

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6508781号
(P6508781)

(45) 発行日 令和1年5月8日 (2019. 5. 8)

(24) 登録日 平成31年4月12日 (2019. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 14/00 (2006. 01)
 A 6 1 K 38/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/00 (2006. 01)
 C 1 2 N 5/09 (2010. 01)
 G O 1 N 33/48 (2006. 01)

C O 7 K 14/00 Z N A
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 5/09
 G O 1 N 33/48 M

請求項の数 16 (全 75 頁)

(21) 出願番号 特願2015-556140 (P2015-556140)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月30日 (2014. 1. 30)
 (65) 公表番号 特表2016-516000 (P2016-516000A)
 (43) 公表日 平成28年6月2日 (2016. 6. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/013942
 (87) 国際公開番号 W02014/120974
 (87) 国際公開日 平成26年8月7日 (2014. 8. 7)
 審査請求日 平成29年1月27日 (2017. 1. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/758, 680
 (32) 優先日 平成25年1月30日 (2013. 1. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 315019263
 アベラス バイオサイエンス、インク
 .
 アメリカ合衆国 92037 カリフォル
 ニア州 ラ・ホーヤ スイート 290
 エヌ・トリート・パインズ・ロード 110
 99
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ゴンザレス, ジーザス
 アメリカ合衆国 92011 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 6468

最終頁に続く

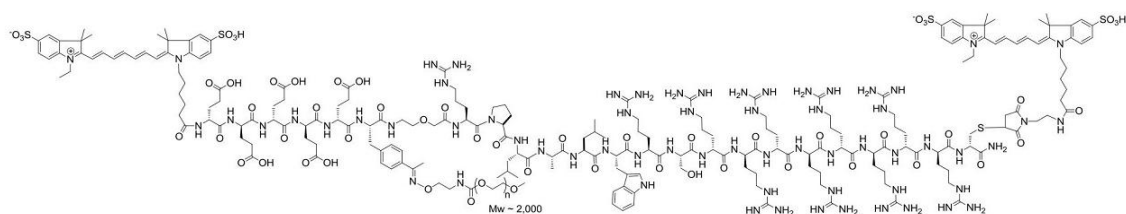
(54) 【発明の名称】 選択的な送達分子及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する S D M - 4 1 からなる選択的な送達分子。

【化 1】

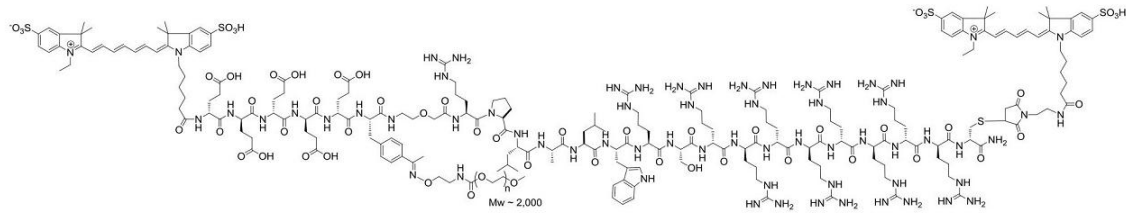


SDM-41.

【請求項 2】

1 対の造影剤を対象の組織に送達するために用いられる分子であって、分子は以下の構造を有する S D M - 4 1 である、分子。

【化 2】



SDM-41.

【請求項 3】

対象の組織は癌性であることを特徴とする、請求項 2 に記載の分子。

10

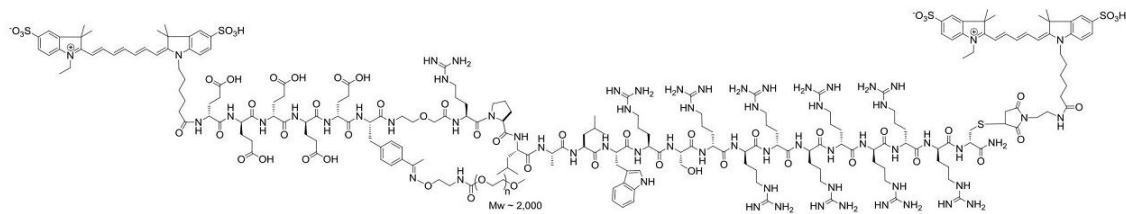
【請求項 4】

癌組織は乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織、癌性のリンパ節組織、子宮頸部癌組織、肺癌組織、膵癌組織、頭頸部癌組織、または食道癌組織であることを特徴とする、請求項 3 に記載の分子。

【請求項 5】

対象の組織を視覚化するために用いられる分子であって、分子は以下の構造を有する SDM-41 であることを特徴とする、分子。

【化 3】



SDM-41.

20

【請求項 6】

対象の組織は癌性であることを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

30

【請求項 7】

癌組織は乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織、癌性のリンパ節組織、子宮頸部癌組織、肺癌組織、膵癌組織、頭頸部癌組織、または食道癌組織であることを特徴とする、請求項 6 に記載の分子。

【請求項 8】

分子の使用は発光比率イメージング法による造影剤の視覚化をさらに含むことを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

【請求項 9】

造影剤はカメラシステムによって検出されることを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

40

【請求項 10】

分子は静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

【請求項 11】

対象の組織は指導された手術で視覚化されることを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

【請求項 12】

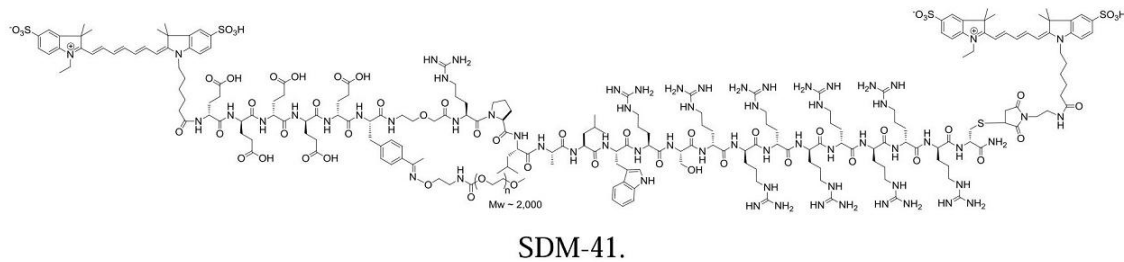
病理学者は造影剤の視覚化に基づいて対象の組織を位置付けることを特徴とする、請求項 5 に記載の分子。

【請求項 13】

50

以下の構造を有する分子である S D M－4 1 を含む組織サンプル。

【化 4】



10

【請求項 1 4】

組織サンプルは、病理学のスライド又は切片であることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の組織サンプル。

【請求項 1 5】

組織サンプルは、癌性であることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の組織サンプル。

【請求項 1 6】

癌組織は乳癌組織、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織、癌性のリンパ節組織、子宮頸部癌組織、肺癌組織、膵癌組織、頭頸部癌組織、または食道癌組織であることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の組織サンプル。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

相互参照

本出願は、2 0 1 3 年 1 月 3 0 日に申請された、米国仮特許出願第 6 1 / 7 5 8 , 6 8 0 号の利益を主張し；その全体が引用によって組み入れられる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 2】

本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 1 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 2 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 3 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 4 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 5 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 6 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 7 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 8 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－4 9 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 0 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 1 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 2 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 3 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 4 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 5 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 6 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 7 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 8 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M－5 9 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、S D M

30

40

50

－ 60 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM－61 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM－62 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM－63 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM－64 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM－65 に係る選択的な送達分子が開示される。

【0003】

本明細書には、特定の実施形態において、SDM－41、SDM－42、SDM－43、SDM－44、SDM－45、SDM－46、SDM－47、SDM－48、SDM－49、SDM－50、SDM－51、SDM－52、SDM－53、SDM－54、SDM－55、SDM－56、SDM－57、SDM－58、SDM－59、SDM－60、SDM－61、SDM－62、SDM－63、SDM－64 または SDM－65 から選択される分子を含む組織サンプルが開示される。幾つかの実施形態において、分子は SDM－41 である。幾つかの実施形態において、組織サンプルは、病理スライド又は病理切片である。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、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。

【0004】

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、SDM－41、SDM－42、SDM－43、SDM－44、SDM－45、SDM－46、SDM－47、SDM－48、SDM－49、SDM－50、SDM－51、SDM－52、SDM－53、SDM－54、SDM－55、SDM－56、SDM－57、SDM－58、SDM－59、SDM－60、SDM－61、SDM－62、SDM－63、SDM－64 または SDM－65 より選択された分子に対象の組織を接触させる工程を含む。幾つかの実施形態において、分子は SDM－41 である。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、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。

【0005】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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－41、SDM－42、SDM－43、SDM－44、SDM－45、SDM－46、SDM－47、SDM－48、SDM－49、SDM－50、SDM－51、SDM－52、SDM－53、SDM－54、SDM－55、SDM－56、SDM－57、SDM－58、SDM－59、SDM－60、SDM－61、SDM－62、SDM－63、SDM－64 または SDM－65 から選択された分子を投与する工程；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。幾つかの実施形態において、分子は SDM－41 である。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、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾

つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、皮膚癌組織である。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、癌組織を段階分けする工程を更に含む。いくつかの実施形態では、方法は蛍光性の部分および分子の蛍光消光部分の間のフェルスター／蛍光共鳴エネルギー移動を視覚化することをさらに含む。

【0006】

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：

10

【0007】

【化1】



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；

20

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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；

ここで、 $[c_M-M]$ は、A、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある任意のアミノ酸に結合され；及び、

ここで、式 I の分子は、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65から選択される。

30

幾つかの実施形態において、組織サンプルは、病理スライド又は病理切片である。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、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。

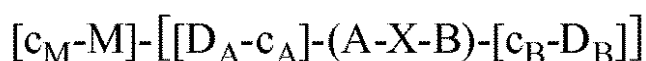
40

【0009】

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、式 I の分子に対象の組織を接触させる工程を含み：

【0010】

【化2】



式 I

【0011】

50

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある任意のアミノ酸に結合され；及び、

ここで、式Iの分子はSDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65から選択される。

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、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。

【0012】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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する式Iの分子を投与する工程を含み、

【0013】

【化3】



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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある任意のアミノ酸に結合され；

ここで、式Iの分子はSDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65から選択され、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、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、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。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。

10

【0015】

本明細書には、特定の実施形態において、ペプチド P-16 に応じたペプチドが開示される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、ミカエリス・メンテン式と一致して、SDM-41濃度が増加するにつれて、SDM-41のMMP-7開裂の速度が増加することを示す（実施例2a）。

【図2】図2は、SDM-41について、ドナー（左）の、アクセプター（中間）の、および蛍光発光比率（右）の画像を表す（実施例6a）。

【図3】図3は、マウスの転移性リンパ節モデルにおけるSDM-41を使用した正および負のノードの発光比率データの散布図を示す（実施例6b）。

20

【図4】図4は、転移性リンパ節モデル中でSDM-41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ROC曲線を例証する（実施例6b）。

【図5】図5は、乳癌患者からのホモジナイズされたガン組織（M1120909A2、M1121603A2、M1121797A6）および健康な組織（M1120909B2、M1121797B6、M1121603B2）におけるSDM-41の蛍光比の変化を、個々の動態のトレースで示している（実施例8）。ガン組織（M1120909A2、M1121603A2、及びM1121797A6）は、正常組織（M1120909B2、M1121603B2およびM1121797B6）より速く、SDM-41を開裂させる。

30

【図6】図6は、同じ患者からの隣接した健康な組織より大きな程度（～3倍）までSDM-41を開裂させる、ホモジナイズされた癌性であるのヒトの乳房の組織を例証する（実施例8）。

【発明を実施するための形態】

【0017】

選択的な送達分子（SDM）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）分子の輸送又は組織の保持の配列（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_A及びD_B）、（c）Xリンカー、及び（d）高分子担体、及び（e）細胞への取り込み又は組織の保持を阻害又は妨げる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からの部分Aの分離を可能にするものであり、部分Bの取り込み又は保持、及び細胞と組織へ付着した積荷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、広い分布、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を持つ、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（in vivo）の循環、非標的組織に対する標的組織での蓄積、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、バックグラウンド組織（background tissue）に対する標的組織中の対比の増加の必要性が存在する。

40

50

【0018】

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。

【0019】

本明細書で使用されるように、用語「ターゲティング分子」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、アプタマー、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、ターゲティング分子は、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。

10

【0020】

用語PEGはポリエチレングリコール・ポリマーを表す。幾つかの実施形態において、PEGは三量体である。幾つかの実施形態において、PEGは分散型（discreet）である。

【0021】

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、完全長のタンパク質（即ち、抗原）を含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結合によって連結される。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の残基までの長さ及び、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、及びレトロ逆転の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する（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（例えば、Spatola, (1983) Chem. Biochem. Amino Acids and Proteins 7: 267-357を参照）、アミドが飽和アミンにより置換される場合（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））。

20

30

40

【0022】

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骨格を有するが、自然発

50

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。

【0023】

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。

【0024】

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、異種間のホモログ、及び対立遺伝子に変わり、及びそれらを除外しない。

【0025】

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ターゲティング分子の視覚化及び／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。

【0026】

句「特異的に結合する」は、本明細書に開示されるターゲティング分子と標的（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、ターゲティング分子と標的の間での高親和性の結合の形成を指す。さらに、用語は、ターゲティング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。

【0027】

「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ターゲティング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。

【0028】

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 사용되는ように、それらは、任意の哺乳動物（即ち、分類学の分類で動物界：脊索動物門：脊椎動物亜門：哺乳綱内の任意の目、科、及び属の種）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。

【0029】

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。

【0030】

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。

【0031】

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。

10

【0032】

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。

【0033】

本明細書に使用される用語「癌」は、人体における細胞の制御されない成長又は増殖に関与する任意の疾患を指す。癌は、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付けられ得る。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、甲状腺、皮膚及び胃を含むが、これらに限定されない様々な組織において生じ得る。

20

【0034】

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、SDM-41に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-42に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-43に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-44に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-45に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-46に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-47に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-48に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-49に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-50に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-51に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-52に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-53に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-54に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-55に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-56に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-57に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-58に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-59に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-60に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-61に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-62に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-63に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-64に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、

30

40

50

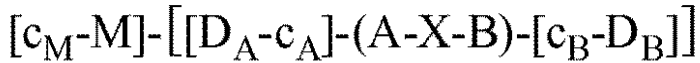
特定の実施形態において、S D M-65に係る選択的な送達分子が開示される。

【0035】

本明細書には、特定の実施形態において、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：

【0036】

【化4】



式 I

10

【0037】

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

Mは、高分子の担体であり；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、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある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、遊離アミノ基（例えば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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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、PLGL

20

30

40

50

AG、PLG-C(me)-AG、RPLALWRS、ESPAYYTA、DPRSFL、PPRSFL、RLQLKL、およびRLQLK(Ac)から選択される配列を含む。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、天然高分子、合成高分子、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ポリマーである。いくつかの実施形態では、Mは、約0.5kDa(PEG 0.5kDa)、2kDa(PEG 2kDa)、5kDa(PEG 5kDa)、12kDa(PEG 12kDa)、20kDa(PEG 20kDa)、30kDa(PEG 30kDa)、および40kDa(PEG 40kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーである。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動を受けることができる、1対のドナー及びアクセプターの蛍光の部分である。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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、SDM-41である。

【0038】

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、：

【0039】

【化5】



式I

【0040】

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は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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又はXの上にある任意のアミノ酸に結合され、[c_B-D_B]は、Bの上にある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べ

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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ
 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によりオキシム又はヒドラゾンの単結合を形
 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、パラ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、M
 MP 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、D
 PRSFL、PPRSFL、RLQLKL、及びRLQLK(Ac)から選択される1つ
 の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、他のものによりフェルスター
 /共鳴エネルギー移動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の部
 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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、S
 DM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51
 、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-
 57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SD
 M-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、分子は
 SDM-41である。

【0041】

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

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、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、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、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、アスパラギン酸及びグルタミン酸から選択される、9の連続する酸性アミノ酸を含む配列を有する。

【0045】

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の間のグルタミン酸を含む。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の間のグルタミン酸を含む。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至9のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン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のグルタミン酸を含む配列を有する。

10

【0046】

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の間の連続するグルタミン酸を含む。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の間の連続するグルタミン酸を含む。幾つかの実施形態において、Aは、5乃至9の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン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の連続するグルタミン酸を含む配列を有する。

20

【0047】

幾つかの実施形態において、部分Aは、5の連続するグルタミン酸（即ち、EEEE E又はe e e e e）を含む。幾つかの実施形態において、部分Aは、9の連続するグルタミン酸（即ち、EEEE E E E E E又はe e e e e e e e e）を含む。

30

【0048】

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、負電荷を帯び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、負電荷を帯びた部分であり得る。

【0049】

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の中の正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の中の正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の中の正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の中の正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の中の正電荷の量と同じではない。

40

【0050】

50

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、バックグラウンドのペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫原性及び非特異的な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ことが知られている。

【0051】

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、又は他の就職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、ペプチドミメティック部分を含み得る。

【0052】

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。

【0053】

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。

【0054】

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の間の連続する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の間の連続する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の間の連続する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の連続する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の連続する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の連続する塩基性アミノ酸を含む。

【0055】

幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、7の

塩基性アミノ酸を含む。

【0056】

幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、約5乃至約20の間の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、約5乃至約12の間の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、約7乃至約9の間の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、約7乃至約8の間の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、9の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、8の連続する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、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンから選択される、7の連続する塩基性アミノ酸を含む。

10

【0057】

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の間のアルギニンを含む。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の間のアルギニンを含む。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の間のアルギニンを含む。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の間のアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、9のアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、8のアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、7のアルギニンを含む。

20

【0058】

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の間の連続するアルギニンを含む。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の間の連続するアルギニンを含む。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の間の連続するアルギニンを含む。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の間の連続するアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、9の連続するアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、8の連続するアルギニンを含む。幾つかの実施形態において、ペプチド部分Bは、7の連続するアルギニンを含む。

30

【0059】

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、正電荷を帯び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の間の正電荷を有する、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の中の正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の中の正電荷の量と同じではない。

【0060】

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、バックグラウンドのペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫原性及び非特異的な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ことが知られている。

40

【0061】

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

50

、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、ペプチドミメティック部分を含み得る。

【0062】

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の中に既にある正電荷に加えられる、追加の正電荷に寄与する。

【0063】

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。

10

【0064】

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、直交性に反応的な共役基(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、 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、0-10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。

20

30

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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、

40

50

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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-4-アセチル-L-フェニルアラニンを含む。

【0068】

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によりオキシム又はヒドラゾンの単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 および 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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-4-アセチル-L-フェニルアラニンである。

【0069】

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。

【0070】

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ターゲティング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。

【0071】

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; プタジエン; スチルベン; ポルフィリン; フタルシアニン (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。

【0072】

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-イソチオシアネート、フルオレセイン-6-イソチオシアネート、及び6-カルボキシフルオレセインを含む。

【0073】

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

10

20

30

40

50

ネート、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。

【0074】

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。

【0075】

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、Azurite、mKalamal、ECFP、Cerulean、Cypet、YFP、Citrine、Venus、YPet）を含む。

10

【0076】

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してその結果として生じる蛍光を検知することにより、検知され得る。

【0077】

幾つかの実施形態において、造影剤は、陽電子放射形断層撮影法（PET）用の陽電子を放射するアイソトープ（例えば ^{18}F ）、単一光子断層撮影（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。

20

【0078】

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。

【0079】

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。

30

【0080】

幾つかの実施形態において、造影剤は、近赤外線（近接-IR）のイメージング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）或いは生物発光を用いたイメージング（bioluminescence imaging）のための他の発光分子、又は超音波用のパーフルオロカーボンで満たされたベシクルである。

【0081】

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。

40

【0082】

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

【0083】

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、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{64}Cu 、Luの放射性同位体、及びその他）を含む。

【0084】

幾つかの実施形態において、造影剤を含む式Iに係る選択的な送達分子が、指導された

50

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）に優先的に局在した。幾つかの実施形態において、造影剤を含む式 I に係る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、外科医が健康でない組織（即ち、非癌）を出来るだけ小さく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。

10

【0085】

巨大分子担体（M）

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。

【0086】

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。

20

【0087】

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。

【0088】

幾つかの実施形態において、担体は、糸球体濾過を減少させることにより、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。

30

【0089】

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。

40

【0090】

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、P

50

EG0.5 kDa、PEG 2 kDa、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。

【0091】

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。

【0092】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、アルブミンに接合される。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、アルブミンとの共有結合の接合体を形成することができるマレイミドのような反応基を含む。アルブミンを含む選択的な送達分子は、腫瘍の開裂された選択的な送達分子の増強された蓄積を、開裂依存的な様式で結果としてもたらし。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。

10

【0093】

幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、PEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約0.5 kDa (PEG 0.5 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約1 kDa (PEG 1 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約2 kDa (PEG 2 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約5 kDa (PEG 5 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約10 kDa (PEG 10 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約12 kDa (PEG 12 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約20 kDa (PEG 20 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、選択的な送達分子は、約30 kDa (PEG 30 kDa)の平均分子量を有するPEGポリマーに接合される。幾つかの実施形態において、PEG 30 kDaと接合される選択的な送達分子は、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、肝クリアランスおよび腎クリアランスを有する、約20から約40 kDaの間の平均分子量を持つPEGポリマーに接合される。

20

30

【0094】

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される。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される。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。

【0095】

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される。

【0096】

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 dendrimer (fifth generation PAMAM dendrimer)に接合される。

40

【0097】

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、親水性を加えることにより、薬物動態を改善し、担体の細胞毒性を減少させる。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 kDa、PEG-4 kDa、PEG-8 kDa、及びPEG-12 kDaから選択される。

【0098】

50

部分 X（リンカー）

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、それらの間での幾つかの最小距離又は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さない。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。

【0099】

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。X を開裂するための厳密な細胞内プロセスは、健康な細胞での 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 が健康な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、このことはそれが取りこまれず、細胞内の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 は細胞外空間で開裂される。

【0100】

特定の例において、毛細管は腫瘍および他の損傷部位のまわりに漏出する。幾つかの実施形態において、漏出する毛細管は、高分子量分子（例えば約 30 kDa 以上の分子量）が間質性の区画に達する能力を増強する。幾つかの実施形態において、X リンカーはガン組織に隣接して開裂される。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、関連するプロテアーゼを発現する細胞のすぐ近隣にある細胞は、X リンカーの結合が典型的には細胞外であるので、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、このようなバイスタンダーターゲティング（bystander targeting）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という望みのため、腫瘍の処置において有益である。

【0101】

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。

【0102】

幾つかの実施形態において、リンカーは、可動性である。幾つかの実施形態において、リンカーは強固である。

【0103】

幾つかの実施形態において、リンカーは、直鎖構造を含む。幾つかの実施形態において、リンカーは、非直鎖構造を含む。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。

【0104】

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

【0105】

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

10

20

30

40

50

。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。

【0106】

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、バックグラウンドのペプチダーゼ又はプロテアーゼによる、免疫原性及び非特異的な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ことが知られている。

【0107】

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、特定の病理学的シグナル又は積荷送達が可能であ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つの重要な方法は、このような標的化された細胞、組織、又は領域に近い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。

【0108】

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。幾つかの実施形態において、Xは、酸化剤によって開裂される。

【0109】

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られる。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）の部位の近くで見られる。故に、本発明の特徴を有する分子の取り込みは、細胞外環境において活性MMPを有する特異的な細胞、組織、又は領域へ、積荷（少なくとも1つのD部分）の細胞の取り込みを、向けることが出来る。幾つかの実施形態において、Xは、PLG-C（Me）-AG（SEQ ID NO：1），PLGLAG（SEQ ID NO：2）又はRPLALWRS（SEQ ID NO：3）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、Xは、MMP-2、MMP-9またはMMP-7（癌および炎症に関与するMMP）から選択されたメタロプロテイナーゼ酵素で開裂される。幾つかの実施形態において、リンカーはMMP-2で開裂される。幾つかの実施形態において、リンカーはMMP-9で開裂される。幾つかの実施形態において、リン

【0110】

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な、タンパク分解酵素又は還元性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。

【0111】

幾つかの実施形態において、Xは、トロンビンおよびカテプシンを含むがこれら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。幾つかの実施形態において、Xは、カテプシンK、カテプシンS、カテプシンD、カテプシンE、カテプシンW、カテプシンF、カテプシンA、カテプシンC、カテプシンH、カテプシンZまたはその任意の組み合わせ

せで開裂される。幾つかの実施形態において、XはカテプシンKおよび（または）カテプシンSで開裂される。

【0112】

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、低酸素性の組織における又はその近くでの開裂は、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、癌細胞を、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考えられる。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、細胞外で利用可能になる一方で、通常、細胞外環境の酸化を維持する O_2 は、定義上、枯渇させられる。幾つかの実施形態において、酸化還元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。

10

【0113】

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を引き起こす。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、異常細胞によって、及びまだ完全には漏出するようになっていなかった近隣の細胞によって、積荷を取り上げられることを可能にする。

20

【0114】

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、酸化的リン酸化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性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トリガーとして使用され、それは単にpH7未満でカチオンになる。

【0115】

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、ペプチドミメティック部分を含み得る。

30

【0116】

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、DPRSFLL、PPRSFLL、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DPRSFLL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PPRSFLLを含む。幾

40

50

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。

【0117】

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-SSSFY；GVSNY-PIVG；GVVQA-SCRLA；f(Pip)R-S、(ここで「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。

10

【0118】

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。

【0119】

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painにより開裂可能な分子を含む。

【0120】

20

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。

【0121】

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。

【0122】

「アルキレン」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン部分はジラジカルであり、飽和したアルキレンまたは不飽和のアルキレンであり得る。

30

【0123】

「アルキレン」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「アルキレン」の発生を占める。)アルキレン基はまた、1~6の炭素原子を有する「低級アルキレン」であり得る。本明細書に記載されている化合物のアルキレン基は、「C1-C4アルキレン」、また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アルキレン」は、アルキレン鎖(即ち、アルキレン鎖は、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、及びt-ブチレンから選択される)において1乃至4の炭素原子が存在することを示す。典型的なアルキレン基は、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、三級ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、エテニレン、プロペニレン、ブテニレンなどを含むが、これらに限定されない。

40

【0124】

幾つかの実施形態において、リンカーは、ジラジカル of 環構造(例えば、アリーレン)を含む。本明細書に使用されるように、用語「環」は、任意の共有結合性の閉構造を指す。環は例えば、炭素環式化合物(carbocycles)(例えばアリーレンおよびシクロアルキレン)、ヘテロシクレン(heterocyclene)(例えばヘテロアリーレンおよび非芳香族ヘテロシクレン)、芳香族化合物(例えばアリーレンおよびヘテロ

50

アリーレン)、および非芳香族化合物(例えばシクロアルキレンおよび非芳香族ヘテロシクロレン)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。

【0125】

本明細書に使用されるように、用語「アリーレン」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。アリーレン環は、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。アリーレン基は、随意に置換され得る。アリーレン基の例は、限定されないが、フェニレン、ナフタレニレン、フェナントレニレン、アントラセラニレン、フルオレニレン及びインデニレンを含む。

【0126】

用語「シクロアルキレン」は、単環式又は多環式の非芳香族ジラジカルを指し、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。シクロアルキレンは飽和、または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキレンは、3~10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキレンは、限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシルエン、シクロヘプチレン、およびシクロオクチレンを含む。

【0127】

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、環はシクロアルケンである。

【0128】

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、 $4n+2$ の π 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、炭素環式アリアル(例えばフェニレン)及び複素環式アリーレン(又は「ヘテロアリーレン」或いは「ヘテロ芳香族」)基(例えばピリジニレン)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。

【0129】

幾つかの実施形態において、環はヘテロシクロレンである。用語「ヘテロシクロレン」は、O、S、および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ジラジカルヘテロ芳香族およ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または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。複素環基は、ベンゾ融合した環系を含む。3員複素環基の例はアジリジニレンである。4員複素環基の例は、アゼチジニレン(アゼチジンから得られた)である。5員複素環基の例は、チアゾリレンである。6員複素環基の例は、ピリジレンであり、10員複素環基の例は、キノリニレンである。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニレン(pyrrolidinylene)、テトラヒドロフルラニレン(tetrahydrofuranylene)、ジヒドロフラニレン(dihydrofuranylene)、テトラヒドロチエニレン(tetrahydrothienylene)、テトラヒドロピラニレン(tetrahydropyranylene)、ジヒドロピラニレン(dihydropyranylene)、テトラヒドロチオピラニレン(tetrahydrothiopyranylene)、ピペリジニレン(piperidinylene)、モルフォリニレン(morpholinylene)、チオモルフォリニレン(thiomorpholinylene)、チオキサニレン(thioxanylene)、ピペラジニレン(piperazinylene)、アゼチジニレン(azetidinylene)、オキセタニレン(oxetanylene)、チエタニレン(thietanylene)、ホモピペリジニレン(homopiperidinylene)、オキセパニレン(oxepanylene)、チエパニレン(thiepanylene)、オキサゼピニレン(oxazepinylene)、ジアゼピニレン(diazepinylene)

10

20

30

40

50

)、チアゼピニレン (thiazepinylylene)、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ
 ピリジニレン (1, 2, 3, 6-tetrahydropyridinylylene)、2-
 ピロリニレン (2-pyrrolinylylene)、3-ピロリジニレン、インドリ
 ニレン (indolinylylene)、2H-ピラニレン、4H-ピラニレン、ジオキサ
 ニレン (dioxanylylene)、1, 3-ジオキサニレン、ピラゾリニレン (pyra
 zolinylylene)、ジチアニレン (dithianylylene)、ジチオアニレン
 (dithiolanylylene)、ジヒドロピラニレン (dihydropyrany
 lylylene)、ジヒドロチエニレン (dihydrothienylylene)、ジヒドロフ
 ラニレン (dihydrofuranylylene)、ピラゾリジニレン (pyrazol
 idinylylene)、イミダゾリニレン (imidazolinylylene)、イミダ
 ゴリジニレン (imidazolidinylylene)、3-アザビシクロ [3. 1. 0]
 ヘキサニレン (hexanylylene)、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニ
 レン (heptanylylene)、3H-インドリレン (indolylylene) およびキノ
 リジニレン (quinolizinylylene) である。芳香族複素環基の例は、ピリ
 ジニレン (pyridinylylene)、イミダゾニレン (imidazolyllylene)
 、ピリミジニルエン (pyrimidinylylene)、ピラゾリレン (pyrazo
 lylylene)、トリアゾリレン (triazolyllylene)、ピラジニレン (pyr
 azinylylene)、テトラゾリニレン (tetrazolyllylene)、フリレン (f
 urylylene)、チエニレン (thienylylene)、イソオキサゾリレン (is
 oxazolyllylene)、チアゾリルエン (thiazolyllylene)、オキサゾリ
 レン (oxazolyllylene)、イソチアゾリレン (isothiazolyllylene)
 、ピロリレン (pyrrolyllylene)、キノリニルエン (quinolinyle
 ne)、イソキノリニレン (isoquinolinylylene)、インドリレン、ベン
 ジミダゾリレン (benzimidazolyllylene)、ベンゾフラニルエン (ben
 zofuranylylene)、シンノリレン (cinnolinylylene)、インドジニレン (indolizinylylene)
 、フタラジニレン (phthalazinylylene)、ピリダジニレン (pyrid
 azinylylene)、トリアジニレン (triazinylylene)、イソインドリ
 レン (isoindolylylene)、プテリジニレン (pteridinylylene)、
 プリニレン (purinylylene)、オキサジアゾリレン (oxadiazolyle
 ne)、チアジアゾリレン (thiadiazolyllylene)、フラザニレン (fur
 azanylylene)、ベンゾフラザニレン (benzofurazanylylene)、
 ベンゾチオフェニレン (benzothiophenyllylene)、ベンゾチアゾリル
 エン (benzothiazolyllylene)、ベンゾオキサゾリレン (benzoxaz
 olyllylene)、キナゾリニレン (quinazolinylylene)、キノキサリ
 ニレン (quinoxalinylylene)、ナフチリジニレン (naphthyridi
 nylylene) およびフロピリジニレン (furopyridinylylene) である。
 前述の基は、それらが可能な場合にC-付加および／又はN-付加であり得る。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。

【0130】

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
 。

【0131】

用語「炭素環式の (carbocyclic)」又は「カルボシクレン (carboc
 yclene)」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、環を表す。カルボシク
 レンはアリーレンおよびシクロアルキレンを含む。用語は、故に、環のバックボーン (b
 ackbone) が、炭素とは異なる少なくとも1つの原子 (即ち、ヘテロ原子) を包含

している、カルボシクレンとヘテロシクレン（「複素環の」）との相違を示す。ヘテロシクレンはヘテロアリーレンおよびヘテロシクロシクロアルキレンを含む。カルボシクレンとヘテロシクレンとは、随意に置換され得る。

【0132】

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、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_2-C_6 ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリールオキシ、 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、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OCC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、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以上のオキシ基 $(=O)$ 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。

【0133】

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イメージングが後の治療用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、イメージングと治療上の積荷の両方の取り込みを媒介する単一の機構の使用は、特に価値がある。

【0134】

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 の結合を含む場合、分子の他の部分からの部分 A の分離は、すべての X の結合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 の結合は、異なる特異性を有する X の結合を含み得、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（「細胞外シグナル」）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、前記細胞外シグナル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。 Xa 及び Xb のリンカーの両方は、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。

【0135】

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。細胞外シグナルの組み合わせは、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 リンカーがパラレルに繋がれる場合、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状態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状態のいずれかが存在下で X を開裂するため）、 X リンカーは、にプロテアーゼ感受性及び還元感受性の部位を直列に置

10

20

30

40

50

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状態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状態の両方の存在下ではあるが、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 of 両方は、部分 A の分離を可能にするために必要である。

【0136】

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、SDM-41 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-42 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-43 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-44 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-45 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-46 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-47 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-48 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-49 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-50 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-51 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-52 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-53 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-54 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-55 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-56 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-57 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-58 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-59 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-60 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-61 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-62 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-63 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-64 に係る選択的な送達分子が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-65 に係る選択的な送達分子が開示される。

【0137】

選択的な送達分子である SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64 および SDM-65 の構造が以下に示される。

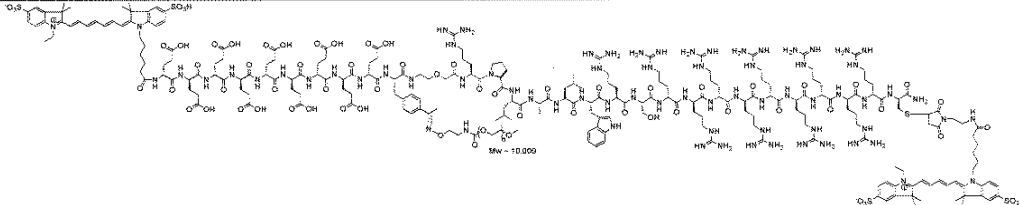
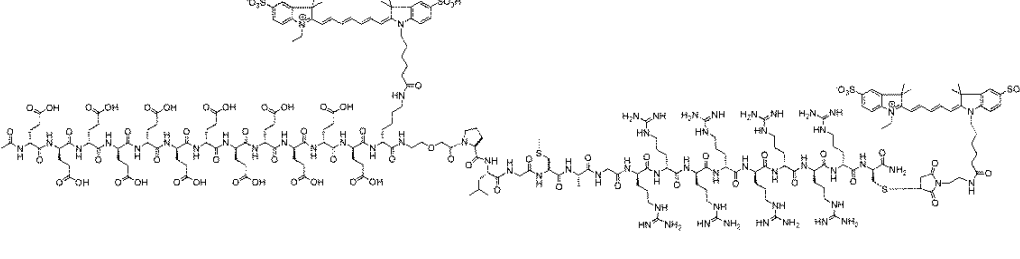
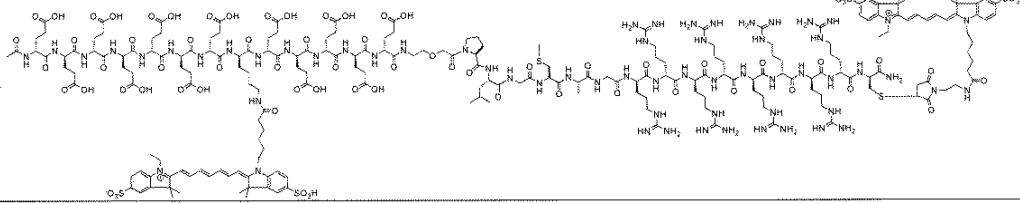
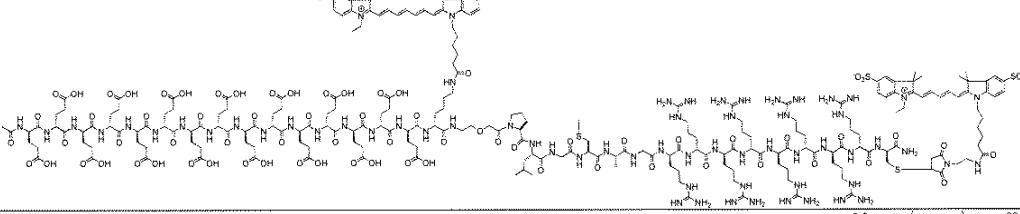
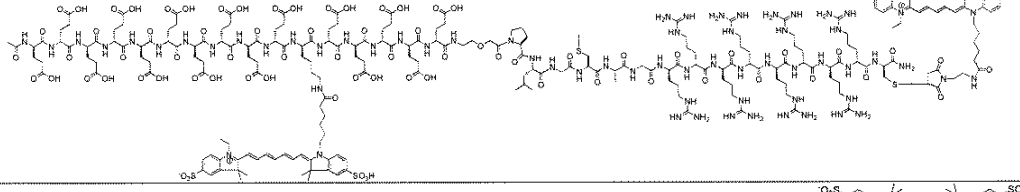
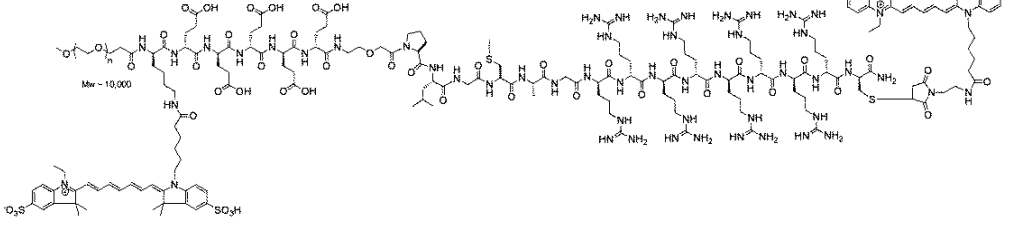
【0138】

【表 1 - 1】

化学構造	
SDM-41	
SDM-42	
SDM-43	
SDM-44	

【 0 1 3 9 】

【表 1 - 2】

SDM-45	
SDM-46	
SDM-47	
SDM-48	
SDM-49	
SDM-50	

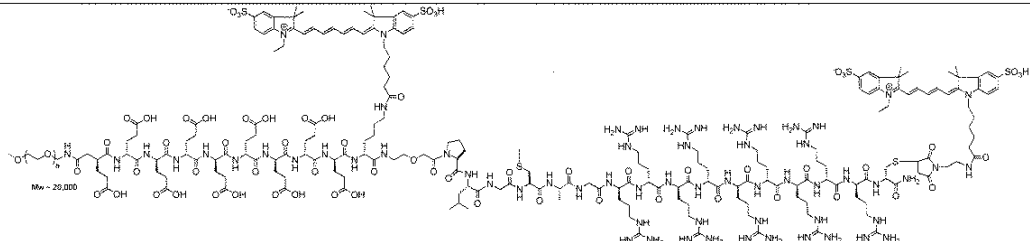
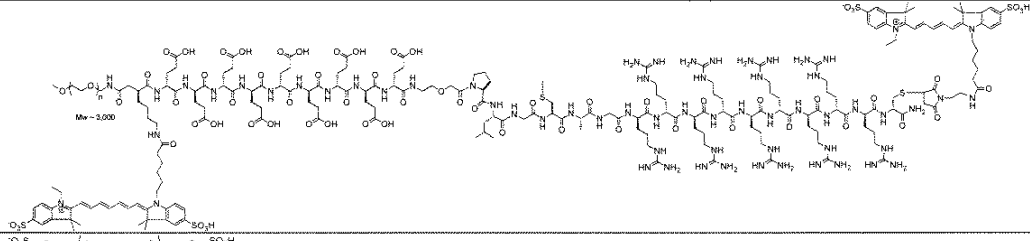
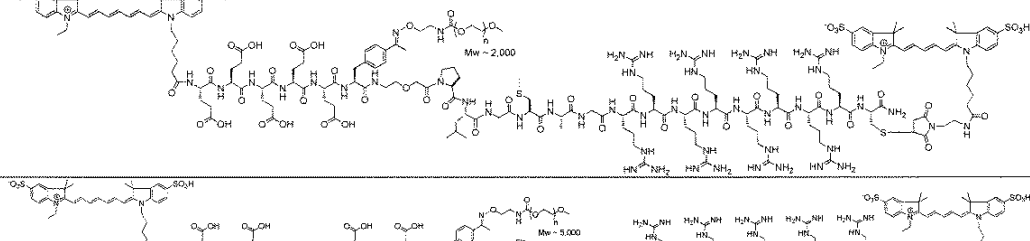
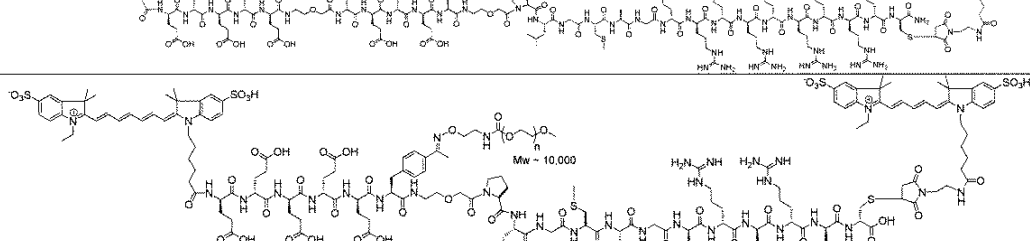
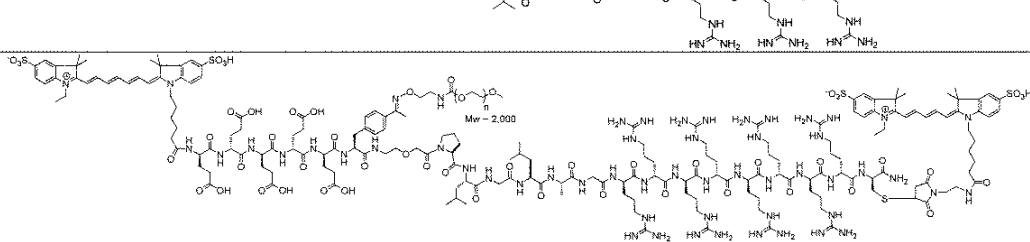
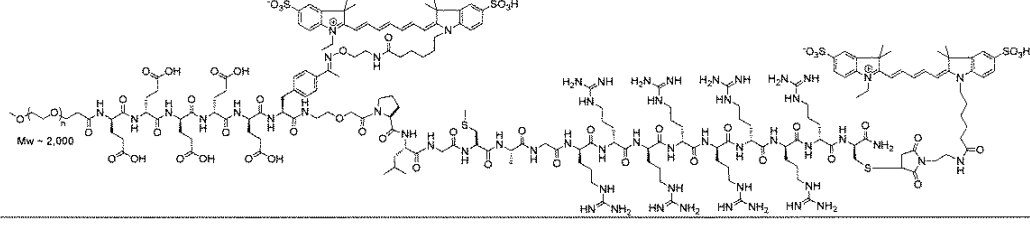
10

20

30

【 0 1 4 0 】

【表 1 - 3】

SDM-51	
SDM-52	
SDM-53	
SDM-54	
SDM-55	
SDM-56	
SDM-57	

10

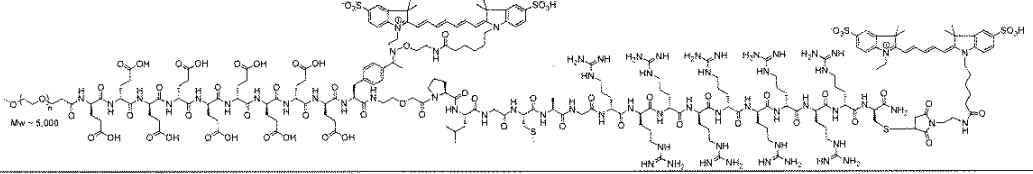
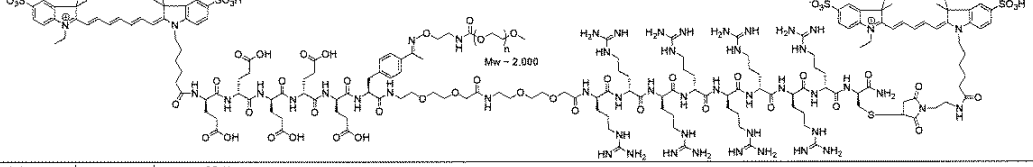
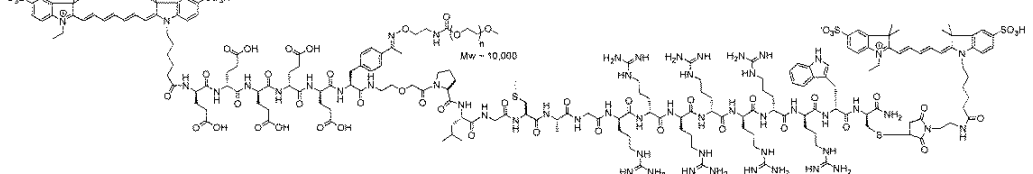
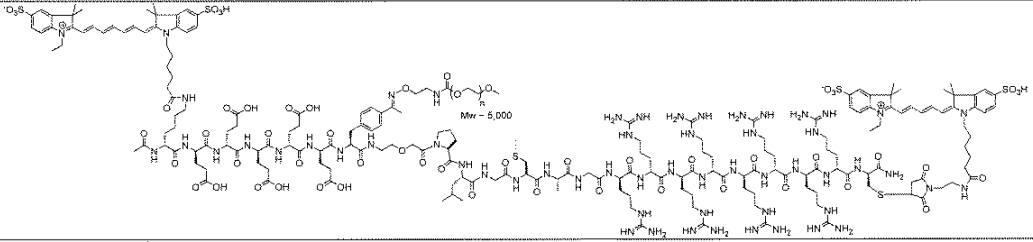
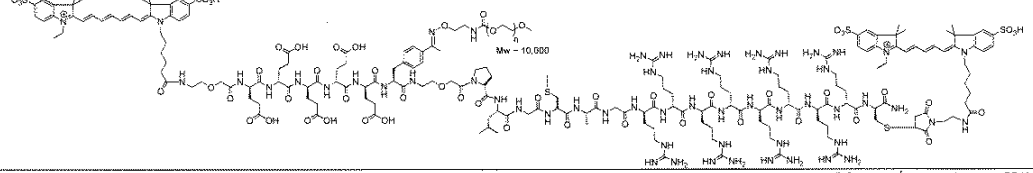
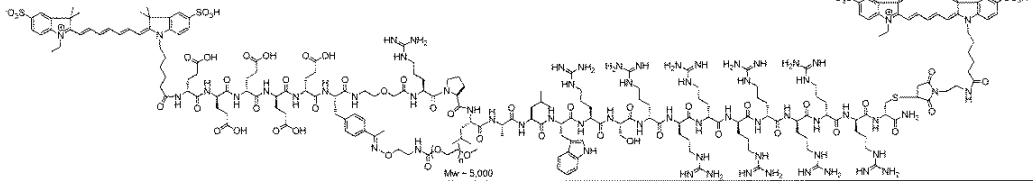
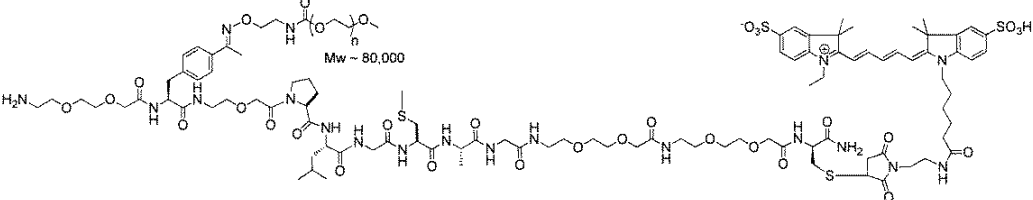
20

30

40

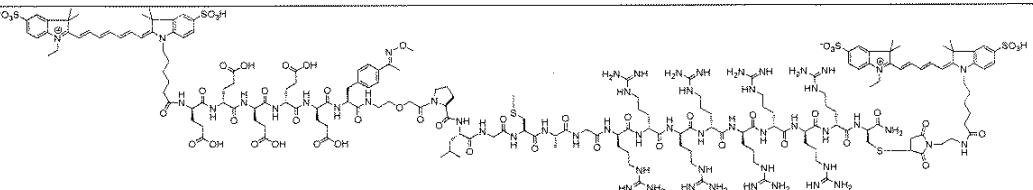
【 0 1 4 1 】

【表 1 - 4】

SDM-58	
SDM-59	
SDM-60	
SDM-61	
SDM-62	
SDM-63	
SDM-64	

【 0 1 4 2 】

【表 1 - 5】

SDM-65	
--------	--

【 0 1 4 3 】

更なる修飾

幾つかの実施形態において、本発明のターゲティング分子は、ラベル化の多価及び親和

10

20

30

40

50

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）、ポリオキシアルキレン、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）。

【0144】

10

医薬組成物

本明細書には、特定の実施形態において、SDM-41に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-42に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-43に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-44に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-45に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-46に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-47に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-48に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-49に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-50に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-51に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-52に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-53に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-54に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-55に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-56に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-57に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-58に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-59に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-60に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-61に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-62に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-63に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-64に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。本明細書には、特定の実施形態において、SDM-65に係る選択的な送達分子を含む、医薬組成物が開示される。

20

30

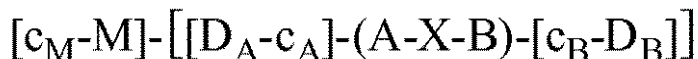
40

【0145】

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：

【0146】

【化 6】



式 I

【0147】

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；Mは、高分子の担体であり；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、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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

10

20

30

40

50

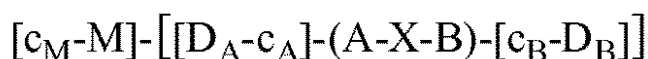
態において、Xは、アミノ酸配列D P R S F Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列R L Q L K Lを含む。幾つかの実施形態において、Xは、アミノ酸配列R L Q L K (A c)を含む。幾つかの実施形態において、Mは、タンパク質、天然高分子、合成高分子、又はデンドリマーから選択される。幾つかの実施形態において、Mは、デキストラン、P E Gポリマー、アルブミン、又はその組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、MはP E Gポリマーである。幾つかの実施形態において、Mは、約0.5 k D a (P E G 0.5 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、約2 k D a (P E G 2 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、約5 k D a (P E G 5 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、約12 k D a (P E G 12 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、約20 k D a (P E G 20 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、約30 k D a (P E G 30 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマー、および約40 k D a (P E G 40 k D a)の平均分子量を有するP E Gポリマーから選択される。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分である。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、インドカルボシアニン色素である。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。幾つかの実施形態において、D_A及びD_Bは、C y 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、C y 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、C y 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。幾つかの実施形態において、式Iの分子は、S D M-4 1、S D M-4 2、S D M-4 3、S D M-4 4、S D M-4 5、S D M-4 6、S D M-4 7、S D M-4 8、S D M-4 9、S D M-5 0、S D M-5 1、S D M-5 2、S D M-5 3、S D M-5 4、S D M-5 5、S D M-5 6、S D M-5 7、S D M-5 8、S D M-5 9、S D M-6 0、S D M-6 1、S D M-6 2、S D M-6 3、S D M-6 4またはS D M-6 5である。幾つかの実施形態において、分子はS D M-4 1である。幾つかの実施形態において、式Iの分子はS D M-4 2である。

【0148】

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：

【0149】

【化7】



式I

【0150】

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は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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又はXの上にある任意のアミノ酸に結合され、[c_B-D_B]は、Bの上にある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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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、他のものによりフェルスター/共鳴エネルギー移動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の部分である。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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、分子はSDM-41である。幾つかの実施形態において、式Iの分子はSDM-42である。

【0151】

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。医薬組

10

20

30

40

50

成物の要約は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) において見られる。

10

【0152】

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、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、他の医療薬剤または医薬品、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／又はバッファーを含む。加えて、医薬組成物は、他の治療上価値のある物も含む。

【0153】

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、脊髄腔内、硝子体内、点滴、又は局所）の投与を含むが、こ

20

【0154】

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、

30

【0155】

静脈注射のために、活性薬剤は、水溶液中で、好ましくはハンクス溶液、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。

【0156】

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。

40

【0157】

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、およびバイアルまた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

50

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。あるいは、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。使用方法【0158】

選択的な送達分子である、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65は、特異的な細胞および/または組織へ積荷の標的化された送達を可能にする。

10

【0159】

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、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65から選択される分子に対象の組織を接触させる工程を含む。

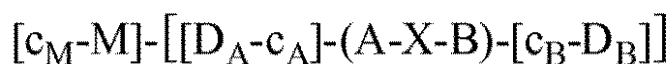
【0160】

20

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：

【0161】

【化8】



式I

【0162】

式中、

30

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

Mは、高分子の担体であり；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、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある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

40

50

-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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、天然高分子、合成高分子、又は dendrimer 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ポリマーである。幾つかの実施形態において、Mは、約0.5 kDa (PEG 0.5 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、約2 kDa (PEG 2 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、約5 kDa (PEG 5 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、約12 kDa (PEG 12 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、約20 kDa (PEG 20 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、約30 kDa (PEG 30 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマー、および約40 kDa (PEG 40 kDa) の平均分子量を有するPEGポリマーから選択される。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、他のものによりフェルスター/共鳴エネルギー移動を受けることができる、1対のドナー及びアクセプターの蛍光の部分である。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、インドカルボシアニン色素である。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、Cy 5及びCy 7である。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、Cy 5及びIRDye 750である。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、Cy 5及びIRDye 800である。幾つかの実施形態において、DA及びDBは、Cy 5及びICGである。幾つかの実施形態において、DA及びDB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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、分子はSDM-41である。幾つかの実施形態において、式Iの分子はSDM-42である。

【0163】

10

20

30

40

50

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、結腸直腸癌組織、扁平上皮癌組織、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、卵巣癌組織、癌性のリンパ節組織、または甲状腺癌組織、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、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。

【0164】

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）、
10 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、結腸直腸癌、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）、卵巣癌、膀胱癌、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。

【0165】

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。
20

【0166】

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、マンデル細胞（mantel 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、MALT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／形質細胞性骨髄腫（例えば、骨髄腫及び多発性骨髄腫）、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NHL、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NHL、高度のリンパ芽球のNHL、高度の小型非分割細胞NHL、巨大腫瘍病変NHL、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。

【0167】

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NK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）
40 及び辺縁のT細胞とNK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（LGL）（例えば、T細胞型及び／又はNK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（lymphoepithelioid cell）、亜型肝脾γδT細胞性リンパ腫、及び皮下脂膜炎性T細胞性リンパ腫（subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma））、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫（AILD）、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（ATL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）（例えば、CD30＋、T細胞及びヌル細胞型）、未分化大
50

細胞リンパ腫、及びホジキン様)である。

【0168】

幾つかの実施形態において、癌はホジキン病である。

【0169】

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、慢性骨髄性I型(顆粒白血球)白血病、慢性骨髄性、及び慢性リンパ性の白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、及び急性骨髄球性白血病(例えば、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄単球性、単球、及び赤白血病)である。

【0170】

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、孤立性骨髄腫、及び多発性骨髄腫である。幾つかの実施形態において、プラズマ細胞腫は多発性骨髄腫である。

【0171】

幾つかの実施形態において、癌は肺癌である。

【0172】

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PSA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(AIPC)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(例えば、RNA SE L/HPC1、ELAC2/HPC2、SR-A/MSR1、CHEK2、BRCA2、PON1、OGG1、MIC-1、TLR4、及びPTEN)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HER2陽性である。幾つかの実施形態において、前立腺癌はHER2陰性である。

【0173】

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。

【0174】

イメージングの使用

選択的な送達分子である、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64及びSDM-65は、特異的な細胞および/または組織(すなわち癌組織)への造影剤の標的化された送達を可能にする。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/イメージングすることが可能となる。

10

20

30

40

50

【0175】

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、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64およびSDM-65から成る群から選択される分子に、対象の組織を接触させる工程を含む。幾つかの実施形態において、分子はSDM-41である。

【0176】

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：

【0177】

【化9】



式I

【0178】

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；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又はXの上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、Bの上にある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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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RPLALLWR S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、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分である。幾つかの実施形態において、 D_A 及び D_B は、イ

10

20

30

40

50

ンドカルボシアニン色素である。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。

【0179】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分、対象の組織に送達する方法が開示され、該方法は、式 I の分子を伴う対象の組織を接触させる工程を含み：

【0180】

【化10】



式 I

【0181】

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 は独立して、0 乃至 1 のアミノ酸であり；

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、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分であり、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 又は X の上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B の上にある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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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

10

20

30

40

50

ドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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、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、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分である。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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、分子はSDM-41である。幾つかの実施形態において、式Iの分子はSDM-42である。

【0182】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分、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-41と接触させる工程を含む。

【0183】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分、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-42と接触させる工程を含む。

【0184】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分、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-43と接触させる工程を含む。

【0185】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分、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-44と接触させる工程を含む。

【0186】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー

10

20

30

40

50

ー移動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の部分を、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-45と接触させる工程を含む。

【0187】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-46と接触させる工程を含む。

【0188】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-47と接触させる工程を含む。

10

【0189】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-48と接触させる工程を含む。

【0190】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-49と接触させる工程を含む。

20

【0191】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-50と接触させる工程を含む。

【0192】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-51と接触させる工程を含む。

30

【0193】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-52と接触させる工程を含む。

【0194】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-53と接触させる工程を含む。

40

【0195】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分を、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-54と接触させる工程を含む。

【0196】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー

50

一移動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の部分で、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-55と接触させる工程を含む。

【0197】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-56と接触させる工程を含む。

【0198】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-57と接触させる工程を含む。

10

【0199】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-58と接触させる工程を含む。

【0200】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-59と接触させる工程を含む。

20

【0201】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-60と接触させる工程を含む。

【0202】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-61と接触させる工程を含む。

30

【0203】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-62と接触させる工程を含む。

【0204】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-63と接触させる工程を含む。

40

【0205】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー移動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の部分で、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-64と接触させる工程を含む。

【0206】

本明細書には、特定の実施形態において、他のものによりフェルスター／共鳴エネルギー

50

一移動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の部分で、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-65と接触させる工程を含む。

【0207】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65から選択された分子を投与する工程：(b) 造影剤の少なくとも1つを視覚化する工程を含む。

10

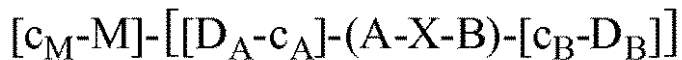
【0208】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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する式Iの分子を投与する工程を含み、

【0209】

【化11】



20

式I

【0210】

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 は独立して、0乃至1のアミノ酸であり；

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

30

ここで、 $[c_M-M]$ は、A、X、及びBの上、又はA、X、及びBの間の任意の位置で結合され、 $[D_A-c_A]$ は、A又はX上にある任意のアミノ酸に結合され、 $[c_B-D_B]$ は、B上にある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、皮膚癌組織、前立腺癌組織、黒色腫組織、甲状腺癌組織、卵巣癌組織または癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、乳癌組織である。幾つかの実施形態において、癌細胞又は癌組織は、結腸直腸癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、癌性のリンパ節組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、扁平上皮癌組織である。幾つかの実施形態において、癌組織は、皮膚癌組織である。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

40

50

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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、パラ-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、他のものによりフェルスター/共鳴エネルギー移動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の部分である。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、式Iの分子は、SDM-41、SDM-42、SDM-43、SDM-44、SDM-45、SDM-46、SDM-47、SDM-48、SDM-49、SDM-50、SDM-51、SDM-52、SDM-53、SDM-54、SDM-55、SDM-56、SDM-57、SDM-58、SDM-59、SDM-60、SDM-61、SDM-62、SDM-63、SDM-64またはSDM-65である。幾つかの実施形態において、分子はSDM-41である。幾つかの実施形態において、式Iの分子はSDM-42である。

【0211】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-41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。

【0212】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-42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。

【0213】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-43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。

【0214】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-44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。

10

【0215】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-45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。

【0216】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-46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。

20

【0217】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-47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。

【0218】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-48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。

【0219】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-49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。

30

【0220】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-50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。

【0221】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-51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。

40

【0222】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-52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。

【0223】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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-53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。

【0224】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体における対象の組織を視覚化

50

する方法が開示され、該方法は、（a）個体にS D M－5 4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。

【0 2 2 5】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－5 5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。

【0 2 2 6】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－5 6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。

10

【0 2 2 7】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－5 7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。

【0 2 2 8】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－5 8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。

【0 2 2 9】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－5 9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。

20

【0 2 3 0】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 0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。

【0 2 3 1】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 1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。

30

【0 2 3 2】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 2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。

【0 2 3 3】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 3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。

【0 2 3 4】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 4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。

40

【0 2 3 5】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする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S D M－6 5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。

【0 2 3 6】

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／イメージング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

50

、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

【0237】

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）をより正確にサンプル採取（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／イメージング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ための切片があるところに導くことができ、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サンプル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、病理学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、病理学の切片又はスライドを調製するために使用される。

20

【0238】

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。

30

【0239】

幾つかの実施形態において、造影剤を含む式 I に係る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）に優先的に局在した。幾つかの実施形態において、造影剤を含む式 I に係る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、外科医が健康でない組織（即ち、非癌）を出来るだけ小さく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、蛍光誘導手術である。

40

【0240】**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。

【0241】

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

50

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ターゲティング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。

【0242】

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；プタジエン；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

【0243】

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-イソチオシアネート、フルオレセイン-6-イソチオシアネート、及び6-カルボキシフルオレセインを含む。

【0244】

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-イソチオシアネート、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

【0245】

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。

【0246】

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、Azurite、mKalamal、ECFP、Cerulean、CyPet、YFP、Citrine、Venus、YPet）を含む。

30

【0247】

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。

【0248】

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 ）、単一光子断層撮影（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

【0249】

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、マンガニウム・キレート、又はガリウムを含む薬剤により標識化される。

【0250】

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（

50

NOTA)を含む。

【0251】

幾つかの実施形態において、造影剤は、近赤外線（近接－IR）のイメージング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）或いは生物発光イメージング用の他の発光分子、又は超音波用のパーフルオロカーボンで満たされたベシクルである。

【0252】

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、SPEC T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。

10

【0253】

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

【0254】

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、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu の放射性同位体、及びその他）を含む。

【0255】

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：

20

【0256】

【化12】



式II

【0257】

式中、

30

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。

40

幾つかの実施形態において、 c_A 、 c_B 、及び c_M は、直交性に反応的である官能基を有する。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によりオキシム又はヒドラゾンの単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、及びパラ-4-アセチルL-フェニルアラニンから選択される

50

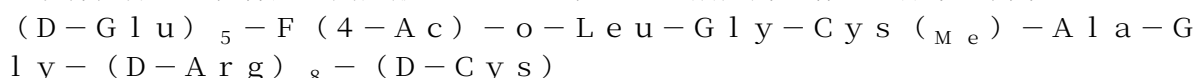
。幾つかの実施形態において、 c_B は、遊離チオール基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_B は、D-システインである。幾つかの実施形態において、 c_A は、N末端アミン基を有する任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_A は、D-グルタミン酸である。幾つかの実施形態において、 c_A はリジンである。幾つかの実施形態において、 c_M は、ヒドロキシルアミン基又はヒドラジン基との反応によりオキシム又はヒドラゾンの単結合を形成することができる側鎖を有する、任意のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、 c_M は、パラ-4-アセチル-L-フェニルアラニンである。

【0258】

本明細書で使用されるように、「直交性に反応的な」は、複数の基が、他のものの存在下で各基の特異的な付着を可能にする交差反応を行わない、反応の配列を介して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、

【0259】

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：



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

【0260】

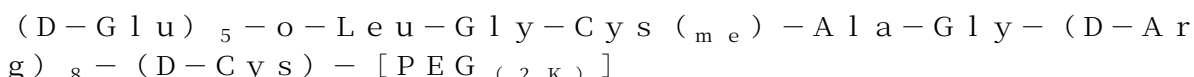
幾つかの実施形態において、分子は、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーを更に含む。幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、 $F(4-Ac)$ サブユニットにて分子に共有結合される。幾つかの実施形態において、分子は、直交性に反応され得る基を含む。幾つかの実施形態において、直交性に反応され得る基は、アミン、チオール、及びアセチルフェニルアラニンから選択される。幾つかの実施形態において、分子は、アミン、チオール、及びアセチルフェニルアラニンを含む。

【0261】

幾つかの実施形態において、PEGポリマーは、約0.5 kDa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、約2 kDa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、約5 kDa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、約10 kDa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、約20 kDa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、約40 kDa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に応じた分子の合成における分子の使用が開示される。

【0262】

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：

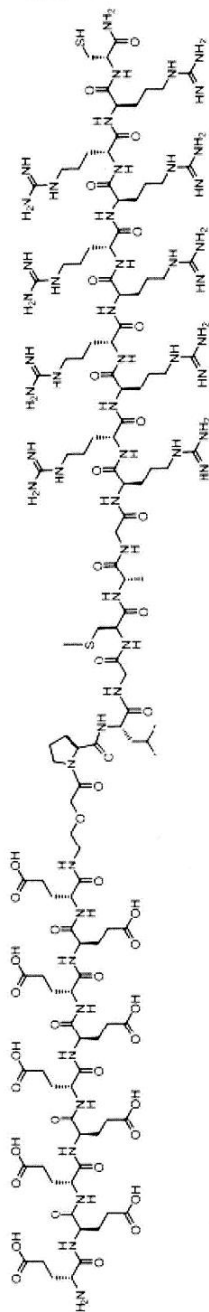


式中、全てのグルタミン酸及びアルギニンがD-アミノ酸であり； o は、5-(アミノ-3-オキサペンタノイル)を表わし； $Cys(m_e)$ は、S-メチル-(L)-システインを表わし；及び $PEG(2K)$ は、約2 kDaの平均分子量を備えた α -アミノ- ω -アミド・ポリ(エチレングリコール)を表わす。幾つかの実施形態において、分子は蛍光部分を更に含む。本明細書には、特定の実施形態において、式Iに応じた分子の合成における分子の使用が開示される。

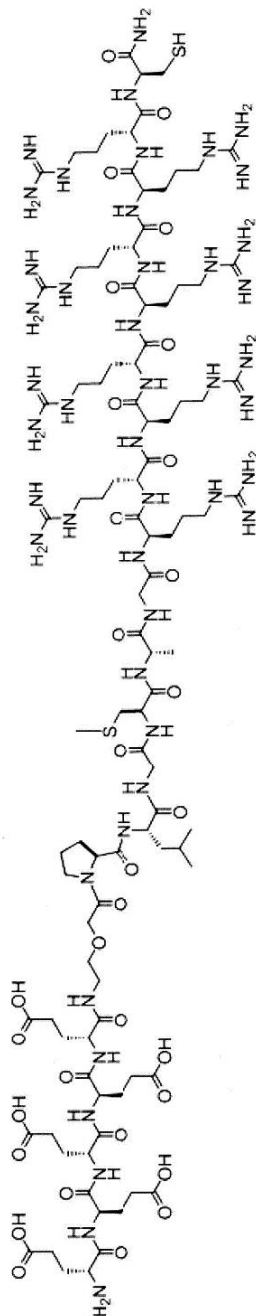
【0263】

【化 1 3 - 1】

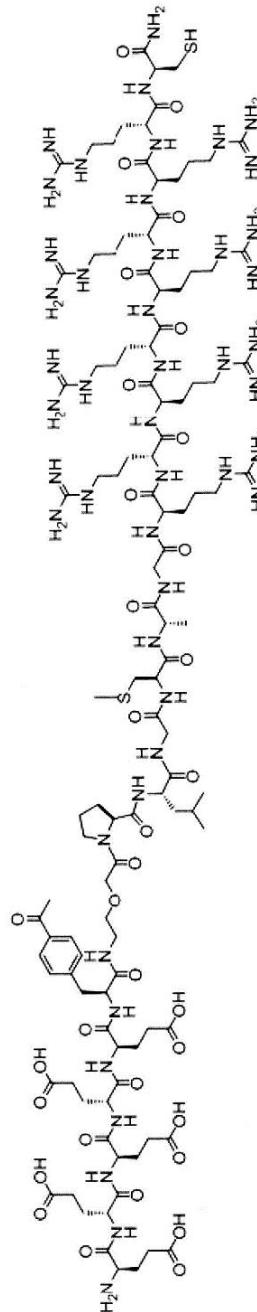
ペプチド P-1



ペプチド P-2



ペプチド P-3



10

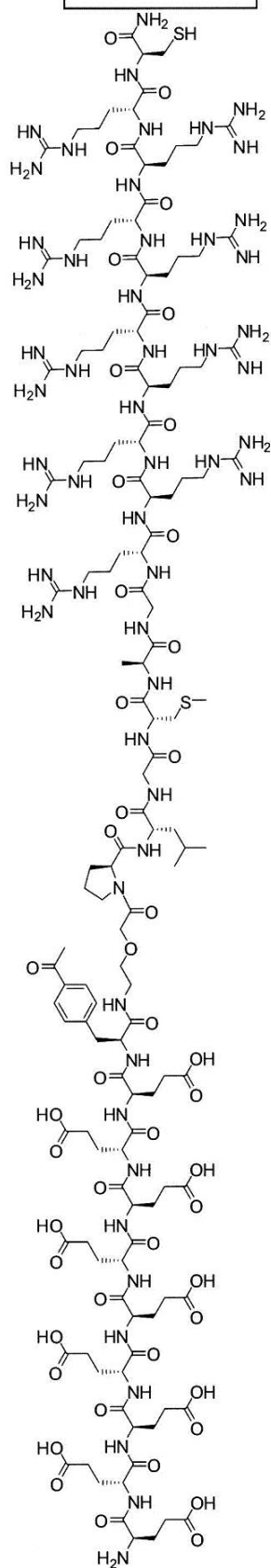
20

30

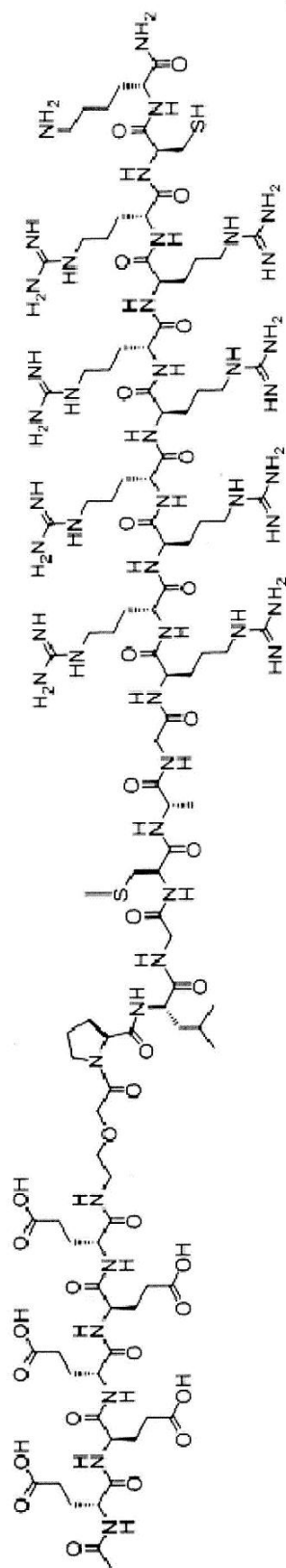
【 0 2 6 4】

【化 1 3 - 2】

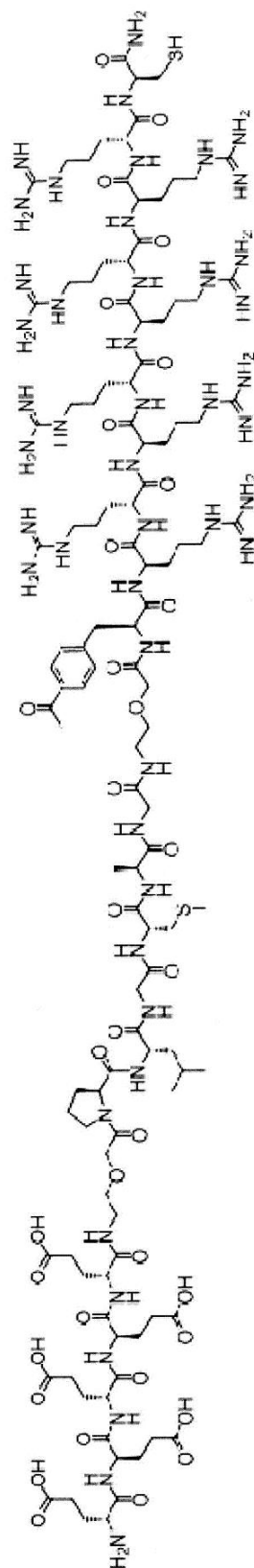
ペプチド P-4



ペプチド P-5



ペプチド P-6



10

20

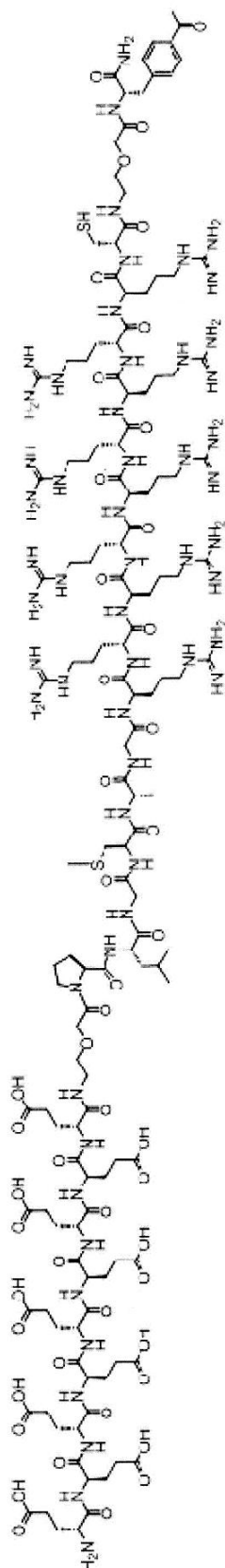
30

40

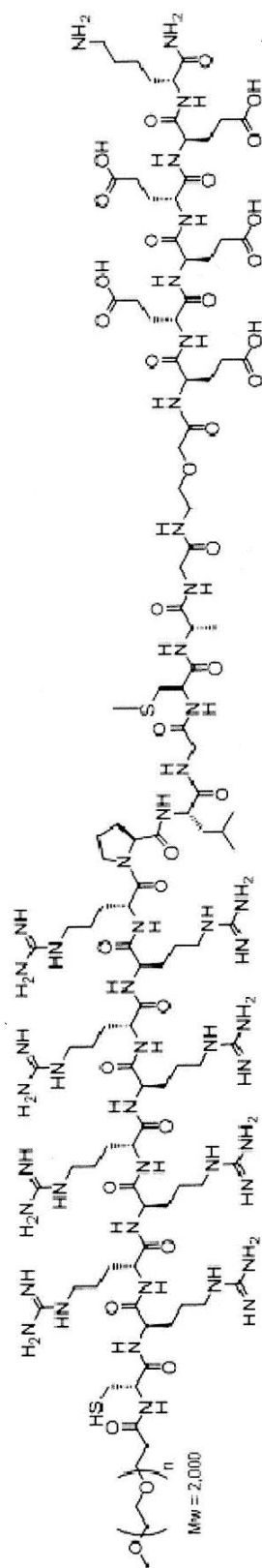
【 0 2 6 5】

【化 1 3 - 3】

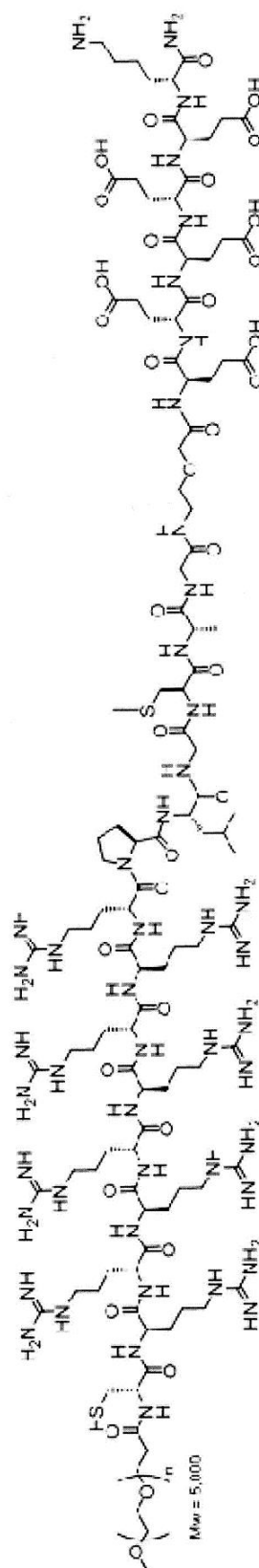
ペプチド P-7



ペプチド P-8



ペプチド P-9



10

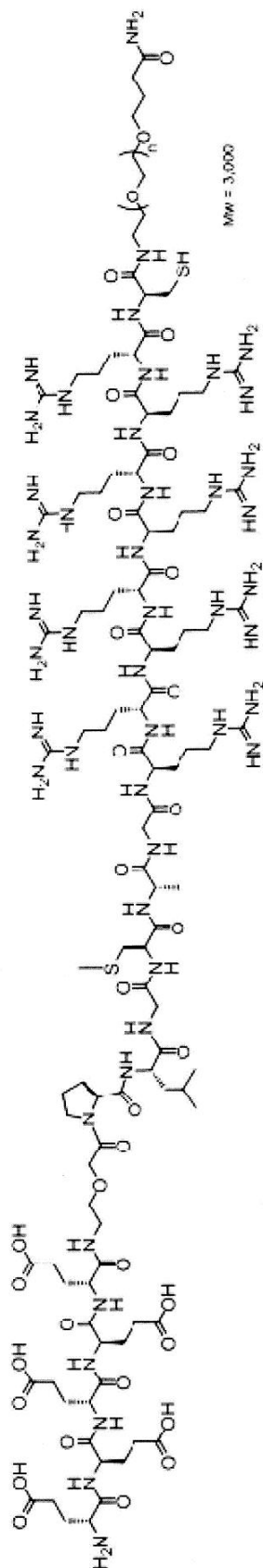
20

30

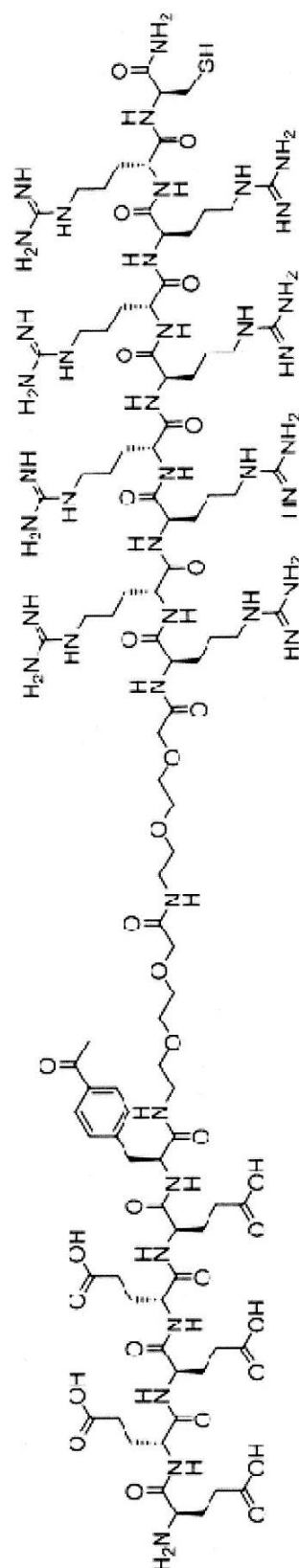
40

【 0 2 6 6】

ペプチド P-10

[illegible]

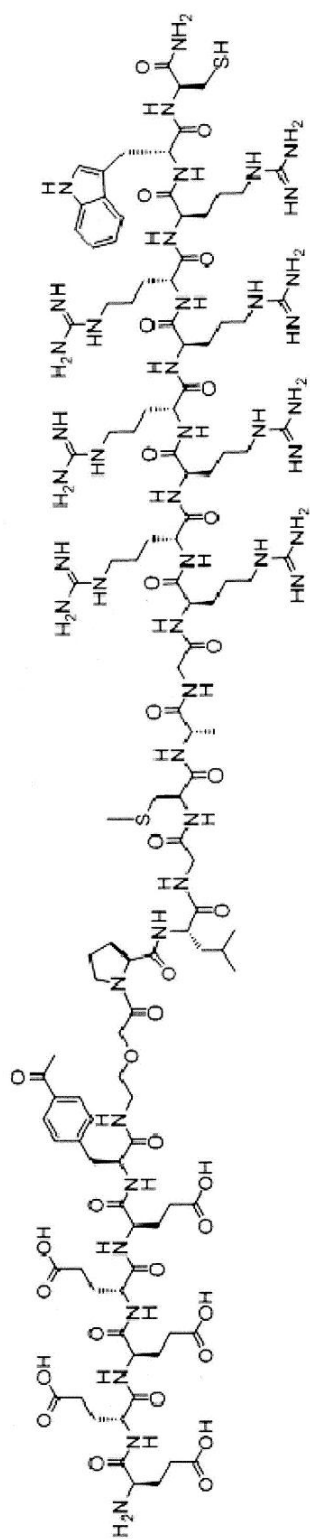
ペプチド P-12



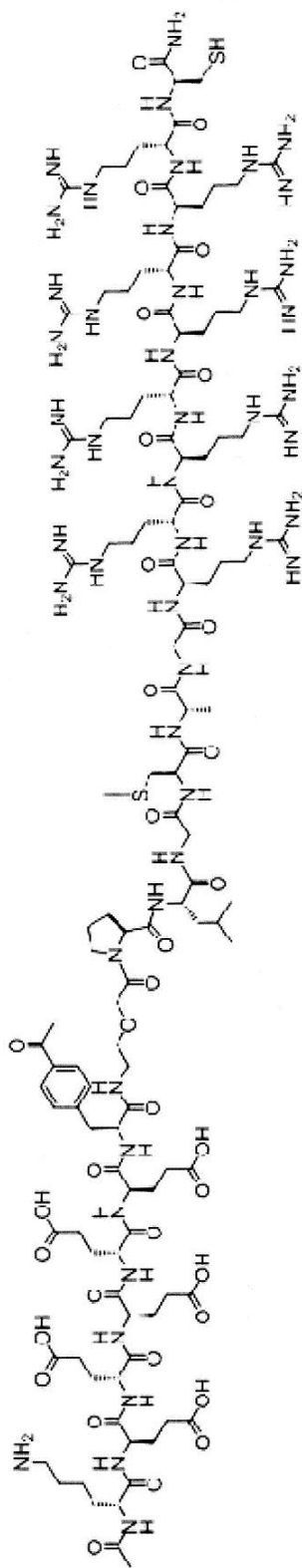
【 0 2 6 7 】

【化 1 3 - 5】

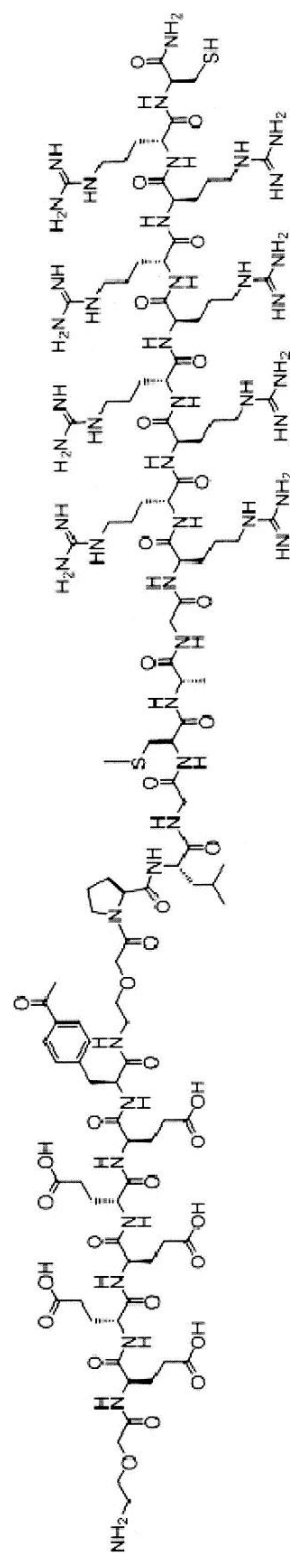
ペプチド P-13



ペプチド P-14



ペプチド P-15



10

20

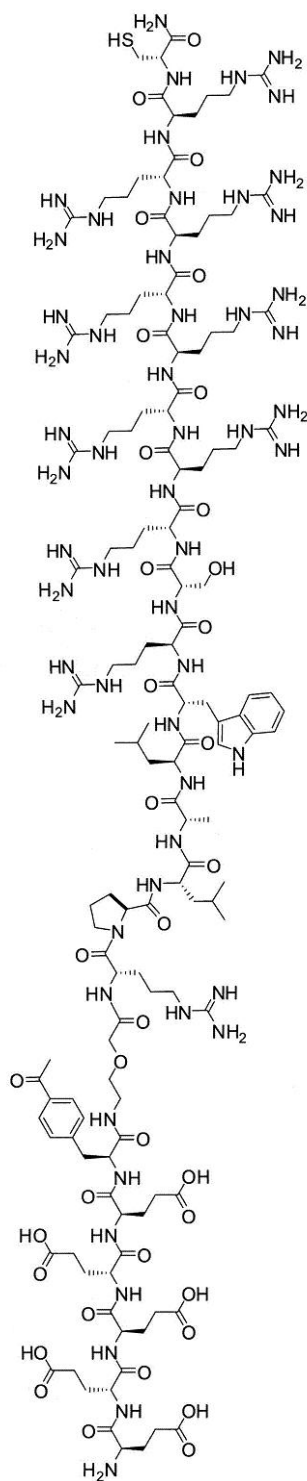
30

40

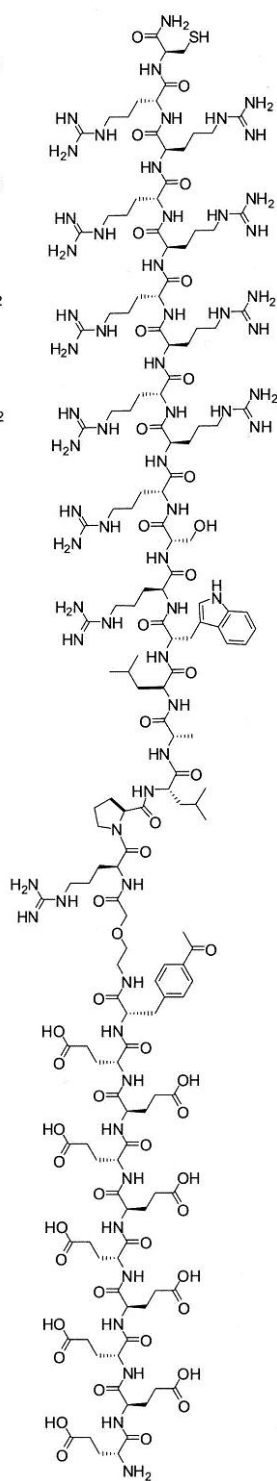
【 0 2 6 8】

【化 1 3 - 6】

ペプチド P-16



ペプチド P-17



10

20

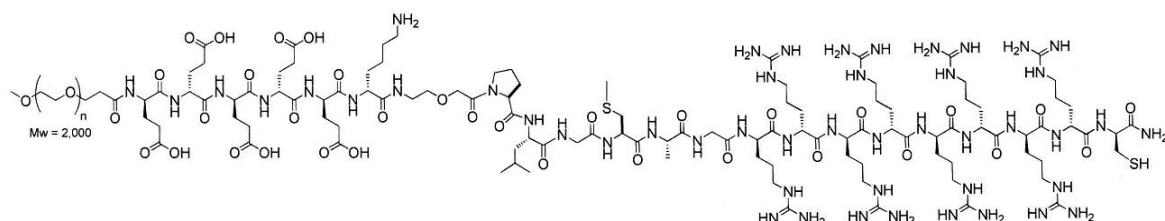
30

40

【 0 2 6 9】

【化 13-7】

ペプチド P-18



10

【実施例】

【0270】

材料と方法

HPLCグレードのアセトニトリル、グリシン、アセトフェノン及びアニリンをThermo Fisher Scientific (Waltham, MA) から購入した。精製水を、ミリQ水浄化システム (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。Boston Bioproducts (Ashland, MA) からPBSバッファー (pH 8.5, 0.5M) を購入した。Alfa Aesar (Ward Hill, MA) からトリフルオロ酢酸 (TFA) を購入した。Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) から、ジメチルホルムアミド (DMF) およびN-メチルモルホリン (NMM) を得た。 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)

20

[mPEG (2K)-ONH₂, mPEG (5K)-ONH₂, mPEG (10K)-ONH₂, mPEG (20K)-ONH₂, mPEG (40K)-ONH₂] を、NOF America Corporation (Irvine, CA) から購入した。mPEG (1K)-NHNH₂ (Mw ~1,000) 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、LeeCor Biosciences (Lincoln, NE) から得た。P-1からのP-18を凍結乾燥ペプチドは、PolyPeptide Group (San Diego, CA) から得た。

30

【0271】
4℃で作動するCTC PALオートサンプラー、真空脱気装置、バイナリーポンプ、UV-VIS検出器、付随するAnalyst 1.5 解析ソフトウェアと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、またはFinnigan LCQ Deca XP質量分析計と組み合わせたウォーターズ2487デュアル λ 吸光度検出器を備えたWaters 2695分離モジュール上で、LC-MS分析を行った。装置は、Xcaliburの分析ソフトウェア及びPeeke Scientific columns (Titan 200 5 μ m、C18-MC、50/100 $\times$ 2.1mm) に付随する。

40

【0272】

Agilentシステム (Agilent 1200シリーズ) とThermo Sc

50

ientific のカラム (Hypersil Gold C18、5 μ 、250 $\times$ 10mm)、又は Waters Delta Prep の分取 HPLC システムと 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 のカラム (Hypersil Gold C18、5 μ 、250 $\times$ 10mm) 又は Phenomenex カラム (luna、C18 (2)、5 μ 、100A AX 150 $\times$ 30mm) を備えた Waters Prep LC システム上で、分取 HPLC を実行した。移動相は、水 (0.05% TFA) (溶媒 A) / アセトニトリル (0.05% TFA) (溶媒 B) 勾配から成っていた。

【0273】

10

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 $^{\circ}$ C で実行した。

【0274】

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、P-12、P-13、P-14、P-15、P-16、P-17、及び P-18 の何れかを含む。

【0275】

上記の出発物質は以下のように要約される

【0276】

20

【表 2 - 1】

	ペプチド配列
ペプチド P-1	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-2	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-3	eeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-4	eeeeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-5	(Ac)eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrck
ペプチド P-6	eeeeeoPLGC _(Me) AGoF _(4-Ac) rrrrrrrrc
ペプチド P-7	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrcoF _(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	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc[PEG _(3K)]
ペプチド P-11	(Aeo)F _(4-Ac) oPLGC _(Me) AG(Aeo)(Aeo)c
ペプチド P-12	eeee F _(4-Ac) (Aeo)(Aeo)rrrrrrrrc
ペプチド P-13	eeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrwc
ペプチド P-14	(Ac)keeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-15	oeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
ペプチド P-16	eeeeF _(4-Ac) oRPLALWRSrrrrrrrrc
ペプチド P-17	eeeeeeeeF _(4-Ac) oRPLALWRSrrrrrrrrrrc
ペプチド P-18	[mPEG _(2K)]eeeeekoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc

10

20

30

【 0 2 7 7】

【表 2 - 2】

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た。
o: 5-(アミノ-3-オキサペンタノイル); F _(4-Ac) : パラ-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
(Aeo): 2-(2-(アミノエトキシ)エトキシ)アセチル

40

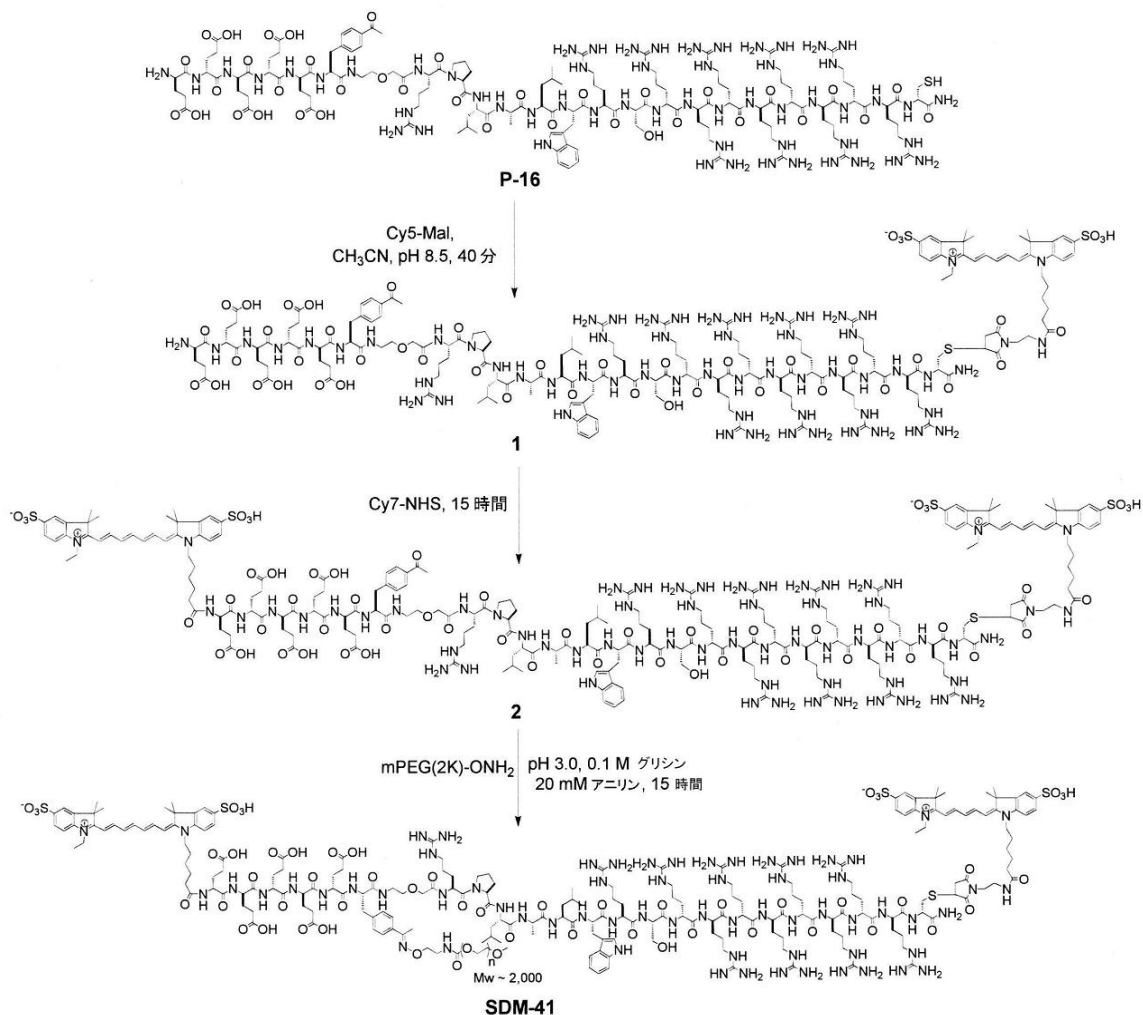
【 0 2 7 8】

実施例 1: ペプチド P-41 からの SDM-16 の合成

【 0 2 7 9】

50

【化 1 4】



【0280】

中間体 2 の合成

暗所の中にある、室温のPBSバッファー（0.5 mL、pH 8.5、0.5 M）中のペプチドP-16（10 mg、2.0 μmol）の溶液に、Cy5マレイミド（2.3 g、2.7 μmol）を、攪拌しながら加えた。反応後にLC-MSを行い、40分で完了した。反応混合物にCy7-NHSを加えて、続いてPBSバッファー（1.0 mL、pH 8.5、0.5 M）を加えた。15時間攪拌した後に、中間体2（3.8 mg、32%）を産出するために、混合物をHPLCで精製した。Calculated: $[M+3H]^+ (C_{211}H_{319}N_{62}O_{53}S_5) m/z = 1577$; Found ESI: $[M+3H]^+ (C_{211}H_{319}N_{62}O_{53}S_5) m/z = 1577$ 。

【0281】

選択的な送達分子SDM-41の合成

グリシンバッファー（1.0 mL、0.1 M、20 mM アニリン、pH 3.0）及びアセトニトリル（0.5 mL）中の中間体2（3.8 mg、0.65 μmol）及びmPEG(2K)-ONH₂（2.5 mg、1.1 μmol）の混合物を15時間、暗所の中で室温で攪拌した。反応が完了した後、アセトフェノン（7 μL、60 μmol）を加えた。混合物を2時間、室温で攪拌した。RP-HPLCによる精製は、選択的な送達分子SDM-41（2.1 mg、40%）を提供した。

【0282】

実施例 2 a：酵素依存性の蛍光増強及び変色

選択的な送達分子41を、室温のTCNBバッファー（pH 7.5）中に溶解した。SDM-41の濃度は0.156~5 μMであった。Molecular Devices

10

20

30

40

50

Spectromax M2 分光光度計上で蛍光強度を測定した。620nmでサンプルを励起し、670nm (Cy5) で発光を測定した。

【0283】

ペプチド開裂を、1nMの終濃度でMMP-9を加えることにより開始した。毎分のCy5の相対的な蛍光強度における変化として開裂速度を測定し、MMP-7によるSDM-41の開裂に関して k_{cat} および K_m を算出するために、続いて標準曲線を利用してCy5ペプチドの濃度に変換した(図1)。データはSDM-41がMMP-7の基質であることを示し、それが、酵素開裂に際して蛍光のFRETシグナルを生成することを示している。

【0284】

実施例2b：酵素依存性の蛍光増強及び変色

選択的な送達分子42を、1 μ Mで室温でTCNBバッファー(pH7.5)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。Cy5蛍光ドナーの励起を、625nmで励起し、発光を669nmで測定した。

【0285】

ペプチド開裂を、1nMの終濃度でMMP-2を加えることにより開始した。開裂反応は2時間以内に完了する。

【0286】

実施例3：腫瘍ホモジ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の加湿空気での指数増殖条件下で、増殖させる。各ヌードマウスの手を抑え、25Gの針を使用し、 2×10^6 の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100-200mm³に達した時(典型的には腫瘍細胞移植の1-2週後)、採取した。

【0287】

HT-1080腫瘍を、超音波破壊を使用してホモジナイズした。1nM MMP-7又は10 μ L 腫瘍組織ホモジネート(TH2及びTH3)を、37℃で24時間、100 μ Lのバッファー中の1 μ MのSDM-42と混合した。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。HT-1080腫瘍ホモジネートによるインキュベーションの後、SDM-42は開裂され、高く蛍光性になる。

【0288】

実施例4：腫瘍対比に関するインビボのイメージングアッセイ

HT-1080異種移植片モデルを、実施例3に記載の通りに生成し、分子の能力を評価するために使用して、周囲の組織と比較してインビボの腫瘍蛍光対比を提供する。腫瘍が100-200mm³の大きさに達した時(典型的には腫瘍細胞移植の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、回転尾部注射器(rotating tail injector)(Cat. # RTI; Braintree Scientific, MA, USA)を使用して抑止し、100 μ L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SDM-43、SDM-44、SDM-45又はSDM-46を静脈内に(尾静脈)投与した。イメージングの準備において、マウスに、移動を最小限にするために腹腔内に(1 μ L/グラム体重)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。

【0289】

連続する全身のイメージング(腫瘍が含まれる)を、全体の動物の蛍光性可視化イメージング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)、マウスの腹側をイメー

10

20

30

40

50

ジングするため、イメージングを頂部から行った。励起及び発光波長を、使用される蛍光染料に基づいて選択した。対比を、以下の方程式を使用して計算した：

対比 = (腫瘍の蛍光強度 - 対側性の胸部組織の蛍光強度) / 対側性の胸部組織の強度)

【0290】

動物全体における0.4を超える対比は、動物全体の画像を見ることで容易に検知され、優れた対比である。対比 > 0.7は高コントラストである。

【0291】

マウスを、注入の1-24時間後に数回イメージングした。

【0292】

実施例5：改善した組織内蓄積を伴う、インビボの分布及び化合物

10

様々な臓器における合計の染料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、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。

20

【0293】

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)に投与された化合物の既知の濃度において急上昇する(spike)る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。

【0294】

実施例6a：FRET-SDMを用いた、リンパ節への癌転移のインビボでの検出
腫瘍を有するマウスにおける蛍光性のSDMの静脈内および腫瘍周囲への投与後の、転移性頸部リンパ節の蛍光標識

30

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, Wilmington, 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。

【0295】

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)において4グループに収容し、標準実験飼料(Cat. # 2018, Harlan Laboratories, Inc. Indianapolis, IN 46250)及び飲料水へのフリーアクセスを有していた。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(12h/12hの明/暗サイクル)の下で飼育した。全ての実験手順を、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腫瘍細胞(ATCC(登録商標) Number: CRL-2539(商標))及び乳癌細胞(Polyoma Middle T 8119 subclone "PyMT 8119")をそれぞれ、標準細胞培養技術を使用して別々に増殖させた。腫瘍細胞(4x10⁵腫瘍細胞/50μL/マウス)をDPBS/マトリゲル(商標)(1:1vol)中で懸濁し、原発腫瘍誘発用の耳介軟骨の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

40

50

る転移性の頸リンパ節のインビボのイメージングは、腫瘍細胞移植の17～20日後に起こった。

【0296】

化合物の投与。SDMの静脈内投与（尾静脈注入）のために、マウスを回転尾部注射器（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（KetajectR & XylajectR, Phoenix Pharmaceuticals, St. Joseph, MO 64506）の混合物を使用して、鎮静し、被験物質（5-120 μ M; 30-60 μ L/耳）を、30G PrecisionGlide（商標）ニードル（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射した。投与後、1-24時間後に頸部リンパ節の蛍光イメージングについて検査される前に、各マウスを割り当てられたケージに戻し、制御された環境条件下で飼育した。

【0297】

蛍光画像。頸リンパ節をイメージングするために、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のための適切な蛍光フィルターを装備した、コンピュータ化された蛍光性の立体顕微鏡（SZX10, Olympus Optical, CO, LTD, Japan）を使用して、頸リンパ節の鈍的解剖及びイメージングのため、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ベースのSDMのために使用した。インビボの蛍光イメージング（比率イメージング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。

【0298】

発光比率イメージング法。蛍光画像を、Olympus SZX10 Research Stereo Microscope（Olympus America, Center Valley, PA）を使用して取得した。Cy5とCy7のFRETベースのSDMに関して、620nmに合わせられた（centered）励起フィルター（Chroma ET620/60x, Chroma Technology Corp. Bellows Falls, VT）、及び700nm並びに810nmで合わせられた発光フィルター（Chromaフィルター ET700/75m および ET810/90m）を使用して、異なる発光波長で2つの画像を得た。画像を、Windows（登録商標）ベースのコンピュータに接続された、Orca-R2カメラ（Hamamatsu, Bridgewater, NJ）により取得した。2つの方法を使用して、リンパ節に関する発光比率を測定した。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描かれた対象領域（ROI）にわたって平均化した。その後、発光比率を各対象領域の強度データから計算した。

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

式中：

roiInt1 = ET700/75mフィルターにより、発光波長1でROIについて平均化した強度。

$Exp1 = Int1$ について使用された露光時間。

$ROIInt2 = ET810 / 90m$ フィルターにより、発光波長 2 で ROI について平均化した強度。

$Exp2 = Int2$ について用いられる露光時間。

【0299】

発光比率を測定するために使用される第 2 の方法は、発光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描かれた対象領域 (ROI) からの発光比率の平均化に基づいた。発光比率画像は、ピクセル値が 8 ビットの画像に対して 0 と 255 の間になるようなスケーリングファクター (scaling factor) を含んだ、方程式 1 の変形フォームの使用により、もたらされた。

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

式中：

k = スケーリングファクター

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

$Exp1 = Int1$ について使用された露光時間。

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

$Exp2 = Int2$ について用いられる露光時間。

【0300】

SDM-41 に関して $Exp1 = 0.7$ 秒, $Exp2 = 2.5$ 秒 及び $k = 24$ の方程式 2 を使用して生成された発光比率画像の例を、図 2 に示し、これらは SDM-41 についてのドナー (左)、アクセプター (中間) および蛍光発光比率 (右) の画像を示す。

【0301】

リンパ節に関する発光比率は、いずれかの方法を使用して、定量的に類似した結果を与えた。

【0302】

リンパ節を、H&E 染色に基づき、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、以下の方程式 3 に示されるように、転移性の節の平均発光比率を非転移性の節の平均発光で割り、1 を引くことにより、各 SDM (選択的な送達分子) の発光比率対比を定量化した。

$ERC = MetAV / ConAV - 1$ (方程式 3)

式中：

ERC = 発光比率対比。

$MetAV$ = 平均の転移性リンパ節発光比率。

$ConAV$ = 平均の非転移性の反対側のリンパ節発光比率

【0303】

癌のリンパ節を検知するのに役立つが、20~50% の対比は低いと考えられ、50 乃至 100% の増加はよいと考えられ、一方で 100% を超える増加は、非常に優れた対比であると考えられた。

【0304】

実施例 6b：転移性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。

【0305】

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 BALB/c マウス (Charles River, Wilmington, 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。

【0306】

FRET SDMの高い診断能の例として、T1マウスの転移性リンパモデルにおけるSDM-41からもたらされるデータを使用した。SDM-41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イメージングを使用してイメージングし、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。受信者動作特性（ROC）またはROC曲線を使用して、感度および特異性を測定した。ROC曲線分析のため、データを、蛍光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。

【0307】

真陽性、偽陽性、真陰性、及び偽陰性を、蛍光発光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。（認定された病理学者によるH&E染色によって測定されるような）癌の陽性及び陰性に関する発光比率値を、図3に示す。2つの集団が完全に分離されており、これはこの転移性乳癌リンパ節モデルにおいて100%の診断感度および特異性を示す。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4に示す。～32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。このデータは、癌のないリンパ節から癌性のリンパ節を分離することに関して100%の診断感度および特異性を示している。感度は有病正診率である一方で、特異性は1から無病誤診率を引いたものである。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。

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

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

式中：

TPR = 有病正診率。

FPR = 無病誤診率。

TP = 真陽性の#。

TN = 真陰性の#。

FP = 偽陽性の#。

FN = 偽陰性の#。

【0308】

この例において、感度と特異性の両方は、～4.3と～5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発光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。

【0309】

実施例7：エキソピボマウス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発光比率の反応

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/200μLで冷たいTCNBバッファー（pH7.5、50mM Tris-HCl、10mM CaCl₂、150mM NaCl、及び0.05% Brij 35）の中でホモジナイズした。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-アミノフェニル水銀アセタート、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-42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。（λ_{ex}、620nm、λ_{em}、670nm）（λ_{ex}、620nm、λ_e

m、773 nm)、及び(λ_{ex} 、720 nm; λ_{em} 、773 nm)の蛍光シグナル(ここで、 λ_{ex} と λ_{em} はそれぞれ、励起と発光の波長を表わす)を、室温で時間に応じて測定した。サンプルを3回繰り返して測定する。

【0310】

実施例8：ヒトエキソビボ組織アッセイ：非癌組織と比較した、ヒトの癌組織におけるSDM開裂及びFRET発光比率反応

(Cancer Human Tissue Networkによって提供される)ヒト乳癌組織サンプル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、100 mg/200 μ Lの冷たいTCNBバッファー(pH7.5、50 mM Tris-HCl、10 mM $CaCl_2$ 、150 mM NaCl、及び0.05% Brij 35)の中でホモジナイズした。ホモジネートを20分間4℃で、15,000 gで遠心分離機にかけた後、上清を集めた。500 nMのSDM-41を、別段の定めがない限り、アッセイにおける45 μ Lの組織上澄(最終的な容積：50 μ L)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。(λ_{ex} 、620 nm、 λ_{em} 、670 nm)(λ_{ex} 、620 nm、 λ_{em} 、773 nm)、及び(λ_{ex} 、720 nm; λ_{em} 、773 nm)の蛍光シグナル(ここで、 λ_{ex} と λ_{em} はそれぞれ、励起と発光の波長を表わす)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た。表1は、SDM-41の診断の蛍光エキソビボアッセイに使用したヒト乳癌患者の組織を示す。図5は、乳癌患者からのホモジナイズされた癌性および健康な組織におけるSDM-41の蛍光比率の変化を示す。ガン組織(M112090A2、M1121603A2、及びM1121797A6)は、正常組織(M112090B2、M1121603B2およびM1121797B6)より速く、SDM-41を開裂させ、癌性の乳癌組織の診断の読み取りを可能にする。図6は、同じ乳癌患者からのホモジナイズされた癌性の健康な組織におけるSDM-41蛍光比率の変化を示す。ガン組織はSDM-41をより速く開裂させ、癌の乳癌組織の診断の読み取りを可能にする。

【0311】

【表3】

表1

	年齢/性/人種	診断	サンプル ID
患者 1	63/女性/白人	多形性小葉癌	腫瘍: M1120909A2
			正常: M1120909B2
患者 2	69/女性/白人	浸潤性腺管癌	腫瘍: M1121797A6
			正常: M1121797B6
患者 3	69/女性/白人	浸潤性腺管癌	腫瘍: M1121603A2
			正常: M1121603B2

【0312】

実施例9：乳癌患者の癌を視覚化するためのSDMの使用

SDM-52を、乳癌患者の静脈内に送達する。SDM-52上の蛍光部分を、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む。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分は、カメラ又は検出器によって検知される光を発光する。カメラ又は検出器によって得たデータを加工して、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製する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

【0313】

実施例 10：前立腺癌患者の癌を視覚化するための S D M の使用

S D M-42 を、前立腺癌患者の静脈内に送達する。S D M-42 上の蛍光部分を、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む。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分は、カメラ又は検出器によって検知される光を発光する。カメラ又は検出器によって得たデータを加工して、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成する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

【0314】

実施例 11：頭頸部（扁平上皮）癌を持つ患者の癌を視覚化するための S D M の使用

S D M-48 を、頭頸部癌患者の静脈内に送達する。S D M-48 上の蛍光部分を、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む。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分は、カメラ又は検出器によって検知される光を発光する。カメラ又は検出器によって得たデータを加工して、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成する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

10

【0315】

実施例 12：黒色腫患者の癌を視覚化するための S D M の使用

S D M-60 を、黒色腫患者の静脈内に送達する。S D M-60 上の蛍光部分を、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む。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分は、カメラ又は検出器によって検知される光を発光する。カメラ又は検出器によって得たデータを加工して、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成する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

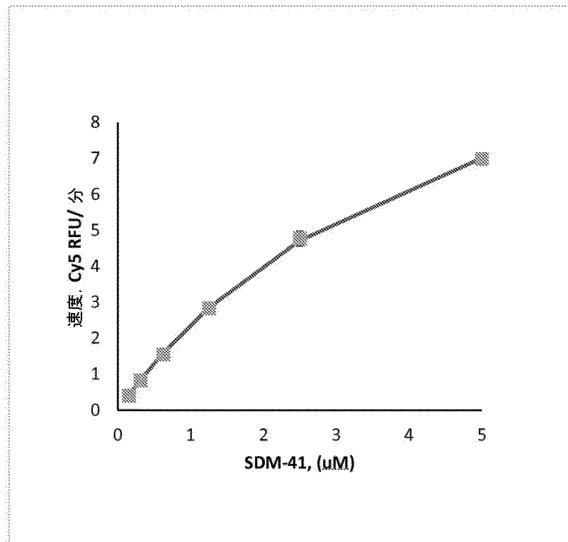
20

【0316】

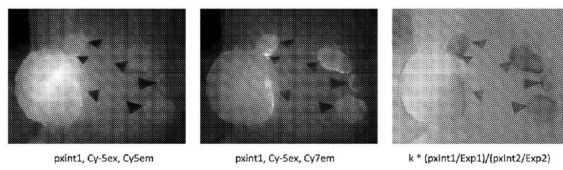
実施例 13：甲状腺癌患者の癌を視覚化するための S D M の使用

S D M-62 を、甲状腺癌患者の静脈内に送達する。S D M-62 上の蛍光部分を、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む。光源を標的組織上に照らす。蛍光部分は、カメラ又は検出器によって検知される光を発光する。カメラ又は検出器によって得たデータを加工して、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成する。外科医は、生検のため前記組織を切除する。

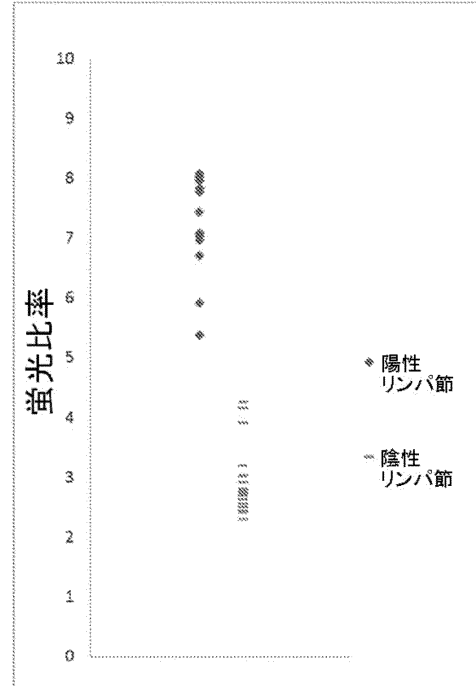
【図 1】



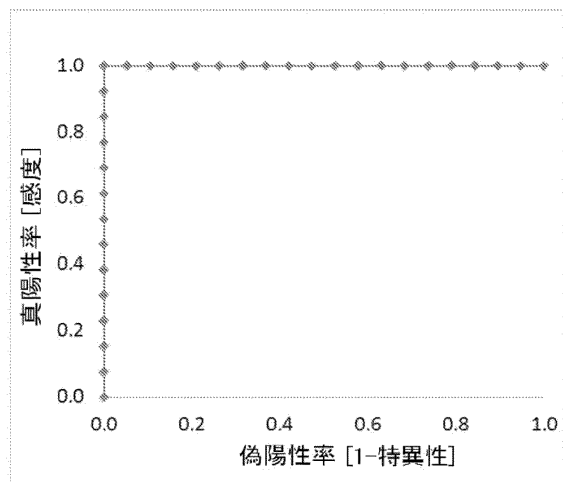
【図 2】



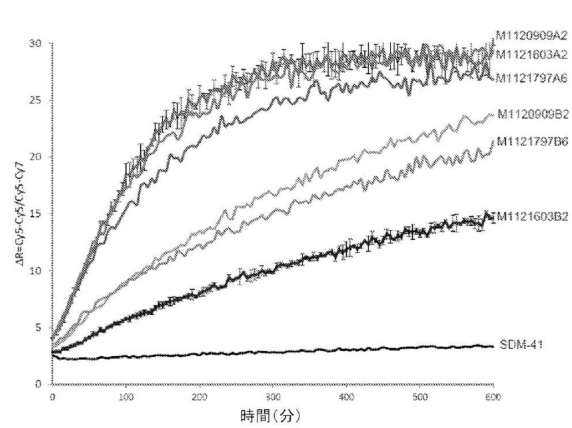
【図 3】



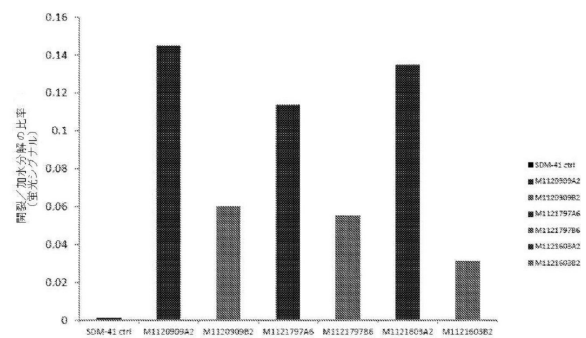
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 リュー, ジュンジェ

アメリカ合衆国 92122 カリフォルニア州 サンディエゴ アプト. 3325 ジュディシ
ャル・ドライブ 9135

審査官 木原 啓一郎

(56)参考文献 国際公開第2012/107577 (WO, A1)

特表2011-526780 (JP, A)

特表2012-504136 (JP, A)

特表2007-519420 (JP, A)

特表2012-533560 (JP, A)

Savariar, E. N. et al., Real-time in vivo molecular detection of primary tumors and me
tastases with ratiometric activatable cell-penetrating peptides, Cancer Res., 2012
年11月27日, Vol. 73, pp. 855-864, Supplementary Figures

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00-19/00

A61K 38/00-38/58

CAPLUS/REGISTRY (STN)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamII)