

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【公表番号】特表2017-503763(P2017-503763A)

【公表日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-005

【出願番号】特願2016-536174(P2016-536174)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/245	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/197	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	31/555	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
G 0 1 T	1/161	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/245	
C 0 7 K	16/40	Z N A
C 1 2 Q	1/04	
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/197	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	31/555	
A 6 1 P	35/04	
G 0 1 T	1/161	D

【手続補正書】

【提出日】平成29年11月29日(2017.11.29)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

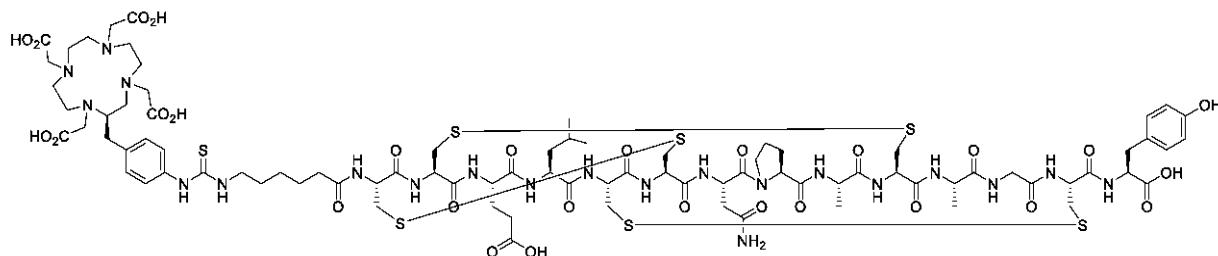
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(VI):

【化17】



の構造を含む、キレート部分を含む化合物。

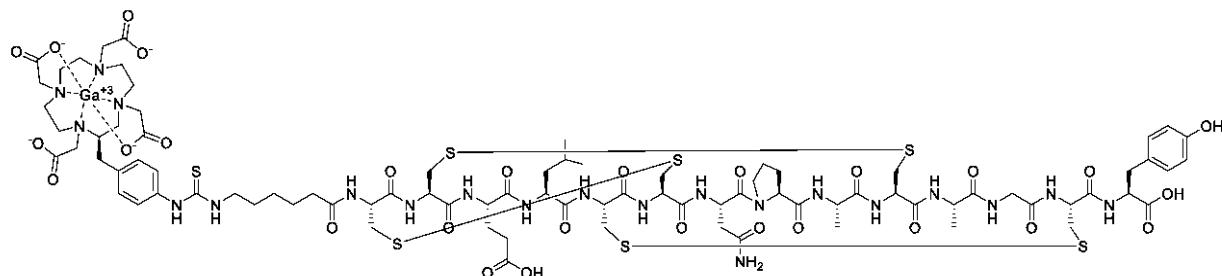
【請求項2】

前記キレート部分に結合された放射性原子をさらに含む、請求項1に記載の化合物であって、前記放射性原子は、ガリウム68、<sup>213</sup>Bi、<sup>225</sup>Ac、<sup>90</sup>Y及び<sup>177</sup>Luから選択される、化合物。

【請求項3】

式(VIa):

【化18】



の構造を含む、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

(a) 請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物と、

(b) エタノールと、

(c) 塩化ナトリウムと、

(d) 水と

を含む、組成物。

【請求項5】

前記エタノールは、前記組成物中に約5～25%で存在する、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む組成物。

【請求項7】

対象におけるGCC発現細胞を検出するための、請求項2または請求項3に記載の化合物を含む組成物であって、前記組成物は、前記対象に投与されることができ、投与後に前

記対象における放射能の分布が決定され、G C C 発現細胞が検出されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 8】

前記放射能の分布の決定は、陽電子放出断層撮影を含む、請求項7に記載の組成物。

### 【請求項 9】

G C C 発現細胞の検出が、前記細胞の G C C 標的化治療剤に対する感度を示すか、及び / または前記対象が G C C 標的化療法への潜在的候補であることを示す、請求項 7 または請求項 8 に記載の組成物。

### 【請求項 10】

前記対象が、原発性または転移性の大腸癌、胃癌、食道癌、胃食道接合部の癌、膵癌、肺癌、小腸癌、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、または神経内分泌腫瘍を有する、請求項7乃至9のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項 11】

1つ以上のGCC発現細胞を有する対象における障害を治療するための、請求項2または請求項3に記載の化合物を含む組成物であって、前記組成物は、前記対象に投与されることが可能、投与後に前記対象における放射能の分布が決定され、1つ以上のGCC発現細胞が検出され、そして、前記対象が1つ以上のGCC発現細胞を有する場合にGCC標的化治療剤が前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 12】

さらに前記患者に腎保護剤が投与されることを特徴とする、請求項1-1に記載の組成物。

### 【請求項 1 3】

前記腎保護剤は、クリニソル、リジン、リジン／アルギニン、ゲロフシン、及びアミノフォスチンから選択される、請求項12に記載の組成物。

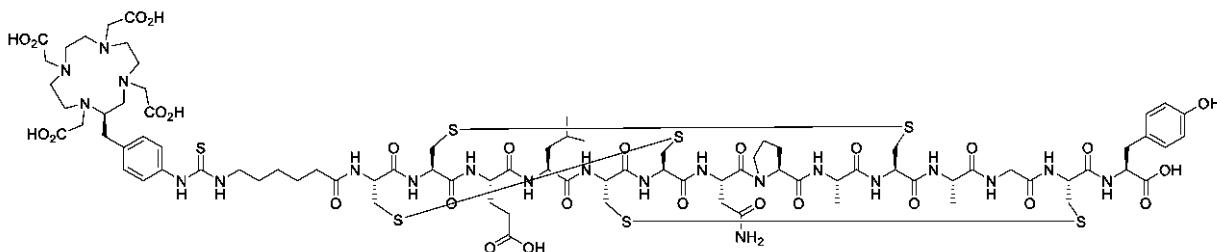
### 【請求項 1 4】

前記対象が、原発性または転移性の大腸癌、胃癌、食道癌、胃食道接合部の癌、膵癌、肺癌、小腸癌、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、または神経内分泌腫瘍を有する、請求項11乃至13のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項 15】

( a ) 式 ( V I ) :

【化 1 9】



の構造を含む化合物と、

( b ) エタノールと、

(c) 酢酸ナトリウムと、

### ( d ) 水と

を含む、pH 約 3.0 ~ 6.0 を有する組成物を含むキット。

【 請求項 16 】

前記エタノールは、前記組成物中に約10～25%で存在する、請求項15に記載のキット。

---

## 【請求項 17】

放射性物質をさらに含む、請求項15または請求項16に記載のキットであって、前記放射性物質は、ガリウム68である、キット。

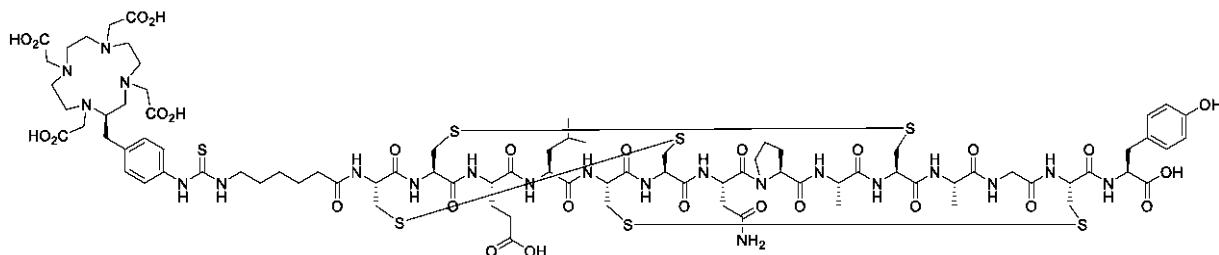
## 【請求項 18】

放射性物質を用いて前記化合物を放射性標識するための説明書、前記組成物を対象に投与するための説明書、またはそれらの両方をさらに含む、請求項 15 乃至 17 のいずれか一項に記載のキット。

## 【請求項 19】

式 (V I) :

## 【化 20】



の構造を含む化合物を放射性標識する方法であって、

(a) ガリウム 68 を提供すること、

(b) 前記ガリウム 68 を精製することにより、精製ガリウム 68 を生成すること、及び

(c) 緩衝液中で、約 3 ~ 20 分のインキュベーション時間、約 60 ~ 100 の温度及び約 3.0 ~ 4.5 の pH で、約 20 ~ 70  $\mu$ g の式 (V I) の化合物を前記精製ガリウム 68 と接触させて、放射性標識化合物を生成することを含む、方法。

## 【請求項 20】

前記放射性標識化合物が、約 20 ~ 40 MBq / nmol の比活性を有する、請求項 19 に記載の方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0091】

本明細書において開示した本発明（複数可）の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかとなろう。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

## (項目 1)

化合物であって、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含むペプチドであり、前記ペプチドはアミノ末端及び遊離カルボキシ末端を有するものと、(b) 放射性原子を結合することができるキレート部分であり、前記キレート部分は、大環状分子（例えば O 及び N または N）、DOTA、NOTA、1 つ以上のアミン、1 つ以上のエーテル、1 つ以上のカルボン酸、EDTA、DTPA、TETA、D03A、PTCA、またはデスフェリオキサンを含むものと、(c) 前記ペプチドの前記アミノ酸配列のアミノ末端を前記該キレート部分に共有結合的に取り付けるリンカー部分とを含み、前記化合物は、グアニル酸シクラーゼ C (GCC) に結合することができる、前記化合物。

## (項目 2)

前記ペプチドは、前記配列番号 2 のアミノ酸配列の GCC 結合部分を含む、項目 1 に記載の化合物。

## (項目 3)

前記ペプチドは、前記配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、項目 1 または 2 に記載の化合

物。

(項目4)

ジスルフィド結合は、Cys5～Cys10、Cys6～Cys14、及びCys9～Cys17を連結し、前記アミノ酸は天然の大腸菌エンテロトキシンのその位置に従って番号付けされる、項目3に記載の化合物。

(項目5)

前記ペプチドは、配列番号2のアミノ酸配列から構成される、項目1に記載の化合物。

(項目6)

前記ペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列から構成される、項目1に記載の化合物。

(項目7)

前記キレート部分は、大環状分子を含む、項目1乃至6のいずれかに記載の化合物。

(項目8)

前記キレート部分は、大環状分子である、項目1乃至7のいずれかに記載の化合物。

(項目9)

前記キレート部分は、DOTAまたはNOTAである、項目1乃至7のいずれかに記載の化合物。

(項目10)

前記キレート部分は、DOTAまたはNOTAである、項目1乃至6のいずれかに記載の化合物。

(項目11)

前記リンカー部分は、アミノペンチル基、アミノヘキシリル基、またはアミノヘプチル基を含む、項目1乃至10のいずれかに記載の化合物。

(項目12)

前記リンカー部分は、アミノペンチル基、アミノヘキシリル基、またはアミノヘプチル基である項目1乃至6のいずれかに記載の化合物。

(項目13)

前記リンカー部分は、アルキレン(例えば、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、またはC<sub>10</sub>などのC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキレン)を含む、項目1乃至11のいずれかに記載の化合物。

(項目14)

前記リンカー部分は、OまたはSを含む、項目1乃至11及び項目13のいずれかに記載の化合物。

(項目15)

前記リンカー部分は、尿素、チオ尿素、及びベンジルのうちの1つ以上を含む、項目1乃至11、項目13及び項目14のいずれかに記載の化合物。

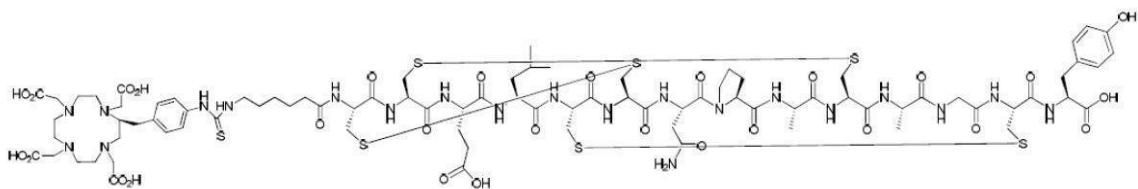
(項目16)

前記化合物は、2,2',2'',2''',2'''' ((S) 2 (4 (3 (6 ((3S,6R,9S,15R,20R,23S,26S,29R,32R,37R,40S,45aS) 40 (2 アミノ 2 オキソエチル) 15 ((S) 1 カルボキシ 2 (4 ヒドロキシフェニル)エチル)カルバモイル) 26 (2 カルボキシエチル) 23 イソブチル 3,9 ジメチル 1,4,7,10,13,22,25,28,31,38,41,47 ドデカオキソテトラコンタヒドロ 1H 37,20 (エピミノメタノ) 6,29 (メタノジチオメタノ) ピロロ[2,1s] [1,2,27,28,5,8,11,14,17,20,23,32,35,38,41]テトラチアウンデカアザシクロトリテトラコンチン 32 イル)アミノ) 6 オキソヘキシリル)チオウレイド)ベンジル) 1,4,7,10 テトラアザシクロドデカン 1,4,7,10 テトライル)四酢酸である、項目1に記載の化合物。

(項目17)

前記化合物は、式(VI)の構造を有する：

## 【化12】



項目1に記載の化合物。

(項目18)

前記キレート部分に結合された放射性原子をさらに含む、項目1乃至17のいずれかに記載の化合物。

(項目19)

前記放射性原子は、陽電子放出体である、項目18に記載の化合物。

(項目20)

前記放射性原子は、ガリウム68である項目19に記載の化合物。

(項目21)

前記放射性原子は、アルファ粒子放出体(例えば<sup>213</sup>Biまたは<sup>225</sup>Ac)である、項目18に記載の化合物。

(項目22)

前記放射性原子は、ベータ粒子放出体(例えば<sup>90</sup>Yまたは<sup>177</sup>Lu)である、項目21に記載の化合物。

(項目23)

前記放射性原子は、ガンマ放出体である、項目18に記載の化合物。

(項目24)

前記放射性原子は、<sup>111</sup>Inである、項目23に記載の化合物。

(項目25)

約20~40MBq/nmol(例えば25~33MBq/nmol)の比放射能を有する、項目18乃至24のいずれかに記載の化合物。

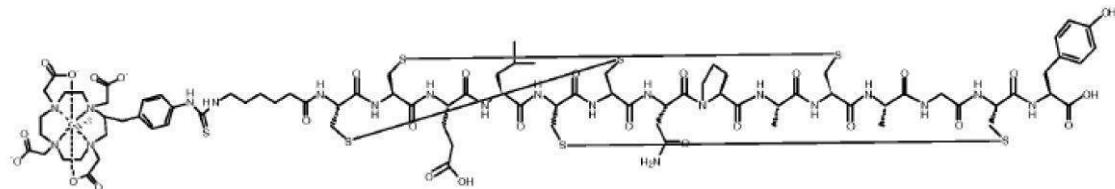
(項目26)

約29MBq/nmolの比放射能を有する、項目25に記載の化合物。

(項目27)

前記化合物は式(VIa)の構造を有する:

## 【化13】



項目18に記載の化合物。

(項目28)

項目1乃至17のいずれか一項に記載の複数の化合物を含む組成物であって、前記複数の化合物のうちの少なくとも1つの化合物は放射性原子に結合され、かつ、前記複数の化合物のうちの少なくとも1つの化合物は放射性原子に結合されていない、前記組成物。

(項目29)

前記放射性原子は、陽電子放出原子である、項目28に記載の組成物。

(項目30)

前記陽電子放出原子は、ガリウム68である、項目29に記載の組成物。

(項目31)

前記複数の化合物の少なくとも1つは、式(VIa)の構造を有し、前記複数の化合物の少なくとも1つは式(VI)の構造を有する、項目28に記載の組成物。

(項目32)

ガリウム68に結合された化合物と結合されていない化合物との比が、約1:100~1:10,000である、項目28乃至31のいずれかに記載の組成物。

(項目33)

ガリウム68に結合された分子と結合されていない分子との比が、約1:1,000~1:2,000である、項目32に記載の組成物。

(項目34)

ガリウム68に結合された分子と結合されていない分子との比が、約1:1,500である、項目33に記載の組成物。

(項目35)

(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むペプチドであり、前記ペプチドは、アミノ末端及び遊離カルボキシ末端を有するもの、(b)陽電子放出原子を結合することができるキレート部分、(c)前記ペプチドの前記アミノ酸配列のアミノ末端を前記キレート部分に共有結合的に取り付けるリンカー部分、及び(d)陽電子放出原子(例えばガリウム68)を含む、化合物であって、前記化合物は、グアニル酸シクラーゼC(GCC)に結合することができる、前記化合物。

(項目36)

前記ペプチドは、前記配列番号2のアミノ酸配列のGCC結合部分を含む、項目35に記載の化合物。

(項目37)

前記ペプチドは、前記配列番号3のアミノ酸配列を含む、項目35または36に記載の化合物。

(項目38)

ジスルフィド結合は、Cys5~Cys10、Cys6~Cys14、及びCys9~Cys17を連結し、前記アミノ酸は、天然の大腸菌エンテロトキシンのその位置に従つて番号付けされる項目37に記載の化合物。

(項目39)

前記ペプチドは、前記配列番号2のアミノ酸配列から構成される、項目35に記載の化合物。

(項目40)

前記ペプチドは前記配列番号1のアミノ酸配列から構成される、項目35に記載の化合物。

(項目41)

前記キレート部分は、大環状分子を含む、項目35乃至40のいずれかに記載の化合物。

(項目42)

前記キレート部分は、大環状分子である、項目35乃至41のいずれかに記載の化合物。

(項目43)

前記キレート部分は、DOTAまたはNOTAを含む、項目35乃至41のいずれかに記載の化合物。

(項目44)

前記キレート部分は、DOTAまたはNOTAである、項目35乃至40のいずれかに記載の化合物。

(項目45)

前記キレート部分は、大環状分子(例えばO及び/またはN)、DOTA、NOTA、1つ以上のアミン、1つ以上のエーテル、1つ以上のカルボン酸、EDTA、DTPA、

T E T A、D O 3 A、P T C A、またはデスフェリオキサミンを含む、項目35乃至41のいずれかに記載の化合物。

(項目46)

前記リンカー部分は、アミノペンチル基、アミノヘキシル基、またはアミノヘプチル基を含む、項目35乃至45のいずれかに記載の化合物。

(項目47)

前記リンカー部分は、アミノペンチル基、アミノヘキシル基、またはアミノヘプチル基を含む、項目35乃至40のいずれかに記載の化合物。

(項目48)

前記リンカー部分は、アルキレン(例えば、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、またはC<sub>10</sub>などのC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキレン)を含む、項目35乃至46のいずれかに記載の化合物。

(項目49)

前記リンカー部分は、OまたはSを含む、項目35乃至46及び項目48のいずれかに記載の化合物。

(項目50)

前記リンカー部分は、尿素またはチオ尿素を含む、項目35乃至46、項目48及び項目49のいずれかに記載の化合物。

(項目51)

前記リンカー部分は、ベンジル基を含む、項目35乃至46及び項目48乃至50のいずれかに記載の化合物。

(項目52)

前記化合物は、2,2',2'',2'''(S)2(4(3(6((3S,6R,9S,15R,20R,23S,26S,29R,32R,37R,40S,45aS)40(2アミノ2オキソエチル)15(((S)1カルボキシ2(4ヒドロキシフェニル)エチル)カルバモイル)26(2カルボキシエチル)23イソブチル3,9ジメチル1,4,7,10,13,22,25,28,31,38,41,47ドデカオキソテトラコンタヒドロ1H37,20(エピミノメタノ)6,29(メタノジチオメタノ)ピロロ[2,1s][1,2,27,28,5,8,11,14,17,20,23,32,35,38,41]テトラチアウンデカアザシクロトリテトラコンチン32イル)アミノ)6オキソヘキシル)チオウレイド)ベンジル)1,4,7,10テトラアザシクロドデカン1,4,7,10テトライル)四酢酸である、項目1に記載の化合物。

(項目53)

前記放射性原子は、ガリウム68である、項目35乃至52のいずれかに記載の化合物。

(項目54)

約20～40MBq/nmol(例えば25～33MBq/nmol)の比放射能を有する、項目35乃至53のいずれかに記載の化合物。

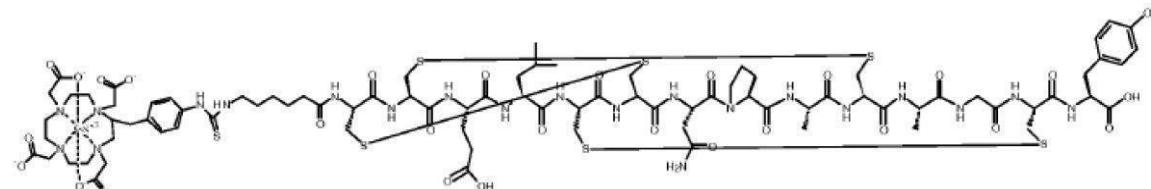
(項目55)

約29MBq/nmolの比放射能を有する、項目54に記載の化合物。

(項目56)

前記化合物は、式(VIa)の構造を有する:

【化14】



項目 3 5 に記載の化合物。

( 項目 5 7 )

( a ) 項目 1 乃至 1 7 のいずれか一項に記載の化合物と、( b ) エタノールと、( c ) 酢酸ナトリウムと、( d ) 水とを含む、組成物であって、前記組成物は、pH 約 3 ~ 6 を有する。

( 項目 5 8 )

前記化合物は、項目 6 b の該化合物である、項目 5 7 に記載の組成物。

( 項目 5 9 )

前記エタノールは、約 10 ~ 25 % で存在する、項目 5 7 または 5 8 に記載の組成物。

( 項目 6 0 )

前記エタノールは、約 20 ~ 25 % で存在する、項目 5 9 に記載の組成物。

( 項目 6 1 )

約 3 . 8 の pH を有する、項目 5 7 乃至 6 0 のいずれかに記載の組成物。

( 項目 6 2 )

スクロース、氷酢酸、ポリソルベート 80 、ブルロニック F 68 のうちの 1 つ以上をさらに含む、項目 5 7 乃至 6 1 のいずれかに記載の組成物。

( 項目 6 3 )

前記化合物は、約 0 . 0 1 ~ 0 . 0 4  $\mu$  g / m l の濃度を有する、項目 5 7 乃至 6 2 のいずれかに記載の組成物。

( 項目 6 4 )

前記化合物は、水溶液中で、約 0 . 0 1 ~ 0 . 0 4  $\mu$  g / m l の濃度を有する、項目 1 乃至 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 6 5 )

前記濃度は、約 0 . 0 2 7  $\mu$  g / m l である、項目 6 4 に記載の組成物。

( 項目 6 6 )

項目 5 7 乃至 6 5 のいずれかに記載の前記組成物を含む容器。

( 項目 6 7 )

前記組成物は、約 2 m l の量を有する、項目 6 6 に記載の容器。

( 項目 6 8 )

項目 6 6 または 6 7 に記載の前記容器と、前記化合物を放射性物質と接触させるのに適したカセットとを含む、キット。

( 項目 6 9 )

前記放射性物質を用いて前記化合物を放射性標識するための説明書と、前記化合物を対象に投与する方法の説明書とをさらに含む、

項目 6 8 に記載のキット。

( 項目 7 0 )

( a ) 項目 1 8 乃至 5 6 のいずれか一項に記載の化合物と、( b ) エタノールと、( c ) 塩化ナトリウムと、( d ) 水とを含む、組成物。

( 項目 7 1 )

前記エタノールは、約 5 ~ 25 % で存在する、項目 7 0 に記載の組成物。

( 項目 7 2 )

前記エタノールは、約 5 ~ 20 % で存在する、項目 7 0 に記載の組成物。

( 項目 7 3 )

前記エタノールは、約 5 ~ 15 % で存在する、項目 7 0 に記載の組成物。

( 項目 7 4 )

前記エタノールは、約 8 % で存在する、項目 7 0 に記載の組成物。

( 項目 7 5 )

前記塩化ナトリウムは、約 0 . 3 ~ 1 . 4 % で存在する、項目 7 0 乃至 7 4 のいずれか一項の記載の組成物。

(項目76)

前記塩化ナトリウムは、約0.4~1.0%で存在する、項目70乃至74のいずれか一項の記載の組成物。

(項目77)

前記塩化ナトリウムは、約0.7~1.0%で存在する、項目70乃至74のいずれか一項の記載の組成物。

(項目78)

前記塩化ナトリウムは、約0.8~0.9%で存在する、項目70乃至74のいずれか一項の記載の組成物。

(項目79)

約8~11mlの量を有する、項目70乃至78のいずれか一項の記載の組成物。

(項目80)

約9~10mlの量を有する、項目70乃至78のいずれか一項の記載の組成物。

(項目81)

約9.5mlの量を有する、項目80に記載の組成物。

(項目82)

約5.1~7.6mCiの放射能を含む、項目70乃至81のいずれか一項の記載の組成物。

(項目83)

約12.73mCi以上の放射能を含む、項目70乃至81のいずれか一項の記載の組成物。

(項目84)

約20~70μgの前記化合物を含む、項目70乃至83のいずれか一項の記載の組成物。

(項目85)

約55.0μgの前記化合物を含む、項目84に記載の組成物。

(項目86)

項目18乃至27または項目35乃至56のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

(項目87)

項目57乃至86のいずれかに記載の前記組成物を含む容器。

(項目88)

バイアルである、項目87に記載の容器。

(項目89)

対象におけるGCC発現細胞を定量する方法であって、(a)項目18乃至20、項目23乃至27または項目35乃至56のいずれかに記載の前記化合物、あるいは項目70乃至86のいずれかに記載の前期組成物を前記対象に静注すること、及び(b)前記対象における放射能分布を可視化することを含む、前記方法。

(項目90)

前記化合物は、ガリウム68に結合された項目17に記載の化合物である、項目89に記載の方法。

(項目91)

前記放射能は、陽電子放出断層撮影(PET)によって可視化される、項目89または90に記載の方法。

(項目92)

投与される前記化合物は、約4.0~6.0(±10%)mCiを有する、項目89乃至91のいずれかに記載の方法。

(項目93)

前記化合物は、約40~46ugの用量で投与される、項目89乃至92のいずれかに記載の方法。

(項目94)

前記化合物は、約43.4ugの用量で投与される、項目93に記載の方法。

(項目95)

前記対象は、ヒトである、項目89乃至94のいずれかに記載の方法。

(項目96)

前記対象は、GCC発現を伴う障害に罹患している、項目89乃至95のいずれかに記載の方法。

(項目97)

前記障害は、癌である、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記障害は、固形腫瘍、軟組織腫瘍、転移性病変、肉腫、腺癌、または癌腫から選択される、項目97に記載の方法。

(項目99)

前記癌は、早期または後期ステージの癌、あるいはステージ0、1、I IA、I IB、I IIA、I IIB、I IIC、及びIVのいずれかの癌である、項目97または98の方法。

(項目100)

前記障害は、大腸癌、胃癌、食道癌、胃食道接合部の癌、肺癌、肺癌、小腸癌、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、及び神経内分泌腫瘍、またはそれらの転移から選択される、項目97乃至99のいずれかに記載の方法。

(項目101)

前記大腸癌は、大腸腺癌、大腸平滑筋肉腫、大腸リンパ腫、大腸メラノーマ、または大腸神経内分泌腫瘍である、項目100に記載の方法。

(項目102)

前記胃癌は、胃腺癌、胃肉腫、または胃リンパ腫である、項目100に記載の方法。

(項目103)

前記食道癌は、食道扁平上皮癌または食道腺癌である、項目100に記載の方法。

(項目104)

前記肺癌（例えば非小または小細胞肺癌）は、扁平上皮癌または腺癌である、項目100に記載の方法。

(項目105)

前記神経内分泌腫瘍は、消化管神経内分泌腫瘍または気管支肺神経内分泌腫瘍である、項目100に記載の方法。

(項目106)

前記投与された化合物に伴う膀胱毒性を軽減する物質を投与することをさらに含む、項目89乃至105のいずれかに記載の方法。

(項目107)

膀胱毒性を軽減する前記物質は、尿排泄量を増大させる、項目106に記載の方法。

(項目108)

膀胱毒性を軽減する前記物質は、生食水または水である、項目106に記載の方法。

(項目109)

前記患者における放射能分布を表す画像に対して部分容積補正を行うことをさらに含む、項目89乃至108のいずれかに記載の方法。

(項目110)

GCC標的化治療剤に対する癌細胞の感受性を判定する方法であって、項目89乃至109のいずれかに記載の方法に従って前記対象におけるGCC発現細胞を定量することを含み、前記癌細胞への前記放射性標識の結合が、前記GCC標的化治療剤に対する感度を示す、前記方法。

(項目111)

対象がGCC標的化療法への潜在的候補であるかどうかを評価する方法であって、項目

89乃至109のいずれかに記載の方法に従って前記対象におけるGCC発現細胞を定量することを含み、前記癌細胞への前記放射性標識の結合が、前記対象がGCC標的化療法への潜在的候補であることを示す、前記方法。

(項目112)

対象におけるGCC発現細胞を検出するための、項目18乃至20、項目23乃至27、または項目35乃至56のいずれかに記載の前記化合物あるいは項目70乃至86のいずれかに記載の前記組成物の使用。

(項目113)

対象におけるGCC発現細胞を検出するための組成物の製造における、項目18乃至20、項目23乃至27、または項目35乃至56のいずれかに記載の前記化合物あるいは項目70乃至86のいずれかに記載の前記組成物の使用。

(項目114)

1つ以上のGCC発現細胞によって特徴付けられる障害を有する対象を治療する方法であって、(a)項目89乃至109のいずれかに記載の方法に従って前記対象におけるGCC発現細胞を定量すること、及び(b)前記対象がGCCを発現する1つ以上の細胞を有する場合に、GCC標的化治療剤を投与することを含む、前記方法。

(項目115)

前記GCC標的化治療剤は、(a)表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの重鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)と表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの軽鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)とを含む、抗GCC抗体分子、(b)表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの重鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)と表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの軽鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)とを含む抗GCC抗体との結合に競合することができる抗GCC抗体分子、及び(c)表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの重鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)と表3に記載のアミノ酸配列を含む3つの軽鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)を含む抗GCC抗体と同じエピトープに結合することができる抗GCC抗体分子から選択される抗GCC抗体分子を含む、項目114に記載の方法。

(項目116)

前記GCC標的化治療剤は、(a)配列番号5の重鎖CDR1、配列番号6の重鎖CDR2、配列番号7の重鎖CDR3、配列番号8の軽鎖CDR1、配列番号9の軽鎖CDR2、及び配列番号10の軽鎖CDR3を含む抗GCC抗体分子、(b)配列番号5の重鎖CDR1、配列番号6の重鎖CDR2、配列番号7の重鎖CDR3、配列番号8の軽鎖CDR1、配列番号9の軽鎖CDR2、及び配列番号10の軽鎖CDR3を含む3つの重鎖相補性決定領域(CDR1、CDR2、及びCDR3)を含む抗GCC抗体との結合に競合することができる抗GCC抗体分子及び(c)配列番号5の重鎖CDR1、配列番号6の重鎖CDR2、配列番号7の重鎖CDR3、配列番号8の軽鎖CDR1、配列番号9の軽鎖CDR2、及び配列番号10の軽鎖CDR3を含む抗GCC抗体と同じエピトープに結合することができる抗GCC抗体分子から選択される抗GCC抗体分子を含む、項目114に記載の方法。

(項目117)

前記GCC標的化治療は、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目114乃至116のいずれかに記載の方法。

(項目118)

前記GCC標的化治療剤は、抗体薬剤コンジュゲートである、項目114乃至117のいずれかに記載の方法。

(項目119)

前記抗体分子は、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)と結合される、項目118に記載の方法。

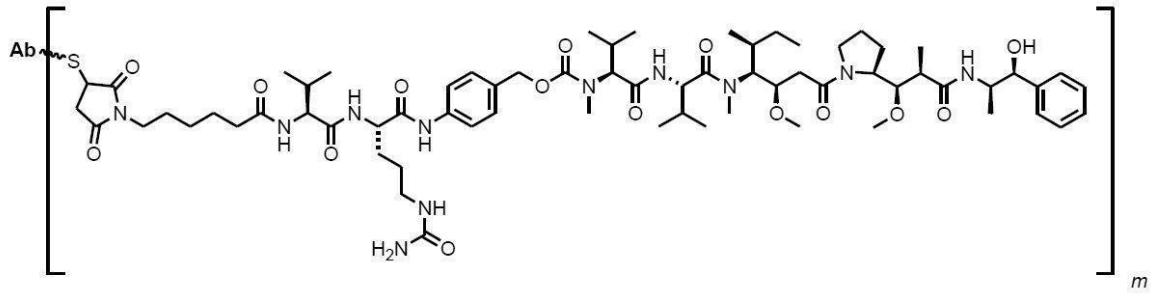
(項目120)

前記抗体薬剤コンジュゲートは、プロテアーゼ切断可能なリンカーを含む、項目 118 に記載の方法。

( 項目 1 2 1 )

前記抗体薬剤コンジュゲートは、以下の式 I 5 :

【化 1 5】



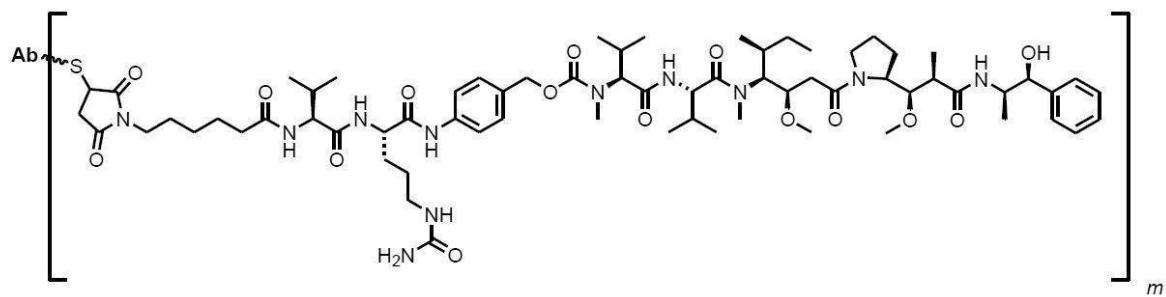
または薬学的に許容される塩を含む(式中、A b は、抗 G C C 抗体分子、あるいはその抗原結合断片であり、m は 1 ~ 8 の整数(例えば 3 ~ 5、4)である)、項目 118 に記載の方法。

（項目122）

前記 G C C 標的化治療剤は：

以下の式 I 5 :

## 【化 1 6】



または薬学的に許容される塩を含む(式中、A bは、配列番号5の重鎖CDR1、配列番号6の重鎖CDR2、配列番号7の重鎖CDR3、配列番号8の軽鎖CDR1、配列番号9の軽鎖CDR2、及び配列番号10の軽鎖CDR3を含む抗GCC抗体分子、あるいはその抗原結合断片であり、mは1～8の整数(例えば3～5、4)である)、項目114に記載の方法。

( 項目 1 2 3 )

前記 G C C 標的化治療剤は、M L N 0 2 6 4 である、項目 1 1 4 に記載の方法。

( 項 目 1 2 4 )

前記障害は、癌である、項目114乃至123のいずれかに記載の方法。

( 項 目 1 2 5 )

前記障害は、胃癌、脾癌、食道癌、胃食道接合部の癌、または大腸癌である、項目124に記載の方法。

( 項 目 1 2 6 )

項目 2 1 または 2 2 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、1 つ以上の G C C 発現細胞によって特徴付けられる障害を治療する方法。

（項目127）

前記障害は、癌である、項目 1 2 6 に記載の方法。

( 項目 1 2 8 )

前記障害は、固形腫瘍、軟組織腫瘍、転移性病変、肉腫、腺癌、または癌腫から選択さ

れる、項目 127 に記載の方法。

(項目 129)

前記癌は、早期または後期ステージの癌、あるいはステージ 0、1、I IA、I IB、I I IA、I I IB、I I IC、及び I V のいずれかの癌である、項目 127 または 128 に記載の方法。

(項目 130)

前記障害は、大腸癌、胃癌、食道癌、胃食道接合部の癌、小腸癌、胰癌、肺癌、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、及び神経内分泌腫瘍、またはそれらの転移から選択される、項目 127 乃至 129 のいずれかに記載の方法。

(項目 131)

前記大腸癌は、大腸腺癌、大腸平滑筋肉腫、大腸リンパ腫、大腸メラノーマ、または大腸神経内分泌腫瘍である、項目 130 に記載の方法。

(項目 132)

前記胃癌は、胃腺癌、胃肉腫、または胃リンパ腫である、項目 130 に記載の方法。

(項目 133)

前記食道癌は、食道扁平上皮癌または食道腺癌である、項目 130 に記載の方法。

(項目 134)

前記肺癌は、扁平上皮癌または ad ino carcinoma である、項目 130 に記載の方法。

(項目 135)

前記神経内分泌腫瘍は、消化管神経内分泌腫瘍または気管支肺神経内分泌腫瘍である、項目 130 に記載の方法。

(項目 136)

前記患者に追加の治療形態を投与することをさらに含む、項目 126 乃至 135 のいずれかに記載の方法。

(項目 137)

前記追加の治療形態は、放射線療法である、項目 136 に記載の方法。

(項目 138)

前記追加の治療形態は、第 2 の治療用分子である、項目 136 に記載の方法。

(項目 139)

前記第 2 の治療用分子は、DNA 損傷剤である、項目 138 に記載の方法。

(項目 140)

前記 DNA 損傷剤は、トポイソメラーゼ I 阻害薬、トポイソメラーゼ I I 阻害薬、アルキル化剤、アルキル化様剤、アントラサイクリン、DNA 干渉物質、DNA 副溝アルキル化剤、及び代謝拮抗剤から選択される、項目 139 に記載の方法。

(項目 141)

前記 DNA 損傷剤は、イリノテカン、トポテカン、及びカンプトテシンから選択されるトポイソメラーゼ I 阻害薬である、項目 140 に記載の方法。

(項目 142)

前記 DNA 損傷剤は、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、サトラプラチニン、及びトリプラチニンから選択されるアルキル化様剤である、項目 140 に記載の方法。

(項目 143)

前記 DNA 損傷剤は、フルオロウラシル (5 FU)、フロクスウリジン (5 FUd R)、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン (6 TG)、メルカプトプリン (6 MP)、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン (2 CDA)、アスパラギナーゼ、ゲムシタビン、capécitibine、アザチオプリン、シトシン、メトトレキサート、トリメトプリム、ピリメタミン、及びペメトレキセドから選択される代謝拮抗剤である、項目 140 に記載の方法。

(項目 144)

前記患者は、約 50 ~ 100、100 ~ 200、200 ~ 500、500 ~ 1000、1000 ~ 2000、2000 ~ 5000、または 5000 ~ 10000  $\mu$ Ci の線量を受ける、項目 126 乃至 143 のいずれかに記載の方法。

(項目 145)

前記患者に腎保護剤を投与することをさらに含む、項目 126 乃至 144 のいずれかに記載の方法。

(項目 146)

前記腎保護剤は、クリニソル、リジン、リジン / アルギニン、ゲロフシン、またはアミノフォスチンのうちの 1 つ以上を含む、項目 145 に記載の方法。

(項目 147)

ベースラインから測定して、腫瘍増殖が倍数変化で低減される、項目 126 乃至 146 のいずれかに記載の方法。

(項目 148)

治療しない場合に想定される前記障害の経過と比較して、所与の時間ポイントでの生存可能性が高くなる、項目 126 乃至 147 のいずれかに記載の方法。

(項目 149)

1 つ以上の G C C 発現細胞によって特徴付けられる障害を治療するための、項目 21 または 22 の化合物の使用。

(項目 150)

1 つ以上の G C C 発現細胞によって特徴付けられる障害を治療するための薬物の調製における、項目 21 または 22 の前記化合物の使用。

(項目 151)

(a) ある量のガリウム 68 を提供すること、(b) 前記ある量のガリウム 68 を精製することにより、精製ガリウム 68 を精製すること、及び (c) 緩衝液中で、約 3 ~ 20 分のインキュベーション時間、約 60 ~ 100 の温度及び約 3.0 ~ 4.5 の pH で約 45 ~ 65  $\mu$ g の項目 1 乃至 17 のいずれかに記載の前記化合物を前記精製ガリウム 68 と接触させて、約 25 ~ 33 MBq / nmol の比放射能を有する放射性標識化合物を生成することを含む、項目 1 乃至 17 のいずれかに記載の、化合物を放射性標識する方法。

(項目 152)

68Ge / 68Ga ジェネレータを用いてある量の 68Ga を生成することを含む、項目 151 に記載の方法。

(項目 153)

前記ガリウム 68 は、塩化ガリウム 68 として提供される、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 154)

前記ある量のガリウム 68 の精製は、HCl を用いて前記ジェネレータから前記ガリウム 68 を溶出させて溶出液を生成すること、前記溶出液をカチオンカラムに投入すること、及びアセトン及び HCl を用いて前記カチオンカラムから前記ガリウム 68 を溶出させることのうちの 1 つ以上を含む、項目 151 乃至 153 のいずれかに記載の方法。

(項目 156)

前記ジェネレータからガリウム 68 を溶出させるのに用いる前記 HCl は、約 0.1 M の HCl である、項目 154 に記載の方法。

(項目 157)

前記ガリウム 68 は、98% アセトン及び 0.02 M の HCl を用いて前記カチオンカラムから溶出される、項目 154 に記載の方法。

(項目 158)

ステップ (c) は、項目 1 乃至 17 のいずれか一項に記載の約 20 ~ 70  $\mu$ g の前記該化合物を含む、項目 151 乃至 157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 159)

ステップ(c)は、項目1乃至6及び項目8乃至14のいずれか一項に記載の約55ugの前記該化合物を含む、項目158に記載の方法。

(項目160)

前記緩衝液は、クエン酸、酢酸、またはリン酸塩を含む、項目151乃至159のいずれかに記載の方法。

(項目161)

前記緩衝液は、酢酸ナトリウムを含む、項目151乃至160のいずれかに記載の方法。

(項目162)

前記温度は、約100度である、項目151乃至161のいずれかに記載の方法。

(項目163)

前記pHは、約3.75~4である項目151乃至162のいずれかに記載の方法。

(項目164)

前記化合物は、項目17に記載の化合物である、項目151乃至163のいずれかに記載の方法。

(項目165)

前記インキュベーション時間は約6~10分である、項目151乃至164のいずれかに記載の方法。

(項目166)

緩衝液交換によって前記放射性標識化合物を精製することをさらに含む、項目151乃至165のいずれかに記載の方法。

(項目167)

0.2μmフィルタを用いて前記放射性標識化合物を滅菌濾過することをさらに含む、項目151乃至166のいずれかに記載の方法。

(項目168)

所与の投与時間で患者に投与するために、項目1乃至17のいずれかに記載のガリウム68で標識された化合物の適した投与量を決定する方法であって、以下の式を含む、前記方法：

[投与量] = [投与時の放射線量(mCi)] / { ([較正時の放射線量(mCi)] / [投与時の組成物量(mL)] × 指数関数(-6.14E-1時間-1) \* [較正から投与までの時間(時間)] }。