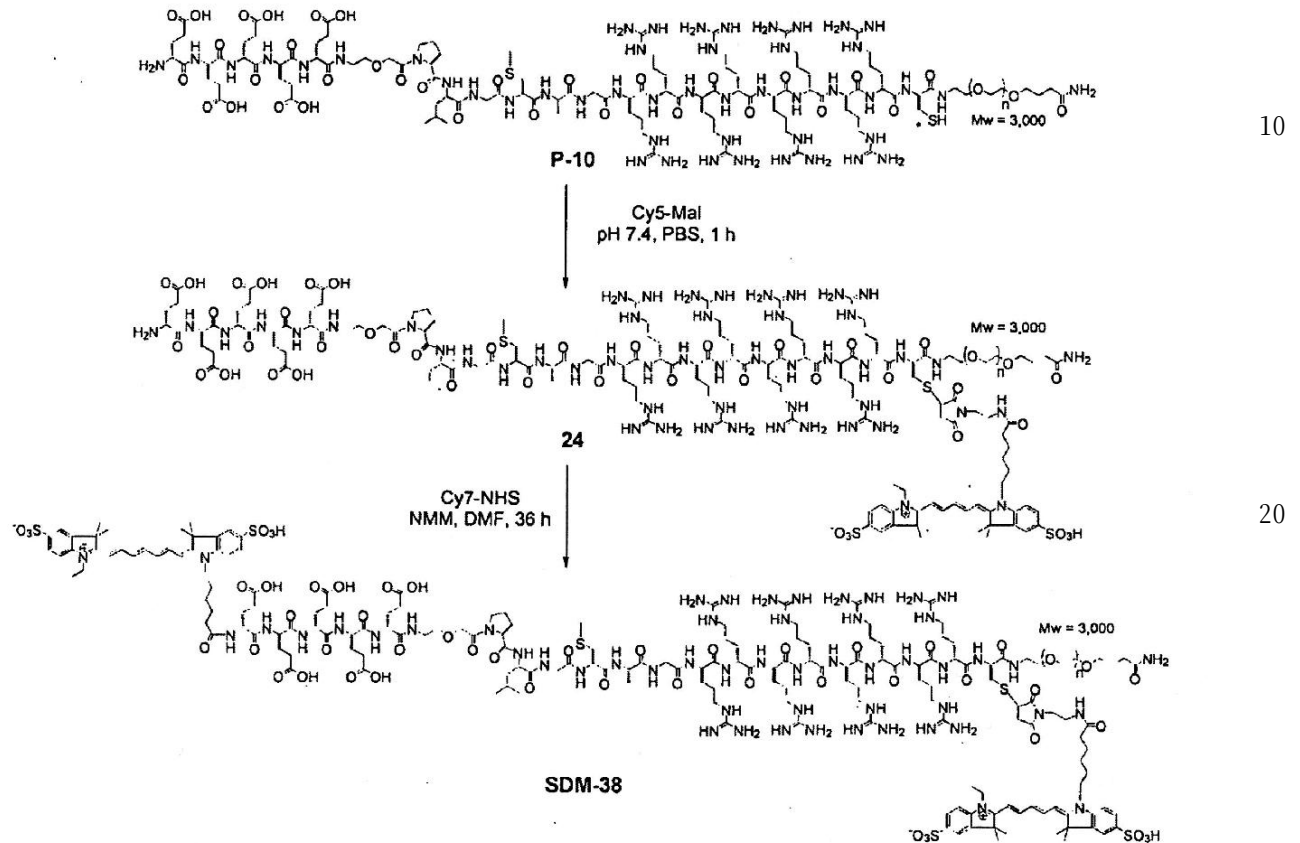
た。

【0445】

実施例8：ペプチドP-10からのSDM-38の合成

【0446】

【化69】



【0447】

中間体24の合成

暗所の中にある、室温のPBSバッファー（pH 7.4、1 mL）中のペプチドP-10（10 mg、1.4 μmol ）の溶液に、Cy5マレイミド（4 mg、4.4 μmol ）を、攪拌しながら加えた。反応混合物を1時間、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、中間体24（7.9 mg、79%）を提供した。

【0448】

選択的な送達分子SDM-38の合成

室温のDMF（1 mL）中の中間体24（7.9 mg、1.1 μmol ）の溶液に、Cy7カルボン酸、スクシンイミジルエステル（2 mg、2.0 μmol ）及びN-メチルモルホリン（10 μL 、91 μmol ）を加えた。結果として生じる上記の混合物を36時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、選択的な送達分子SDM-38（1.7 mg、19%）を提供した。

【0449】

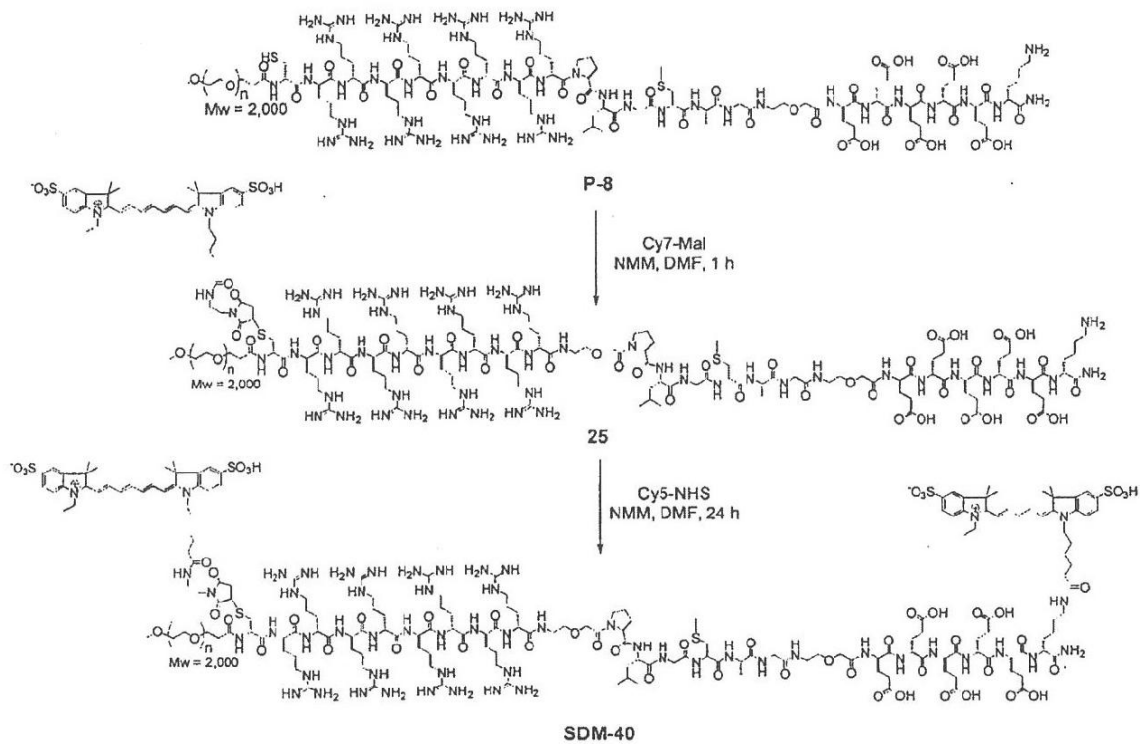
選択的な送達分子SDM-39を、ペプチドP-10からのSDM-38と同様に調製した。

【0450】

実施例9：ペプチドP-8からのSDM-40の合成

【0451】

【化 70】



10

20

【0452】

中間体 25 の合成

暗所の中にある、室温の DMF (1 mL) 中のペプチド P-8 (10 mg、1.7 μmol) の溶液に、Cy7 マレイミド (4 mg、4.2 μmol) 及び N-メチルモルホリン (10 μL 、91 μmol) を、攪拌しながら加えた。反応混合物を 1 時間、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 23 (3.1 mg、28%) を提供した。

30

【0453】

選択的な送達分子 SDM-40 の合成

室温の DMF (1 mL) 中の中間体 23 (3.1 mg、0.47 μmol) の溶液に、Cy5 カルボン酸、スクシンイミジルエステル (2 mg、2.1 μmol) 及び N-メチルモルホリン (5 μL 、46 μmol) を加えた。結果として生じる上記の混合物を 24 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、SDM-40 (1.4 mg、41%) を提供した。

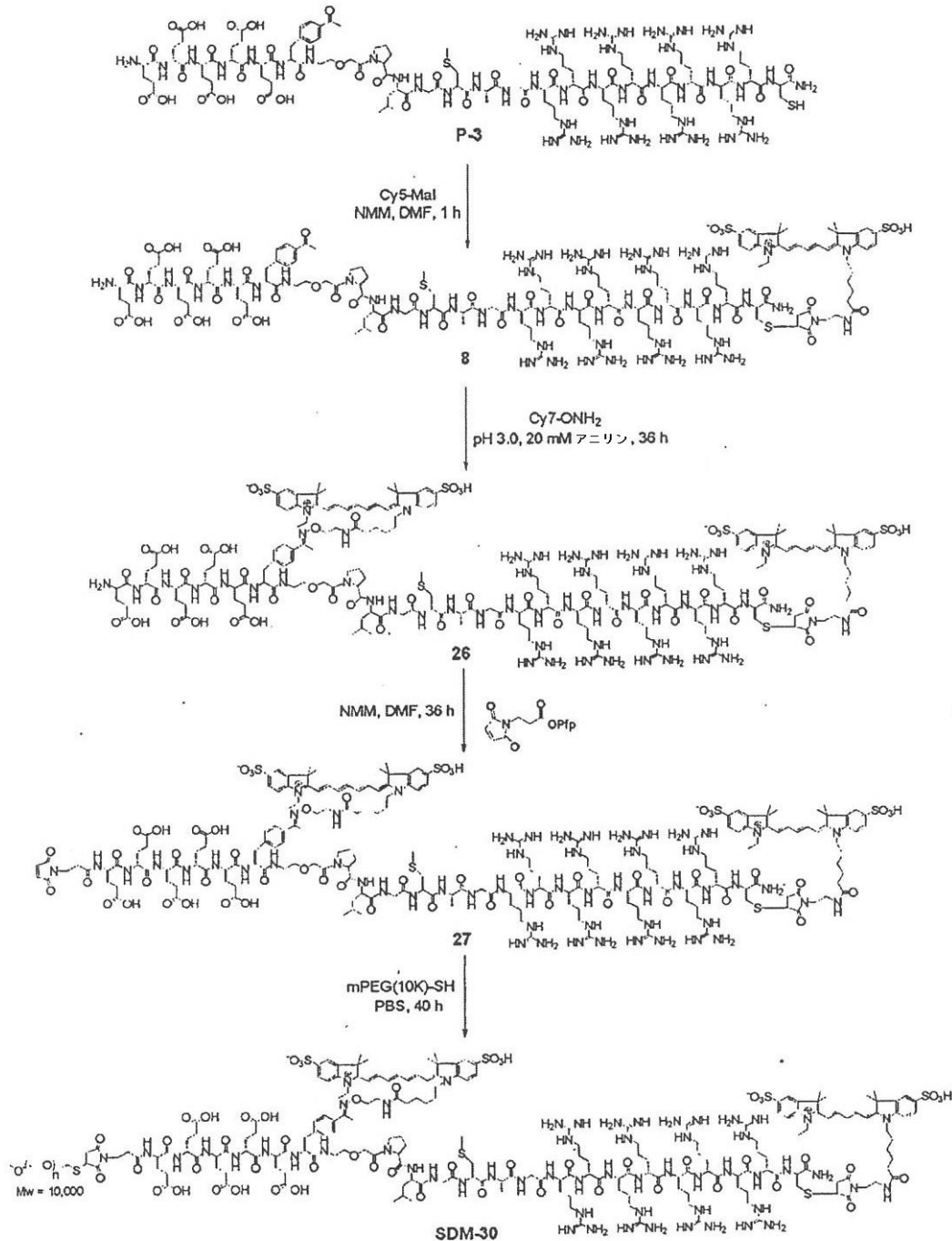
【0454】

実施例 10：ペプチド P-3 からの SDM-30 の合成

【0455】

40

【化 7 1】



10

20

30

【0456】

中間体 26 の合成

グリシンバッファー（4 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0）及びアセトニトリル（0.1 mL）中の中間体 8（3 mg、0.64 μmol）及び Cy7-ONH₂（3 mg、2.9 μmol）の混合物を 36 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 26（1.1 mg、31%）を提供した。計算：[M+3H]³⁺ (C₁₈₉H₂₈₈N₅₅O₅₀S₆) m/z = 1441；発見された ESI：[M+3H]³⁺ (C₁₈₉H₂₈₈N₅₅O₅₀S₆) m/z = 1441。Cy7-ONH₂ を、標準のアミド結合条件下で、Cy7-COOH 及び 2-[N-フタルイミド（アミノオキシ）]エタンアミンから調製し、その後、ヒドラジンを有するフタルイミド保護基を除去した。2-[N-フタルイミド（アミノオキシ）]エタンアミンを、Mitsunobu 反応物を通じて、市販の N-Boc-エタノールアミン及び N-ヒドロキシフタルイミドから調製し、その後、TFA を有する Boc 基を開裂した。

40

50

【0457】

中間体27の合成

室温のDMF（1 mL）中の中間体26（1.1 mg、0.2 μ mol）の溶液に、3-マレイミドプロピオン酸-Pfpエステル（0.5 mg、1.5 μ mol）及びN-メチルモルホリン（5 μ L、45 μ mol）を加えた。結果として生じる上記の混合物を36時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、中間体27（0.8 mg、75%）を提供した。計算： $[M+3H]^{3+}$ （ $C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$ ） $m/z=1491$ ；発見されたESI： $[M+3H]^{3+}$ （ $C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$ ） $m/z=1491$ 。

【0458】

選択的な送達分子SDM-30の合成

PBS-EDTAバッファー（0.5 mL、137 mM NaCl、7 mM Na_2HPO_4 、3 mM KCl、1.4 mM K_3PO_4 、4 mM EDTA、pH 7.4）中の中間体27（0.7 mg、0.15 μ mol）及びmPEG（10K）-SH（3 mg、0.3 μ mol）の混合物を40時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、選択的な送達分子SDM-30（1.2 mg、23%）を提供した。

【0459】

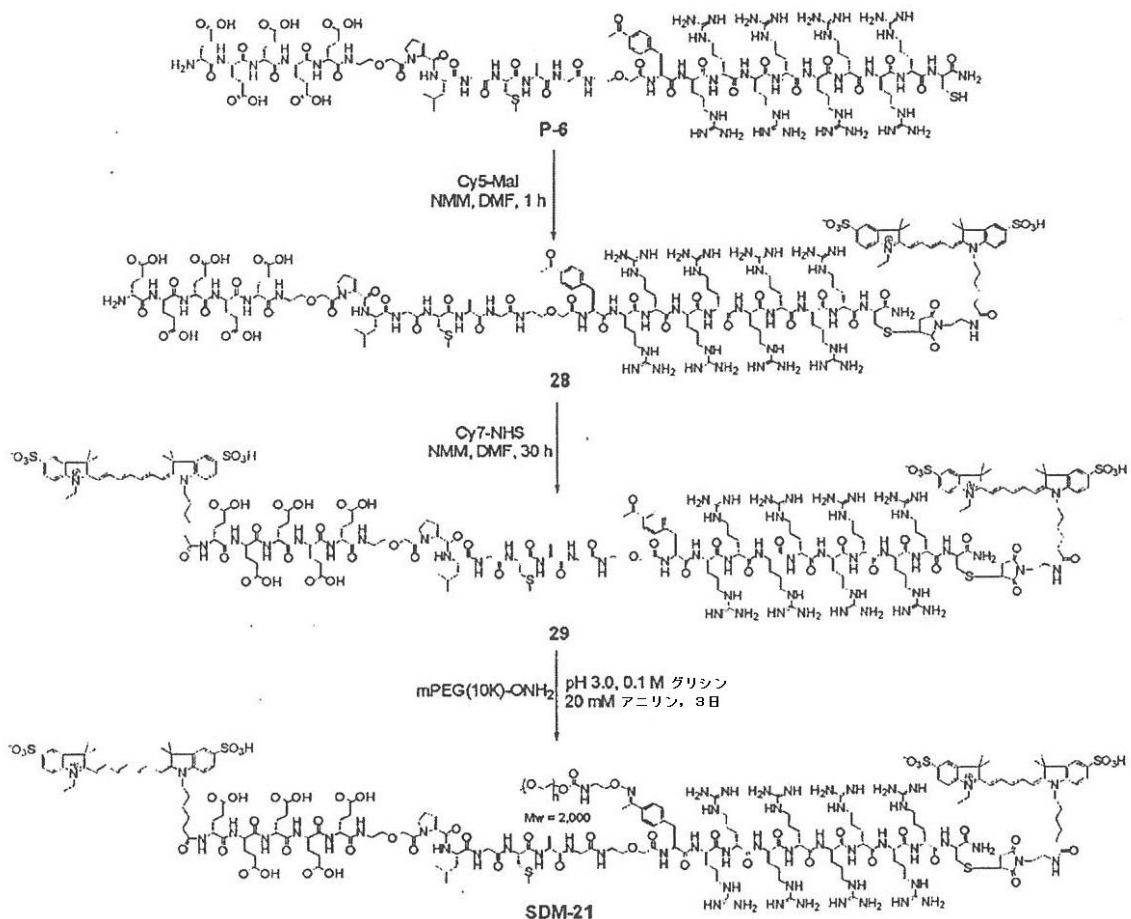
選択的な送達分子SDM-32及びSDM-35を、ペプチドP-3及びP-4からのSDM-30と同様に調製した。

【0460】

実施例11：ペプチドP-6からのSDM-21の合成

【0461】

【化72】



【0462】

中間体28の合成

暗所の中にある、室温のDMF（2 mL）中のペプチドP-6（30 mg、7.6 μ mol）

10

20

30

40

50

o 1) の溶液に、Cy 5 マレイミド (9 mg、9.4 μ mol) 及び N-メチルモルホリン (15 μ L、137 μ mol) を、攪拌しながら加えた。反応後に LC-MS へと続き、1 時間で完了した。RP-HPLC による精製は、中間体 28 (24.9 mg、68%) を提供した。計算: $[M+3H]^+ (C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4) m/z = 1233$; 発見された ESI: $[M+3H]^+ (C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4) m/z = 1233$ 。

【0463】

中間体 29 の合成

室温の DMF (1.5 mL) 中の中間体 28 (17.7 mg、3.7 μ mol) の溶液に、Cy 7 カルボン酸、スクシンイミジルエステル (5 mg、5.5 μ mol) 及び N-メチルモルホリン (20 μ L、0.18 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を 30 時間、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、中間体 29 (7.1 mg、35%) を提供した。計算: $[M+3H]^+ (C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6) m/z = 1455$; 発見された ESI: $[M+3H]^+ (C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6) m/z = 1455$ 。

【0464】

選択的な送達分子 SDM-21 の合成

グリシンバッファー (1 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0) 及びアセトニトリル (0.1 mL) 中の中間体 29 (1.8 mg、0.33 μ mol) 及び mPEG (10 K)-ONH₂ (4 mg、0.4 μ mol) の混合物を 3 日、暗所の中、室温で攪拌した。RP-HPLC による精製は、選択的な送達分子 SDM-21 (1.0 mg、20%) を提供した。

【0465】

選択的な送達分子 SDM-19 及び SDM-20 を、中間体 29 からの SDM-21 と同様に調製した。

【0466】

実施例 12: 酵素依存性の蛍光増強及び変色

選択的な送達分子 9 を、1 μ M で室温の TCNB バッファー (塩化カルシウムを備える 50 mM Tris、10 mM pH 7.5、150 mM 塩化ナトリウム、及び 0.05% BRIJ 35) 中に溶解した。蛍光スペクトルを F-2500 蛍光分光計に記録した。Cy 5 蛍光ドナーを、625 nm の光を使用して励起し、放射を 660 から 800 nm までスキャンした。Cy 5 ドナー放射は ~670 nm でピークに達し、Cy 7 FRET アクセプター放射のピークは、図 2 に示されるように ~780 nm であった。ペプチド開裂を、1 nM の終濃度でマトリックスメタロプロテアーゼ 2 (MMP-2) を加えることにより開始した。開裂反応は 2 時間以内に完了し、蛍光スペクトルは、FRET 分裂と、Cy 5 ドナー放射においては最大 8 倍の増加、及び Cy 7 放射においては 2 倍の減少を示した。Cy 7 の実際の内在蛍光の減少は、より大きなものであるが、Cy 5 長波長シールドに遮蔽される。この結果は、SDM-9 が、無傷のペプチドの中に Cy 5 から Cy 7 までの効率的なエネルギー移動を有していることを実証する。

【0467】

実施例 13: 酵素依存性の蛍光増強及び変色

選択的な送達分子 10 を、1 μ M で室温の TCNB バッファー (pH 7.5) 中に溶解した。蛍光スペクトルを F-2500 蛍光分光計に記録した。Cy 5 蛍光ドナーの励起を、625 nm で励起し、放射を 669 nm で測定した。ペプチド開裂を、1 nM の終濃度で MMP-9 を加えることにより開始した。開裂反応は 2 時間以内に完了し、蛍光を、プロテアーゼ開裂後、>100 倍に増強した (図 3)。大きな蛍光反応は、色素消光物質が、開裂されていない SDM-10 中で Cy 5 蛍光団を効率的にクエンチすることを実証する。

【0468】

実施例 14: 腫瘍ホモジェネートからの蛍光発生反応

HT1080細胞 (Cat. # CCL-121; American Type Culture Collection, VA, USA) を、マウス移植のため採取する前に80-100%のコンフルエンスに達するまで、37℃の空气中で5%のCO₂の加湿雰囲気での指数増殖条件下で、増殖させた。各ヌードマウスの手を抑え、25Gの針を使用し、 2×10^6 HT-1080細胞を乳房の脂肪体に注入した。HT-1080腫瘍を、大きさが100-200 mm³に達した時 (典型的に腫瘍細胞移植の1-2週後)、採取した。

【0469】

HT-1080腫瘍を、超音波破壊を使用してホモジナイズした。1 nM MMP-9又は10 µL 腫瘍組織ホモジェネート (TH2及びTH3) を、37℃で24時間、100 µLのLバッファー中の1 µMのmSDM-10と混合した。選択的な送達分子6を、無傷のSDM-10と同様の大きさの蛍光の対照として使用した。サンプルを、ポリアクリルアミドゲルに充填し、電気泳動法を使用して分離した。データは図4に示され、SDM-10が開裂前に本質的に非蛍光であることを実証する。HT-1080腫瘍ホモジェネートによるインキュベーションの後、SDM-10は開裂され、高く蛍光性になる。GM6001は、MMPの一般的な広域スペクトルインヒビターである。GM6001が開裂を阻害するという事実は、ホモジェネート開裂が腫瘍関連のMMPによるものであることを実証する。

【0470】

実施例15：腫瘍コントラストのためのインビボの画像化アッセイ

HT-1080異種移植片モデルを、実施例14に記載の通りに生成し、周囲の組織と比較してインビボの腫瘍蛍光コントラストを提供する分子の能力を評価するために使用した。腫瘍が100-200 mm³の大きさに達した時 (典型的に腫瘍細胞移植の1-2週後)、蛍光性の接合体を、HT-1080腫瘍を持つマウスにおいて試験した。意識のある、HT-1080腫瘍を持つマウスを、rotating tail injector (Cat. # RTI; Braintree Scientific, MA, USA) を使用して抑え、100 µLの生理食塩水中で1匹のマウス当たり0.1と5ナノモルの間の試験化合物を静脈内に (尾静脈) 投与した。画像化の準備において、マウスに、移動を最小限にするために腹腔内に与えられたケタミン/キシラジンの混合物 (Cat. # K-113; Sigma, Aldrich, MO, USA) により軽く麻酔をかけた (1 µL/グラム体重)。

【0471】

連続する全身の画像化 (腫瘍が含まれる) を、全体の動物の蛍光性可視化画像システム又はオリンパス・ステレオ蛍光顕微鏡を使用して行った。マウスを仰向けにし (positioned on their backs)、画像化を、マウスの腹部の側部を画像化するため、頂部から行った。励起及び放射波長を、使用される蛍光染料に基づいて選択した。コントラストを、以下の方程式を使用して計算した：

コントラスト = (腫瘍の蛍光強度 - 反対側の胸部組織の蛍光強度) / 反対側の胸部組織の強度。

【0472】

全体の動物における0.4を超えるコントラストは、全体の動物の画像を見ることで容易に検知され、優れたコントラストである。コントラスト > 0.7は高コントラストである。

【0473】

マウスを、注入の1-24時間後に数回画像化した。

【0474】

3匹の異なるマウスにおける選択的な送達分子6に対する投薬の2時間後の代表的な画像化データを、図1に示す。この特定の画像において、平均コントラストは1.1である。他の化合物を、同様の方法で試験し、コントラスト結果を表1に与える。

【0475】

【表 2】

表 1：HT-1080異種移植片モデルからのペプチド接合体のインビボのコントラストデータの要約

選択的な送達分子	最大コントラスト (≥ 0.4 = 良い ; ≥ 0.9 = 高い)	最大コントラストに対する時間 (h r) (非常に速い < 4; 4 < 早い < 12; > 12 遅い)
1	良い	早い
2	高い	早い
3	高い	遅い
4		
5		
6	高い	非常に速い
7	高い	遅い
8	良い	非常に速い
9	高い	早い

10

【0476】

実施例 16：インビボの分布、及び改善した組織内蓄積を伴う化合物

20

様々な臓器における合計の色素蓄積を測定するために、HT-1080異種移植片マウスを屠殺し、血液、肝臓、腎臓、及び腫瘍からの組織サンプルを、尾静脈を介して化合物を静脈内投与して6時間後に集めた。3-4のマウスを各データポイントについて使用した。血液サンプルを、4℃で一晩保存し、その後、15,000rpmで遠心分離機にかけて、血清を分離した。臓器を、10μL/mgの組織にてProKバッファー(0.25mg/mL ProK、0.1mg/mL DNase、150mM NaCl、10mM Tris pH8.0、0.2% SDS)中で混合し、はさみを使用して小片に切り崩した。その後、組織/消化溶液を、67%の負荷サイクルで1分間、超音波で処理し、37℃で一晩消化した。消化後、サンプルを15,000rpmで遠心分離機にかけ、組織ホモジネートを吸引し(aspirated off)、4℃で保存した。

30

【0477】

蛍光化合物の組織濃度を、化合物を注入されなかった対照動物からの血清及び組織ホモジネート(様々な希釈度での)に投与された化合物の既知の濃度において急上昇する(spiking)ことにより生成された、蛍光標準曲線から測定した。各化合物の線形の領域を、各組織について測定した。蛍光測定を、蛍光板リーダー又は蛍光分光計のいずれかでを行った。選択的な送達分子1、2、及び6から生じる組織生体内分布を、図5に示す。驚くべき結果は、選択的な送達分子6が、選択的な送達分子1及び2と比較して、5倍高い腫瘍への組織分布を有するということであった。この予期しない結果は、陽性に及び陰性に負荷した奇数のペプチドバックボーンから構成される非対称の核による。選択的な送達分子1及び2は、ネット中性コア(net neutral core)を与える等しい数を有し、一方で選択的な送達分子6は、より陽性に負荷されたアルギニンのため、ネット3+負荷を有する。このことは、異なる数の酸性及び塩基性のアミノ酸を有する化合物が、対称的な分子よりも、改善された且つ有用なインビボ及び生体内分布の特性を有していることを実証する。

40

【0478】

実施例 17：FRET SDMを有するリンパ節への癌転移のインビボの検出。

腫瘍を持つマウスにおける蛍光SDMの静脈内及び腫瘍周囲の投与後の、転移性の頸リンパ節の蛍光標識法

以下のモデル及びアッセイを使用し、先天性の耳腫瘍を有する免疫適格性の(immunocompetent)BALB/cマウス(Charles River, Wilm

50

ington, MA 01887) の癌リンパ節転移を検知する、蛍光SDMの能力を測定した。

【0479】

マウスモデル。マウスを、個別に換気したIVC使い捨てケージ(Innovive, Inc., San Diego, CA 92121)における4のグループで収容し、標準実験飼料(Cat. # 2018, Harlan Laboratories, Inc. Indianapolis, IN 46250)及び飲料水へ自由にアクセスさせた。動物を、腫瘍細胞移植前に少なくとも5日間、制御された環境条件(12-h/12-hの明るい/暗いサイクル)の下で維持した。全ての実験手順を、承認されたIACUCプロトコル# EB11-002-009Aの下で行なった。アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(ATCC, Manassas, VA 20108)及びサンディエゴ大学、カリフォルニア(UCSD, La Jolla, CA 92093)の、ネズミ4T1腫瘍(ATCC(登録商標) Number: CRL-2539(商標))及び乳癌(Polyoma Middle T 8119 subclone "PyMT 8119")細胞をそれぞれ、標準電池培養技術を使用して別々に成長させた。腫瘍細胞(4×10^5 腫瘍細胞/50 μ L/マウス)をDPBS/マトリゲル(商標)(1:1 vol)中で懸濁し、原発腫瘍誘発用の耳介軟骨上のマウスの耳の耳介に皮下注射した。転移性乳癌のサロゲートマウスモデルとして使用される、耳腫瘍を有するマウスにおける転移性の頸リンパ節のインビボの画像化は、腫瘍細胞移植の17~20日後に行われた。

【0480】

試験SDM化合物投与。SDMの静脈内投与(尾静脈注入)のために、マウスをrotating tail injector (Cat. # RTI, Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA 02185)中で抑止し、試験物(5-120 μ M; 100 μ L/マウス)を、28G1/2インスリン用注射筒(Cat. # 14-826-79, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417)を使用してマウスに注入した。SDMの腫瘍周囲の注入を行なうために、各関連するマウスを、腹腔内投与されるケタミン/キシラジン(Ketaject(登録商標) & Xylaject(登録商標), Phoenix Pharmaceuticals, St. Joseph, MO 64506)混合物、及び30G Precision Glide(商標)針(Cat. # 305106, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417)を使用して原発腫瘍及び反対側の耳介の周りに皮下注入された被験物質(5-120 μ M; 30-60 μ L/耳)を使用して、鎮静した。投与後、各マウスを、それぞれ割り当てられたケージに戻し、画像化前に制御された環境条件下で維持した。下記のような化合物投与の1-24時間後の頸リンパ節の蛍光画像。

【0481】

蛍光画像。頸リンパ節を画像化するために、各マウスに、腹腔内投与されたケタミン/キシラジンの混合物により深く麻酔をかけた。深く麻酔をかけたマウスを、単一強度及び2つの蛍光団蛍光比率検出の両方に対する適切な蛍光フィルターを装備した、電子計算機化された蛍光性の立体顕微鏡(SZX10, Olympus Optical, CO, LTD, Japan)を使用して、頸リンパ節の鈍的剥離及び画像化のため、1つの黒いコルク(4×4インチ、Quartet(登録商標), ACCO Brands, Lincolnshire, IL 60069, USA)上に移した。例えば、Cy5とCy7に対するフィルターを、Cy5とCy7のFRET対によるFRETベースのSDMのために使用した。インビボの蛍光画像(比率画像化法に関しては以下を参照)の後、頸リンパ節を外科的に除去し、10%緩衝ホルマリンに固定し、組織学的検査(ヘマトキシリン&エオシン染色)のために処理して、蛍光/癌相関を評価し、SDMの診断能を測定した。

【0482】

放射比率画像化法。蛍光画像を、Olympus SZX10 Research Stereo Microscope (Olympus America, Center Valley, PA) を使用して得た。Cy5とCy7のFRETベースのSDMのために、620nmで中心にある励起フィルター (Chroma ET620/60x, Chroma Technology Corp. Bellows Falls, VT)、及び700nm並びに810nmで中心にある放射フィルター (Chroma filters ET700/75m and ET810/90m) を使用して、異なる放射波長で2つの画像をもたらした。画像を、Windows (登録商標) ベースのコンピューターに接続された、Orca-R2カメラ (Hamamatsu, Bridgewater, NJ) により得た。2つの方法を使用し、リンパ節に関する放射比率を測定した。1つの方法に関して、強度を、対象のリンパ節の一部又は全てを含むように引き抜いた関心領域 (ROI) にわたって平均化した。その後、放射比率を各関心領域の強度データから計算した。

10

【0483】

$Roi\ EmissionRatio = (roiInt1 / Exp1) / (Int2 / Exp2)$ (方程式1)

【0484】

$roiInt1 = ET700 / 75m$ フィルターにより、放射波長1でROIに対して平均化した強度。

20

【0485】

$Exp1 = Int1$ のため使用された暴露時間

【0486】

$roiInt2 = ET810 / 90m$ フィルターにより、放射波長2でROIに対して平均化した強度。

【0487】

$Exp2 = Int2$ のため使用された暴露時間

【0488】

放射比率を測定するために使用される第2の方法は、放射比率画像から得られた対象のリンパ節の一部又は全てを含むように引き抜いた関心領域 (ROI) からの放射比率の平均化に基づいた。放射比率画像は、ピクセル値が8ビットの画像に対して0と255の間に低下するような倍率を含んだ、方程式1の変形態様の使用により、もたらされた。

30

【0489】

$Px\ EmissionRatio = k * (pxInt1 / Exp1) / (pxInt2 / Exp2)$ (方程式2)

【0490】

ここで

【0491】

$k =$ 倍率

【0492】

$pxInt1 = ET700 / 75m$ フィルターによる、放射波長1でのピクセル強度。

40

【0493】

$Exp1 = Int1$ のため使用された暴露時間

【0494】

$pxInt2 = ET810 / 90m$ フィルターによる、放射波長2でのピクセル強度。

【0495】

$Exp2 = Int2$ のため使用された暴露時間

【0496】

リンパ節に関する放射比率は、一方の方法を使用して、定量的に類似した結果を与えた。

50

【0497】

リンパ節を、H & E 染色に基づいて病理学者によって、転移性又は非転移性であるものとして同定した。その後、各 SDM（選択的な送達分子）の放射比率コントラストを、非転移性の節の平均放射により転移性の節の平均放射比率を割り、方程式 3： $ERC = MetAV / ConAV - 1$ （方程式 3）に示されるように 1 を引くことにより定量化した

【0498】

ERC = 放射比率コントラスト

【0499】

$MetAV$ = 平均の転移性のリンパ節放射比率

【0500】

$ConAV$ = 平均の非転移性の反対側のリンパ節放射比率

10

【0501】

放射比率画像の一例は図 6 に示される。右手パネルは、転移性のリンパ節（左下の暗い矢印で示される非常に大きな節）と非転移性の節（他の矢印）の間の高コントラストを示す、比率画像を示す。より高い比率は、非転移性の節に関するより暗くて低い比率ピクセルと比較して、明るいピクセル（転移性）として示される。

【0502】

癌のリンパ節を検知するのに役立つため、20～50%のコントラストは、優れていると考えられ、50乃至100%の増加は高いと考えられ、一方で100%を超える増加は、非常に高いコントラストであると考えられた。

20

【0503】

【表 3】

表 2 : マウス4T1腫瘍モデルからのSDMのインビボの比率コントラストデータの要約

選択的な送達分子	IV 最大コントラスト (低い<20%, 良い 20% 乃至 50%, 高い>50%乃至100% 非常に高い > 100%)	腫瘍周辺の最大コントラスト (低い<20%, 良い 20% 乃至 50%, 高い>50%乃至100% 非常に高い > 100%)
SDM-9	nd	低い
SDM-11	nd	低い
SDM-12	nd	良い
SDM-13	良い	良い
SDM-14	良い	非常に高い
SDM-19		良い
SDM-20		低い
SDM-21	nd	良い
SDM-22		低い
SDM-23	高い	非常に高い
SDM-24	非常に高い	非常に高い
SDM-25	非常に高い	非常に高い
SDM-27	非常に高い	nd
SDM-28	良い	高い
SDM-29	nd	高い
SDM-30	nd	非常に高い
SDM-31	低い	nd
SDM-32	非常に高い	非常に高い
SDM-33	低い	高い
SDM-35	非常に高い	良い
SDM-36	高い	良い
SDM-37	低い	nd
SDM-38	良い	nd
SDM-39	良い	高い
SDM-40	nd	高い

【0504】

実施例 18 : エキソビボマウス PyMT 8119 腫瘍活性アッセイ : 非癌組織と比較したマウス癌組織における、SDM開裂及びFRET放射比率反応

PyMT 8119 腫瘍を有するマウスから腫瘍と筋肉の組織のサンプルを集め、-80℃で凍結した。組織を解凍し、超音波破壊 (VCX500, Sonics & Materials Inc, Newtown, CT) を使用して、100mg/200 μL の冷たい TCNB バッファー (pH 7.5、50mM Tris-HCl、10mM CaCl₂、150mM NaCl、及び 0.05% Brij 35) の中でホモジネ

10

20

30

40

50

ートした。ホモジネートを20分間4℃で、15,000gで遠心分離機にかけた後、上清を集めた。APMA (TCNBバッファー中、p-酢酸アミノフェニル水銀 (aminophenylmercuric acetate)、90μL、2mM)を、上清(90μL)に加えた。結果として生じる混合物を、使用前に1時間37℃でインキュベートした。500nMのSDM-23を、45μLの活性化した組織の上清(最終的な容積:50μL)の開裂に使用した。アッセイを、SoftMax Pro v4.5ソフトウェアを備えたSpectraMax M2分光計を使用して実行した。(λex、620nm、λem、670nm)(λex、620nm、λem、773nm)、及び(λex、720nm; λem、773nm)の蛍光シグナル(ここで、λexとλemはそれぞれ、励起と放射波長を表わす)を、室温で時間に応じて測定した。サンプルを3回繰り返して測定し、FRET SDM開裂は、Cy5/Cy7蛍光放射比率の増加を結果としてもたらし、ここで、Cy5信号は、(λex、620nm、λem、670nm)を使用し、Cy7は(λex、620nm、λem、773nm)の実験条件を使用した。

10

【0505】

組織からの酵素活性は、図7に示されるように、SDM-23開裂をもたらし、多くのFRET放出比率の増加(標識化された原発腫瘍)を生成した。比率増加は、SDM開裂の結果である。これらデータは、SDM-23が、マウス乳癌組織において非常に活性であり、開裂が、このアッセイにおいて活性がないことを示す通常の筋肉と比較して、癌組織においてより大きいことを示す。

20

【0506】

実施例19:ヒトエキソピボ組織アッセイ:非癌組織と比較した、ヒト癌におけるSDM開裂及びFRET放射比率反応

(Cancer Human Tissue Networkによって提供される)ヒト乳癌組織及び標準のヒト乳房組織を、超音波破壊(VCX500, Sonics & Materials Inc, Newtown, CT)を使用して、100mg/200μLの冷たいTCNBバッファー(pH7.5、50mM Tris-HCl、10mM CaCl₂、150mM NaCl、及び0.05% Brij 35)の中でホモジネートした。ホモジネートを20分間4℃で、15,000gで遠心分離機にかけた後、上清を集めた。500nMのSDMを、別段の定めがない限り、アッセイ中の45μLの組織の上清(最終的な容積:50μL)の開裂に使用した。アッセイを、SoftMax Pro v4.5ソフトウェアを備えたSpectraMax M2分光計を使用して実行した。(λex、620nm、λem、670nm)(λex、620nm、λem、773nm)、及び(λex、720nm; λem、773nm)の蛍光シグナル(ここで、λexとλemはそれぞれ、励起と放射波長を表わす)を、室温で時間に応じて測定した。サンプルを3回繰り返して測定し、FRET SDM開裂は、Cy5/Cy7蛍光放射比率の増加を結果としてもたらし、ここで、Cy5信号は、(λex、620nm、λem、670nm)を使用し、Cy7は(λex、620nm、λem、773nm)の実験条件を使用した。SDM-25を使用する実施例は、図8に示される。他のSDMを、同じ手順を使用して評価した。SDM-25及びSDM-32に関して図9に示されるように、開裂依存性の蛍光反応も、開裂の比率(1時間につきデルタ比率)として定量化され得る。比率を、0時間から300分までのデータの傾斜から計算した。

30

40

【0507】

実施例20:転移性のリンパ節モデルにおける、SDMに関する高い診断感度及び特異性
診断剤の重要なパフォーマンス測定基準は、感度と特異性である。感度は、正しく試験陽性を診断する能力に関係する。一方で特異性は、正しく試験陰性を診断する能力に関係する。

【0508】

FRET SDMの高い診断能の例として、我々は、4T1マウスの転移性のリンパモデルにおけるSDM-24からもたらされるデータを使用する。SDM-24を、IV尾静脈注入を介して投与した。3~6時間後、マウスのリンパ節を、前述のような蛍光比率

50

画像化を使用して画像化し、リンパ節が高い比率（診断された癌陽性）又は低い比率（診断された癌陰性）を有するか否かを測定した。感度と特異性を、受信者動作特性（ROC）又はROC曲線（http://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic）を使用して測定した。ROC曲線分析のため、データを、放射比率用の閾値に基づいて陽性と陰性の二項的な分類に分ける。ROC曲線は、陽性の真陽性画分（有病正診率）対陰性の偽陽性画分（無病誤診率）をプロットする。

【0509】

真陽性、偽陽性、真陰性、及び偽陰性を、蛍光放射比率データ及び閾値に基づいた予測と、H&E染色を使用する病理学者によって作られた陽性又は陰性の割付との比較により測定する。（H&E組織病理学によって測定されるような）癌の陽性及び陰性に関する放射比率値を、図10に示す。閾値を、最低値から最高値にまで徐々に調節し、（1、1）又は全て陽性から、（0、0）又は全て陰性までの十分なROC曲線を得た。ROC曲線を図11に示す。48のリンパ節からのデータを使用し、この曲線を生成する。感度と特異性が、ROC曲線内の各点について測定され得ることに注意する。感度は有病正診率である一方で、特異性は1引く無病誤診率である。ROC曲線を生成するために使用される方程式を以下に示す。

【0510】

$$TPR = TP / (TP + FN)$$

【0511】

$$FPR = FP / (FP + TN)$$

【0512】

ここで：

【0513】

TPR = 有病正診率

【0514】

FPR = 無病誤診率

【0515】

TP = 真陽性の #

【0516】

TN = 真陰性の #

【0517】

FP = 偽陽性の #

【0518】

FN = 偽陰性の #

【0519】

この例において、感度と特異性の両方は、5.65と7.15の間の全ての閾値について100%である。これは、ゴールドスタンダード組織病理学と比較した時、全てのリンパ節がFRET放射比率分析法により正しく同定されたことを意味する。一般的に、感度と特異性の値>90%は、非常に高いと考えられる。

【0520】

実施例21：乳癌患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

SDM-25を、乳癌患者の静脈内に送達する。SDM-25上の蛍光部分は、リンカーの開裂後に癌の細胞及び／又は組織によって取り込まれる。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分を、カメラ又は検出器によって検知される様な明るさで放射する。カメラ又は検出器によって得たデータを、外科医が癌の細胞又は組織を視覚化することを可能にする画像を作るために加工する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

【0521】

実施例22：前立腺癌患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

SDM-26を、前立腺癌患者の静脈内に送達する。SDM-26上の蛍光部分は、リ

10

20

30

40

50

ンカーの開裂後に癌の細胞及び／又は組織によって取り込まれる。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分を、カメラ又は検出器によって検知される様な明るさで放射する。カメラ又は検出器によって得たデータを、外科医が癌の細胞又は組織を視覚化することを可能にする画像を作るために加工する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

【0522】

実施例23：頭頸部（扁平上皮）癌を持つ患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

SDM-27を、頭頸部癌患者の静脈内に送達する。SDM-27上の蛍光部分は、リンカーの開裂後に癌の細胞及び／又は組織によって取り込まれる。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分を、カメラ又は検出器によって検知される様な明るさで放射する。カメラ又は検出器によって得たデータを、外科医が癌の細胞又は組織を視覚化することを可能にする画像を作るために加工する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

10

【0523】

実施例24：黒色腫患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

SDM-24を、黒色腫患者の静脈内に送達する。SDM-24上の蛍光部分は、リンカーの開裂後に癌の細胞及び／又は組織によって取り込まれる。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分を、カメラ又は検出器によって検知される様な明るさで放射する。カメラ又は検出器によって得たデータを、外科医が癌の細胞又は組織を視覚化することを可能にする画像を作るために加工する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

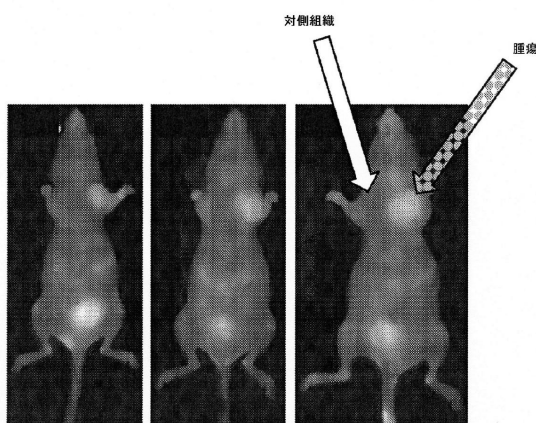
【0524】

実施例25：甲状腺癌患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

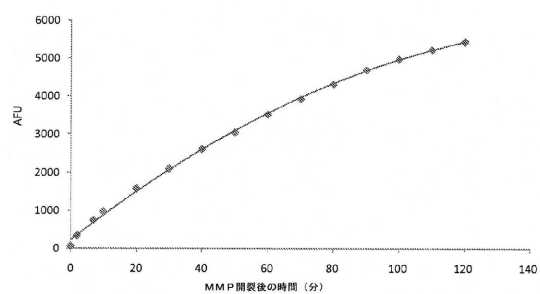
20

SDM-32を、甲状腺癌患者の静脈内に送達する。SDM-32上の蛍光部分は、リンカーの開裂後に癌の細胞及び／又は組織によって取り込まれる。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分を、カメラ又は検出器によって検知される様な明るさで放射する。カメラ又は検出器によって得たデータを、外科医が癌の細胞又は組織を視覚化することを可能にする画像を作るために加工する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

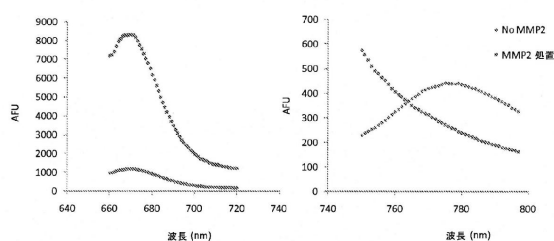
【図1】



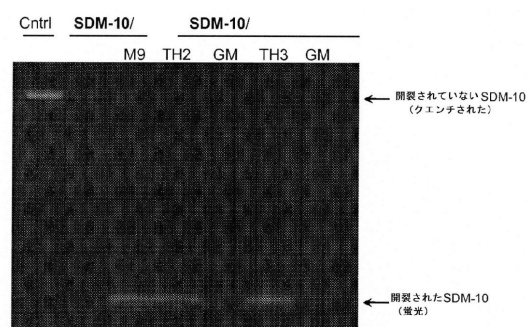
【図3】



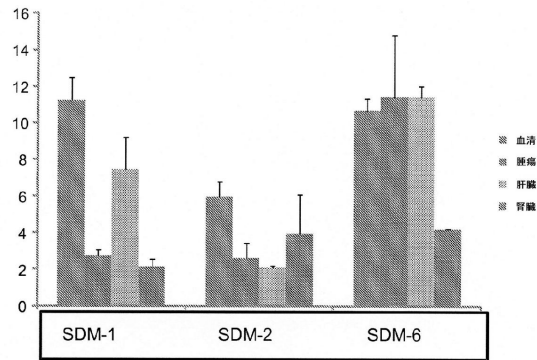
【図2】



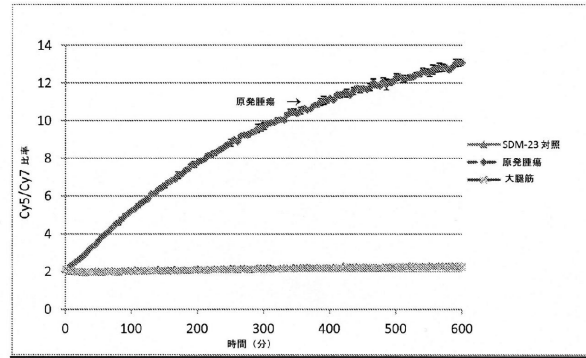
【図4】



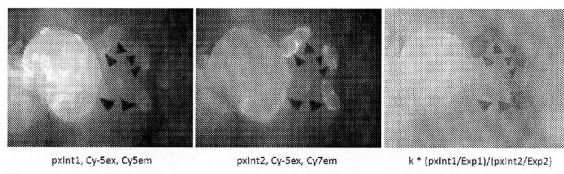
【図 5】



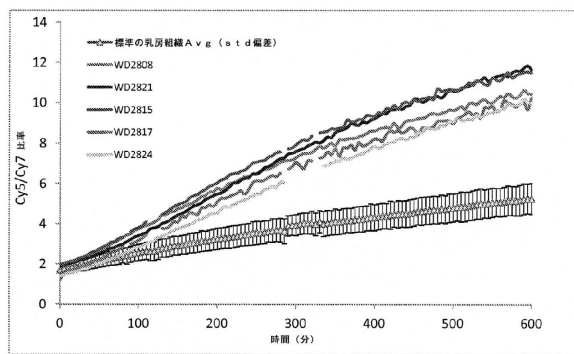
【図 7】



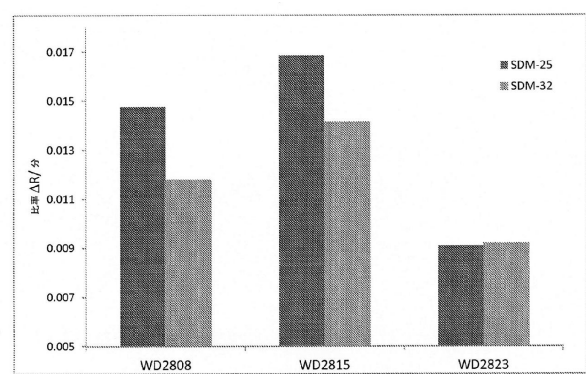
【図 6】



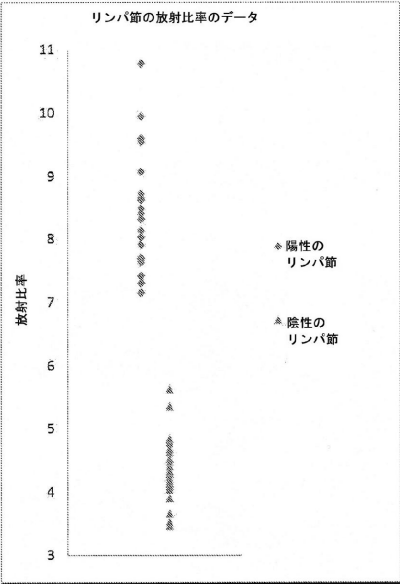
【図 8】



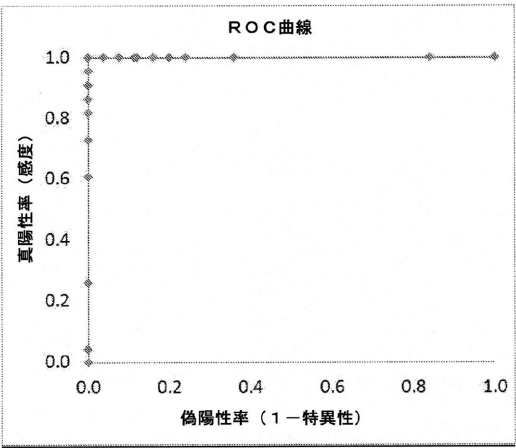
【図 9】



【図 1 0】



【図 1 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 1/13 (2006.01) C 0 7 K 1/13

(72)発明者 ゴンザレス, ジーザス
アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州 カールスバッド ウェイファインダーズ・コー
ト 6 4 6 8

審査官 松岡 徹

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0041105 (US, A1)
国際公開第2011/008996 (WO, A1)
米国特許出願公開第2005/0107583 (US, A1)
Tao Jiang et al., Tumor imaging by means of proteolytic activation of cell-penetrating
peptides, PNAS, 2004年12月21日, Vol.101, No.51, pp.17867-17872

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
C 0 7 K
C 1 2 N