(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-525416
(P2022-525416A)
(43)公表日　令和4年5月13日(2022.5.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　38/03　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/03	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　31/337 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/337		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ｃ０７Ｋ　7/54　(2006.01)		Ｃ０７Ｋ	7/54		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全247頁）

(21)出願番号　特願2021-555813(P2021-555813)
(86)(22)出願日　令和2年3月13日(2020.3.13)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月15日(2021.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/022682
(87)国際公開番号　WO2020/190742
(87)国際公開日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(31)優先権主張番号　62/819,195
(32)優先日　平成31年3月15日(2019.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/926,018
(32)優先日　令和1年10月25日(2019.10.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　509163754
エイルロン セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ　４９０
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100122644
弁理士　寺地 拓己
(74)代理人　100220098
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ペプチド模倣大環状分子およびその使用

(57)【要約】
本開示は、追加の療法と組み合わせてペプチド模倣大環状分子を使用して、状態、例えばがんを処置する方法を記載する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の療法の副作用（例えば、粘膜炎、好中球減少症、または血小板減少症）を緩和することができる。
【選択図】図２

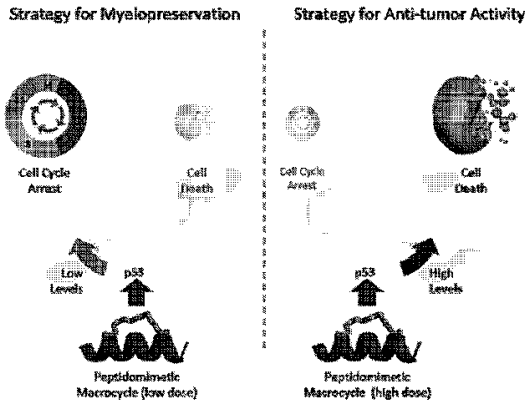
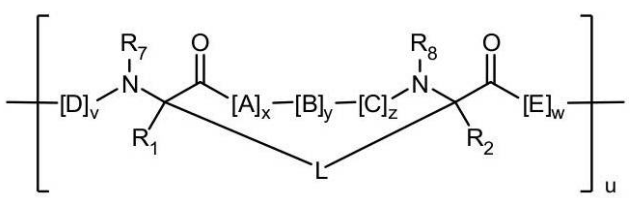


FIG. 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
腫瘍の処置を必要とする対象で腫瘍を処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象の非がん性組織で細胞周期停止を誘導し；
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍で細胞周期停止を誘導せず；
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍でアポトーシスを誘導しない、
方法。
【請求項２】
非がん性組織が骨髄である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
非がん性組織が消化管組織である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象が第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する副作用を発症する可能性を低減する、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象での副作用のレベルを低減し、副作用が、第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
副作用が骨髄抑制に関連する、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
副作用が消化組織に関連する、請求項４に記載の方法。
【請求項８】
副作用が好中球減少症である、請求項４に記載の方法。
【請求項９】
副作用が血小板減少症である、請求項４に記載の方法。
【請求項１０】
副作用が粘膜炎である、請求項４に記載の方法。
【請求項１１】
副作用が骨髄抑制に関連する、請求項５に記載の方法。
【請求項１２】
副作用が消化組織に関連する、請求項５に記載の方法。
【請求項１３】
副作用が好中球減少症である、請求項５に記載の方法。
【請求項１４】
副作用が血小板減少症である、請求項５に記載の方法。
【請求項１５】
副作用が粘膜炎である、請求項５に記載の方法。
【請求項１６】
第１の追加の医薬活性剤が化学療法剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
第１の追加の医薬活性剤が抗新生物剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
第１の追加の医薬活性剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約１．５ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
第１の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、請求項１に記載の方法。

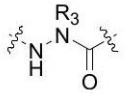
【請求項２１】
第１の追加の医薬活性剤がタキサンである、請求項１に記載の方法。
【請求項２２】
治療有効量の第２の追加の医薬活性剤を投与するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項２３】
第１の追加の医薬活性剤がタキサンであり、第２の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約１２時間前から約３６時間前に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項２５】
ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約２４時間前に投与される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されない、
請求項１に記載の方法。
【請求項２７】
ペプチド模倣大環状分子の各投与が、第１の追加の医薬活性剤の各投与の約１２時間前から約３６時間前に行われる、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２に結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項２９】
ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭＸに結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項３０】
ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２およびＭＤＭＸに結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項３１】
ペプチド模倣大環状分子が、非がん性組織でｐ５３依存性の細胞周期停止を誘導する、請求項１に記載の方法。
【請求項３２】
ペプチド模倣大環状分子の治療有効量が、対象の非がん性組織でアポトーシスを誘導するのに必要なペプチド模倣大環状分子の量未満である、請求項１に記載の方法。
【請求項３３】
ペプチド模倣大環状分子が、式：
【化１】



式(I)

（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、アミノ酸であり；

－　各Ｂは、独立して、アミノ酸、
【化２】



、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、前記Ｄもしくは Ｅのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ1－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各Ｒ８は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各ｖは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　各ｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　ｕは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｎは、独立して、１、２、３、４、または５である）
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の方法。
【請求項３４】
ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３５】

ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６】

対象がヒトである、請求項１に記載の方法。

【請求項３７】

対照試験で、２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、マウスの群に投与される場合、マウスの群の骨髄での

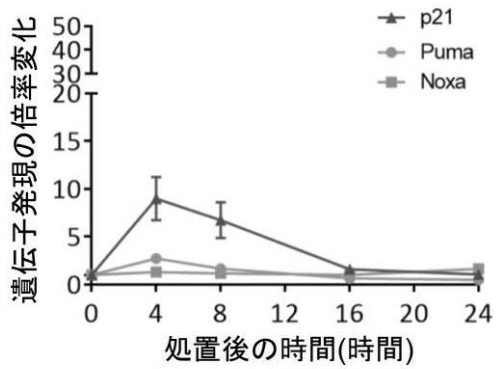
（ｉ）平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現；

（ｉｉ）平均のアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現；および

（ｉｉｉ）平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現

の変化が、以下：

【化３】

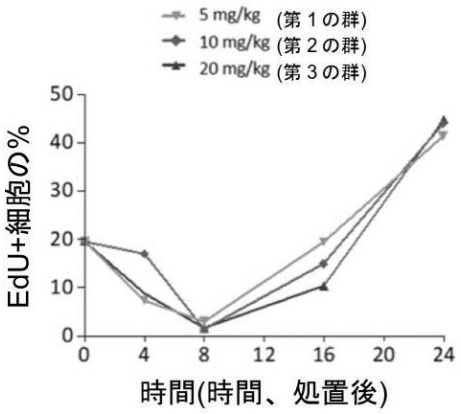


に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、請求項１に記載の方法。

【請求項３８】

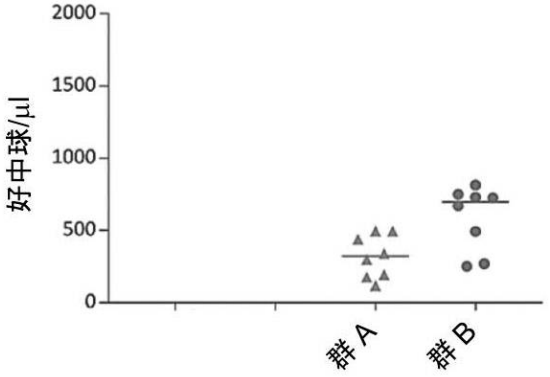
対照試験で、５ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第１の群に投与され、１０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第２の群に投与され、２０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第３の群に投与される場合、第１の群、第２の群、および第３の群でＥｄＵ＋である系列陰性、Ｋｉｔ陽性、造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）のパーセンテージの変化が、以下：

【化４】



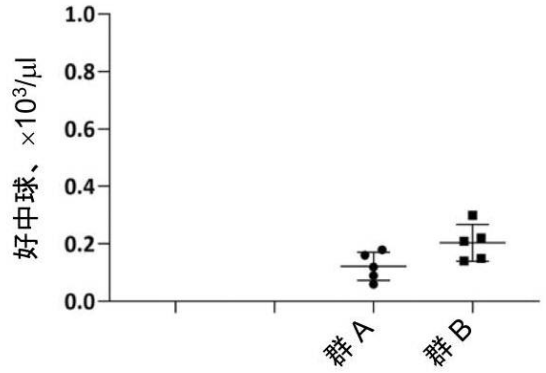
に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、請求項１に記載の方法。

【請求項３９】
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、以下：
【化５】

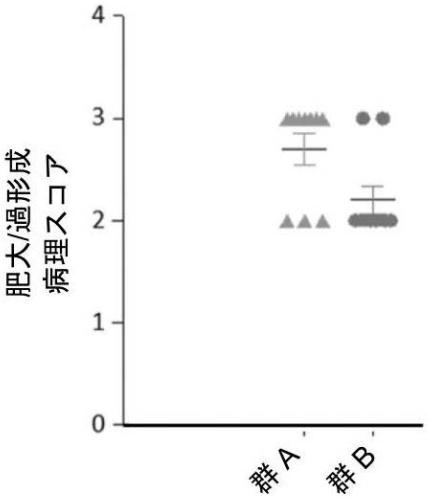


に示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
請求項１に記載の方法。
【請求項４０】
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、以下：

【化６】

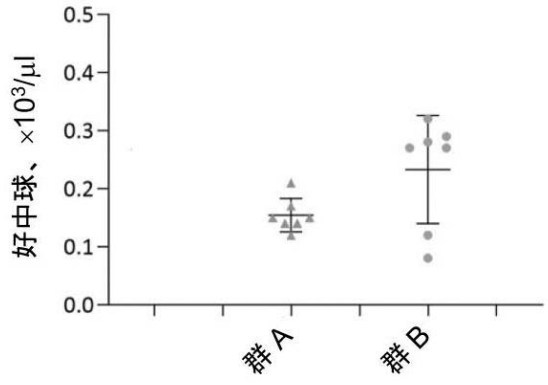


に示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
請求項１に記載の方法。
【請求項４１】
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合が、以下：
【化７】



に示す通り、群Ａのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合と比較して改変される、

請求項１に記載の方法。
【請求項４２】
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂマウスの約８０％のマウス由来の消化管組織試料が、２の肥大／過形成スコアを有し、群Ａの約７０％のマウス由来の消化管組織試料が、３の肥大／過形成スコアを有する、請求項１に記載の方法。
【請求項４３】
－　ペプチド模倣大環状分子の第１の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第２の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の１時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第３の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間後に行われ；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセルで処置されるマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル、ならびに第２の時点、第３の時点、および第４の時点で２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置されるマウスからなり；
（ｉｉｉ）第２の時点が、第１の時点の約８時間前であり、第３の時点が、第１の時点の約１時間前であり、第４の時点が、第１の時点の約８時間後である場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、以下：
【化８】



に示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する

、
請求項２２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
[0001]本出願は、２０１９年３月１５日に出願された米国仮出願第６２／８１９，１９５号および２０１９年１０月２５日に出願された米国仮出願第６２／９２６，０１８号の利益を主張し、その各々は、参照によりその全体が組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
[0002]抗がん療法に起因し得る副作用は、骨髄抑制および粘膜炎を含む。骨髄抑制は、骨髄の破壊に関連する一方、粘膜炎は、消化管の粘膜の炎症および潰瘍を含む。骨髄抑制および粘膜炎のような副作用は、患者に安全に投与することができる抗がん療法の用量を制限し得る。
【０００３】
参照による組み込み
[0003]本明細書に記載される全ての出版物、特許、および特許出願は、各個々の出版物、特許、または特許出願が、具体的かつ個別に参照により組み込まれることを示された場合と同程度で、本明細書に参照により組み込まれる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
[0004]一部の実施形態では、本開示は、腫瘍の処置を必要とする対象で腫瘍を処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象の非がん性組織で細胞周期停止を誘導し；ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍で細胞周期停止を誘導せず；ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍でアポトーシスを誘導しない、方法を提供する。
【０００５】
[0005]一部の実施形態では、本開示は、がんの処置を必要とする対象でがんを処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、がんがｐ５３不活性化突然変異を有し；対象の非がん性組織が機能性ｐ５３タンパク質を含み；非がん性組織が骨髄または消化管組織である、方法を提供する。
【０００６】
[0006]一部の実施形態では、本開示は、腫瘍の処置を必要とする対象で腫瘍を処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍で細胞周期停止を誘導せず；ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍でアポトーシスを誘導せず；治療有効量の第１の追加の医薬活性剤が、副作用に関連し；ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象が副作用を発症する可能性を低減する、方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【０００７】
【図１】[0007]ヒト野生型ｐ５３タンパク質配列を示す。
【図２】[0008]細胞周期停止および細胞死に対するペプチド模倣大環状分子の用量依存性効果を示す概略図を表す。
【図３】[0009]どのようにして化学療法およびペプチド模倣大環状分子ＡＰ－１の併用処置が、ｐ５３突然変異腫瘍を処置し、骨髄抑制を予防することができるかの機構を示す概略図を表す。

【図４】[0010]ｐ５３野生型細胞対ｐ５３突然変異細胞におけるＡＰ－１の効果を示すデータを表す。
【図５】[0011]アポトーシス（上段）および細胞周期停止（下段）に対するＡＰ－１の効果のデータを表す。上段に示される棒グラフの各群に対して、ＡＰ－１の下記の用量レベルは、左から右へ順に、ビヒクル対照、１μＭ、５μＭ、および１０μＭを表す。下段に示される棒グラフの各群に対して、ＡＰ－１の下記の用量レベルは、左から右へ順に、ビヒクル対照、１μＭ、および２．５μＭを表す。
【図６】[0012]ＣＤ３４＋骨髄細胞でのＤＮＡ合成および細胞周期停止に対するＡＰ－１の効果を示す。
【図７】[0013]ビヒクルまたはＡＰ－１での処置に続く２つの異なる時点で、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）陽性ＣＤ３４＋骨髄細胞（Ｓ期での細胞を示す）のパーセンテージを示す。
【図８】[0014]γＨ２ＡＸ取込みにより測定されるように、トポテカンで誘導されるＤＮＡ損傷に対するＡＰ－１での前処置の効果を示す。
【図９】[0015]単一用量のＡＰ－１でのｉｎ　ｖｉｖｏでの処置に続く、マウス骨髄細胞におけるｐ２１、アポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）、およびＮｏｘａのｍＲＮＡ発現レベルを示す。
【図１０】[0016]１０ｍｇ／ｋｇの単一用量のＡＰ－１でのｉｎ　ｖｉｖｏでの処置に続く、造血幹前駆細胞でのＥｄＵ取込みを示す。
【図１１】[0017]単一用量のＡＰ－１でのｉｎ　ｖｉｖｏでの処置に続く、系列陰性、Ｋｉｔ陽性造血幹前駆細胞でのＥｄＵ取込みを示す。
【図１２】[0018]単一用量のＡＰ－１での処置に続く、マウスのマクロファージ阻害性サイトカイン－１（ＭＩＣ－１）の血清レベルを示す。
【図１３】[0019]２０ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１での処置に続く、ＭＣＦ－７マウス腫瘍でｐ５３、ｐ２１、およびブロモデオキシウリジン（ＢｒｄＵ）染色を示す。
【図１４】[0020]２０ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１での処置に続く、ＭＣＦ－７腫瘍組織でｐ５３、ｐ２１、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）、およびＢｒｄＵ染色の定量化を示す。
【図１５】[0021]ビヒクル、ＡＰ－１、Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標）、またはＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）と組み合わせたＡＰ－１での処置に続く、マウスのＭＣＦ－７．１腫瘍体積を示す。
【図１６Ａ】[0022]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、マウスの好中球レベルを示す。
【図１６Ｂ】[0022]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、マウスの好中球レベルを示す。
【図１６Ｃ】[0023]２つの異なる処置群のマウスでの好中球レベルを示す。
【図１６Ｄ】[0024]２つの異なる処置群のマウスでの好中球レベルを示す。
【図１７Ａ】[0025]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、ＭＣ３８腫瘍マウスがんモデルにおける腫瘍体積の中央値およびマウス生存率を示す。
【図１７Ｂ】[0026]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、Ｈ６９腫瘍マウスがんモデルにおける腫瘍体積の中央値およびマウス生存率を示す。
【図１７Ｃ】[0027]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、Ｈ２１１腫瘍マウスがんモデルにおける腫瘍体積の中央値およびマウス生存率を示す。
【図１８Ａ】[0028]ビヒクル、ＡＰ－１、カルボプラチンおよびパクリタキセル、またはＡＰ－１と組み合わせたカルボプラチンおよびパクリタキセルでの処置に続く、マウスの好中球レベルを示す。
【図１８Ｂ】[0029]２つの別々の処置群のマウスでの好中球レベルを示す。

【図１９】[0030]ビヒクル、ＡＰ－１、ドセタキセル、またはドセタキセルと組み合わせたＡＰ－１での処置に続く、マウスの好中球レベルを示す。
【図２０】[0031]小細胞肺がんの第１ｂ相用量最適化試験（ＲＰ２Ｄ＝推奨される第２相の用量）に対する試験設計の概略図を示す。
【図２１】[0032]小細胞肺がんの第１ｂ相用量拡張試験に対する試験設計の概略図を示す。
【図２２】[0033]小細胞肺がんの第２相試験（ＲＰ２Ｄ＝推奨される第２相の用量）に対する試験設計の概略図を示す。
【図２３】[0034]トポテカン単独またはＡＰ－１と組み合わせたトポテカンで処置されたマウス由来の腸組織の組織学的切片を示す。
【図２４Ａ】[0035]ビヒクル、ＡＰ－１、トポテカン、またはＡＰ－１およびトポテカンの組合せでの処置に続く、マウスの腸組織での肥大／過形成の組織学的スコアを示す。
【図２４Ｂ】[0036]２つの別々の処置群でのマウスの腸組織での肥大／過形成の組織学的スコアを示す。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
[0037]例えば化学療法剤のような抗がん療法は、このような療法の有効性を制限し得る、用量を制限する副作用を有し得る。用量を制限する副作用は、例えば、骨髄抑制および粘膜炎を含むことができる。粘膜炎は、消化管の内側の粘膜の痛みを伴う炎症および潰瘍をもたらし得る。潰瘍は、体重減少、感染症、および／または敗血症をもたらし得る。骨髄抑制は、免疫の実現（白血球）、酸素の輸送（赤血球）、および血液凝固の媒介（血小板）に関与する細胞の生成の減少をもたらし得る。骨髄抑制は、対象に対して深刻な結果を有し、免疫系の低下、貧血症、好中球減少症、血小板減少症、および／または自発的で重篤な出血をもたらし得る。粘膜炎および骨髄抑制は、それぞれ消化管および骨髄の細胞での抗がん療法で誘導される細胞傷害性に起因し得る。一部の例では、細胞での細胞周期停止を誘導することは、抗がん療法（例えば化学療法剤）の細胞傷害効果から細胞を保護することができる。
【０００９】
[0038]細胞周期停止は、ＴＰ５３遺伝子でコードされるヒトの転写因子タンパク質ｐ５３の活性化を介して誘導され得る。Ｅ３ユビキチンリガーゼＭＤＭ２は、ＨＤＭ２としても知られるが、ｐ５３トランス活性化活性を中和する直接結合相互作用によってｐ５３機能を負に制御する。ｐ５３トランス活性化活性の中和は、ｐ５３タンパク質の核からの輸送をもたらし、ユビキチン化プロテアソーム経路を介して分解に対してｐ５３を標的化する。
【００１０】
[0039]ＭＤＭＸ（ＭＤＭ４）は、ｐ５３の負の制御因子であり、著しい構造的相同性は、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸのｐ５３結合相互作用間に存在する。ｐ５３－ＭＤＭ２およびｐ５３－ＭＤＭＸのタンパク質－タンパク質相互作用は、同じ１５残基のｐ５３のアルファ－ヘリックスのトランス活性化ドメインにより媒介され、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸの表面での疎水性間隙に挿入する。ｐ５３のこのドメイン内の３つの残基（Ｆ１９、Ｗ２３、およびＬ２６）は、ＭＤＭ２およびＭＤＭＸに結合するために必須である。
【００１１】
[0040]本明細書に記載されるのは、ｐ５３の活性をモジュレートするｐ５３系ペプチド模倣大環状分子である。本開示のペプチド模倣大環状分子は、例えば、ｐ５３とＭＤＭ２タンパク質および／またはｐ５３とＭＤＭＸタンパク質との間の相互作用を阻害することにより、ｐ５３活性をモジュレートすることができる。また、本明細書に記載されるのは、状態、例えばがんまたは別の過増殖性疾患の処置のためのｐ５３系ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の使用である。さらに、本明細書で提供されるのは、第２の医薬活性剤に起因する副作用（例えば骨髄抑制または粘膜炎）を緩和するのに使用することができるｐ５３系ペプチド模倣大環状分子である。例えば、本明細書に開示される方法

は、第２の医薬活性剤（例えば化学療法剤）と組み合わせてペプチド模倣大環状分子を投与することにより、がんの処置を必要とする対象でがんを処置するステップを含むことができる。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子は、対象の骨髄および／または消化管組織で細胞周期停止を誘導し、第２の医薬活性剤に起因する骨髄抑制関連の副作用（例えば好中球減少症もしくは血小板減少症）および／または粘膜炎を緩和することができる。

【００１２】

定義

[0041]本明細書で使用される場合、用語「大環状分子」とは、少なくとも９つの共有結合する原子により形成される環（ｒｉｎｇ、ｃｙｃｌｅ）を含む化学構造を有する分子を指す。

【００１３】

[0042]本明細書で使用される場合、用語「ペプチド模倣大環状分子」または「架橋ポリペプチド」とは、複数のペプチド結合で連結された複数のアミノ酸残基、および、同じ分子内の第１の天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸残基（またはアナログ）と第２の天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸残基（またはアナログ）との間に大環状分子を形成する少なくとも１つの大環状分子形成リンカーを含む化合物を指す。ペプチド模倣大環状分子は、大環状分子形成リンカーが第１のアミノ酸残基（またはアナログ）のα－炭素を第２のアミノ酸残基（またはアナログ）のα－炭素と接続させる実施形態を含む。ペプチド模倣大環状分子は、１つもしくは複数のアミノ酸残基および／またはアミノ酸アナログ残基の間の１つまたは複数の非ペプチド結合を必要に応じて含み、大環状分子を形成するいずれかに加えて、１つもしくは複数の天然に存在しないアミノ酸残基またはアミノ酸アナログ残基を必要に応じて含む。「対応する未架橋ポリペプチド」は、ペプチド模倣大環状分子の文脈で参照される場合、大環状分子と同じ長さで、大環状分子に対応する野生型配列の同等の天然アミノ酸を含む、ポリペプチドに関することを理解されたい。

【００１４】

[0043]ＡＰ－１は、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインに由来する、２０アミノ酸長未満のアミノ酸配列を有する、アルファヘリックスの炭化水素の架橋ポリペプチド大環状分子である。ＡＰ－１は、野生型ヒトｐ５３タンパク質のトランス活性化ドメインと互いに対して同じ位置でフェニルアラニン、トリプトファン、およびロイシンアミノ酸を含有する。ＡＰ－１は、アミノ酸配列のｉ位からｉ＋７位のアミノ酸にわたる単一の架橋を有し、ｉ＋７位とカルボキシル末端との間の４個以上のアミノ酸を有する。ＡＰ－１は、ヒトＭＤＭ２およびＭＤＭ４と結合し、エレクトロスプレーイオン化質量分析により測定される９５０～９７５ｍ／ｅの質量を観察される。

【００１５】

[0044]本明細書で使用される場合、用語「安定性」とは、円二色法、ＮＭＲ、もしくは別の生物物理学的測定により測定される、ペプチド模倣大環状分子により溶液中で規定される二次構造、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｉｎ　ｖｉｖｏでのタンパク質分解に対する耐性の維持を指す。本明細書で企図される二次構造の非限定的な例は、α－ヘリックス、３１０ヘリックス、β－ターン、およびβ－ひだ状シートである。

【００１６】

[0045]本明細書で使用される場合、用語「ヘリックスの安定性」とは、円二色法またはＮＭＲにより測定される、ペプチド模倣大環状分子によるα－ヘリックス構造の維持を指す。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、対応する未架橋大環状分子と比較して、円二色法により決定される、αヘリシティでの少なくとも１．２５、１．５、１．７５、または２倍の増加を示すことができる。

【００１７】

[0046]用語「アミノ酸」とは、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。適したアミノ酸は、限定せずに、天然に存在するアミノ酸のＤおよびＬ異性体の両方、ならびに有機合成または他の代謝経路により調製される天然に存在しないアミノ酸を

含む。用語アミノ酸は、本明細書で使用される場合、限定せずに、α－アミノ酸、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、およびアミノ酸アナログを含む。

【００１８】

[0047]用語「α－アミノ酸」とは、α－炭素と呼ばれる炭素に結合するアミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。

[0048]用語「β－アミノ酸」とは、β立体配置でのアミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。

【００１９】

[0049]用語「天然に存在するアミノ酸」とは、天然で合成されるペプチドで通常見出され、１文字略記Ａ、Ｒ、Ｎ、Ｃ、Ｄ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、Ｍ、Ｆ、Ｐ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、Ｙ、およびＶで知られている、２０個のアミノ酸のいずれか１つを指す。

【００２０】

[0050]以下の表は、天然アミノ酸の特性の概要を示す。

【００２１】

【表１】

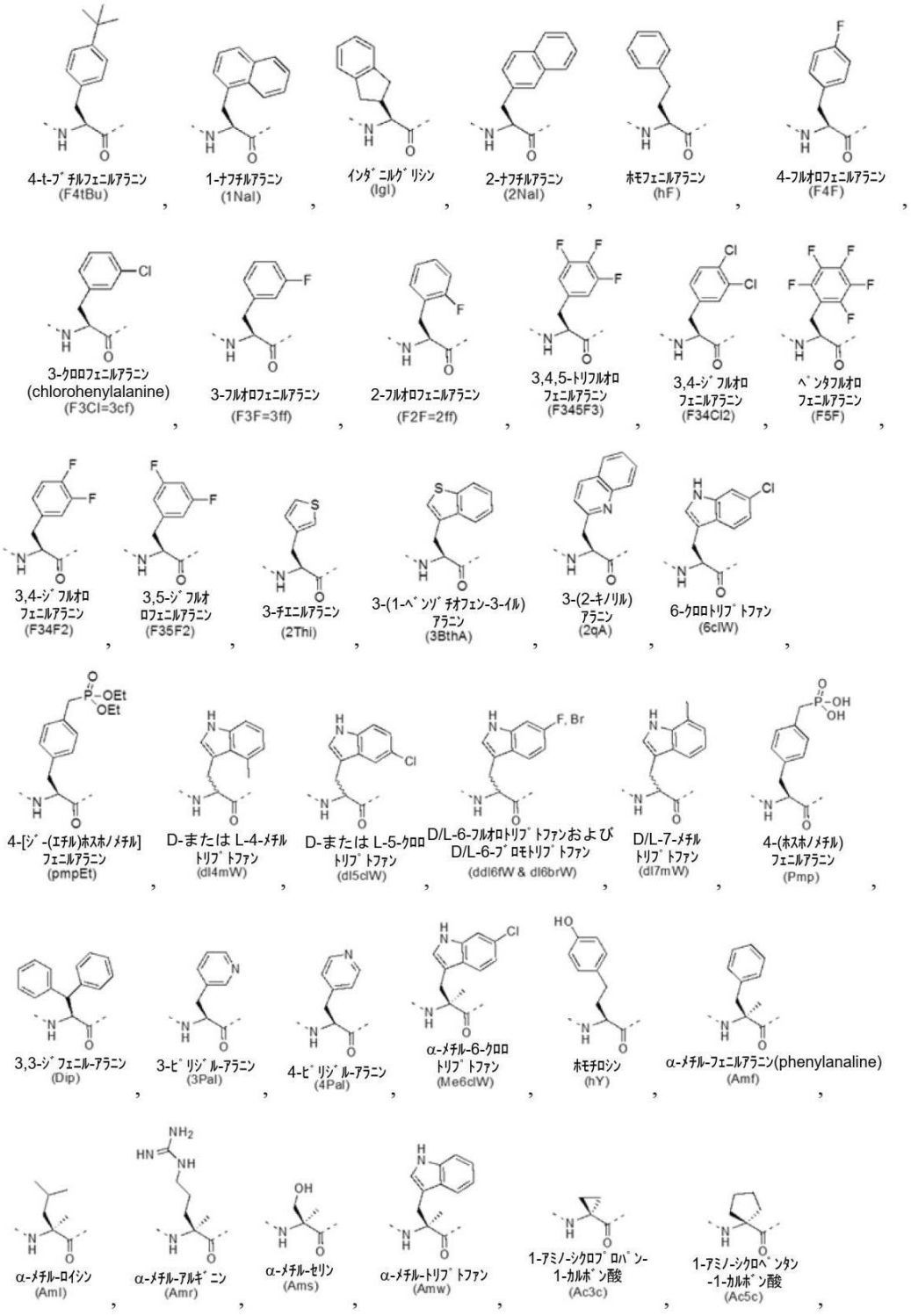
アミノ酸	3文字コード	1文字コード	側鎖極性	側鎖電荷 (pH 7.4)	ハイドロパシー指標
アラニン	Ala	A	無極性	中性	1.8
アルギニン	Arg	R	極性	正	−4.5
アスパラギン	Asn	N	極性	中性	−3.5
アスパラギン酸	Asp	D	極性	負	−3.5
システイン	Cys	C	極性	中性	2.5
グルタミン酸	Glu	E	極性	負	−3.5
グルタミン	Gln	Q	極性	中性	−3.5
グリシン	Gly	G	無極性	中性	−0.4
ヒスチジン	His	H	極性	正 (10%) 中性 (90%)	−3.2
イソロイシン	Ile	I	無極性	中性	4.5
ロイシン	Leu	L	無極性	中性	3.8
リシン	Lys	K	極性	正	−3.9
メチオニン	Met	M	無極性	中性	1.9
フェニルアラニン	Phe	F	無極性	中性	2.8
プロリン	Pro	P	無極性	中性	−1.6
セリン	Ser	S	極性	中性	−0.8
スレオニン	Thr	T	極性	中性	−0.7
トリプトファン	Trp	W	無極性	中性	−0.9
チロシン	Tyr	Y	極性	中性	−1.3
バリン	Val	V	無極性	中性	4.2

【００２２】

[0051]「疎水性アミノ酸」は、小さい疎水性アミノ酸および大きい疎水性アミノ酸を含む。「小さい疎水性アミノ酸」は、グリシン、アラニン、プロリン、およびそのアナログである。「大きな疎水性アミノ酸」は、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、およびそのアナログである。「極性アミノ酸」は、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、チロシン、およびそのアナログである。「荷電アミノ酸」は、リシン、アルギニン、ヒスチジン、アスパルテート

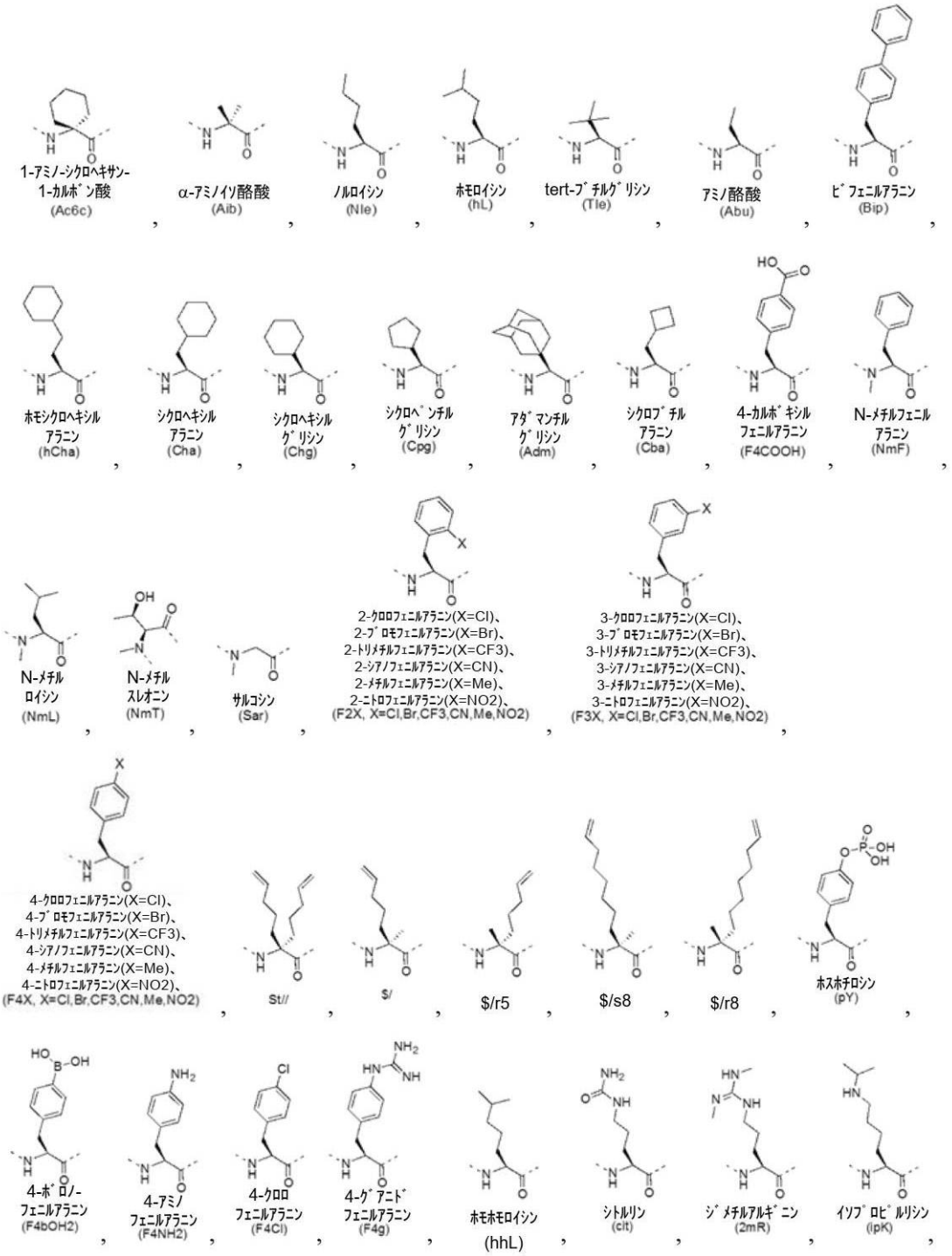
、グルタメート、およびそのアナログである。
【００２３】
[0052]用語「アミノ酸アナログ」とは、アミノ酸と構造的に類似し、ペプチド模倣大環状分子の形成においてアミノ酸で置換され得る分子を指す。アミノ酸アナログは、限定せずに、β－アミノ酸、およびアミノ基またはカルボキシ基が類似の反応性基で置換されるアミノ酸を含む（例えば、二級もしくは三級アミンによる一級アミンの置換、またはエステルによるカルボキシ基の置換）。
【００２４】
[0053]用語「非天然アミノ酸」とは、天然で合成されるペプチドで通常見出される２０個のアミノ酸の１つではなく、１文字略記Ａ、Ｒ、Ｎ、Ｃ、Ｄ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、Ｍ、Ｆ、Ｐ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、Ｙ、およびＶで知られている、アミノ酸を指す。非天然アミノ酸またはアミノ酸アナログは、限定せずに、以下にしたがう構造を含む：
[0054]
【００２５】

【化１－１】


4-t-ﾌﾞﾁﾙﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F4tBu)
1-ﾅﾌﾁﾙｱﾗﾆﾝ (1Nal)
ｲﾝﾀﾞﾆﾙｸﾞﾘｼﾝ (Igl)
2-ﾅﾌﾁﾙｱﾗﾆﾝ (2Nal)
ﾎﾓﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (hF)
4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F4F)
3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (chlorohenylalanine) (F3Cl=3cf)
3-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F3F=3ff)
2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F2F=2ff)
3,4,5-ﾄﾘﾌﾙｵﾛ ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F345F3)
3,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛ ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F34Cl2)
ﾍﾟﾝﾀﾌﾙｵﾛ ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F5F)
3,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛ ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F34F2)
3,5-ｼﾞﾌﾙｵ ﾛﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (F35F2)
3-ﾁｴﾆﾙｱﾗﾆﾝ (2Thi)
3-(1-ﾍﾞﾝｿﾞﾁｵﾌｪﾝ-3-ｲﾙ) ｱﾗﾆﾝ (3BthA)
3-(2-ｷﾉﾘﾙ) ｱﾗﾆﾝ (2qA)
6-ｸﾛﾛﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (6clW)
4-[ｼﾞ-(ｴﾁﾙ)ﾎｽﾎﾉﾒﾁﾙ] ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (pmpEt)
D-または L-4-ﾒﾁﾙ ﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (dl4mW)
D-または L-5-ｸﾛﾛ ﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (dl5clW)
D/L-6-ﾌﾙｵﾛﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝおよび D/L-6-ﾌﾞﾛﾓﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (ddl6fW & dl6brW)
D/L-7-ﾒﾁﾙ ﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (dl7mW)
4-(ﾎｽﾎﾉﾒﾁﾙ) ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ (Pmp)
3,3-ｼﾞﾌｪﾆﾙ-ｱﾗﾆﾝ (Dip)
3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ-ｱﾗﾆﾝ (3Pal)
4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ-ｱﾗﾆﾝ (4Pal)
α-ﾒﾁﾙ-6-ｸﾛﾛ ﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (Me6clW)
ﾎﾓﾁﾛｼﾝ (hY)
α-ﾒﾁﾙ-ﾌｪﾆﾙｱﾗﾆﾝ(phenylanaline) (Amf)
α-ﾒﾁﾙ-ﾛｲｼﾝ (Aml)
α-ﾒﾁﾙ-ｱﾙｷﾞﾆﾝ (Amr)
α-ﾒﾁﾙ-ｾﾘﾝ (Ams)
α-ﾒﾁﾙ-ﾄﾘﾌﾟﾄﾌｧﾝ (Amw)
1-ｱﾐﾉ-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-1-ｶﾙﾎﾞﾝ酸 (Ac3c)
1-ｱﾐﾉ-ｼｸﾛﾍﾟﾝﾀﾝ-1-ｶﾙﾎﾞﾝ酸 (Ac5c)

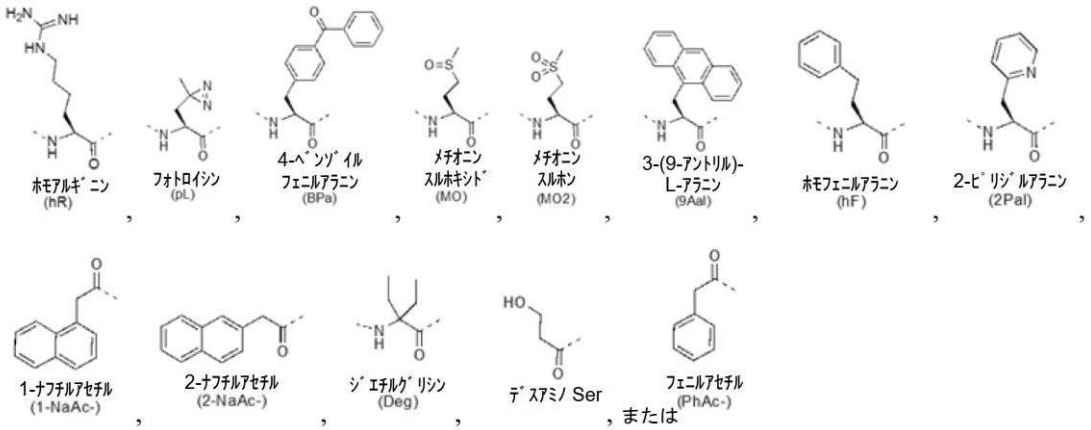
【００２６】

【化１－２】


1-アミノ-シクロヘキサン-1-カルボン酸 (Ac6c)
α-アミノイソ酪酸 (Aib)
ノルロイシン (Nle)
ホモロイシン (hL)
tert-ブチルグリシン (Tle)
アミノ酪酸 (Abu)
ビフェニルアラニン (Bip)
ホモシクロヘキシルアラニン (hCha)
シクロヘキシルアラニン (Cha)
シクロヘキシルグリシン (Chg)
シクロペンチルグリシン (Cpg)
アダマンチルグリシン (Adm)
シクロブチルアラニン (Cba)
4-カルボキシルフェニルアラニン (F4COOH)
N-メチルフェニルアラニン (NmF)
N-メチルロイシン (NmL)
N-メチルスレオニン (NmT)
サルコシン (Sar)
2-クロロフェニルアラニン(X=Cl)、2-ブロモフェニルアラニン(X=Br)、2-トリメチルフェニルアラニン(X=CF3)、2-シアノフェニルアラニン(X=CN)、2-メチルフェニルアラニン(X=Me)、2-ニトロフェニルアラニン(X=NO2)、(F2X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)
3-クロロフェニルアラニン(X=Cl)、3-ブロモフェニルアラニン(X=Br)、3-トリメチルフェニルアラニン(X=CF3)、3-シアノフェニルアラニン(X=CN)、3-メチルフェニルアラニン(X=Me)、3-ニトロフェニルアラニン(X=NO2)、(F3X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)
4-クロロフェニルアラニン(X=Cl)、4-ブロモフェニルアラニン(X=Br)、4-トリメチルフェニルアラニン(X=CF3)、4-シアノフェニルアラニン(X=CN)、4-メチルフェニルアラニン(X=Me)、4-ニトロフェニルアラニン(X=NO2)、(F4X, X=Cl,Br,CF3,CN,Me,NO2)
St//
$/
$/r5
$/s8
$/r8
ホスホチロシン (pY)
4-ボロノ-フェニルアラニン (F4bOH2)
4-アミノフェニルアラニン (F4NH2)
4-クロロフェニルアラニン (F4Cl)
4-グアニドフェニルアラニン (F4g)
ホモホモロイシン (hhL)
シトルリン (cit)
ジメチルアルギニン (2mR)
イソプロピルリシン (ipK)

【００２７】

【化１－３】



【００２８】

[0055]アミノ酸アナログは、β－アミノ酸アナログを含む。β－アミノ酸アナログの例は、限定されないが、以下を含む：環状β－アミノ酸アナログ；β－アラニン；（Ｒ）－β－フェニルアラニン；（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－酢酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（１－ナフチル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－フリル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－ナフチル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－チエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（２－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３，４－ジフルオロフェニル）酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－ベンゾチエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－ピリジル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－チエニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ブロモフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－クロロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－シアノフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ヨードフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－メチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ニトロフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－ピリジル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－（４－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－４－ペンタフルオロ－フェニル酪酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－ヘキセン酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－ヘキシン酸；（Ｒ）－３－アミノ－５－フェニルペンタン酸；（Ｒ）－３－アミノ－６－フェニル－５－ヘキセン酸；（Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－酢酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（１－ナフチル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－フリル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－ナフチル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－チエニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（２－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３，４－ジフルオロフェニル）酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－ベンゾチエニル）

－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－ピリジル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－チエニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ブロモフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－クロロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－シアノフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ヨードフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－メチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ニトロフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－ピリジル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－（４－トリフルオロメチルフェニル）－酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－４－ペンタフルオロ－フェニル酪酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－ヘキセン酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－ヘキシン酸；（Ｓ）－３－アミノ－５－フェニルペンタン酸；（Ｓ）－３－アミノ－６－フェニル－５－ヘキセン酸；１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸；１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－４－カルボン酸；３－アミノ－３－（２－クロロフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（２－チエニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（３－ブロモフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）－プロピオン酸；３－アミノ－４，４，４－トリフルオロ－酪酸；３－アミノアジピン酸；Ｄ－β－フェニルアラニン；β－ロイシン；Ｌ－β－ホモアラニン；Ｌ－β－ホモアスパラギン酸γ－ベンジルエステル；Ｌ－β－ホモグルタミン酸δ－ベンジルエステル；Ｌ－β－ホモイソロイシン；Ｌ－β－ホモロイシン；Ｌ－β－ホモメチオニン；Ｌ－β－ホモフェニルアラニン；Ｌ－β－ホモプロリン；Ｌ－β－ホモトリプトファン；Ｌ－β－ホモバリン；Ｌ－Ｎω－ベンジルオキシカルボニル－β－ホモリシン；Ｎω－Ｌ－β－ホモアルギニン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモヒドロキシプロリン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモセリン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモスレオニン；Ｏ－ベンジル－Ｌ－β－ホモチロシン；γ－トリチル－Ｌ－β－ホモアスパラギン；（Ｒ）－β－フェニルアラニン；Ｌ－β－ホモアスパラギン酸γ－ｔ－ブチルエステル；Ｌ－β－ホモグルタミン酸δ－ｔ－ブチルエステル；Ｌ－Ｎω－β－ホモリシン；Ｎδ－トリチル－Ｌ－β－ホモグルタミン；Ｎω－２，２，４，６，７－ペンタメチル－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル－Ｌ－β－ホモアルギニン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモヒドロキシ－プロリン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモセリン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモスレオニン；Ｏ－ｔ－ブチル－Ｌ－β－ホモチロシン；２－アミノシクロペンタンカルボン酸；および２－アミノシクロヘキサンカルボン酸。

【００２９】

[0056]アミノ酸アナログは、アラニン、バリン、グリシン、またはロイシンのアナログを含む。アラニン、バリン、グリシン、およびロイシンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、以下を含む：α－メトキシグリシン；α－アリル－Ｌ－アラニン；α－アミノイソ酪酸；α－メチル－ロイシン；β－（１－ナフチル）－Ｄ－アラニン；β－（１－ナフチル）－Ｌ－アラニン；β－（２－ナフチル）－Ｄ－アラニン；β－（２－ナフチル）－Ｌ－アラニン；β－（２－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（２－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－（２－チエニル）－Ｄ－アラニン；β－（２－チエニル）－Ｌ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｌ－アラニン；β－（３－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－（４－ピリジル）－Ｄ－アラニン；β－（４－ピリジル）－Ｌ－アラニン；β－クロロ－Ｌ－アラニン；β－シアノ－Ｌ－アラニン；β－シクロヘキシル－Ｄ－アラニン；β－シクロヘキシル－Ｌ－アラニン；β－シクロペンテン－１－イル－アラニン；β－シクロペンチル－アラニン；β－シクロプロピル－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；β－ｔ－ブチル－Ｄ－アラニン；β－ｔ－ブチル－Ｌ－アラニン；γ－アミノ酪酸；Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；２，４－ジニトロ－フェニルグリシン；２，

５－ジヒドロ－Ｄ－フェニルグリシン；２－アミノ－４，４，４－トリフルオロ酪酸；２－フルオロ－フェニルグリシン；３－アミノ－４，４，４－トリフルオロ－酪酸；３－フルオロ－バリン；４，４，４－トリフルオロ－バリン；４，５－デヒドロ－Ｌ－ｌｅｕ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；４－フルオロ－Ｄ－フェニルグリシン；４－フルオロ－Ｌ－フェニルグリシン；４－ヒドロキシ－Ｄ－フェニルグリシン；５，５，５－トリフルオロ－ロイシン；６－アミノヘキサン酸；シクロペンチル－Ｄ－Ｇｌｙ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；シクロペンチル－Ｇｌｙ－ＯＨ・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｄ－α，β－ジアミノプロピオン酸；Ｄ－α－アミノ酪酸；Ｄ－α－ｔ－ブチルグリシン；Ｄ－（２－チエニル）グリシン；Ｄ－（３－チエニル）グリシン；Ｄ－２－アミノカプロン酸；Ｄ－２－インダニルグリシン；Ｄ－アリルグリシン・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｄ－シクロヘキシルグリシン；Ｄ－ノルバリン；Ｄ－フェニルグリシン；β－アミノ酪酸；β－アミノイソ酪酸；（２－ブロモフェニル）グリシン；（２－メトキシフェニル）グリシン；（２－メチルフェニル）グリシン；（２－チアゾイル）グリシン；（２－チエニル）グリシン；２－アミノ－３－（ジメチルアミノ）－プロピオン酸；Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；Ｌ－α－アミノ酪酸；Ｌ－α－ｔ－ブチルグリシン；Ｌ－（３－チエニル）グリシン；Ｌ－２－アミノ－３－（ジメチルアミノ）－プロピオン酸；Ｌ－２－アミノカプロン酸ジシクロヘキシル－アンモニウム塩；Ｌ－２－インダニルグリシン；Ｌ－アリルグリシン・ジシクロヘキシルアンモニウム塩；Ｌ－シクロヘキシルグリシン；Ｌ－フェニルグリシン；Ｌ－プロパルギルグリシン；Ｌ－ノルバリン；Ｎ－α－アミノメチル－Ｌ－アラニン；Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；β－シクロプロピル－Ｌ－アラニン；（Ｎ－β－（２，４－ジニトロフェニル））－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－４－メチルトリチル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－β－アリルオキシカルボニル）－Ｌ－α，β－ジアミノプロピオン酸；（Ｎ－γ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－４－メチルトリチル）－Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－４－メチルトリチル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；（Ｎ－γ－アリルオキシカルボニル）－Ｌ－α，γ－ジアミノ酪酸；Ｄ－α，γ－ジアミノ酪酸；４，５－デヒドロ－Ｌ－ロイシン；シクロペンチル－Ｄ－Ｇｌｙ－ＯＨ；シクロペンチル－Ｇｌｙ－ＯＨ；Ｄ－アリルグリシン；Ｄ－ホモシクロヘキシルアラニン；Ｌ－１－ピレニルアラニン；Ｌ－２－アミノカプロン酸；Ｌ－アリルグリシン；Ｌ－ホモシクロヘキシルアラニン；およびＮ－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－Ｂｚｌ）－Ｇｌｙ－ＯＨ。

【００３０】

[0057]アミノ酸アナログは、アルギニンまたはリシンのアナログを含む。アルギニンおよびリシンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、以下を含む：シトルリン；Ｌ－２－アミノ－３－グアニジノプロピオン酸；Ｌ－２－アミノ－３－ウレイドプロピオン酸；Ｌ－シトルリン；Ｌｙｓ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ；Ｌｙｓ（Ｎ$_3$）－ＯＨ；Ｎδ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－オルニチン；Ｎω－ニトロ－Ｄ－アルギニン；Ｎω－ニトロ－Ｌ－アルギニン；α－メチル－オルニチン；２，６－ジアミノヘプタン二酸；Ｌ－オルニチン；（Ｎδ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソ－シクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｄ－オルニチン；（Ｎδ－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソ－シクロヘキサ－１－イリデン）エチル）－Ｌ－オルニチン；（Ｎδ－４－メチルトリチル）－Ｄ－オルニチン；（Ｎδ－４－メチルトリチル）－Ｌ－オルニチン；Ｄ－オルニチン；Ｌ－オルニチン；Ａｒｇ（Ｍｅ）（Ｐｂｆ）－ＯＨ；Ａｒｇ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ（非対称）；Ａｒｇ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ（対称）；Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ；Ｌｙｓ（Ｍｅ）$_2$－ＯＨ・ＨＣｌ；Ｌｙｓ（Ｍｅ$_3$）－ＯＨクロリド；Ｎω－ニトロ－Ｄ－アルギニン；および

Ｎω－ニトロ－Ｌ－アルギニン。

【００３１】

[0058]アミノ酸アナログは、アスパラギン酸またはグルタミン酸のアナログを含む。アスパラギン酸およびグルタミン酸のアミノ酸アナログの例は、限定されないが、以下を含む：α－メチル－Ｄ－アスパラギン酸；α－メチル－グルタミン酸；α－メチル－Ｌ－アスパラギン酸；γ－メチレン－グルタミン酸；（Ｎ－γ－エチル）－Ｌ－グルタミン；［Ｎ－α－（４－アミノベンゾイル）］－Ｌ－グルタミン酸；２，６－ジアミノピメリン酸；Ｌ－α－アミノスベリン酸；Ｄ－２－アミノアジピン酸；Ｄ－α－アミノスベリン酸；α－アミノピメリン酸；イミノ二酢酸；Ｌ－２－アミノアジピン酸；トレオ－β－メチル－アスパラギン酸；γ－カルボキシ－Ｄ－グルタミン酸γ，γ－ジ－ｔ－ブチルエステル；γ－カルボキシ－Ｌ－グルタミン酸γ，γ－ジ－ｔ－ブチルエステル；Ｇｌｕ（ＯＡｌｌ）－ＯＨ；Ｌ－Ａｓｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ；およびピログルタミン酸。

【００３２】

[0059]アミノ酸アナログは、システインおよびメチオニンのアナログを含む。システインおよびメチオニンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、Ｃｙｓ（ファルネシル）－ＯＨ、Ｃｙｓ（ファルネシル）－ＯＭｅ、α－メチル－メチオニン、Ｃｙｓ（２－ヒドロキシエチル）－ＯＨ、Ｃｙｓ（３－アミノプロピル）－ＯＨ、２－アミノ－４－（エチルチオ）酪酸、ブチオニン、ブチオニンスルホキシミン、エチオニン、メチオニンメチルスルホニウムクロリド、セレノメチオニン、システイン酸、［２－（４－ピリジル）エチル］－ＤＬ－ペニシラミン、［２－（４－ピリジル）エチル］－Ｌ－システイン、４－メトキシベンジル－Ｄ－ペニシラミン、４－メトキシベンジル－Ｌ－ペニシラミン、４－メチルベンジル－Ｄ－ペニシラミン、４－メチルベンジル－Ｌ－ペニシラミン、ベンジル－Ｄ－システイン、ベンジル－Ｌ－システイン、ベンジル－ＤＬ－ホモシステイン、カルバモイル－Ｌ－システイン、カルボキシエチル－Ｌ－システイン、カルボキシメチル－Ｌ－システイン、ジフェニルメチル－Ｌ－システイン、エチル－Ｌ－システイン、メチル－Ｌ－システイン、ｔ－ブチル－Ｄ－システイン、トリチル－Ｌ－ホモシステイン、トリチル－Ｄ－ペニシラミン、シスタチオニン、ホモシスチン、Ｌ－ホモシスチン、（２－アミノエチル）－Ｌ－システイン、セレノ－Ｌ－シスチン、シスタチオニン、Ｃｙｓ（ＳｔＢｕ）－ＯＨ、およびアセトアミドメチル－Ｄ－ペニシラミンを含む。

【００３３】

[0060]アミノ酸アナログは、フェニルアラニンおよびチロシンのアナログを含む。フェニルアラニンおよびチロシンのアミノ酸アナログの例は、β－メチル－フェニルアラニン、β－ヒドロキシフェニルアラニン、α－メチル－３－メトキシ－ＤＬ－フェニルアラニン、α－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、α－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、２，４－ジクロロ－フェニルアラニン、２－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、２－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、２－ブロモ－Ｄ－フェニルアラニン、２－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、２－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、２－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、２－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、２－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、２－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、２－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、２－ニトロ－Ｄ－フェニルアラニン、２－ニトロ－Ｌ－フェニルアラニン、２；４；５－トリヒドロキシ－フェニルアラニン、３，４，５－トリフルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４，５－トリフルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジクロロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４－ジクロロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジフルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３，４－ジフルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジヒドロキシ－Ｌ－フェニルアラニン、３，４－ジメトキシ－Ｌ－フェニルアラニン、３，５，３’－トリヨード－Ｌ－チロニン、３，５－ジヨード－Ｄ－チロシン、３，５－ジヨード－Ｌ－チロシン、３，５－ジヨード－Ｌ－チロニン、３－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、３－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、３－アミノ－Ｌ－チロシン、３－ブロモ－Ｄ－フェニルアラ

ニン、３－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－クロロ－Ｌ－チロシン、３－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、３－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、３－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－フルオロ－チロシン、３－ヨード－Ｄ－フェニルアラニン、３－ヨード－Ｌ－フェニルアラニン、３－ヨード－Ｌ－チロシン、３－メトキシ－Ｌ－チロシン、３－メチル－Ｄ－フェニルアラニン、３－メチル－Ｌ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｄ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｌ－フェニルアラニン、３－ニトロ－Ｌ－チロシン、４－（トリフルオロメチル）－Ｄ－フェニルアラニン、４－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン、４－アミノ－Ｄ－フェニルアラニン、４－アミノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ベンゾイル－Ｄ－フェニルアラニン、４－ベンゾイル－Ｌ－フェニルアラニン、４－ビス（２－クロロエチル）アミノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ブロモ－Ｄ－フェニルアラニン、４－ブロモ－Ｌ－フェニルアラニン、４－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン、４－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン、４－シアノ－Ｄ－フェニルアラニン、４－シアノ－Ｌ－フェニルアラニン、４－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン、４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン、４－ヨード－Ｄ－フェニルアラニン、４－ヨード－Ｌ－フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、チロキシン、３，３－ジフェニルアラニン、チロニン、エチル－チロシン、およびメチル－チロシンを含む。

【００３４】

[0061]アミノ酸アナログは、プロリンのアナログを含む。プロリンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、３，４－デヒドロ－プロリン、４－フルオロ－プロリン、ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－プロリン、チアゾリジン－２－カルボン酸、およびｔｒａｎｓ－４－フルオロ－プロリンを含む。

【００３５】

[0062]アミノ酸アナログは、セリンおよびスレオニンのアナログを含む。セリンおよびスレオニンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、３－アミノ－２－ヒドロキシ－５－メチルヘキサン酸、２－アミノ－３－ヒドロキシ－４－メチルペンタン酸、２－アミノ－３－エトキシブタン酸、２－アミノ－３－メトキシブタン酸、４－アミノ－３－ヒドロキシ－６－メチルヘプタン酸、２－アミノ－３－ベンジルオキシプロピオン酸、２－アミノ－３－ベンジルオキシプロピオン酸、２－アミノ－３－エトキシプロピオン酸、４－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸、およびα－メチルセリンを含む。

【００３６】

[0063]アミノ酸アナログは、トリプトファンのアナログを含む。トリプトファンのアミノ酸アナログの例は、限定されないが、以下を含む：α－メチル－トリプトファン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｄ－アラニン；β－（３－ベンゾチエニル）－Ｌ－アラニン；１－メチル－トリプトファン；４－メチル－トリプトファン；５－ベンジルオキシ－トリプトファン；５－ブロモ－トリプトファン；５－クロロ－トリプトファン；５－フルオロ－トリプトファン；５－ヒドロキシ－トリプトファン；５－ヒドロキシ－Ｌ－トリプトファン；５－メトキシ－トリプトファン；５－メトキシ－Ｌ－トリプトファン；５－メチル－トリプトファン；６－ブロモ－トリプトファン；６－クロロ－Ｄ－トリプトファン；６－クロロ－トリプトファン；６－フルオロ－トリプトファン；６－メチル－トリプトファン；７－ベンジルオキシ－トリプトファン；７－ブロモ－トリプトファン；７－メチル－トリプトファン；Ｄ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ノルハルマン－３－カルボン酸；６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロノルハルマン－１－カルボン酸；７－アザトリプトファン；Ｌ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ノルハルマン－３－カルボン酸；５－メトキシ－２－メチル－トリプトファン；および６－クロロ－Ｌ－トリプトファン。

【００３７】

[0064]一部の実施形態では、アミノ酸アナログは、ラセミ体である。一部の実施形態では、アミノ酸アナログのＤ異性体が使用される。一部の実施形態では、アミノ酸アナログのＬ異性体が使用される。他の実施形態では、アミノ酸アナログは、ＲまたはＳ立体配置に存在するキラル中心を含む。さらに他の実施形態では、β－アミノ酸アナログのアミノ

基は、保護基、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ基）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、トシルなどで置換される。また他の実施形態では、β－アミノ酸アナログのカルボン酸官能基は、例えばそのエステル誘導体として保護される。一部の実施形態では、アミノ酸アナログの塩が使用される。

【００３８】

[0065]「非必須」アミノ酸残基は、その必須の生物活性または生化学活性（例えば受容体結合または活性化）を根絶するまたは実質的に根絶することなく、ポリペプチドの野生型配列から変化することができる残基である。「必須」アミノ酸残基は、ポリペプチドの野生型配列から変化する場合、ポリペプチドの必須の生物活性または生化学活性の根絶または実質的な根絶をもたらす残基である。

【００３９】

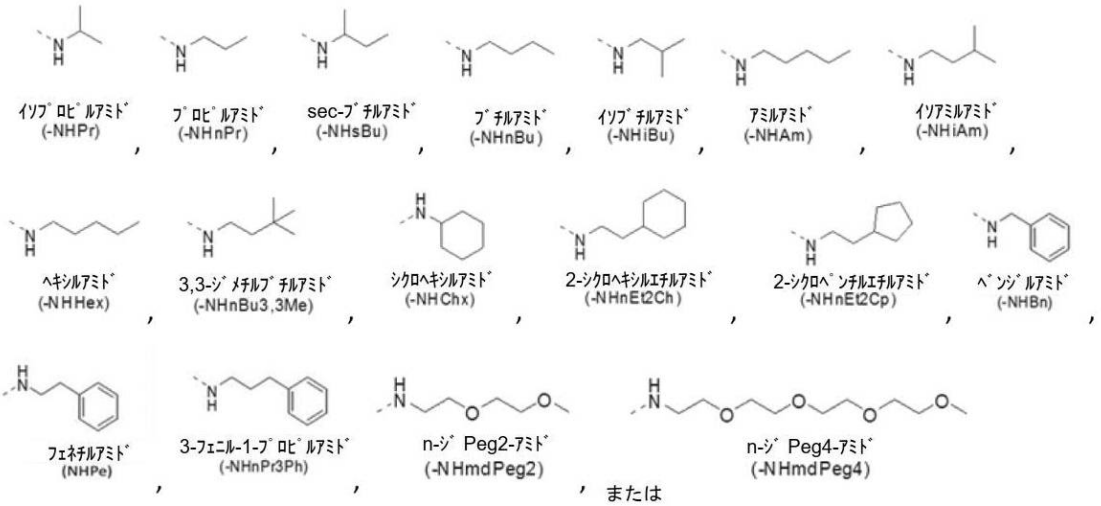
[0066]「保存的なアミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えばＫ、Ｒ、Ｈ）、酸性側鎖（例えばＤ、Ｅ）、非荷電性極性側鎖（例えばＧ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｙ、Ｃ）、非極性側鎖（例えばＡ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｐ、Ｆ、Ｍ、Ｗ）、ベーター分枝状側鎖（例えばＴ、Ｖ、Ｉ）、および芳香族側鎖（例えばＹ、Ｆ、Ｗ、Ｈ）を有するアミノ酸を含む。したがって、ポリペプチドでの予測される非必須アミノ酸残基は、例えば、同じ側鎖ファミリー由来の別のアミノ酸残基で置き換えられる。許容される置換の他の例は、等配電子的な考慮（例えばメチオニンに対するノルロイシン）、または他の特性（例えばフェニルアラニンに対する２－チエニルアラニン、またはトリプトファンに対する６－Ｃｌ－トリプトファン）に基づく置換である。

【００４０】

[0067]用語「キャッピング基」とは、対象のペプチド模倣大環状分子のポリペプチド鎖のカルボキシ末端またはアミノ末端のいずれかで起こる化学部分を指す。カルボキシ末端のキャッピング基は、未修飾のカルボン酸（すなわち－ＣＯＯＨ）または置換基を有するカルボン酸を含む。例えば、カルボキシ末端は、アミノ基で置換して、Ｃ末端でカルボキサミドを得ることができる。様々な置換基は、ｐｅｇ化二級アミンを含む、一級、二級、および三級アミンを含むが、これらに限定されない。Ｃ末端に対する代表的な二級アミンキャッピング基は、以下を含む。

【００４１】

【化２】



，または

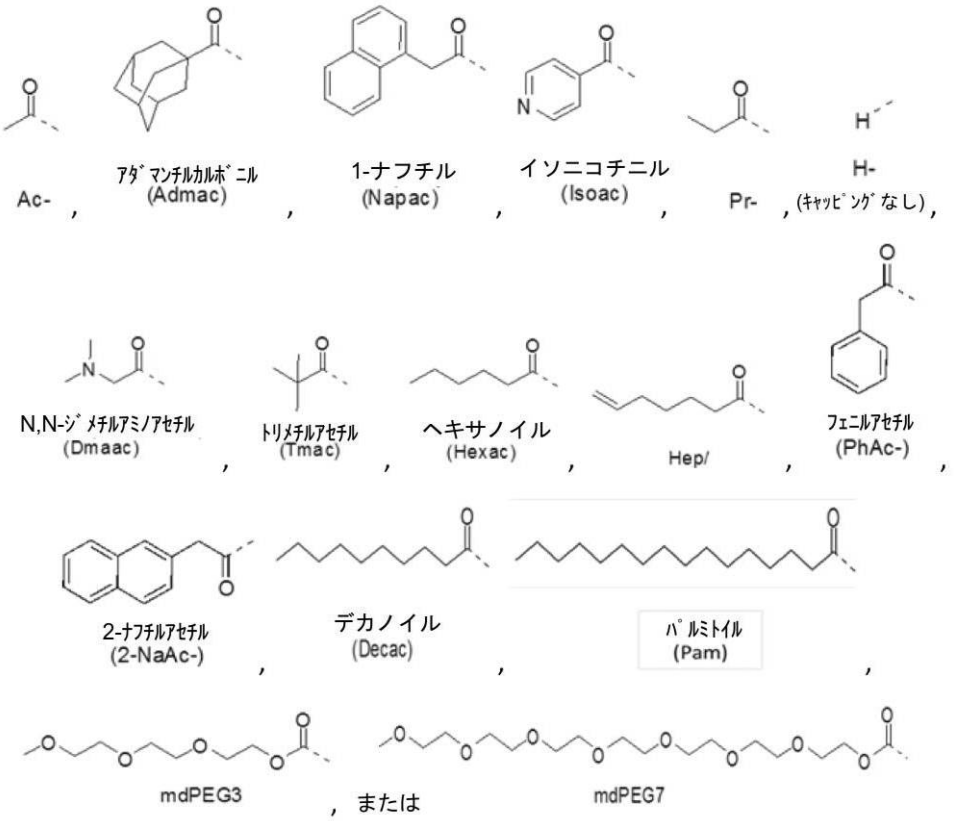
【００４２】

[0068]アミノ末端のキャッピング基は、未修飾のアミン（すなわち－ＮＨ２）または置換基を有するアミンを含む。例えば、アミノ末端は、アシル基で置換して、Ｎ末端でカルボキサミドを得ることができる。様々な置換基は、Ｃ１～Ｃ６カルボニル、Ｃ７～Ｃ３０

カルボニル、およびｐｅｇ化カルバメートを含む、置換されたアシル基を含むが、これらに限定されない。Ｎ末端に対する代表的なキャッピング基は、限定されないが、４－ＦＢｚｌ（４－フルオロ－ベンジル）および以下を含む。

【００４３】

【化３】



，または

【００４４】

[0069]用語「員」とは、大環状分子または大環状分子形成リンカーと一緒に本明細書で使用される場合、大環状分子を形成する、または形成することができる原子を指し、置換基または側鎖原子を除外する。類似して、水素またはフルオロ置換基またはメチル側鎖が、大環状分子の形成に関与しないので、シクロデカン、１，２－ジフルオロ－デカン、および１，３－ジメチルシクロデカンは全て、１０員の大環状分子とみなされる。

【００４５】

[0070]記号「

【００４６】

【化４】



【００４７】

」とは、分子構造の一部として使用される場合、単結合またはトランスもしくはシス二重結合を指す。

[0071]用語「アミノ酸側鎖」とは、アミノ酸でのα－炭素（または別の骨格原子）に結合させた部分を指す。例えば、アラニンに対するアミノ酸側鎖は、メチルであり、フェニルアラニンに対するアミノ酸側鎖は、フェニルメチルであり、システインに対するアミノ酸側鎖は、チオメチルであり、アスパルテートに対するアミノ酸側鎖は、カルボキシメチルであり、チロシンに対するアミノ酸側鎖は、４－ヒドロキシフェニルメチルである。他の天然に存在しないアミノ酸側鎖はまた、例えば、天然に存在するもの（例えばアミノ酸

代謝物）、または合成的に生成されるもの（例えばα，αジ置換アミノ酸）を含む。
【００４８】
[0072]用語「α，αジ置換アミノ」酸とは、２つの天然または非天然アミノ酸側鎖に結合させる炭素（α－炭素）に結合するアミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子または部分を指す。
【００４９】
[0073]用語「ポリペプチド」は、共有結合（例えばアミド結合）で連結された２つ以上の天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸を包含する。本明細書に記載されるポリペプチドは、全長タンパク質（例えば完全にプロセッシングされたタンパク質）、ならびにより短いアミノ酸配列（例えば天然に存在するタンパク質の断片または合成ポリペプチド断片）を含む。
【００５０】
[0074]用語「第１のＣ末端アミノ酸」とは、Ｃ末端に最も近いアミノ酸を指す。用語「第２のＣ末端アミノ酸」とは、第１のＣ末端アミノ酸のＮ末端で結合させたアミノ酸を指す。
【００５１】
[0075]用語「大環状化試薬」または「大環状分子形成試薬」とは、本明細書で使用される場合、２つの反応性基間の反応を媒介することによりペプチド模倣大環状分子を調製するのに使用することができる任意の試薬を指す。反応性基は、例えば、アジドおよびアルキンであり得、この場合、大環状化試薬は、限定せずに、Ｃｕ試薬、例えば、ＣｕＢｒ、ＣｕＩ、またはＣｕＯＴｆのような反応性Ｃｕ（Ｉ）種、ならびにアスコルビン酸またはアスコルビン酸ナトリウムのような還元剤の追加によりｉｎ　ｓｉｔｕで活性化Ｃｕ（Ｉ）試薬に転換され得るＣｕ（ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、ＣｕＳＯ$_4$、およびＣｕＣｌ$_2$のようなＣｕ（ＩＩ）塩を提供する試薬を含む。大環状化試薬は、加えて、例えばＣｐ＊ＲｕＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_2$、［Ｃｐ＊ＲｕＣｌ］$_4$、または反応性Ｒｕ（ＩＩ）種を提供することができる他のＲｕ試薬のような、当技術分野で公知のＲｕ試薬を含む。他の場合では、反応性基は、末端オレフィンである。このような実施形態では、大環状化試薬または大環状分子形成試薬は、限定されないが、第ＶＩＩＩ属遷移金属カルベン触媒のような安定化された後周期遷移金属カルベン錯体触媒を含む、メタセシス触媒である。例えば、このような触媒は、＋２の酸化状態、１６の電子数、および五配位構造を有するＲｕおよびＯｓ金属中心である。他の例では、触媒は、ＷまたはＭｏ中心を有する。一部の実施形態では、反応性基は、チオール基である。一部の実施形態では、大環状化試薬は、例えば、ハロゲン基のような２つのチオール反応性基で官能化されたリンカーである。
【００５２】
[0076]用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素、またはそのラジカルを指す。
[0077]用語「アルキル」とは、示される数の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を指す。例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$は、基がその中に１～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。いかなる数値的な指定がない場合、「アルキル」は、１～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐鎖）である。
【００５３】
[0078]用語「アルキレン」とは、２価のアルキル（すなわち－Ｒ－）を指す。
[0079]用語「アルケニル」とは、１つまたは複数の炭素間二重結合を有する、直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、示される数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$は、基が２～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。用語「低級アルケニル」とは、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル鎖を指す。いかなる数値的な指定がない場合、「アルケニル」は、２～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐鎖）である。
【００５４】
[0080]用語「アルキニル」とは、１つまたは複数の炭素間三重結合を有する、直鎖また

は分岐鎖である炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、示される数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ２～Ｃ１０は、基が２～１０個（両端を含む）の炭素原子を有することを示す。用語「低級アルキニル」とは、Ｃ２～Ｃ６アルキニル鎖を指す。いかなる数値的な指定がない場合、「アルキニル」は、２～２０個（両端を含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分岐鎖）である。

【００５５】

[0081]用語「アリール」とは、６個の炭素の単環式または１０個の炭素の二環式芳香環系を指し、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基で置換される。アリール基の例は、フェニル、ナフチルなどを含む。用語「アリールアルコキシ」とは、アリールで置換されたアルコキシを指す。

【００５６】

[0082]「アリールアルキル」とは、上記で定義される通り、アリール基を指し、アリール基の水素原子の１つは、上記で定義される通り、Ｃ１～Ｃ５アルキル基で置き換えられている。アリールアルキル基の代表例は、限定されないが、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－エチルフェニル、３－エチルフェニル、４－エチルフェニル、２－プロピルフェニル、３－プロピルフェニル、４－プロピルフェニル、２－ブチルフェニル、３－ブチルフェニル、４－ブチルフェニル、２－ペンチルフェニル、３－ペンチルフェニル、４－ペンチルフェニル、２－イソプロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、２－イソブチルフェニル、３－イソブチルフェニル、４－イソブチルフェニル、２－ｓｅｃ－ブチルフェニル、３－ｓｅｃ－ブチルフェニル、４－ｓｅｃ－ブチルフェニル、２－ｔ－ブチルフェニル、３－ｔ－ブチルフェニルおよび４－ｔ－ブチルフェニルを含む。

【００５７】

[0083]「アリールアミド」とは、上記で定義される通り、アリール基を指し、アリール基の水素原子の１つは、１つまたは複数の－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２基で置き換えられている。アリールアミド基の代表例は、２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、３－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、４－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－フェニル、２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジル、３－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジル、および４－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２－ピリジルを含む。

【００５８】

[0084]「アルキル複素環」とは、上記で定義される通り、Ｃ１～Ｃ５アルキル基を指し、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つは、複素環で置き換えられている。アルキル複素環基の代表例は、限定されないが、－ＣＨ２ＣＨ２－モルホリン、－ＣＨ２ＣＨ２－ピペリジン、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－モルホリン、および－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－イミダゾールを含む。

【００５９】

[0085]「アルキルアミド」とは、上記で定義される通り、Ｃ１～Ｃ５アルキル基を指し、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２基で置き換えられている。アルキルアミド基の代表例は、限定されないが、－ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（Ｃ（Ｏ）ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ３－ＣＨ３、および、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ２を含む。

【００６０】

[0086]「アルカノール」とは、上記で定義される通り、Ｃ１～Ｃ５アルキル基を指し、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つは、ヒドロキシル基で置き換えられている。アルカノール基の代表例は、限定されないが、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（Ｏ

Ｈ）ＣＨ３、および－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＨを含む。
【００６１】
[0087]「アルキルカルボキシ」とは、上記で定義される通り、Ｃ１～Ｃ５アルキル基を指し、Ｃ１～Ｃ５アルキル基の水素原子の１つは、－ＣＯＯＨ基で置き換えられている。アルキルカルボキシ基の代表例は、限定されないが、－ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＯＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、および－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＯＯＨを含む。
【００６２】
[0088]用語「シクロアルキル」は、本明細書で利用される場合、３～１２個の炭素、好ましくは３～８個の炭素、より好ましくは３～６個の炭素を有する飽和および部分不飽和の環状炭化水素基を含み、加えて、シクロアルキル基は、必要に応じて置換される。一部のシクロアルキル基は、限定せずに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。
【００６３】
[0089]用語「ヘテロアリール」とは、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、芳香族の５～８員単環式、８～１２員二環式、または１１～１４員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され（例えば、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ炭素原子、およびＯ、Ｎ、またはＳの１～３個、１～６個、または１～９個のヘテロ原子）、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基により置換される。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、フリルまたはフラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリルなどを含む。
【００６４】
[0090]用語「ヘテロアリールアルキル」または用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリールで置換されたアルキルを指す。用語「ヘテロアリールアルコキシ」とは、ヘテロアリールで置換されたアルコキシを指す。
【００６５】
[0091]用語「複素環」とは、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、非芳香族の５～８員単環式、８～１２員二環式、または１１～１４員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され（例えば、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ炭素原子、およびＯ、Ｎ、またはＳの１～３個、１～６個、または１～９個のヘテロ原子）、各環の０、１、２、または３個の原子は、置換基により置換される。複素環基の例は、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどを含む。
【００６６】
[0092]用語「置換基」とは、第２の原子を置き換える基、または任意の分子、化合物、もしくは部分での水素原子のような基を指す。適した置換基は、限定せずに、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルカリル、アリール、アラルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルコキシカルボニル、アミド、カルボキシ、アルカンスルホニル、アルキルカルボニル、およびシアノ基を含む。
【００６７】
[0093]一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含有し、したがって、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマー、ならびにジアステレオマー混合物を生じる。これらの化合物のこのよ

うな異性体形態全ては、別段明白に提供されない限り含まれる。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物はまた、多数の互変異性形態で表され、このような例では、化合物は、本明細書に記載される化合物の互変異性形態全てを含む（例えば、環系のアルキル化が多数の部位でアルキル化をもたらす場合、本開示は、このような反応生成物全てを含む）。このような化合物のこのような異性体形態全ては、別段明白に提供されない限り含まれる。本明細書に記載される化合物の結晶形態全ては、別段明白に提供されない限り含まれる。

【００６８】

[0094]本明細書で使用される場合、用語「増加」および「減少」とは、それぞれ、少なくとも５％の統計的に有意な（すなわちｐ＜０．１）の増加または減少を起こすことを意味する。

【００６９】

[0095]本明細書で使用される場合、変数の数値範囲の記載は、変数が範囲内の値のいずれかに等しいと伝えることが意図される。したがって、本質的に離散した変数について、変数は、範囲の終点を含む数値範囲内のいずれかの整数値に等しい。同様に、本質的に連続する変数について、変数は、範囲の終点を含む数値範囲内のいずれかの実際の値に等しい。例として、限定せずに、０～２の値を有すると記載される変数は、変数が本質的に離散される場合は値０、１、または２を取り、変数が本質的に連続する場合は値０．０、０．１、０．０１、０．００１、または０以上２以下の任意の他の実際の値を取る。

【００７０】

[0096]本明細書で使用される場合、別段具体的に示されない限り、単語「または」は、「および／または」の包括的な意味で使用され、「いずれか／または」の排他的な意味で使用されない。

【００７１】

[0097]用語「平均して」は、各データ点で少なくとも３回、独立して繰り返すことで得られる平均値を表す。

[0098]用語「生物活性」は、大環状分子の構造的および機能的特性を包含する。生物活性は、例えば、構造的安定性、アルファ－ヘリシティ、標的に対する親和性、タンパク質分解に対する耐性、細胞の透過能、細胞内の安定性、ｉｎ　ｖｉｖｏでの安定性、または任意のその組合せである。

【００７２】

[0099]用語「結合親和性」とは、例えばペプチド模倣大環状分子と標的との間の結合相互作用の強度を指す。結合親和性は、例えば、平衡解離定数（「K_D」）として表され得、濃度の度合である単位（例えばＭ、ｍＭ、μＭ、ｎＭなど）として表される。数値的に、結合親和性およびK_D値は、反比例して変化するので、より低い結合親和性は、より高いK_D値に相当し、より高い結合親和性は、より低いK_D値に相当する。高い結合親和性が望ましい場合、「改善される」結合親和性とは、より高い結合親和性を指すので、より低いK_D値を指す。

【００７３】

[0100]本明細書で使用される場合、用語「処置」は、疾患、疾患の症状、または疾患に対する素因を治癒、治療、緩和、軽減、変化、修復、改良、改善または影響を及ぼす目的で、疾患、疾患の症状、または疾患に対する素因を有する患者への治療剤の適用もしくは投与、または患者由来の単離した組織もしくは細胞系への治療剤の適用もしくは投与として定義される。

【００７４】

[0101]用語「併用療法」もしくは「組合せ処置」、または「組み合わせて」とは、本明細書で使用される場合、少なくとも２つの異なった治療剤との同時処置または平行処置の任意の形態を示す。

【００７５】

[0102]用語「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性」とは、試験化合物、例えばペプチド模倣大環状

分子が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの試験システムまたはアッセイでの有利な結果をもたらす程度を指す。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性は、例えば、「ＩＣ５０」値または「ＥＣ５０」値として測定することができ、これは、試験システムでの最大効果の５０％をもたらす試験化合物の濃度を表す。

【００７６】

[0103]用語「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性の比」または「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性比」とは、第１のアッセイ（分子）対第２のアッセイ（分母）から得られるＩＣ５０値またはＥＣ５０値の比を指す。その結果、アッセイ１対アッセイ２の改善されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性とは、ＩＣ５０（アッセイ１）／ＩＣ５０（アッセイ２）、あるいはＥＣ５０（アッセイ１）／ＥＣ５０（アッセイ２）として表される比に対して低い値を指す。この概念はまた、アッセイ１対アッセイ２での「改善された選択性」としても特徴付けられ、これは、標的１に対するＩＣ５０値もしくはＥＣ５０値の減少、または標的２に対するＩＣ５０値もしくはＥＣ５０値での値の増加のいずれかに起因し得る。

【００７７】

[0104]本出願で使用される場合、「生体試料」とは、正常または疾患の対象の身体由来の任意の液体または他の物質、例えば、血液、骨髄、血清、血漿、リンパ液、尿、唾液、涙、脳脊髄液、乳汁、羊水、胆汁、腹水液、膿汁などを意味する。用語「生体試料」の意味にさらに含まれるのは、対象由来の任意の細胞または組織の調製物がインキュベートされている臓器または組織の抽出物および培養液である。生体試料は、遺伝物質が得ることができる任意の試料であり得る。生体試料はまた、固体または液状のがん細胞の試料または検体を含み得る。がん細胞試料は、がん細胞組織試料であり得る。一部の実施形態では、がん細胞組織試料は、外科的に切除された組織から得ることができる。生体試料の供給源の非限定的な例は、細針吸引、コア針生検、真空補助生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検を含む。一部の場合では、生体試料は、細針吸引試料を含む。一部の実施形態では、生体試料は、例えば切除生検、切開生検、または他の生検を含む組織試料を含む。生体試料は、２つ以上の供給源、例えば細針吸引および組織試料の混合物を含み得る。組織試料および細胞試料はまた、侵襲性外科手術をせずに、例えば胸壁もしくは腹壁を、または細針で乳房、甲状腺、もしくは他の部位の塊から穿刺し、細胞物質を取り出すことにより得ることができる（細針吸引生検）。一部の実施形態では、生体試料は、骨髄吸引試料である。生体試料は、本明細書で提供される生検法、拭き取り、掻き取り、静脈切開、または任意の他の適した方法のような、当技術分野で公知の方法により得ることができる。

【００７８】

[0105]用語「固形腫瘍」または「固形がん」とは、本明細書で使用される場合、通常は嚢胞または液状領域を含有しない腫瘍を指す。固形腫瘍は、本明細書で使用される場合、肉腫、癌腫、およびリンパ腫を含む。様々な実施形態では、白血病（血液のがん）は、固形腫瘍ではない。

【００７９】

[0106]用語「液性がん」とは、本明細書で使用される場合、体液、例えば血液、リンパ液、および骨髄に存在するがん細胞を指す。液性がんは、白血病、骨髄腫、および液性リンパ腫を含む。液性リンパ腫は、嚢胞または液状領域を含有するリンパ腫を含む。液性がんは、本明細書で使用される場合、固形腫瘍、例えば肉腫および癌腫、または嚢胞もしくは液状領域を含有しない固形リンパ腫を含まない。

【００８０】

がんの処置

[0107]本明細書に記載される方法は、がんを処置するのに使用することができる。本開示の方法で処置され得るがんの種類は、限定せずに、固形腫瘍がんおよび液性がんを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるがんを処置する方法は、第２の医薬活性剤と組み合わせたペプチド模倣大環状分子の投与を含む。

【００８１】

[0108]本明細書で提供される方法により処置され得る固形腫瘍がんは、限定されないが、肉腫、癌腫、およびリンパ腫を含む。具体的な実施形態では、記載される方法に従って処置され得る固形腫瘍は、限定されないが、乳房、肝臓、神経芽腫、頭部、頸部、眼、口腔、咽頭、食道、食道、胸部、骨、肺、腎臓、結腸、直腸または他の消化器官、胃、脾臓、骨格筋、皮下組織、前立腺、乳房、卵巣、睾丸または他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、および脳または中枢神経系のがんを含む。本方法により処置され得る固形腫瘍は、リンパがん以外の（いずれかに位置する）腫瘍ならびに／または転移、例えば、脳ならびに他の中枢神経系の腫瘍（髄膜、脳、脊髄、脳神経、および中枢神経系の他の部分の腫瘍、例えば神経膠芽腫または髄芽腫を含むが、これらに限定されない）；頭部ならびに／または頸部がん；乳房腫瘍；循環系腫瘍（心臓、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内臓器、血管の腫瘍および腫瘍関連血管組織を含むが、これらに限定されない）；排出系腫瘍（腎臓、腎盂、尿管、膀胱、他の不特定の泌尿器を含むが、これらに限定されない）；消化管腫瘍（食道、胃、小腸、結腸、結腸直腸、直腸Ｓ状結腸移行部、直腸、肛門および肛門管の腫瘍、肝臓および肝内胆管、胆嚢、胆道の他の不特定部分、膵臓、他の消化器官に関与する腫瘍を含むが、これらに限定されない）；口腔腫瘍（唇、舌、歯茎、口腔底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、および唾液腺の他の部分、扁桃腺、口腔咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに唇、口腔、および咽頭の他の部位を含むが、これらに限定されない）；生殖系腫瘍（陰門、膣、子宮頸部、子宮体部、子宮、卵巣、および女性生殖器に関連する他の部位、胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位の腫瘍を含むが、これらに限定されない）；気道腫瘍（鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺の腫瘍、例えば小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんを含むが、これらに限定されない）；骨格系腫瘍（四肢の骨および関節軟骨、骨関節軟骨、ならびに他の部位の腫瘍を含むが、これらに限定されない）；皮膚腫瘍（皮膚の悪性黒色腫、非黒色腫型皮膚がん、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、中皮腫、カポジ肉腫を含むが、これらに限定されない）；ならびに末梢神経および自律神経系、結合軟組織、後腹膜腔および腹膜、眼および付属器、甲状腺、副腎および他の内分泌腺および関連する構造を含む他の組織に関与する腫瘍、リンパ節の後発性で不特定の悪性新生物、呼吸器および消化器系の後発性悪性新生物、ならびに他の部位の後発性悪性新生物を含む。

【００８２】

[0109]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、膵がん、膀胱がん、結腸がん、肝がん、結腸直腸がん（結腸がんもしくは直腸がん）、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸部がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、ＣＮＳがん、脳腫瘍、骨がん、皮膚がん、眼腫瘍、絨毛癌（胎盤の腫瘍）、肉腫、または軟部組織がんである。

【００８３】

[0110]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸部がん、ＣＮＳがん、結腸がん、眼腫瘍、腎がん、肝がん、肺がん、膵がん、絨毛癌（胎盤の腫瘍）、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟部組織がん、または胃がんから選択される。

【００８４】

[0111]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、乳がんである。本方法により処置され得る乳がんの非限定的な例は、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳまたは腺管内癌）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤性）腺管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌、炎症性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳頭パジェット病、葉状腫瘍（葉状腫瘍または葉状嚢胞肉腫）、血管肉腫、腺様嚢胞（または腺嚢）癌、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、乳頭状癌、管状癌、化生性癌、微乳頭状癌、および混合型癌を含む。

【００８５】

[0112]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、骨がんである。本方法により処置され得る骨がんの非限定的な例は、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫ファ

ミリー腫瘍（ＥＳＦＴ）を含む。
【００８６】
[0113]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、皮膚がんである。本方法により処置され得る皮膚がんの非限定的な例は、黒色腫、基底細胞皮膚がん、および扁平上皮細胞皮膚がんを含む。
【００８７】
[0114]一部の例では、本開示の方法により処置される固形腫瘍は、眼腫瘍である。本開示の方法により処置され得る眼腫瘍の非限定的な例は、脈絡膜母斑、脈絡膜黒色腫、脈絡膜転移、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、虹彩黒色腫、ぶどう膜黒色腫、眼内リンパ腫、黒色細胞腫、転移性網膜毛細血管腫、ＲＰＥの先天性肥大、ＲＰＥ腺腫、または網膜芽腫である眼腫瘍を含む。
【００８８】
[0115]本明細書で提供される方法により処置され得る液性がんは、限定されないが、白血病、骨髄腫、および液性リンパ腫を含む。具体的な実施形態では、記載される方法に従って処置され得る液性がんは、限定されないが、液性リンパ腫、白血病、および骨髄腫を含む。記載される方法に従って処置され得る液性リンパ腫および白血病の非限定的な例は、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞型リンパ腫（例えばワルデンストロームマクログロブリン血症）、脾臓辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、モノクローナル免疫グロブリン沈着症、重鎖病、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ｍａｌｔリンパ腫ともいう）、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ｎｍｚｌ）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病、攻撃性ＮＫ細胞白血病、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、鼻型、腸疾患型Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、芽球型ＮＫ細胞リンパ腫、菌状息肉症／セザリー症候群、原発性皮膚ＣＤ３０陽性Ｔ細胞骨髄増殖性障害、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽細胞性Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、不特定の未分化大細胞型リンパ腫、古典的なホジキンリンパ腫（結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富、リンパ球枯渇またはリンパ球枯渇ではない）、および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫を含む。
【００８９】
[0116]液性がんの例は、例えば、骨髄球、リンパ球、もしくは赤血球系列から生じる造血系起源の過形成／新生物細胞、またはその前駆細胞に関与するがんを含む。障害の非限定的な例は、急性白血病、例えば、赤芽球白血病、および急性巨核芽球性白血病を含む。骨髄性障害の追加の非限定的な例は、限定されないが、急性前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を含み；リンパ球性悪性疾患は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）（Ｂ系列ＡＬＬおよびＴ系列ＡＬＬを含む）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＬＬ）、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病（ＨＬＬ）、およびワルデンストロームマクログロブリン血症（ＷＭ）を含むが、これらに限定されない。悪性液性リンパ腫の追加の形態は、非ホジキンリンパ腫およびその変種、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、大顆粒リンパ球性白血病（ＬＧＦ）、ホジキン病、ならびにリードスターンバーグ病を含むが、これらに限定されない。例えば、液性がんは、限定されないが、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）；Ｔ細胞急性リンパ球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）；未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）；過好酸球増加症／慢性好酸球増加症；およびバーキットリンパ腫を含む。
【００９０】
[0117]一部の実施形態では、がんは、急性リンパ球性白血病；急性骨髄性白血病；ＡＩ

ＤＳ関連がん；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性障害；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬ）；皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）；末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）；ホジキンリンパ腫；多発性骨髄腫；多発性骨髄腫／血漿細胞新生物；非ホジキンリンパ腫；または原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫を含む。一部の実施形態では、液性がんは、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ－胚中心様、Ｂ細胞リンパ腫－ＤＬＢＣＬ－活性化Ｂ細胞様、またはバーキットリンパ腫であり得る。

【００９１】

[0118]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または活性ｐ５３を欠如するがんを有する、またはがんと診断されたヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または活性ｐ５３を欠如するがんに対する素因がある、またはがんに罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または活性ｐ５３を欠如するがんを発症する危険性があるヒトである。一部の例でのｐ５３不活性化突然変異は、ｐ５３タンパク質のＤＮＡ結合ドメインでの突然変異であり得る。一部の例では、ｐ５３不活性化突然変異は、ミスセンス突然変異であり得る。様々な例では、がんは、残基Ｒ１７５、Ｇ２４５、Ｒ２４８、Ｒ２４９、Ｒ２７３、およびＲ２８２の１つまたは複数での突然変異から選択される１つまたは複数のｐ５３不活性化突然変異を有すると決定され得る。がんでのｐ５３不活性化突然変異の存在および／または野生型ｐ５３の欠如は、当技術分野で公知の任意の適した方法により、例えば、配列決定、アレイベースの試験、ＲＮＡ分析、およびＰＣＲのような増幅法により決定され得る。

【００９２】

[0119]ある特定の実施形態では、ヒト対象は、がんの１つまたは複数の処置に対して不応性および／または不耐性がある。一部の実施形態では、ヒト対象は、がんの少なくとも１つの前処置および／または療法の失敗を有する。

【００９３】

[0120]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、がんを有する、またはがんと診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、がんに対する素因がある、またはがんに罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、がんを発症する危険性があるヒトである。

【００９４】

[0121]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または野生型ｐ５３を欠如すると決定されたがんを有する、またはがんと診断されたヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または野生型ｐ５３を欠如すると決定されたがんに対する素因がある、またはがんに罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または野生型ｐ５３を発現すると決定された腫瘍を発症する危険性があるヒトである。一部の実施形態では、ｐ５３不活性化突然変異は、ｐ５３のｉｎ　ｖｉｔｒｏでのアポトーシス活性の喪失（または減少）をもたらし得る。ｐ５３不活性化突然変異の非限定的な例は、以下の表に示される。

【００９５】

【表２－１】

突然変異の位置	アミノ酸変化
62	E62_W91del
122	V122X
135	C135S
143	V143A
144	Q144P
146	W146X
157	V157F
158	R158H
163	Y163N
168	H168Y
173	V173L
175	R175H
175	R175P
175	R175Q
175	R175S
219	P219H
234	Y234C
234	Y234H
237	M237I
240	S240R
245	G245C
245	G245S
246	M246I
248	R248Q
248	R248W
249	R249S
272	V272M
273	R273H
274	V274F
279	G279E
280	R280K

【００９６】

【表２－２】

281	D281H
282	R282W
306	R306P
308	P300_L308del
327	P300_Y327del
332	D324_I332del
337	R337C
344	L344P

【００９７】
上記の表は、図１に示されるｐ５３の配列を指す。アミノ酸変化は、アミノ酸が置換された後、アミノ酸の位置が野生型ｐ５３配列で置換され、その後、アミノ酸が置換用に使用されると報告される。例えば、Ｌ３４４Ｐは、野生型配列の３４４位でのリシン（Ｋ）が、プロリン（Ｐ）で置き換えられることを示す。
【００９８】
[0122]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３陰性である腫瘍を有する、または腫瘍と診断されたヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３陰性であるがんに対する素因がある、またはがんに罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、ｐ５３陰性であるがんを発症する危険性があるヒトである。
【００９９】
[0123]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、部分的な機能喪失突然変異を有するｐ５３を発現する腫瘍を有する、または腫瘍と診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、部分的な機能喪失突然変異を有するｐ５３を発現するがんに対する素因がある、またはがんに罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って腫瘍を処置される対象は、部分的な機能喪失突然変異を有するｐ５３を発現するがんを発症する危険性があるヒトである。一部の実施形態では、ｐ５３の部分的な機能喪失突然変異により、突然変異ｐ５３が、あるレベルだがより小さいまたはより遅い程度で正常なｐ５３の機能を示すことができる。例えば、ｐ５３の部分的な機能喪失は、細胞が、より小さいまたはより遅い程度で細胞分裂を停止させることを意味することができる。
【０１００】
[0124]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、コピー喪失突然変異および不活性化突然変異を有するｐ５３を発現する腫瘍を有する、または腫瘍と診断されたヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、コピー喪失突然変異および不活性化突然変異を有するｐ５３を発現する腫瘍に対する素因がある、または腫瘍に罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、コピー喪失突然変異および不活性化突然変異を有するｐ５３を発現する腫瘍を発症する危険性があるヒトである。
【０１０１】
[0125]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、コピー喪失突然変異を有するｐ５３を発現するがんを有する、またはがんと診断されたヒトである。他の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される

対象は、コピー喪失突然変異を有するｐ５３を発現する腫瘍に対する素因がある、または腫瘍に罹患しやすいヒトである。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、コピー喪失突然変異を有するｐ５３を発現するがんを発症する危険性があるヒトである。

【０１０２】

[0126]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、優性ｐ５３不活性化突然変異を有すると決定された腫瘍を有する、または腫瘍と診断されたヒトである。優性ｐ５３不活性化突然変異または優性ネガティブ突然変異は、本明細書で使用される場合、突然変異されたｐ５３が、野生型ｐ５３遺伝子の活性を阻害または破壊する突然変異である。

【０１０３】

[0127]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、機能性ｐ５３タンパク質を含む非がん性組織を有するヒトである。一部の実施形態では、機能性ｐ５３タンパク質を含む非がん性組織は、骨髄または消化管の組織（すなわち消化管組織）である。一部の実施形態では、対象は、ｐ５３不活性化突然変異を欠如する、および／または野生型ｐ５３を発現するヒトである。一部の例でのｐ５３不活性化突然変異は、ｐ５３タンパク質のＤＮＡ結合ドメインでの突然変異であり得る。一部の実施形態では、ｐ５３不活性化突然変異は、ミスセンス突然変異であり得る。一部の実施形態では、対象の骨髄は、残基Ｒ１７５、Ｇ２４５、Ｒ２４８、Ｒ２４９、Ｒ２７３、およびＲ２８２の１つまたは複数での突然変異から選択される１つまたは複数のｐ５３不活性化突然変異を欠如すると決定され得る。対象の非がん性組織でのｐ５３不活性化突然変異の欠如および／または野生型ｐ５３の存在は、任意の適した方法により、例えば、配列決定、アレイベースの試験、ＲＮＡ分析、およびＰＣＲのような増幅法により決定され得る。

【０１０４】

[0128]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、１つまたは複数のサイレント突然変異を有するｐ５３を発現する非がん性組織（例えば骨髄または消化管の組織）を有するヒトである。サイレント突然変異は、コードされたｐ５３アミノ酸配列での変化を引き起こさない突然変異であり得る。

【０１０５】

[0129]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、優性ｐ５３不活性化突然変異を欠如すると決定された非がん性組織（例えば骨髄または消化管の組織）を有するヒトである。

【０１０６】

[0130]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法に従ってがんを処置される対象は、部分的な機能喪失突然変異を有するｐ５３を発現する非がん性組織（例えば骨髄または消化管の組織）を有するヒトである。

【０１０７】

野生型ｐ５３および／またはｐ５３突然変異を検出する方法

[0131]一部の実施形態では、ｐ５３不活性化突然変異および機能性ｐ５３タンパク質を含む非がん性組織を有するがんの対象は、本明細書に開示される方法でのがん処置に対する候補である。対象由来のがん細胞および／または非がん性組織は、本開示の化合物での処置の前に、がん／非がん性組織でのｐ５３不活性化突然変異の有無、および／または野生型ｐ５３の発現を決定するために、アッセイされ得る。一部の実施形態では、非がん性組織は、骨髄である。一部の実施形態では、非がん性組織は、消化管の組織である。

【０１０８】

[0132]ｐ５３経路の活性は、ｐ５３経路に関与する遺伝子の突然変異状態により決定され得、例えば、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ４、ＣＤＫＮ２Ａ、ＤＤＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２）、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ３、ＧＮＡ１１、ＧＮＱ、ＧＮＡＳ、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＫＲＡＳ、ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）、ＭＥＴ、ＨＲＡＳ、ＮＯＴＣＨ１、ＮＲＡＳ、ＮＴＲＫ２、ＰＩＫ３ＣＡ、ＮＦ１、ＰＴＥＮ

、ＲＡＣ１、ＲＢ１、ＮＴＲＫ３、ＳＴＫ１１、ＰＩＫ３Ｒ１、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２、ＲＥＴ、ＴＰ５３、およびＶＨＬを含む。ｐ５３の活性をモジュレートする遺伝子はまた、評価され得、例えば、キナーゼ：ＡＢＬ１、ＪＡＫ１、ＪＡＡＫ２、ＪＡＫ３；受容体チロシンキナーゼ：ＦＬＴ３およびＫＩＴ；受容体：ＣＳＦ３Ｒ、ＩＬ７Ｒ、ＭＰＬ、およびＮＯＴＣＨ１；転写因子：ＢＣＯＲ、ＣＥＢＰＡ、ＣＲＥＢＢＰ、ＥＴＶ６、ＧＡＴＡ１、ＧＡＴＡ２、ＭＬＬ、ＫＺＦ１、ＰＡＸ５、ＲＵＮＸ１、ＳＴＡＴ３、ＷＴ１、およびＴＰ５３；後成的因子：ＡＳＸＬ１、ＤＮＭＴ３Ａ、ＥＺＨ２、ＫＤＭ６Ａ（ＵＴＸ）、ＳＵＺ１２、ＴＥＴ２、ＰＴＰＮ１１、ＳＦ３Ｂ１、ＳＲＳＦ２、Ｕ２ＡＦ３５、およびＺＲＳＲ２；ＲＡＳタンパク質：ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、およびＮＲＡＳ；アダプターＣＢＬおよびＣＢＬ－Ｂ；ＦＢＸＷ７、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、およびＮＰＭ１を含む。

【０１０９】

[0133]がん細胞試料は、例えば、原発性もしくは転移性腫瘍の切除術（例えば肺切除術、肺葉切除術（ｌｏｂｅｔｏｍｙ）、楔状切除術、および開頭術）、原発性もしくは転移性疾患の生検（例えば経気管支または針コア）を介する固形腫瘍もしくは液性腫瘍、胸膜液もしくは腹水（例えばＦＦＰＥ細胞ペレット）、または腫瘍の多い領域のマクロ解剖（固形腫瘍）から得ることができる。

【０１１０】

[0134]がん性組織でのｐ５３野生型遺伝子および／またはｐ５３不活性化突然変異の欠如を検出するために、がん性組織は、周囲の正常組織から単離され得る。例えば、組織は、パラフィンまたはクリオスタット切片から単離することができる。がん細胞はまた、フローサイトメトリーにより正常細胞から分離され得る。

【０１１１】

[0135]非がん性組織試料は、例えば、骨髄、骨髄吸引物、骨髄塊、骨髄生検、腸の内壁、胃の内壁、および粘膜のような消化管組織；肝臓、脾臓、膵臓、皮膚、肺、心臓、腎臓、胆嚢、虫垂、脳、口腔、舌、咽頭、眼の組織、脂肪、筋肉、およびリンパ節から得ることができる。

【０１１２】

[0136]野生型ｐ５３および／またはｐ５３突然変異を分析するための様々な方法およびアッセイは、本開示の方法での使用に適している。アッセイの非限定的な例は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、制限断片長多形型（ＲＦＬＰ）、マイクロアレイ、サザンブロット、ノーザンブロット、ウエスタンブロット、イースタンブロット、ヘマトキシリンおよびエオジン（Ｈ＆Ｅ）染色、腫瘍の顕微鏡評価、ＤＮＡ配列決定、ＲＮＡ配列決定、次世代ＤＮＡ配列決定（ＮＧＳ）（例えば、ＤＮＡの抽出、精製、定量化、および増幅、ライブラリー調製）、免疫組織化学、ならびに蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を含む。

【０１１３】

[0137]マイクロアレイは、研究者が、表面に結合された多数のＤＮＡ配列、例えば、ガラスもしくはケイ素で作製されたＤＮＡチップ、またはポリマービーズもしくは樹脂を調査することが可能になる。ＤＮＡ配列は、蛍光または発光プローブとハイブリダイズされる。マイクロアレイは、試料配列のプローブへのハイブリダイゼーションに基づく試料においてオリゴヌクレオチド配列の存在を示すことができ、続いて、プローブの洗浄とその後の検出ができる。蛍光または発光シグナルの定量化は、試料での既知のオリゴヌクレオチド配列の存在を示す。

【０１１４】

[0138]マイクロアレイは、研究者が、表面に結合された多数のＤＮＡ配列、例えば、ガラスもしくはケイ素で作製されたＤＮＡチップ、またはポリマービーズもしくは樹脂を調査することが可能になる。ＤＮＡ配列は、蛍光または発光プローブとハイブリダイズされる。マイクロアレイは、試料配列のプローブへのハイブリダイゼーションに基づく試料においてオリゴヌクレオチド配列の存在を示すことができ、続いて、プローブの洗浄とその後の検出ができる。蛍光または発光シグナルの定量化は、試料での既知のオリゴヌクレオ

チド配列の存在を示す。

【０１１５】

[0139]一部の実施形態では、アッセイは、骨髄またはがん試料のような生体試料から生体分子を増幅するステップを含む。生体分子は、ＤＮＡまたはＲＮＡのような核酸分子であり得る。一部の実施形態では、アッセイは、核酸分子の環状化を含み、続いて環状化された核酸分子の消化を含む。

【０１１６】

[0140]一部の実施形態では、アッセイは、有機体、または有機体から収集された生化学試料、例えば核酸試料を、ＰＣＲプライマーのようなオリゴヌクレオチドのライブラリーと接触させるステップを含む。ライブラリーは、任意の数のオリゴヌクレオチド分子を含有することができる。オリゴヌクレオチド分子は、個々のＤＮＡもしくはＲＮＡモチーフ、または本明細書に記載されるモチーフの任意の組合せを結合させることができる。モチーフは、任意の距離間隔であり得、距離は、既知または未知であり得る。一部の実施形態では、同じライブラリーの２つ以上のオリゴヌクレオチドは、親核酸配列において既知の距離間隔であるモチーフを結合させる。プライマーの親配列への結合は、プライマーの親配列に対する相補性に基づいて行うことができる。結合は、例えば、アニーリング下、またはストリンジェントな条件下で行われ得る。

【０１１７】

[0141]一部の実施形態では、アッセイの結果は、将来的な使用に対して新規のオリゴヌクレオチド配列を設計するのに使用される。一部の実施形態では、アッセイの結果は、将来的な使用に対して新規のオリゴヌクレオチドライブラリーを設計するのに使用される。一部の実施形態では、アッセイの結果は、将来的な使用に対して存在するオリゴヌクレオチドライブラリーを修正、改善、または更新するのに使用される。例えば、アッセイは、先に公開されていない核酸配列が、標的物質の存在に関連することを明らかにすることができる。この情報は、核酸分子およびライブラリーを設計する、または設計し直すのに使用することができる。

【０１１８】

[0142]一部の実施形態では、ライブラリーでの１つまたは複数の核酸分子は、バーコードタグを含む。一部の実施形態では、ライブラリーでの核酸分子の１つまたは複数は、環状化、および増幅させた試料核酸配列を切断するのに適したＩ型またはＩＩ型の制限部位を含む。このようなプライマーは、ＰＣＲ生成物を環状化し、ＰＣＲ生成物を切断して、試料の有機体にとって生来的である核酸配列から異なって組織化される配列を有する生成物の核酸配列を提供するのに使用することができる。

【０１１９】

[0143]ＰＣＲ実験の後、増幅させた配列の存在は確認することができる。増幅させた配列を見出すための方法の非限定的な例は、ＤＮＡ配列決定、全トランスクリプトームショットガン配列決定（ＷＴＳＳ、またはＲＮＡ－ｓｅｑ）、質量分析（ＭＳ）、マイクロアレイ、パイロ配列決定、カラム精製分析、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、およびインデックスをタグ付けされたプライマーから生成されるＰＣＲ生成物のインデックスタグ配列決定を含む。

【０１２０】

[0144]一部の実施形態では、試料の有機体での２つ以上の核酸配列は増幅される。ＰＣＲ生成物の混合物で異なる核酸配列を分離する方法の非限定的な例は、カラム精製、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ＨＰＬＣ／ＭＳ、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィーを含む。

【０１２１】

[0145]増幅させた核酸分子は、配列決定により同定することができる。核酸配列決定は、自動化機器で行うことができる。配列決定の実験は、同時に数十、数百、または数千の配列を分析するように平行して行うことができる。配列決定技術の非限定的な例は以下に続く。

【０１２２】
[0146]パイロ配列決定では、ＤＮＡは、油状溶液中のプライマーでコーティングされたビーズに結合させた単一のＤＮＡ鋳型を含有する水滴内で増幅される。ヌクレオチドは、成長配列に追加され、各塩基の追加は、可視光により証明される。
【０１２３】
[0147]イオン半導体の配列決定は、合成の間に遊離された水素イオンに関連する電気シグナルとして核酸残基の追加を検出する。鋳型を含有する反応ウェルは、一度に１つずつ、４種類のヌクレオチド構築ブロックで満たされる。電気シグナルのタイミングは、どの構築ブロックが添加されたかを同定し、鋳型内の対応する残基を同定する。
【０１２４】
[0148]ＤＮＡナノボールは、ローリングサークル複製を使用して、ＤＮＡをナノボールに増幅する。ナノボールのライゲーションにより鎖状ではない配列決定は、ＤＮＡ配列を明らかにする。
【０１２５】
[0149]可逆性色素のアプローチでは、核酸分子は、スライド上でプライマーにアニーリングさせ、増幅させる。天然の核酸塩基に各々相補的である４種類の蛍光色素の残渣が添加され、核酸配列の隣の塩基に相補的な残渣が添加され、取り込まれなかった色素は、スライドからすすぎ洗いされる。４種類の可塑性ターミネーター塩基（ＲＴ塩基）が添加され、取り込まれなかったヌクレオチドは洗い流される。蛍光は、色素残渣の追加を示すので、鋳型配列での相補的塩基を同定する。色素残渣は、化学的に除去され、周期を繰り返す。
【０１２６】
[0150]点突然変異の有無の検出は、がん細胞組織に存在するｐ５３対立遺伝子の分子クローニングおよびその対立遺伝子の配列決定により達成することができる。あるいは、ポリメラーゼ連鎖反応は、骨髄、消化管の組織、がん細胞、またはがん組織のような生体試料由来のゲノムＤＮＡ調製物から直接、ｐ５３遺伝子配列を増幅するのに使用することができる。次いで、増幅された配列のＤＮＡ配列は決定され得る。ｐ５３遺伝子の特異的な欠失もまた検出することができる。例えば、ｐ５３遺伝子または周囲のマーカー遺伝子に対する制限断片長多形型（ＲＦＬＰ）プローブは、ｐ５３対立遺伝子の喪失をスコア付けするのに使用することができる。
【０１２７】
[0151]野生型ｐ５３遺伝子の喪失はまた、ｐ５３遺伝子の野生型発現生成物の喪失に基づいて検出され得る。このような発現生成物は、ｍＲＮＡならびにｐ５３タンパク質生成物それ自体の両方を含む。点突然変異は、直接の、またはｍＲＮＡから作製されたｃＤＮＡの分子クローニングを介したｍＲＮＡの配列決定により検出することができる。クローニングされたｃＤＮＡの配列は、ＤＮＡ配列決定技術を使用して決定することができる。ｃＤＮＡはまた、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を介して配列決定することができる。
【０１２８】
[0152]あるいは、ミスマッチ検出は、ｐ５３遺伝子またはｍＲＮＡ生成物での点突然変異の有無を検出するのに使用することができる。方法は、ヒト野生型ｐ５３遺伝子に相補的である標識されたリボプローブの使用を含み得る。リボプローブ、およびがん細胞組織から単離されたｍＲＮＡまたはＤＮＡのいずれかは、共にアニーリング（ハイブリダイズ）され、その後、酵素ＲＮａｓｅ　Ａで消化されるが、これは、二本鎖ＲＮＡ構造でのいくつかのミスマッチを検出することができる。ミスマッチがＲＮａｓｅ　Ａにより検出される場合、酵素は、ミスマッチの部位で切断する。ゆえに、アニーリングされたＲＮＡ調製物が、電気泳動ゲルマトリックスで分離される場合、ミスマッチが検出され、ＲＮａｓｅ　Ａにより切断されると、ＲＮＡ生成物は、リボプローブおよびｐ５３　ｍＲＮＡまたはＤＮＡに対する全長二本鎖ＲＮＡより小さいことが分かる。リボプローブは、ｐ５３　ｍＲＮＡまたは遺伝子の全長である必要はないが、いずれかのセグメントであり得る。リボプローブがｐ５３　ｍＲＮＡのセグメントのみを含む場合、次いで、いくつかのこれら

のプローブは、ミスマッチに対してｍＲＮＡ配列全体をスクリーニングするのに使用することができる。

【０１２９】

[0153]同様の様式では、ＤＮＡプローブは、酵素的または化学的切断によってミスマッチの有無を検出するのに使用することができる。あるいは、ミスマッチは、マッチした二本鎖に対してミスマッチした二本鎖の電気泳動移動度でのシフトにより検出することができる。リボプローブまたはＤＮＡプローブのいずれかで、細胞のｍＲＮＡまたはＤＮＡは、突然変異を含有し得るが、ハイブリダイゼーションの前にＰＣＲを使用して増幅することができる。

【０１３０】

[0154]骨髄、消化管の組織、がん細胞、またはがん性組織のような生体試料由来のｐ５３遺伝子のＤＮＡ配列は、ポリメラーゼ連鎖反応の使用により増幅させるが、対立遺伝子特異的プローブを使用してスクリーニングすることもできる。これらのプローブは、核酸オリゴマーであり、その各々は、既知の突然変異を有するｐ５３遺伝子配列の領域を含有する。例えば、１つのオリゴマーは、ｐ５３遺伝子配列の部分に対応して、約３０ヌクレオチド長であり得る。ｐ５３遺伝子の第１７５番目のコドンをコードする位置で、オリゴマーは、野生型コドンのバリンではなくアラニンをコードする。このような対立遺伝子特異的プローブの電池を使用することにより、ＰＣＲ増幅生成物は、ｐ５３遺伝子での先に同定された突然変異の存在を同定するためにスクリーニングすることができる。増幅されたｐ５３配列を有する対立遺伝子特異的プローブのハイブリダイゼーションは、例えば、ナイロンフィルターで実施することができる。特定のプローブへのハイブリダイゼーションは、対立遺伝子特異的プローブと同じ突然変異の生体試料での存在を示す。

【０１３１】

[0155]骨髄、消化管の組織、がん細胞、またはがん性組織のような生体試料でのｐ５３遺伝子の構造変化の同定は、多様な一連の高分解能、ハイスループットマイクロアレイプラットフォームの適用を通して促進することができる。本質的な２種類のアレイは、クローニングされた核酸由来のＰＣＲ生成物を担持するもの（例えば、ｃＤＮＡ、ＢＡＣ、コスミド）、およびオリゴヌクレオチドを使用するものを含む。方法は、同じ試料で過剰発現および過少発現される遺伝子を有するがん細胞における喪失、獲得、および増幅の間の相互関係を可能にする、ゲノム全体のＤＮＡコピー数異常および発現レベルを調査する方法を提供することができる。生体試料でのｍＲＮＡレベルの評価を提供する遺伝子発現アレイは、両方の遺伝子発現レベル、選択的スプライシング事象、およびｍＲＮＡプロセシング変更を同定することができるエクソン特異的アレイを得られる。

【０１３２】

[0156]オリゴヌクレオチドアレイは、連鎖および関連研究のためにゲノムを通じて一塩基遺伝子多型（ＳＮＰ）を調べるのに使用することができ、これらは、コピー数異常およびヘテロ接合性事象の喪失を定量化するのに適合されている。ＤＮＡ配列決定アレイは、染色体領域、エクソーム、および全ゲノムの再配列決定を可能にする。

【０１３３】

[0157]一塩基遺伝子多型（ＳＮＰ）系アレイまたは他の遺伝子アレイもしくはチップは、野生型ｐ５３対立遺伝子の有無および突然変異の構造を決定することができる。ＳＮＰは、同義的置換または非同義的置換であり得る。同義的ＳＮＰ置換は、遺伝子コードの縮重によりタンパク質でのアミノ酸の変化をもたらさないが、他の方法で機能に影響を及ぼし得る。例えば、膜輸送タンパク質をコードする遺伝子での外見上のサイレント突然変異は、輸送を遅延させることができ、ペプチド鎖を誤って折り畳み、低い機能性の突然変異膜輸送タンパク質を生成することが可能である。非同義的ＳＮＰ置換は、ミスセンス置換またはナンセンス置換であり得る。ミスセンス置換は、単一の塩基変化が、タンパク質のアミノ酸配列での変化をもたらし、その機能不全が、疾患をもたらす場合に起こる。ナンセンス置換は、点突然変異が、未成熟の停止コドン、または転写ｍＲＮＡでのナンセンスコドンをもたらす場合に起こり、これは、切断され、通常は非機能性のタンパク質生成物

をもたらす。ＳＮＰが、進化を通して、集団内で高度に保存されるので、ＳＮＰのマップは、調査に対する優れた遺伝子型マーカーとして機能する。ＳＮＰアレイは、全ゲノムを研究するのに有用なツールであり得る。

【０１３４】

[0158]加えて、ＳＮＰ系アレイは、ヘテロ接合性消失（ＬＯＨ）を研究するために使用することができる。ＬＯＨは、対立遺伝子の完全な喪失、または１つの対立遺伝子の他方に対するコピー数の増加に起因し得る、対立遺伝子不均衡の形態である。他のチップベースの方法（例えば比較ゲノムハイブリダイゼーション）が、ゲノムの獲得または欠失のみを検出することができるが、ＳＮＰ系アレイは、片親性ダイソミー（ＵＰＤ）により中性ＬＯＨのコピー数を検出するというさらなる利点を有する。ＵＰＤでは、片親由来の１つの対立遺伝子または全染色体は欠落し、他方の親の対立遺伝子が重複される（片親性＝片親由来、ダイソミー＝複製させた）。疾患状況では、この発生は、野生型対立遺伝子（例えば母親由来）が欠落し、代わりにヘテロ接合性対立遺伝子（例えば父親由来）の２つのコピーが存在する場合に病的であり得る。ＳＮＰ系アレイのこの使用は、ＬＯＨが多くのヒトのがんの顕著な特徴であるので、がんの診断に多大な潜在性を有する。ＳＮＰ系アレイ技術は、がん（例えば胃がん、肝がんなど）および血管の悪性疾患（ＡＬＬ、ＭＤＳ、ＣＭＬなど）が、ゲノムの欠失またはＵＰＤおよびゲノムの獲得により高い割合のＬＯＨを有することを示している。本開示では、ＬＯＨを検出する高密度のＳＮＰ系アレイを使用することは、野生型ｐ５３対立遺伝子の存在を決定する対立遺伝子不均衡のパターンの同定を可能にする。

【０１３５】

[0159]野生型ｐ５３遺伝子の突然変異はまた、ｐ５３遺伝子の野生型発現生成物の突然変異に基づいて検出され得る。このような発現生成物は、ｍＲＮＡ、およびｐ５３タンパク質生成物それ自体の両方を含む。点突然変異は、直接の、またはｍＲＮＡから作製されたｃＤＮＡの分子クローニングを介したｍＲＮＡの配列決定により検出することができる。クローニングされたｃＤＮＡの配列は、ＤＮＡ配列決定技術を使用して決定することができる。ｃＤＮＡはまた、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を介して配列決定することができる。モノクローナル抗体のパネルは、ｐ５３機能に関与するエピトープの各々がモノクローナル抗体で表される場合に使用することができる。パネルでのモノクローナル抗体の結合の喪失または摂動は、ｐ５３タンパク質、およびそれゆえのｐ５３遺伝子それ自体の突然変異的な変更を示すことができる。突然変異ｐ５３遺伝子または遺伝子生成物はまた、例えば骨髄、消化管の組織、がん細胞、がん性組織、血清、糞便、尿、および喀痰を含む、生体試料で検出され得る。組織中の突然変異ｐ５３遺伝子または遺伝子生成物の検出のための上述された同じ技術は、他の生体試料にも適用することができる。

【０１３６】

[0160]野生型ｐ５３遺伝子の喪失はまた、野生型ｐ５３遺伝子機能の喪失をスクリーニングすることにより検出され得る。タンパク質ｐ５３は、ＳＶ４０ラージＴ抗原ならびにアデノウイルスＥ１Ｂ抗原に結合する。これらの抗原のいずれかまたは両方に結合するｐ５３タンパク質の能力の喪失は、タンパク質での突然変異的な変更を示し、遺伝子の突然変異的な変更を反映する。あるいは、モノクローナル抗体のパネルは、ｐ５３機能に関与するエピトープの各々がモノクローナル抗体で表される場合に使用することができる。パネルでのモノクローナル抗体の結合の喪失または摂動は、ｐ５３タンパク質、およびそれゆえのｐ５３遺伝子の突然変異的な変更を示す。変化させたｐ５３タンパク質を検出するための任意の方法は、野生型ｐ５３遺伝子の喪失を検出するのに使用することができる。

【０１３７】

[0161]がん性または非がん性組織での野生型ｐ５３および／またはｐ５３突然変異は、ペプチド模倣大環状分子および／または別の医薬活性剤の投与の前、投与の間、または投与の後にいつでも検出することができる。一部の実施形態では、検出は、ペプチド模倣大環状分子または他の医薬活性剤の投与の前に、例えば、ペプチド模倣大環状分子または他の医薬活性剤の第１の投与の約５年前～１か月前、４年前～１か月前、３年前～１か月前

、２年前～１か月前、１年前～１か月前、５年前～１週間前、４年前～１週間前、３年前～１か月前、２年前～１週間前、１年前～１週間前、５年前～１日前、４年前～１日前、３年前～１日前、２年前～１日前、１年前～１日前、１５か月前～１か月前、１５か月前～１週間前、１５か月前～１日前、１２か月前～１か月前、１２か月前～１週間前、１２か月前～１日前、６か月前～１か月前、６か月前～１週間前、６か月前～１日前、３か月前～１か月前、３か月前～１週間前、または３か月前～１日前に実施される。一部の例では、野生型ｐ５３および／またはｐ５３突然変異は、対象へのペプチド模倣大環状分子または他の医薬活性剤の第１の投与の最大６年前、最大５年前、最大４年前、最大３年前、最大２４か月前、最大２３か月前、最大２２か月前、最大２１か月前、最大２０か月前、最大１９か月前、最大１８か月前、最大１７か月前、最大１６か月前、最大１５か月前、最大１４か月前、最大１３か月前、最大１２か月前、最大１１か月前、最大１０か月前、最大９か月前、最大８か月前、最大７か月前、最大６か月前、最大５か月前、最大４か月前、最大３か月前、最大２か月前、最大１か月前、最大４週間前（２８日前）、最大３週間前（２１日前）、最大２週間前（１４日前）、最大１週間前（７日前）、最大６日前、最大５日前、最大４日前、最大３日前、最大２日前、または最大１日前に検出される。

【０１３８】

骨髄保存剤

[0162]本明細書に開示される方法は、第２の医薬活性剤と組み合わせたペプチド模倣大環状分子の投与を含むことができる。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子は、骨髄保存剤として役に立つことができる。骨髄保存剤は、医薬活性剤の骨髄抑制副作用を予防する、低減する、またはその可能性を低減することができる。骨髄抑制副作用は、骨髄細胞での医薬活性剤の細胞傷害効果に起因し得る。骨髄抑制副作用の非限定的な例は、貧血症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、および汎血球減少症を含む。一部の例では、細胞周期停止を起こす細胞は、医薬活性剤の細胞傷害効果に対する耐性がある。細胞周期停止は、例えばｐ５３の活性化により誘導され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示されるがんを処置する方法は、医薬活性剤の骨髄抑制副作用を低減するために、ｐ５３活性化を介して骨髄での細胞周期停止を誘導するステップを含む。ｐ５３活性化は、例えば、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子の投与を介するＭＤＭ２タンパク質および／またはＭＤＭＸタンパク質の阻害により誘導され得る。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ＭＤＭ２タンパク質および／またはＭＤＭＸタンパク質に結合する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、骨髄のような組織でアポトーシスを誘導するのに必要な用量未満である用量で投与される。

【０１３９】

薬物誘発性粘膜炎に対する保護

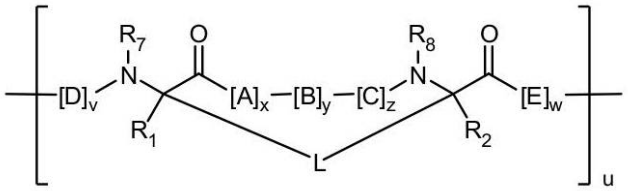
[0163]一部の実施形態では、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子は、第２の医薬活性剤に起因する粘膜炎を予防する、低減する、またはその可能性を低減することができる。粘膜炎は、消化管の内側の細胞での医薬活性剤の細胞傷害効果に起因し得る。消化管に沿った細胞死は、上皮組織の減厚をもたらし、粘膜破壊の結果となり得る。一部の例では、細胞周期停止を起こす消化管の細胞は、医薬活性剤（例えば化学療法剤）の細胞傷害効果に対する耐性がある。細胞周期停止は、例えばｐ５３の活性化により誘導され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示されるがんを処置する方法は、医薬活性剤に起因する粘膜炎を低減するために、ｐ５３活性化を介して消化管での細胞周期停止を誘導するステップを含む。ｐ５３活性化は、例えば、ペプチド模倣大環状分子の投与を介するＭＤＭ２タンパク質および／またはＭＤＭＸタンパク質の阻害により誘導され得る。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ＭＤＭ２タンパク質および／またはＭＤＭＸタンパク質に結合する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、消化管組織のような組織でアポトーシスを誘導するのに必要な用量未満である用量で投与される。

【０１４０】

ペプチド模倣大環状分子

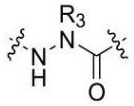
[0164]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉ）：

【０１４１】
【化５】



式(I)

【０１４２】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり、各末端ＤおよびＥは、独立して、キャッピング基を必要に応じて含み；
－　各Ｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、
【０１４３】
【化６】



【０１４４】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、または、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ1－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有

する環状構造体の一部であり；
－　各R_8は、独立して、必要に応じてR_5で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各ｖおよびｗは、独立して、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり；
－　ｕは、１～１０、例えば１～５、１～３、または１～２の整数であり；
－　各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、０～１０の整数であり、例えばｘ＋ｙ＋ｚの和は、２、３、または６であり；
－　ｎは、１～５の整数である）
を有する。

【０１４５】

[0165]一部の実施形態では、ｖおよびｗは、１～３０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は６である。

【０１４６】

[0166]一部の実施形態では、ｗは、３～１０、例えば３～６、３～８、６～８、または６～１０の整数である。一部の実施形態では、ｗは３である。他の実施形態では、ｗは６である。一部の実施形態では、ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｖは２である。

【０１４７】

[0167]本明細書に記載される式のいずれかの実施形態では、L_1およびL_2は、単独または組合せのいずれかで、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

[0168]一例では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。別の例では、R_1およびR_2の両方は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。一部の実施形態では、R_1およびR_2の少なくとも１つはメチルである。他の実施形態では、R_1およびR_2はメチルである。

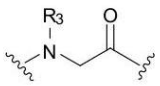
【０１４８】

[0169]一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは少なくとも３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は６である。大環状分子または大環状分子前駆体でのＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの各存在は、独立して選択される。例えば、式［Ａ］ｘで表される配列は、ｘが３である場合、アミノ酸が同一ではなく、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。これは、示される範囲でのｘ、ｙ、またはｚのあらゆる値に適用する。同様に、ｕが１より大きい場合、各化合物は、同じまたは異なるペプチド模倣大環状分子を包含することができる。例えば、化合物は、異なるリンカー長または化学組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

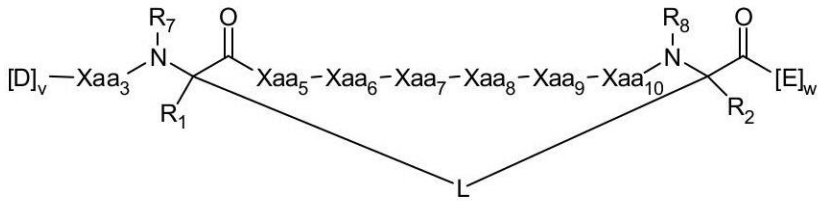
【０１４９】

[0170]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、R_8は、－Ｈであり、ヘリックス内の水素結合を可能にする。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、

【０１５０】
【化７】



【０１５１】
である。
[0171]他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでで測定される大環状分子形成リンカーＬの長さは、所望の二次ペプチド構造、例えば、第１のＣαから第２のＣαまでのものを含むが、それらに限定される必要はないペプチド模倣大環状分子の残基により形成されるα－ヘリックスを安定化するように選択される。
【０１５２】
[0172]一部の実施形態では、式：
【０１５３】
【化８】



【０１５４】
（式中、
－　Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の各々は、独立して、アミノ酸であり、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり；
－　各ＤおよびＥは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；
－　Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１およびＬ２は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治

療剤であり；
－　Ｒ７は、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　Ｒ８は、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり；
－　ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり；
－　ｎは、１～５の整数である）
のペプチド模倣大環状分子もまた提供される。

【０１５５】

[0173]一部の実施形態では、ｖおよびｗは、１～３０の整数である。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は６である。

【０１５６】

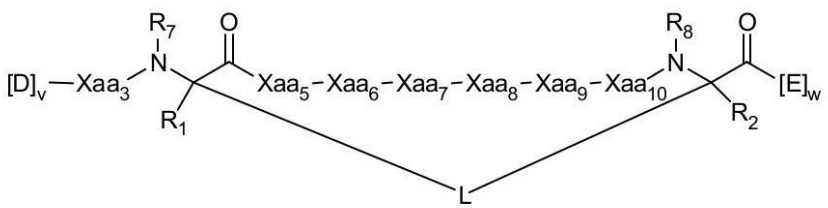
[0174]本明細書に記載される式のいずれかの一部の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも４つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも５つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも６つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも７つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｈｉｓ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０－Ｘ１１－Ｓｅｒ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。

【０１５７】

[0175]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式：

【０１５８】

【化９】



【０１５９】
（式中、
－　Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の各々は、独立して、アミノ酸であり、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Ｘは、アミノ酸であり；
－　各Ｄは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；
－　各Ｅは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり、例えばＡｌａ（アラニン）、Ｄ－Ａｌａ（Ｄ－アラニン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｓａｒ（Ｎ－メチルグリシン）、およびＳｅｒ（セリン）から選択されるアミノ酸であり；
－　Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、前記Ｄもしくは Ｅのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ1－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１およびＬ２は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－ 各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　Ｒ７は、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　Ｒ８は、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　ｖは、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～３０、１～２０、または１～１０の整数であり；
－　ｗは、３～１０００、例えば３～５００、３～２００、３～１００、３～５０、３～３０、３～２０、または３～１０の整数であり；
－　ｎは、１～５の整数である）
を有する。
【０１６０】
[0176]上記の式の一部の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも３つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。上記の式の他の実施形態では

、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも４つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。上記の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも５つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。上記の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも６つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。上記の式の他の実施形態では、Ｘａａ３、Ｘａａ５、Ｘａａ６、Ｘａａ７、Ｘａａ８、Ｘａａ９、およびＸａａ１０の少なくとも７つは、配列Ｐｈｅ３－Ｘ４－Ｇｌｕ５－Ｔｙｒ６－Ｔｒｐ７－Ａｌａ８－Ｇｌｎ９－Ｌｅｕ１０／Ｃｂａ１０－Ｘ１１－Ａｌａ１２の対応する位置でのアミノ酸と同じアミノ酸である。

【０１６１】

[0177]一部の実施形態では、ｗは、３～１０、例えば３～６、３～８、６～８、または６～１０の整数である。一部の実施形態では、ｗは３である。他の実施形態では、ｗは６である。一部の実施形態では、ｖは１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｖは２である。

【０１６２】

[0178]本明細書に記載される式のいずれかの実施形態では、Ｌ１およびＬ２は、単独または組合せのいずれかで、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

[0179]一例では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。別の例では、Ｒ１およびＲ２の両方は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つはメチルである。他の実施形態では、Ｒ１およびＲ２はメチルである。

【０１６３】

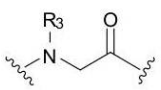
[0180]一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは少なくとも３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３または６である。一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は３である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚの和は６である。大環状分子または大環状分子前駆体でのＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの各存在は、独立して選択される。例えば、式［Ａ］ｘで表される配列は、ｘが３である場合、アミノ酸が同一ではなく、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。これは、示される範囲でのｘ、ｙ、またはｚのあらゆる値に適用する。同様に、ｕが１より大きい場合、各化合物は、同じまたは異なるペプチド模倣大環状分子を包含することができる。例えば、化合物は、異なるリンカー長または化学組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

【０１６４】

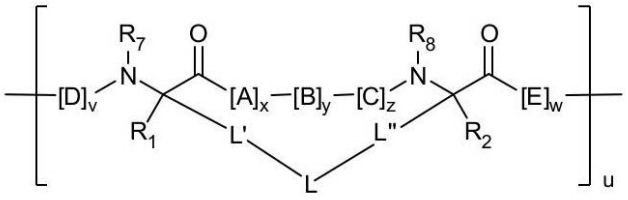
[0181]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ８は、－Ｈであり、ヘリックス内の水素結合を可能にする。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、

【０１６５】

【化１０】

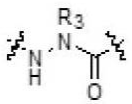


【０１６６】
である。
[0182]他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでで測定される大環状分子形成リンカーＬの長さは、所望の二次ペプチド構造、例えば、第１のＣαから第２のＣαまでのものを含むが、これらに限定される必要はないペプチド模倣大環状分子の残基により形成されるα－ヘリックスを安定化するように選択される。
【０１６７】
[0183]一部の実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉａ）：
【０１６８】
【化１１】



式(Ia)

【０１６９】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；
－　各Ｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、
【０１７０】
【化１２】



【０１７１】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｌは、独立して、大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ’は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換される、またはＲ１との結合もしくはＲ１と共に存在し、Ｒ１およびＬ’の両方が結合する原子は環を形成し；
－　各Ｌ”は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換される、またはＲ２との結合もしくはＲ２と共に存在し、Ｒ２およびＬ”の両方が結合する原子は環を形成し；
－　各Ｒ１は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、またはＬ’と共に存在する、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ１およびＬ’の両方が結合する原子は環を形成し；
－　各Ｒ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、またはＬ”と共に存在する、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ２およびＬ”の両方が結合する原子は環を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアル

キル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各L_3は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－K－R_4－］$_n$であり、各々は、必要に応じてR_5で置換され；
－　各R_4は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Kは、独立して、O、S、SO、SO_2、CO、CO_2、または$CONR_3$であり；
－　nは、１～５の整数であり；
－　各R_5は、独立して、ハロゲン、アルキル、－OR_6、－N（R_6）$_2$、－SR_6、－SOR_6、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各R_6は、独立して、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各R_7は、独立して、必要に応じてR_5で置換された、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはD残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各R_8は、独立して、必要に応じてR_5で置換された、－H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはE残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各vおよびwは、独立して、１～１０００、例えば１～５００、１～２００、１～１００、１～５０、１～４０、１～２５、１～２０、１～１５、または１～１０の整数であり；
－　各x、y、およびzは、独立して、０～１０の整数であり、例えばx＋y＋zは、２、３、または６であり；
－　uは、１～１０、例えば１～５、１～３、または１～２の整数である）
を有する。

【０１７２】

[0184]一部の実施形態では、Lは、式－L_1－L_2－の大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、各L_1およびL_2は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－R_4－K－R_4－］$_n$であり、各々は、必要に応じてR_5で置換され；各R_4は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；各Kは、独立して、O、S、SO、SO_2、CO、CO_2、または$CONR_3$であり；nは、１～５の整数である。

【０１７３】

[0185]一例では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。別の例では、R_1およびR_2の両方は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。一部の実施形態では、R_1およびR_2の少なくとも１つはメチルである。他の実施形態では、R_1およびR_2はメチルである。

【０１７４】

[0186]一部の実施形態では、x＋y＋zは少なくとも２である。他の実施形態では、x＋y＋zは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体でのA、B、C、D、またはEの各存在は、独立して選択される。例えば、式［A］$_x$で表される配列は、xが３である場合、アミノ酸が同一ではなく、例えばGln－Asp－Alaである実施形態、ならびにアミノ酸が同一、例えばGln－G

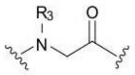
ｌｎ－ＧｌｎであるＸ実施形態を包含する。これは、示される範囲でのｘ、ｙ、またはｚのあらゆる値に適用する。同様に、ｕが１より大きい場合、各化合物は、同じまたは異なるペプチド模倣大環状分子を包含することができる。例えば、化合物は、異なるリンカー長または化学組成を含むペプチド模倣大環状分子を含むことができる。

【０１７５】

[0187]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ８は、－Ｈであり、ヘリックス内の水素結合を可能にする。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、

【０１７６】

【化１３】



【０１７７】

である。

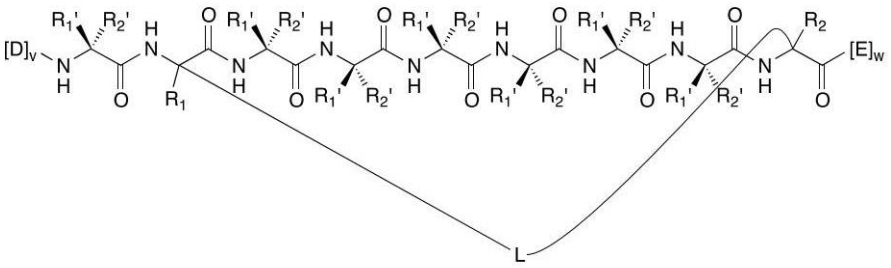
[0188]他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでで測定される大環状分子形成リンカーＬの長さは、所望の二次ペプチド構造、例えば、第１のＣαから第２のＣαまでのものを含むが、これらに限定される必要はないペプチド模倣大環状分子の残基により形成されるヘリックスを安定化するように選択される。

【０１７８】

[0189]一実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、

【０１７９】

【化１４】



【０１８０】

（式中、各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換またはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである）

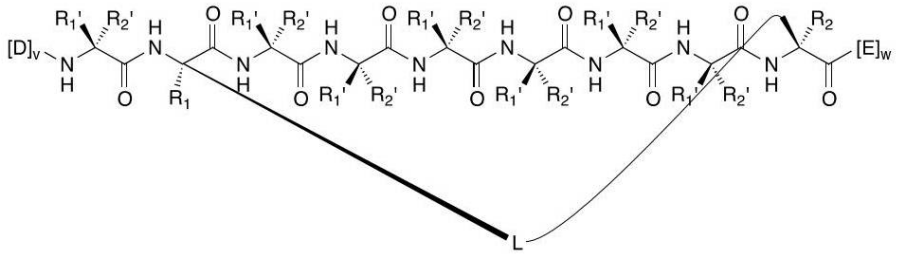
である。

【０１８１】

[0190]関連する実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、

【０１８２】

【化１５】



【０１８３】

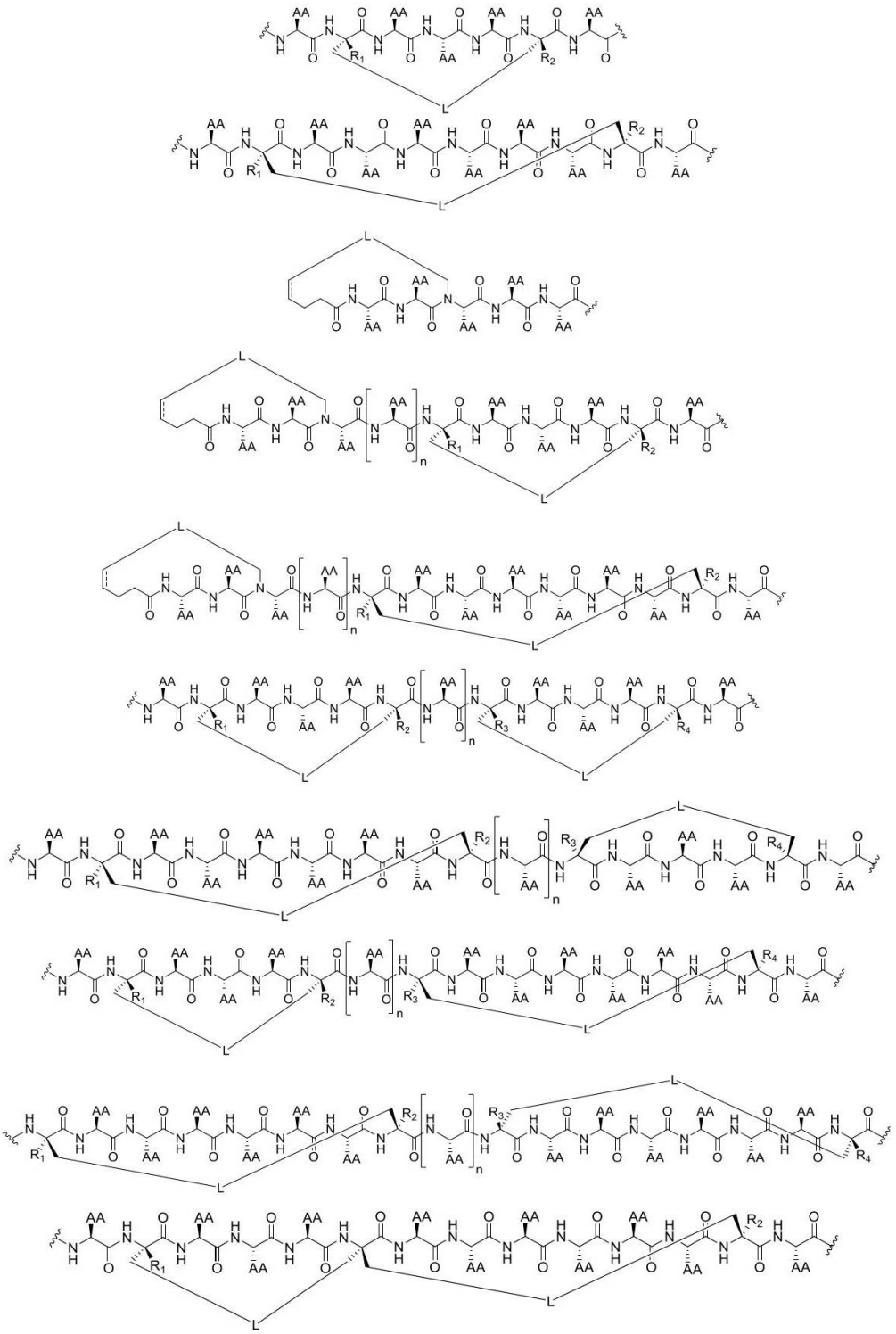
（式中、各Ｒ１’およびＲ２’は、独立して、アミノ酸である）

である。

[0191]他の実施形態では、式（Ｉ）のペプチド模倣大環状分子は、以下：

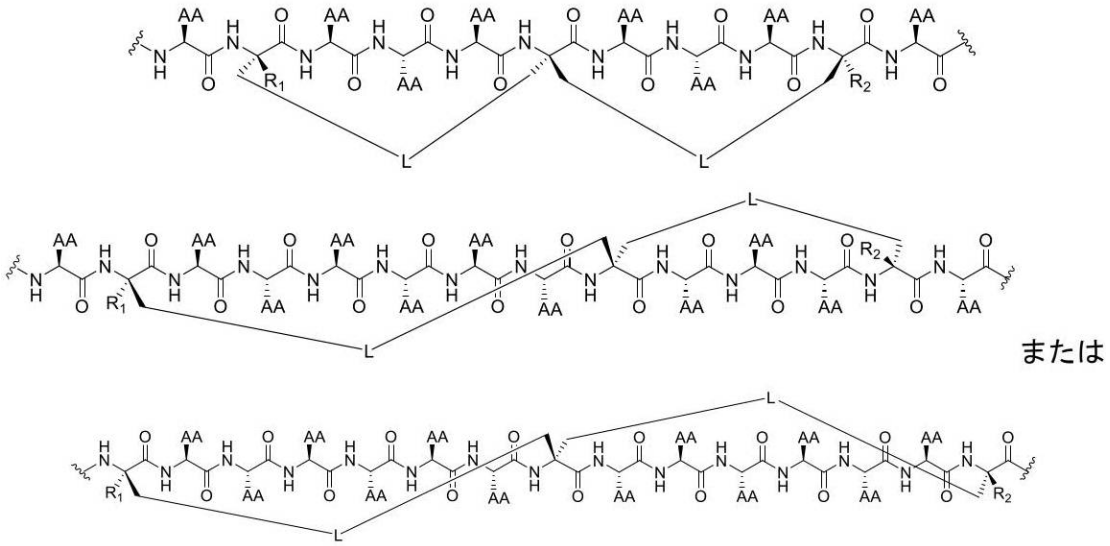
【０１８４】

【化１６－１】



【０１８５】

【化１６－２】



または

【０１８６】

（式中、「ＡＡ」は、いずれかの天然または非天然アミノ酸側鎖を表し、「

【０１８７】

【化１７】

【０１８８】

」は、上記で定義される［Ｄ］ｖ、［Ｅ］ｗであり、ｎは、０と２０、５０、１００、２００、３００、４００、または５００との間の整数である）

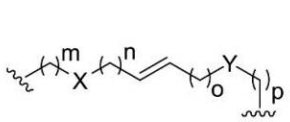
に示される式のいずれかの化合物である。一部の実施形態では、ｎは０である。他の実施形態では、ｎは５０未満である。

【０１８９】

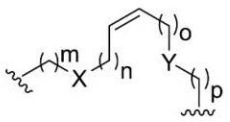
[0192]大環状分子形成リンカーＬの実施形態の非限定的な例は、以下に示される。

【０１９０】

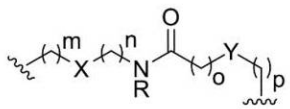
【化１８】



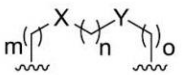
式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10



式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10



式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10
R=H、アルキル、他の置換基



式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10

【０１９１】

[0193]他の実施形態では、式Ｉの化合物でのＤおよび／またはＥは、さらに改変させて細胞による取込みを促進する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の皮質化ま

たはＰＥＧ化は、細胞による取込みを促進し、生物学的利用能を高め、血液循環を上昇させ、薬物動態を変化させ、免疫原性を低減し、および／または必要な投与頻度を低減する。

【０１９２】

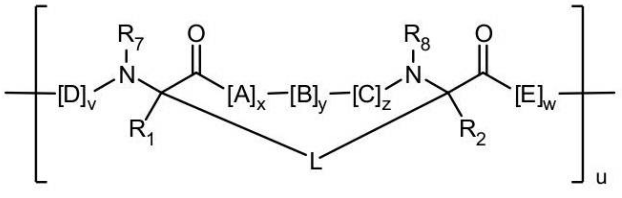
[0194]他の実施形態では、式Ｉの化合物での［Ｄ］および［Ｅ］の少なくとも１つは、ペプチド模倣大環状分子が少なくとも２つの大環状分子形成リンカーを含むような追加の大環状分子形成リンカーを含む部分を表す。具体的な実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、２つの大環状分子形成リンカーを含む。一実施形態では、ｕは２である。

【０１９３】

[0195]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（Ｉ）：

【０１９４】

【化１９】



式(I)

【０１９５】

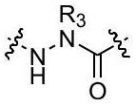
[式中、

－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；

－　各Ｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【０１９６】

【化２０】



【０１９７】

、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；

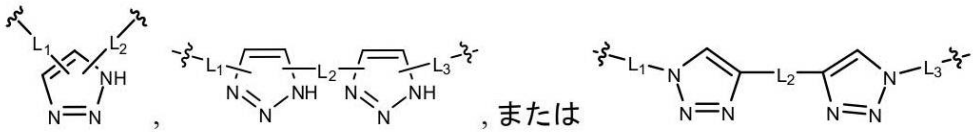
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；

－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式

【０１９８】

【化２１】



【０１９９】

（式中、各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換される）
の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各Ｒ８は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各ｖおよびｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　各ｘ、ｙ、またはｚは、独立して、０～１０の整数であり；
－　ｕｓは、１～１０の整数であり；
－　ｎは、１～５の整数である］
を有する。
【０２００】
[0196]一例では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。別の例では、Ｒ１およびＲ２の両方は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つはメチルである。他の実施形態では、Ｒ１およびＲ２はメチルである。
【０２０１】
[0197]一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは少なくとも２である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体でのＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの各存在は、独立して選択される。例えば、式［Ａ］ｘで表される配列は、ｘが３である場合、アミノ酸が同一ではなく、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。これは、示される範囲でのｘ、ｙ、またはｚのあらゆる値に適用する。
【０２０２】
[0198]一部の実施形態では、Ｅで表される第１の２つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負に荷電した側鎖を含む。一部の実施形態では、Ｅで表される第１の３つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負に荷電した側鎖を含む。一部の実施形態では、Ｅで表される第１の４つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負に荷電した側鎖を含む。一部の実施形態では、Ｅで表されるＸａａ１３に対してｉ＋１、ｉ＋２、ｉ＋３、ｉ＋４、ｉ＋５、および／またはｉ＋６であるアミノ酸の１つまたは複数または各々は、非荷電側鎖または負に荷電した側鎖を含む。
【０２０３】

[0199]一部の実施形態では、Ｅで表される第１のＣ末端アミノ酸および／または第２のＣ末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、Ｅで表される第１のＣ末端アミノ酸および／または第２のＣ末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、Ｅで表される第１のＣ末端アミノ酸、第２のＣ末端アミノ酸、および／または第３のＣ末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、Ｅで表される第１のＣ末端アミノ酸、第２のＣ末端アミノ酸、および／または第３のＣ末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、Ｅで表されるＸａａ１３に対してｉ＋１、ｉ＋２、ｉ＋３、ｉ＋４、ｉ＋５、および／またはｉ＋６であるアミノ酸の１つまたは複数または各々は、非荷電側鎖または負に荷電した側鎖を含む。

【０２０４】

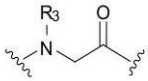
[0200]一部の実施形態では、ｗは、１～１０００である。例えば、Ｅで表される第１のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、２～１０００である。例えば、Ｅで表される第２のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、３～１０００である。例えば、Ｅで表される第３のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。例えば、Ｅで表される第３のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。一部の実施形態では、ｗは、４～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、５～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、６～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、７～１０００である。一部の実施形態では、ｗは、８～１０００である。

【０２０５】

[0201]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、ヘリックスである二次構造を含み、Ｒ８は、－Ｈであり、ヘリックス内の水素結合を可能にする。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、

【０２０６】

【化２２】



【０２０７】

である。

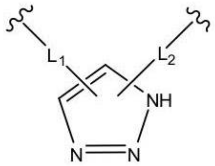
[0202]他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでで測定される大環状分子形成リンカーＬの長さは、所望の二次ペプチド構造、例えば、第１のＣαから第２のＣαまでのものを含むが、これらに限定される必要はないペプチド模倣大環状分子の残基により形成されるヘリックスを安定化するように選択される。

【０２０８】

[0203]一部の実施形態では、Ｌは、式

【０２０９】

【化２３】

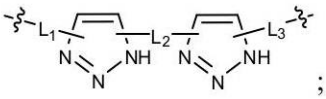


【０２１０】

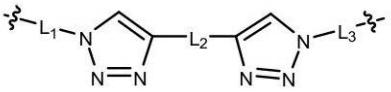
の大環状分子形成リンカーである。

[0204]一部の実施形態では、Ｌは、式

【０２１１】
【化２４】

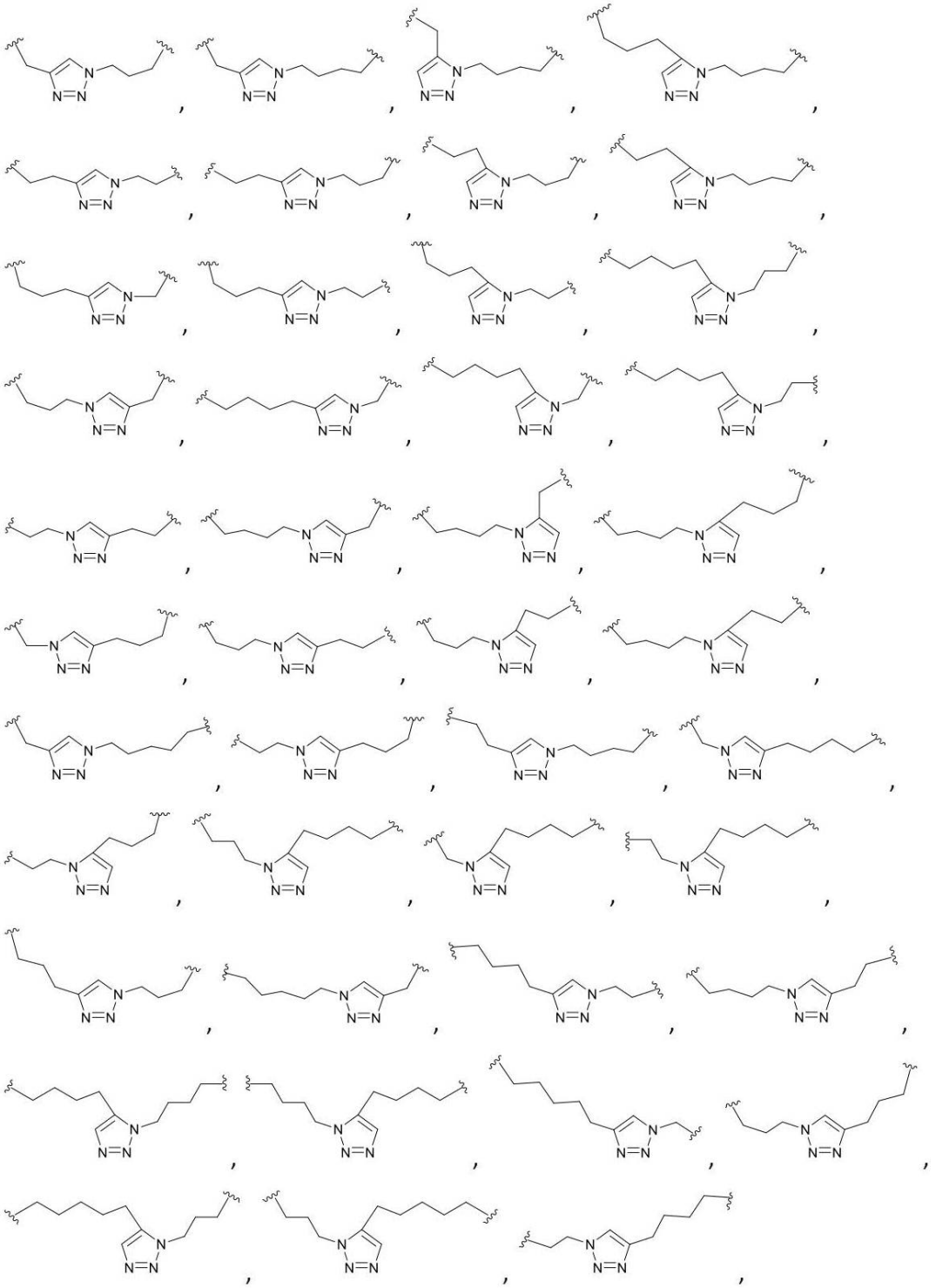


；もしくは



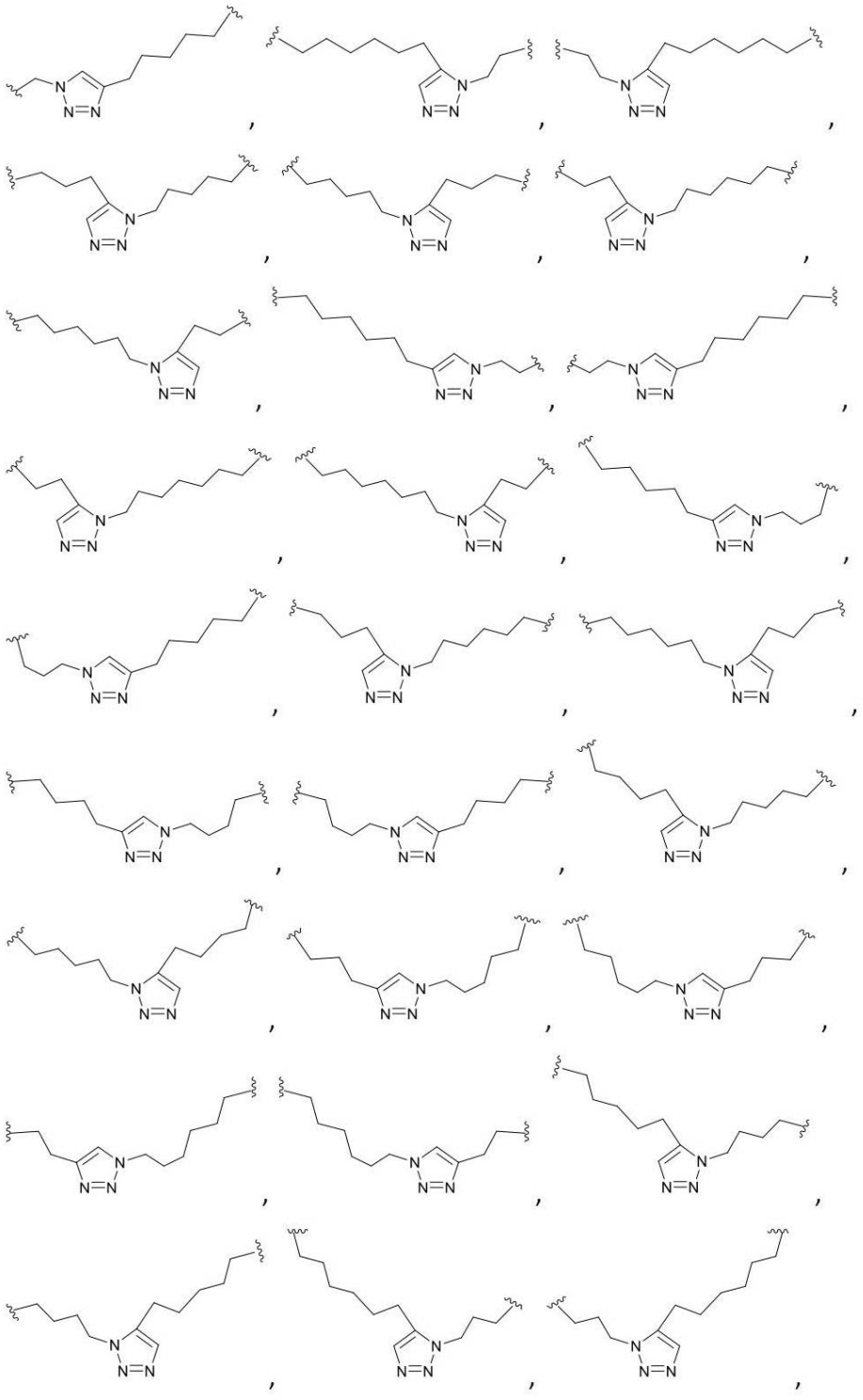
【０２１２】
の大環状分子形成リンカー、またはその互変異性体である。
[0205]大環状分子形成リンカーＬの実施形態の非限定的な例は、以下に示される。
【０２１３】

【化２５－１】



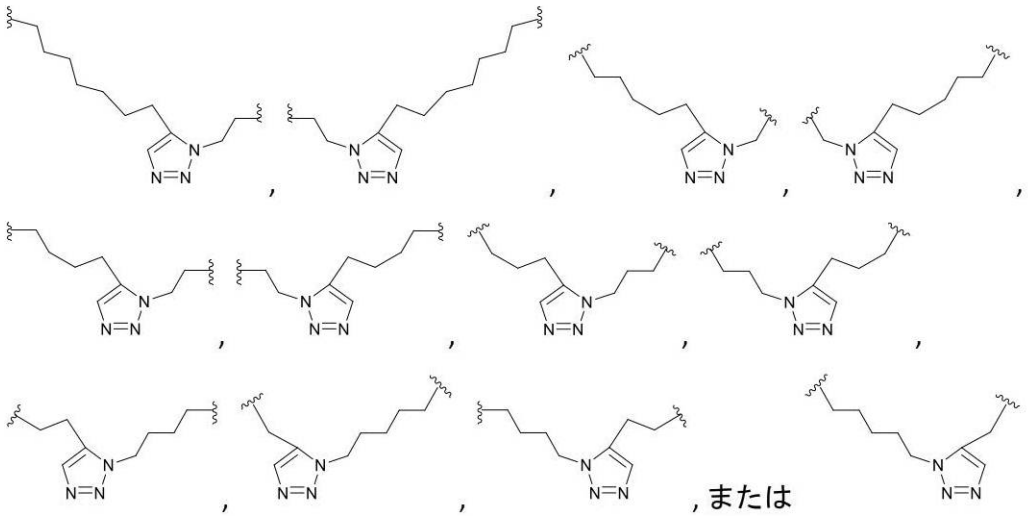
【０２１４】

【化２５－２】



【０２１５】

【化２５－３】



【０２１６】

[0206]トリアゾール架橋剤の形成で使用されるアミノ酸は、以下に示される凡例に従って表される。各アミノ酸のアルファ位での立体化学は、別段示されない限り、Ｓである。アジドアミノ酸に対して、示される炭素原子の数は、アルファ炭素と末端アジドとの間のメチレン単位の数を指す。アルキンアミノ酸に対して、示される炭素原子の数は、アルファ位とトリアゾール部分との間、プラス、アルキンに由来するトリアゾール基内の２つの炭素間のメチレン単位の数である。

【０２１７】

Ｓ５ａ５　アルファ－Ｍｅアルキン１，５トリアゾール（５炭素）

Ｓ５ｎ３　アルファ－Ｍｅアジド１，５トリアゾール（３炭素）

Ｓ４ｒｎ６　アルファ－Ｍｅ　Ｒ－アジド１，４トリアゾール（６炭素）

Ｓ４ａ５　アルファ－Ｍｅアルキン１，４トリアゾール（５炭素）

[0207]一部の実施形態では、本明細書に記載される大環状分子形成リンカーのいずれかは、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに示される配列のいずれか、および本明細書に示されるＲ－置換基のいずれかとの任意の組合せで使用することができる。

【０２１８】

[0208]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、少なくとも１つのα－ヘリックスモチーフを含む。例えば、式Ｉの化合物でのＡ、Ｂ、および／またはＣは、１つまたは複数のα－ヘリックスを含む。一般的な事項として、α－ヘリックスは、１ターン当たり３～４個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のα－ヘリックスは、１～５ターンを含むので、３～２０個のアミノ酸残基を含む。具体的な実施形態では、α－ヘリックスは、１ターン、２ターン、３ターン、４ターン、または５ターンを含む。一部の実施形態では、大環状分子形成リンカーは、ペプチド模倣大環状分子内に含まれるα－ヘリックスモチーフを安定化する。したがって、一部の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでの大環状分子形成リンカーＬの長さは、α－ヘリックスの安定性を高めるように選択される。

【０２１９】

[0209]一部の実施形態では、大環状分子形成リンカーは、α－ヘリックスの１ターンから５ターンまでにわたる。一部の実施形態では、大環状分子形成リンカーは、α－ヘリックスのおよそ１ターン、２ターン、３ターン、４ターン、または５ターンにわたる。一部の実施形態では、大環状分子形成リンカーの長さは、α－ヘリックスの１ターン当たりおよそ５Å～９Å、またはα－ヘリックスの１ターン当たりおよそ６Å～８Åである。

【０２２０】

[0210]大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ１ターンにわたる場合、長さは、およそ５個の炭素間結合～１３個の炭素間結合、およそ７個の炭素間結合～１１個の炭素間結合、またはおよそ９個の炭素間結合に等しい。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ２ターンにわたる場合、長さは、およそ８個の炭素間結合～１６個の炭素間結合、およそ１０個の炭素間結合～１４個の炭素間結合、またはおよそ１２個の炭素間結合に等しい。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ３ターンにわたる場合、長さは、およそ１４個の炭素間結合～２２個の炭素間結合、およそ１６個の炭素間結合～２０個の炭素間結合、またはおよそ１８個の炭素間結合に等しい。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ４ターンにわたる場合、長さは、およそ２０個の炭素間結合～２８個の炭素間結合、およそ２２個の炭素間結合～２６個の炭素間結合、またはおよそ２４個の炭素間結合に等しい。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ５ターンにわたる場合、長さは、およそ２６個の炭素間結合～３４個の炭素間結合、およそ２８個の炭素間結合～３２個の炭素間結合、またはおよそ３０個の炭素間結合に等しい。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ１ターンにわたる場合、連鎖は、およそ４原子～１２原子、およそ６原子～１０原子、またはおよそ８原子を含有する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ２ターンにわたる場合、連鎖は、およそ７原子～１５原子、およそ９原子～１３原子、またはおよそ１１原子を含有する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ３ターンにわたる場合、連鎖は、およそ１３原子～２１原子、およそ１５原子～１９原子、またはおよそ１７原子を含有する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ４ターンにわたる場合、連鎖は、およそ１９原子～２７原子、およそ２１原子～２５原子、またはおよそ２３原子を含有する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ５ターンにわたる場合、連鎖は、およそ２５原子～３３原子、およそ２７原子～３１原子、またはおよそ２９原子を含有する。

【０２２１】

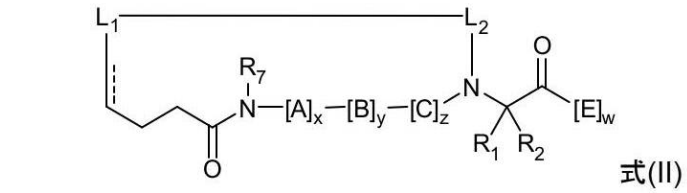
[0211]大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ１ターンにわたる場合、得られる大環状分子は、およそ１７員～２５員、およそ１９員～２３員、またはおよそ２１員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ２ターンにわたる場合、得られる大環状分子は、およそ２９員～３７員、およそ３１員～３５員、またはおよそ３３員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ３ターンにわたる場合、得られる大環状分子は、およそ４４員～５２員、およそ４６員～５０員、またはおよそ４８員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ４ターンにわたる場合、得られる大環状分子は、およそ５９員～６７員、およそ６１員～６５員、またはおよそ６３員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがα－ヘリックスのおよそ５ターンにわたる場合、得られる大環状分子は、およそ７４員～８２員、およそ７６員～８０員、またはおよそ７８員を含有する環を形成する。

【０２２２】

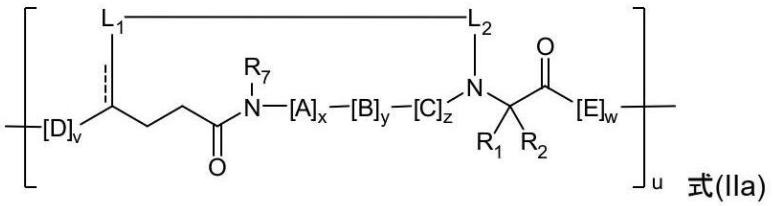
[0212]他の実施形態では、提供されるのは、式（ＩＩ）または（ＩＩａ）：

【０２２３】

【化２６】



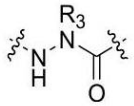
式(II)



式(IIa)

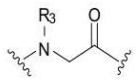
【０２２４】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり、各末端ＤおよびＥは、独立して、キャッピング基を必要に応じて含み；
－　各Ｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【０２２５】
【化２７】



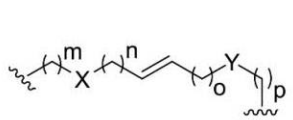
【０２２６】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、Ｒ１およびＲ２の少なくとも１つは、前記ＤもしくはＥのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治

療剤であり；
－　各R_7は、独立して、必要に応じてR_5で置換された、－Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ｖおよびｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　ｕは、１～１０の整数であり；
－　各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、０～１０の整数であり；
－　ｎは、１～５の整数である）
のペプチド模倣大環状分子である。
【０２２７】
[0213]一例では、L_1およびL_2は、単独または組合せのいずれかで、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。
[0214]一例では、R_1およびR_2の少なくとも１つは、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。別の例では、R_1およびR_2の両方は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換されたアルキルである。一部の実施形態では、R_1およびR_2の少なくとも１つはメチルである。他の実施形態では、R_1およびR_2はメチルである。
【０２２８】
[0215]一部の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは少なくとも１である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは少なくとも２である。他の実施形態では、ｘ＋ｙ＋ｚは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。大環状分子または大環状分子前駆体でのＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの各存在は、独立して選択される。例えば、式［Ａ］$_x$で表される配列は、ｘが３である場合、アミノ酸が同一ではなく、例えばＧｌｎ－Ａｓｐ－Ａｌａである実施形態、ならびにアミノ酸が同一、例えばＧｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎである実施形態を包含する。これは、示される範囲でのｘ、ｙ、またはｚのあらゆる値に適用する。
【０２２９】
[0216]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含み、R_8は、－Ｈであり、ヘリックス内の水素結合を可能にする。一部の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、α，α－二置換アミノ酸である。一例では、Ｂは、α，α－二置換アミノ酸である。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、２－アミノイソ酪酸である。他の実施形態では、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥの少なくとも１つは、
【０２３０】
【化２８】

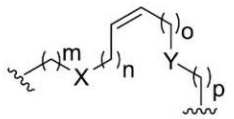


【０２３１】
である。
[0217]他の実施形態では、第１のＣαから第２のＣαまでで測定される大環状分子形成リンカーＬの長さは、所望の二次ペプチド構造、例えば、第１のＣαから第２のＣαまでのものを含むが、これらに限定される必要はないペプチド模倣大環状分子の残基により形成されるα－ヘリックスを安定化するように選択される。
【０２３２】
[0218]大環状分子形成リンカー－L_1－L_2－の実施形態の非限定的な例は、以下に示される。
【０２３３】

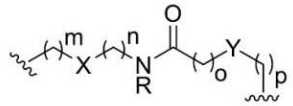
【化２９】



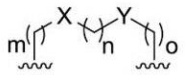
式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10



式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10



式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10
R=H、アルキル、他の置換基



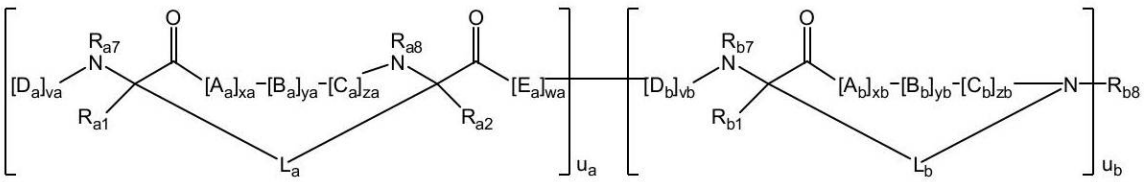
式中、X、Y=-CH_2-、O、S、またはNH
m、n、o、p=0～10

【０２３４】

[0219]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＩＩａ）：

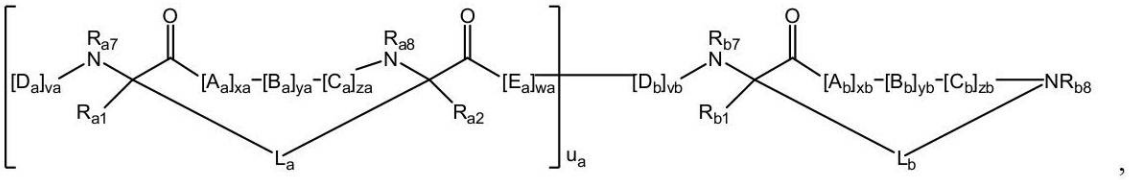
【０２３５】

【化３０】



式(III)

または



式(IIIa)

【０２３６】

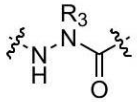
（式中、

－　各Ａａ、Ｃａ、Ｄａ、Ｅａ、Ａｂ、Ｃｂ、およびＤｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；

－　各ＢａおよびＢｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【０２３７】

【化３１】



【０２３８】

、［－ＮＨ－Ｌ４－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ４－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ４－］であり；

－　各Ｒａ１は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シ

クロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒａ１は、ＤａもしくはＥａのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくはL_aと共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒａ２は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒａ２は、ＤａもしくはＥａのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくはL_aと共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒｂ１は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒｂ１は、Ｄｂアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくはＬｂと共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒ３は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、またはＨであり；

－　各Ｌａは、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲａ１またはＲａ２を有する環を必要に応じて形成し；

－　各Ｌｂは、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲｂ１を有する環を必要に応じて形成し；

－　各Ｌ’は、独立して、大環状分子形成リンカーであり；

－　各Ｌ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、そのいずれかは、非置換または置換され；

－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、そのいずれかは、非置換または置換され；

－各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、OCO_2、ＮＲ３、ＣＯＮＲ３、ＯＣＯＮＲ３、OSO_2NR_3、ＮＲ３ｑ、ＣＯＮＲ３ｑ、ＯＣＯＮＲ３ｑ、またはOSO_2NR_3qであり、各Ｒ３ｑは、独立して、Ｒａ１、Ｒａ２、またはＲｂ１との結合点であり；

－　Ｒａ７は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、またはＨである、またはＤａアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；

－　Ｒｂ７は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、またはＨである、またはＤｂアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；

－　Ｒａ８は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、またはＨである、またはＥａアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；

－　Ｒｂ８は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、

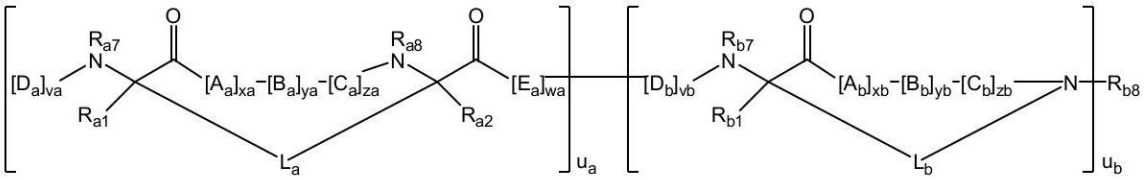
もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、またはＨである、または１～１０００アミノ酸残基のアミノ酸配列であり；
－　各ｖａおよびｖｂは、独立して、０～１０００の整数であり；
－　各ｗａおよびｗｂは、独立して、０～１０００の整数であり；
－　各ｕａおよびｕｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、ｕａ＋ｕｂは、少なくとも１であり；
－　各ｘａおよびｘｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｙａおよびｙｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｚａおよびｚｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｎは、独立して、１、２、３、４、または５である）
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【０２３９】

[0220]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＩＩａ）：

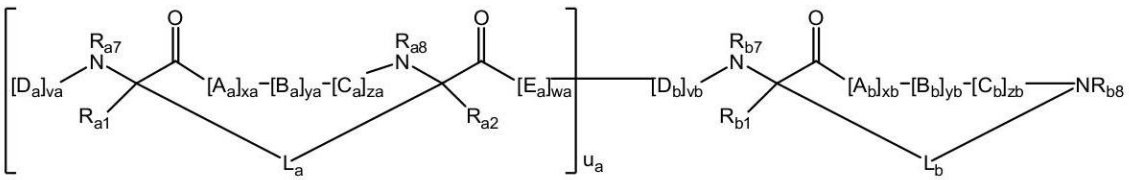
【０２４０】

【化３２】



式(III)

または



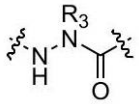
式(IIIa)

【０２４１】

（式中、
－　各Ａａ、Ｃａ、Ｄａ、Ｅａ、Ａｂ、Ｃｂ、およびＤｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、またはアミノ酸アナログであり；
－　各ＢａおよびＢｂは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【０２４２】

【化３３】



【０２４３】

、［－ＮＨ－Ｌ４－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ４－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ４－］であり；
－　各Ｒａ１は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキ

ルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒａ１は、Ｄａもしくは Ｅａのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくは L_a と共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒａ２は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒａ２は、Ｄａもしくは Ｅａのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくは L_a と共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒｂ１は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり、そのいずれかは、非置換もしくは置換されている、もしくはＨであり；または、Ｒｂ１は、Ｄｂアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成する、もしくはＬｂと共に、非置換もしくは置換されている環を形成し；

－　各Ｒ３は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくはＲ５で置換されている、またはＨであり；

－　各Ｌａは、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲａ１またはＲａ２を有する環を必要に応じて形成し；

－　各Ｌｂは、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲｂ１を有する環を必要に応じて形成し；

－　各Ｌ’は、独立して、大環状分子形成リンカーであり；

－　各Ｌ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、そのいずれかは、非置換またはＲ５で置換され；

－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、そのいずれかは、非置換またはＲ５で置換され；

－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＣＯ、CO_2、OCO_2、NR_3、$CONR_3$、$OCONR_3$、OSO_2NR_3、NR_{3q}、$CONR_{3q}$、$OCONR_{3q}$、または OSO_2NR_{3q} であり、各 R_{3q} は、独立して、Ｒａ１、Ｒａ２、またはＲｂ１との結合点であり；

－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－SO_2R_6、－CO_2R_6、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；

－　各Ｒ６は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；

－　各Ｒａ７は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくはＲ５で置換されている、またはＨである、またはＤａアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；

－　Ｒｂ７は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくはＲ５で置換されている、またはＨである、またはＤｂアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；

－　各Ｒａ８は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくはＲ５で置換されている、またはＨである、またはＥａアミノ酸を有する環状構造体の一部であり；
－　Ｒｂ８は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり、そのいずれかは、非置換もしくはＲ５で置換されている、またはＨである、または１～１０００アミノ酸残基のアミノ酸配列であり；
－　各ｖａおよびｖｂは、独立して、０～１０００の整数であり；
－　各ｗａおよびｗｂは、独立して、０～１０００の整数であり；
－　各ｕａおよびｕｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、ｕａ＋ｕｂは、少なくとも１であり；
－　各ｘａおよびｘｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｙａおよびｙｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｚａおよびｚｂは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｎは、独立して、１、２、３、４、または５である）
またはその薬学的に許容される塩を有する。
【０２４４】
[0221]一部の実施形態では、本発明のペプチド模倣大環状分子は、上記で定義される式（式中、
－　各Ｌａは、独立して、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲａ１またはＲａ２を有する環を必要に応じて形成し；
－　各Ｌｂは、独立して、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり、非置換または置換されているＲｂ１を有する環を必要に応じて形成し；
－　各Ｌ’は、独立して、式－L1－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１およびＬ２は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、そのいずれかは、非置換またはＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、そのいずれかは、非置換またはＲ５で置換され；
－各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、ＯＣＯ２、ＮＲ３、ＣＯＮＲ３、ＯＣＯＮＲ３、ＯＳＯ２ＮＲ３、ＮＲ３ｑ、ＣＯＮＲ３ｑ、ＯＣＯＮＲ３ｑ、またはＯＳＯ２ＮＲ３ｑであり、各Ｒ３ｑは、独立して、Ｒａ１、Ｒａ２、またはＲｂ１との結合点であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤である）
またはその薬学的に許容される塩を有する。
【０２４５】
[0222]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、上記で定義される式を有し、ＬａおよびＬｂの１つは、ビス－チオエーテルを含有する大環状分子形成リンカーである

。一部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－Ｓ－L_2－Ｓ－L_3－の大環状分子形成リンカーである。

【０２４６】

[0223]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、上記で定義される式を有し、L_aおよびL_bの１つは、ビス－スルホンを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－SO_2－L_2－SO_2－L_3－の大環状分子形成リンカーである。

【０２４７】

[0224]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、上記で定義される式を有し、L_aおよびL_bの１つは、ビス－スルホキシドを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、L_aおよびL_bの１つは、式－L_1－Ｓ（Ｏ）－L_2－Ｓ（Ｏ）－L_3－の大環状分子形成リンカーである。

【０２４８】

[0225]一部の実施形態では、本発明のペプチド模倣大環状分子は、１つまたは複数の二次構造を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックスである二次構造を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、β－ヘアピンターンである二次構造を含む。

【０２４９】

[0226]一部の実施形態では、u_aは０である。一部の実施形態では、u_aは０であり、L_bは、α－ヘリックス二次構造と架橋する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_aは０であり、L_bは、β－ヘアピン二次構造と架橋する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_aは０であり、L_bは、α－ヘリックス二次構造と架橋する、炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_aは０であり、L_bは、β－ヘアピン二次構造と架橋する、炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５０】

[0227]一部の実施形態では、u_bは０である。一部の実施形態では、u_bは０であり、L_aは、α－ヘリックス二次構造と架橋する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_bは０であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造と架橋する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_bは０であり、L_aは、α－ヘリックス二次構造と架橋する、炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、u_bは０であり、L_aは、β－ヘアピン二次構造と架橋する、炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５１】

[0228]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、α－ヘリックス二次構造のみを含む。他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、β－ヘアピン二次構造のみを含む。

【０２５２】

[0229]他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、二次構造の組合せを含み、二次構造は、α－ヘリックス構造およびβ－ヘアピン構造である。一部の実施形態では、L_aおよびL_bは、炭化水素、トリアゾール、または硫黄を含有する大環状分子形成リンカーの組合せである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、L_bは、α－ヘリックス構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、L_aおよびL_bを含み、L_aは、α－ヘリックス構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、L_bは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカ

ーである。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、Ｌａおよびｌｂを含み、Ｌａは、β－ヘアピン構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５３】

[0230]一部の実施形態では、ｕａ＋ｕｂは少なくとも１である。一部の実施形態では、ｕａ＋ｕｂ＝２である。

[0231]一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５４】

[0232]一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス二次構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス二次構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン二次構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン二次構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン二次構造と架橋するトリアゾールを含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５５】

[0233]一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス二次構造を有する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、硫黄を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン二次構造を有する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、硫黄を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５６】

[0234]一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、硫黄を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス二次構造を有する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、硫黄を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン二次構造を有する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５７】

[0235]一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン構造と架橋する炭

化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、α－ヘリックス構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。一部の実施形態では、ｕａは１であり、ｕｂは１であり、Ｌａは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーであり、Ｌｂは、β－ヘアピン構造と架橋する炭化水素を含有する大環状分子形成リンカーである。

【０２５８】

[0236]一部の実施形態では、Ｒｂ１はＨである。

[0237]別段の記載がない限り、任意の化合物（ペプチド模倣大環状分子、大環状分子前駆体、および他の組成物を含む）はまた、１つまたは複数の同位体濃縮された原子の存在においてのみ異なる化合物を包含することを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素原子の置き換え、または１３Ｃもしくは１４Ｃによる炭素原子の置き換えを除いた記載された構造を有する化合物が企図される。

【０２５９】

[0238]一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、このような化合物を構成する原子の１つまたは複数で不自然な割合の原子同位体を含有することができる。例えば、化合物は、放射性同位元素、例えば、トリチウム（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）、または炭素－１４（１４Ｃ）で放射標識され得る。他の実施形態では、１つまたは複数の炭素原子は、ケイ素原子で置き換えられる。本明細書に開示される化合物の同位体変形形態全てが、放射性であろうとなかろうと、本明細書で企図される。

【０２６０】

[0239]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも７０％同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも７５％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０２６１】

[0240]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６５％同一である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも７０％同一である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも７５％同一である。

【０２６２】

[0241]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、カルボキシ末端、アミノ酸配列のｉ位からｉ＋７位のアミノ酸にわたる架橋、およびアミノ酸配列のｉ＋７位とカルボ

キシ末端との間の少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、１～１００個、２～１００個、３～１００個、４～１００個、５～１００個、１～１０個、２～１０個、３～１０個、４～１０個、または５～１０個のアミノ酸を含むアミノ酸配列を有する。

【０２６３】

ペプチド模倣大環状分子の調製

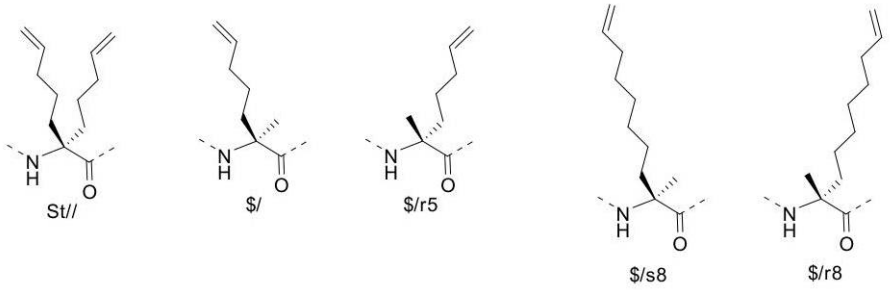
[0242]ペプチド模倣大環状分子は、当技術分野で公知の様々な方法のいずれかにより調製され得る。例えば、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａの「$」または「$ｒ８」で示される残基のいずれも、同じ分子内の第２の残基と架橋剤を形成することが可能な残基、またはこのような残基の前駆体で置換され得る。

【０２６４】

[0243]α，α－二置換アミノ酸およびアミノ酸前駆体は、ペプチド模倣大環状分子前駆体ポリペプチドの合成に利用することができる。例えば、「Ｓ５－オレフィンアミノ酸」は、（Ｓ）－α－（２’－ペンテニル）アラニンであり、「Ｒ８オレフィンアミノ酸」は、（Ｒ）－α－（２’－オクテニル）アラニンである。前駆体ポリペプチドへのこのようなアミノ酸の取込みの後に、末端オレフィンは、メタセシス触媒と反応させることで、ペプチド模倣大環状分子の形成をもたらす。様々な実施形態では、以下のアミノ酸は、ペプチド模倣大環状分子の合成に利用することができる：

【０２６５】

【化３４】



【０２６６】

[0244]他の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、式ＩＶまたはＩＶａのものである。このような実施形態では、アルファ位で追加の置換基Ｒ－を含有するアミノ酸前駆体が使用される。このようなアミノ酸は、所望の位置で大環状分子前駆体に取り込まれ、その位置は、架橋剤が置換される位置、あるいは大環状分子前駆体の配列の他の場所であり得る。次いで、前駆体の環化は、示される方法に従って行われる。

【０２６７】

薬学的に許容される塩

[0245]本発明は、本明細書に記載される任意の治療化合物の薬学的に許容される塩の使用を提供する。薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩および塩基付加塩を含む。化合物に添加して酸付加塩を形成する酸は、有機酸または無機酸であり得る。化合物に添加して塩基付加塩を形成する塩基は、有機塩基または無機塩基であり得る。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、金属塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、アンモニウム塩である。

【０２６８】

[0246]金属塩は、本発明の化合物への無機塩基の添加から得ることができる。無機塩基は、例えば、水酸化物イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、またはリン酸イオンのような塩基性対イオンと対をなす金属カチオンからなる。金属は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、または典型金属であり得る。一部の実施形態では、金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、カルシウム、ストロンチウム、コバルト、チタン、アルミニウム、銅、カドミウム、または亜鉛で

ある。
【０２６９】
[0247]一部の実施形態では、金属塩は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、セリウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、コバルト塩、チタン塩、アルミニウム塩、銅塩、カドミウム塩、または亜鉛塩である。
【０２７０】
[0248]アンモニウム塩は、本発明の化合物へのアンモニアまたは有機アミンの添加から得ることができる。一部の実施形態では、有機アミンは、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、Ｎ－メチルモルホリン、ピペリジン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ジベンジルアミン、ピペラジン、ピリジン、ピラゾール、ピピラゾール（ｐｉｐｙｒｒａｚｏｌｅ）、イミダゾール、ピラジン、またはピピラジン（ｐｉｐｙｒａｚｉｎｅ）である。
【０２７１】
[0249]一部の実施形態では、アンモニウム塩は、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、Ｎ－メチルモルホリン塩、ピペリジン塩、Ｎ－メチルピペリジン塩、Ｎ－エチルピペリジン塩、ジベンジルアミン塩、ピペラジン塩、ピリジン塩、ピラゾール塩、ピピラゾール塩、イミダゾール塩、ピラジン塩、またはピピラジン塩である。
【０２７２】
[0250]酸付加塩は、本発明の化合物への酸の添加から得ることができる。一部の実施形態では、酸は有機性である。一部の実施形態では、酸は無機性である。一部の実施形態では、酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、亜硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、ゲンチジン酸（ｇｅｎｔｉｓｉｎｉｃ　ａｃｉｄ）、グルコン酸、グルクロン酸（ｇｌｕｃａｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）、サッカリン酸（ｓａｃｃａｒｉｃ　ａｃｉｄ）、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、パントテン酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸、シュウ酸、またはマレイン酸である。適した酸塩の例は、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート（ｐａｌｍｏａｔｅ）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩を含む。適切な塩基由来の塩は、アルカリ金属（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アルミニウム、およびＮ－（アルキル）$_4^+$塩を含む。
【０２７３】
[0251]一部の実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、ゲンチジン酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、サッカリン酸（ｓａｃｃａｒａｔｅ）塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、パントテン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸（メシル酸）塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、オキサレート塩、またはマレイン酸塩である。
【０２７４】
本発明の化合物の純度
[0252]本明細書の任意の化合物は精製され得る。本明細書の化合物は、少なくとも１％純粋、少なくとも２％純粋、少なくとも３％純粋、少なくとも４％純粋、少なくとも５％

純粋、少なくとも６％純粋、少なくとも７％純粋、少なくとも８％純粋、少なくとも９％純粋、少なくとも１０％純粋、少なくとも１１％純粋、少なくとも１２％純粋、少なくとも１３％純粋、少なくとも１４％純粋、少なくとも１５％純粋、少なくとも１６％純粋、少なくとも１７％純粋、少なくとも１８％純粋、少なくとも１９％純粋、少なくとも２０％純粋、少なくとも２１％純粋、少なくとも２２％純粋、少なくとも２３％純粋、少なくとも２４％純粋、少なくとも２５％純粋、少なくとも２６％純粋、少なくとも２７％純粋、少なくとも２８％純粋、少なくとも２９％純粋、少なくとも３０％純粋、少なくとも３１％純粋、少なくとも３２％純粋、少なくとも３３％純粋、少なくとも３４％純粋、少なくとも３５％純粋、少なくとも３６％純粋、少なくとも３７％純粋、少なくとも３８％純粋、少なくとも３９％純粋、少なくとも４０％純粋、少なくとも４１％純粋、少なくとも４２％純粋、少なくとも４３％純粋、少なくとも４４％純粋、少なくとも４５％純粋、少なくとも４６％純粋、少なくとも４７％純粋、少なくとも４８％純粋、少なくとも４９％純粋、少なくとも５０％純粋、少なくとも５１％純粋、少なくとも５２％純粋、少なくとも５３％純粋、少なくとも５４％純粋、少なくとも５５％純粋、少なくとも５６％純粋、少なくとも５７％純粋、少なくとも５８％純粋、少なくとも５９％純粋、少なくとも６０％純粋、少なくとも６１％純粋、少なくとも６２％純粋、少なくとも６３％純粋、少なくとも６４％純粋、少なくとも６５％純粋、少なくとも６６％純粋、少なくとも６７％純粋、少なくとも６８％純粋、少なくとも６９％純粋、少なくとも７０％純粋、少なくとも７１％純粋、少なくとも７２％純粋、少なくとも７３％純粋、少なくとも７４％純粋、少なくとも７５％純粋、少なくとも７６％純粋、少なくとも７７％純粋、少なくとも７８％純粋、少なくとも７９％純粋、少なくとも８０％純粋、少なくとも８１％純粋、少なくとも８２％純粋、少なくとも８３％純粋、少なくとも８４％純粋、少なくとも８５％純粋、少なくとも８６％純粋、少なくとも８７％純粋、少なくとも８８％純粋、少なくとも８９％純粋、少なくとも９０％純粋、少なくとも９１％純粋、少なくとも９２％純粋、少なくとも９３％純粋、少なくとも９４％純粋、少なくとも９５％純粋、少なくとも９６％純粋、少なくとも９７％純粋、少なくとも９８％純粋、少なくとも９９％純粋、少なくとも９９．１％純粋、少なくとも９９．２％純粋、少なくとも９９．３％純粋、少なくとも９９．４％純粋、少なくとも９９．５％純粋、少なくとも９９．６％純粋、少なくとも９９．７％純粋、少なくとも９９．８％純粋、または少なくとも９９．９％純粋であり得る。

【０２７５】

医薬組成物

[0253]本明細書に開示される医薬組成物は、ペプチド模倣大環状分子、および薬学的に許容される誘導体またはそのプロドラッグを含む。「薬学的に許容される誘導体」とは、任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩、プロドラッグ、または、レシピエントに投与されると、本明細書に開示される化合物を（直接または間接的に）もたらすことが可能である本明細書に開示される化合物の他の誘導体を意味する。特に望ましい薬学的に許容される誘導体は、哺乳動物に投与される場合（例えば、経口投与された化合物の血中での吸収を高めることにより）化合物の生物学的利用能を高めるもの、または、親種と比較して生物学的コンパートメント（例えば脳もしくはリンパ系）への活性化合物の送達を高めるものである。一部の薬学的に許容される誘導体は、水溶解度または消化器粘膜を通過する能動輸送を高める化学基を含む。

【０２７６】

[0254]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、共有結合または非共有結合の適切な官能基により修飾されて、選択的生物学的特性を向上させる。このような修飾は、所与の生物学的コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）中への生物学的透過を高め、経口利用能を高め、注射による投与を可能にするために溶解度を高め、代謝を変化させ、排出速度を変化させるものを含む。

【０２７７】

[0255]本明細書に開示される化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は、固体または液体の担体のいずれかを含む。固体形態の調製物は、散剤、錠剤

、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散可能な顆粒剤を含む。固体の担体は、１つまたは複数の物質であり得、これらはまた、希釈剤、着香剤、係合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、または封入物質として作用する。

【０２７８】

[0256]散剤では、担体は、微細固体であり、これは、微細な有効成分との混合物である。錠剤では、有効成分は、必要な結合特性を有する担体と適した割合で混合し、所望の形状およびサイズに圧縮させる。

【０２７９】

[0257]適した固体賦形剤は、炭水化物またはタンパク質充填剤であり、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類；コーン、コムギ、コメ、ジャガイモ、または他の植物由来のデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース；ならびに、アラビアゴムおよびトラガカントゴムを含むゴム；ならびに、ゼラチンおよびコラーゲンのようなタンパク質を含むが、これらに限定されない。所望により、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような、崩壊剤または安定化剤が添加される。

【０２８０】

[0258]液体形態の調製物は、溶液剤、懸濁剤、および乳剤、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液を含む。非経口注射のために、液体の調製物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液に製剤化することができる。

【０２８１】

[0259]医薬調製物は、単位剤形であり得る。このような形態では、調製物は、適切な量の有効成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物、別個の量の調製物を含有する包装、例えば包装された錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤であり得る。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤、もしくはロゼンジ剤それ自体であり得るか、または適切な数の包装された形態でのこれらのいずれかであり得る。

【０２８２】

[0260]本明細書に開示される１つまたは複数の組成物が、ペプチド模倣大環状分子および１つまたは複数の追加の治療剤または予防剤の組合せを含む場合、化合物および追加の薬剤の両方は、単独療法レジメンで通常投与される投与量の約１～１００％、より好ましくは約５～９５％の投与量レベルで存在する必要がある。一部の実施形態では、追加の薬剤は、１つまたは複数の本明細書に開示される化合物とは別個に、多回用量レジメンの一部として投与される。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中に本明細書に開示される化合物と共に混合させた、単一剤形の一部である。

【０２８３】

[0261]一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬの濃度でペプチド模倣大環状分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、または約４０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬの濃度でペプチド模倣大環状分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０

ｍｇ／ｍＬ、または約５０ｍｇ／ｍＬの濃度でペプチド模倣大環状分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも約５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、または約４０ｍｇ／ｍＬの濃度でペプチド模倣大環状分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、または約５０ｍｇ／ｍＬ以下の濃度でペプチド模倣大環状分子を含む。

【０２８４】

[0262]一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、トレハロースを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約９０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬ、または約２５０ｍｇ／ｍＬ～約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約２５０ｍｇ／ｍＬ、または約５００ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、少なくとも約１０ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、または約２５０ｍｇ／ｍＬである。一部の実施形態では

、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約２５０ｍｇ／ｍＬ、または約５００ｍｇ／ｍＬ以下である。

【０２８５】

[0263]一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１００ｍＭ～約５００ｍＭである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１００ｍＭ～約２００ｍＭ、約１００ｍＭ～約２２０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２４０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２６０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２８０ｍＭ、約１００ｍＭ～約３００ｍＭ、約１００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約１００ｍＭ～約４００ｍＭ、約１００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約１００ｍＭ～約５００ｍＭ、約２００ｍＭ～約２２０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２４０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２００ｍＭ～約３００ｍＭ、約２００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２００ｍＭ～約４００ｍＭ、約２００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２００ｍＭ～約５００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２４０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２４０ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２４０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２４０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２８０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２８０ｍＭ～約５００ｍＭ、約３００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約３００ｍＭ～約４００ｍＭ、約３００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約３００ｍＭ～約５００ｍＭ、約３５０ｍＭ～約４００ｍＭ、約３５０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約３５０ｍＭ～約５００ｍＭ、約４００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約４００ｍＭ～約５００ｍＭ、または約４５０ｍＭ～約５００ｍＭである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約１００ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、少なくとも約１００ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、または約４５０ｍＭである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のトレハロースの濃度は、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭ以下である。

【０２８６】

[0264]一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、張性調節剤を含む。一部の実施形態では、張性調節剤の濃度は、約１００ｍＭ～約５００ｍＭである。一部の実施形態では、張性調節剤の濃度は、約１００ｍＭ～約２００ｍＭ、約１００ｍＭ～約２２０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２４０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２６０ｍＭ、約１００ｍＭ～約２８０ｍＭ、約１００ｍＭ～約３００ｍＭ、約１００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約１００ｍＭ～約４００ｍＭ、約１００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約１００ｍＭ～約５００ｍＭ、約２００ｍＭ～約２２０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２４０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２００ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２００ｍＭ～約３００ｍＭ、約２００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２００ｍＭ～約４００ｍＭ、約２００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２００ｍＭ～約５００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２４０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２２０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２２０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２４０ｍＭ～約２６０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２４

０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２４０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２４０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約２８０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２６０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２６０ｍＭ～約５００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約３００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２８０ｍＭ～約４００ｍＭ、約２８０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約２８０ｍＭ～約５００ｍＭ、約３００ｍＭ～約３５０ｍＭ、約３００ｍＭ～約４００ｍＭ、約３００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約３００ｍＭ～約５００ｍＭ、約３５０ｍＭ～約４００ｍＭ、約３５０ｍＭ～約４５０ｍＭ、約３５０ｍＭ～約５００ｍＭ、約４００ｍＭ～約４５０ｍＭ、約４００ｍＭ～約５００ｍＭ、または約４５０ｍＭ～約５００ｍＭである。一部の実施形態では、張性調節剤の濃度は、約１００ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭである。一部の実施形態では、張性調節剤の濃度は、少なくとも約１００ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、または約４５０ｍＭである。一部の実施形態では、張性調節剤の濃度は、約２００ｍＭ、約２２０ｍＭ、約２４０ｍＭ、約２６０ｍＭ、約２８０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭ以下である。一部の実施形態では、張性調節剤は、トレハロースである。

【０２８７】

[0265]本開示の医薬組成物は、ポリソルベートを含むことができる。一部の実施形態では、ポリソルベートは、安定化剤として作用する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、約５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍの濃度で本明細書に開示される医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、約５０ｐｐｍ～約１００ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約１５０ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約２００ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約２５０ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約３００ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約１５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約２００ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約２５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約３００ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約２００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約２５０ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約３００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約２５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約３００ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ～約３００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ～約３５０ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ～約４００ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、約４００ｐｐｍ～約４５０ｐｐｍ、約４００ｐｐｍ～約５００ｐｐｍ、または約４５０ｐｐｍ～約５００ｐｐｍの濃度で本明細書に開示される医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、約５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ、約４００ｐｐｍ、約４５０ｐｐｍ、または約５００ｐｐｍの濃度で本明細書に開示される医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、少なくとも約５０ｐｐｍ、約１００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ、約４００ｐｐｍ、または約４５０ｐｐｍの濃度で本明細書に開示される医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、ポリソルベートは、約１００ｐｐｍ、約１５０ｐｐｍ、約２００ｐｐｍ、約２５０ｐｐｍ、約３００ｐｐｍ、約３５０ｐｐｍ、約４００ｐｐｍ、約４５０ｐｐｍ、または約５００ｐｐｍ以下の濃度で本明細書に開示される医薬

組成物中に存在する。本明細書に開示される医薬組成物中に存在するポリソルベートの非限定的な例は、ポリソルベート２０、ポリソルベート２１、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート６１、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、ポリソルベート８１、ポリソルベート８５、またはポリソルベート１２０を含む。

【０２８８】

[0266]一部の態様では、本開示は、１つまたは複数の薬学的に許容される担体（添加物質）および／または希釈剤と共に製剤化された、上述される治療有効量のペプチド模倣大環状分子の１つまたは複数を含む、医薬製剤を提供する。一実施形態では、本明細書に記載されるペプチド模倣大環状分子の１つまたは複数は、非経口投与用に製剤化され、１つまたは複数の本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子は、水溶液もしくは非水溶液、分散剤、懸濁剤もしくは乳剤、または、使用の直前に無菌注射用溶液もしくは分散剤に再構成され得る無菌散剤として製剤化することができる。このような製剤は、糖類、アルコール類、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、目的のレシピエントの血液と等張な製剤とする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘化剤を含み得る。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤化剤、乳化剤、および分散化剤のようなアジュバントを含有することができる。対象化合物での微生物の作用の予防は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含により確保することができる。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含ませることも望ましいことがある。加えて、注射用医薬形態の延長された吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤の包含により引き起こすことができる。所望により、製剤は、例えば等張性生理食塩水溶液またはデキストロース溶液で使用前に希釈され得る。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子は、水溶液として製剤化され、静脈内投与される。

【０２８９】

投与の様式

[0267]治療有効量の本開示のペプチド模倣大環状分子は、許容される様式の投与のいずれかにより単回用量または多回用量のいずれかで投与することができる。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子は、非経口で、例えば皮下、筋肉内、鞘内、静脈内、または硬膜外注射で投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、静脈内、動脈内、皮下で、または注入により投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子は、静脈内投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子は、動脈内投与される。

【０２９０】

[0268]選択される投与の経路に関わらず、本開示のペプチド模倣大環状分子、および／または本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される剤形に製剤化される。本開示によるペプチド模倣大環状分子は、他の医薬品と同様にして、ヒトまたは獣医学での使用のための任意の簡便なやり方での投与用に製剤化され得る。

【０２９１】

[0269]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤は、非経口で、例えば皮下、筋肉内、鞘内、静脈内、または硬膜外注射で投与される。ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、同じまたは異なる投与経路を介して投与することができる。例えば、ペプチド模倣大環状分子、または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のいずれかを静脈内投与および他の全身投与、または経口投与するのが有利であり得る。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、静脈内投与され得、追加の医薬活性剤は、経口投与され得る。別の例では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の両方は、静脈内投与される。

【０２９２】

併用処置

[0270]本明細書で提供されるのは、がんの対象に１つまたは複数の追加の療法と組み合

わせて本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子の投与を含む、がんの処置のための方法である。一部の実施形態では、がんは、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または野生型ｐ５３を欠如する。一部の実施形態では、がんは、処置の開始の前に、ｐ５３不活性化突然変異を有する、および／または野生型ｐ５３を欠如すると決定される。一部の実施形態では、対象は、骨髄または消化管の組織のような非がん性組織において野生型ｐ５３を有する。一部の実施形態では、本明細書で提示されるのは、ｐ５３突然変異がんおよび野生型ｐ５３を発現する骨髄を有する対象への、有効量の追加の医薬活性剤と組み合わせて本明細書に開示される有効量のペプチド模倣大環状分子の投与を含む、がんの処置のための併用療法である。一部の実施形態では、本明細書で提示されるのは、野生型ｐ５３を欠如するがんおよび野生型ｐ５３を発現する骨髄を有する対象への、有効量の追加の医薬活性剤と組み合わせて本明細書に開示される有効量のペプチド模倣大環状分子の投与を含む、がんの処置のための併用療法である。一部の実施形態では、本明細書で提示されるのは、ｐ５３突然変異がんおよび野生型ｐ５３を発現する消化管の組織を有する対象への、有効量の追加の医薬活性剤と組み合わせて本明細書に開示される有効量のペプチド模倣大環状分子の投与を含む、がんの処置のための併用療法である。一部の実施形態では、本明細書で提示されるのは、野生型ｐ５３を欠如するがんおよび野生型ｐ５３を発現する消化管の組織を有する対象への、有効量の追加の医薬活性剤と組み合わせて本明細書に開示される有効量のペプチド模倣大環状分子の投与を含む、がんの処置のための併用療法である。

【０２９３】

[0271]本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」とは、ペプチド模倣大環状分子の投与の文脈では、がんの処置での使用のために、１つまたは複数の追加の療法（例えば医薬活性剤、外科手術、または放射線療法）の投与の前の、投与と同時の、または投与に続くペプチド模倣大環状分子の投与を指す。用語「組み合わせて」の使用は、ペプチド模倣大環状分子および１つまたは複数の追加の療法が対象に投与される順番を制限しない。

【０２９４】

[0272]ペプチド模倣大環状分子またはそれを含む組成物、および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤またはそれを含む組成物は、同時に（すなわち同時投与）および／または逐次的に（すなわち逐次投与）投与することができる。

【０２９５】

[0273]ある特定の実施形態によると、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、同じ組成物または別々の組成物のいずれかで同時投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の同時投与は、数分以内、例えば約１５分未満、約１０分未満、約５分未満、または約１分未満の時間分離で、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の投与を含む。薬物が同時投与される場合、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、同じ組成物（例えばペプチド模倣大環状分子および少なくとも追加の医薬活性剤の両方を含む組成物）、または別々の組成物（例えばペプチド模倣大環状分子が１つの組成物に含有され、少なくとも追加の医薬活性剤が別の組成物に含有される）に含有され得る。

【０２９６】

[0274]他の実施形態によると、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、逐次投与される、すなわち、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤の投与の前か後のいずれかに投与される。用語「逐次投与」とは、本明細書で使用される場合、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が、数分より長い、例えば約１５分より長い、約２０分以上、約３０分以上、約４０分以上、約５０分以上

、または約６０分以上の時間分離で投与されることを意味する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の前に投与される。一部の実施形態では、医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、ペプチド模倣大環状分子の前に投与される。ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、別々の組成物に含有され得、これは、同じまたは異なる包装に含有され得る。

【０２９７】

[0275]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与は、同時である、すなわち、ペプチド模倣大環状分子の投与期間および薬剤の投与期間は、互いに重なっている。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与は、同時ではない。例えば、一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投与は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される前に終了させる。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与は、ペプチド模倣大環状分子が投与される前に終了させる。これら２つの非同時投与の間の期間は、数日間隔から数週間間隔の範囲であり得る。

【０２９８】

[0276]ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の過程で調整され得る。別々に投与される場合、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、異なる投与頻度または間隔で投与することができる。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、毎日であり得る一方、少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、多少頻繁に投与することができる。または、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の両方は、毎日投与することができる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子での処置は、追加の医薬活性剤での処置の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０日前に開始することができる。加えて、ペプチド模倣大環状分子および少なくとも１つの追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、同じ投与経路を使用して、または異なる投与経路を使用して投与することができる。

【０２９９】

[0277]ペプチド模倣大環状分子および１つまたは複数の追加の療法の組合せは、同じ医薬組成物で対象に投与することができる。あるいは、ペプチド模倣大環状分子および１つまたは複数の追加の療法は、別々の医薬組成物で対象に同時投与することができる。ペプチド模倣大環状分子および１つまたは複数の追加の療法は、別々の医薬組成物で対象に逐次投与することができる。ペプチド模倣大環状分子または１つもしくは複数の追加の療法を含有する医薬組成物は、同じまたは異なる投与経路で対象に投与することができる。

【０３００】

[0278]本明細書で提供される併用療法は、がんを処置するための他の療法と組み合わせて、ペプチド模倣大環状分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含むことができる。がんまたはそれに関連する状態に対する他の療法は、１つまたは複数の症状を制御または軽減することを目的とし得る。したがって、一部の実施形態では、本明細書で提供される併用療法は、鎮痛剤、またはそれに関連する状態に関連する１つもしくは複数の症状、もしくはそれに関連する状態を緩和もしくは制御することを目的とする他の療法を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

【０３０１】

併用処置の投薬レジメン

[0279]本明細書に開示される併用処置は、種々の投薬レジメンによって投与されてもよい。ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の投与の時期および選択される投薬

量レベルは、利用される特定のペプチド模倣大環状分子の活性、投与経路、利用される特定のペプチド模倣大環状分子の排出または代謝速度、処置の継続期間、利用される特定のペプチド模倣大環状分子との組合せで使用される特定の医薬活性剤、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康および以前の病歴ならびに他の要因を含む種々の要因に依存してもよい。投薬量の値はまた、軽減される状態の重症度によって変化してもよい。任意の特定の対象に対して、特定の投薬量レジメンは、個体の必要性および組成物を投与するまたは投与を監督する者の専門的判断により経時的に調整されてもよい。

【０３０２】

[0280]医師または獣医などの医療専門家は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し処方することができる。例えば、医師または獣医は、医薬組成物中で利用される本開示の化合物の用量を所望される治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を漸増することができる。

【０３０３】

[0281]一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子の好適な１日用量は、機能的ｐ５３タンパク質を有する組織で細胞周期停止を誘導するのに有効な最低用量のペプチド模倣大環状分子の量であってもよい。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子の好適な用量は、機能的ｐ５３タンパク質を有する組織でアポトーシスを誘導するのに必要なペプチド模倣大環状分子の量未満である。そのような有効用量は、上述の要因に依存する場合がある。所与の患者において最も有効な処置をもたらす任意の特定のペプチド模倣大環状分子または他の医薬活性剤の正確な投与時間および量は、一部の場合では、特定のペプチド模倣大環状分子の活性、薬物動態および生物学的利用能、患者の生理学的状態（年齢、性別、疾患の種類および段階、全般的な身体状態、所与の投薬量に対する応答および薬の種類）、投与経路などに依存する場合がある。

【０３０４】

[0282]投薬量は、患者の体重ｋｇ当たりのペプチド模倣大環状分子の量に基づいてもよい。他の量は当業者に公知であり、容易に決定される。代替的に、主題の開示の投薬量は、ペプチド模倣大環状分子の血漿濃度を参照することによって決定されてもよい。例えば、最大血漿濃度（Ｃｍａｘ）および時間０～無限大の血漿濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）が使用されてもよい。

【０３０５】

[0283]一部の実施形態では、対象はヒト対象である。本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤の用量は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ（例えば、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３．２ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３．２ｍｇ／ｋｇ、最大で１日当たり約３．２ｍｇ／ｋｇ）の範囲の本明細書に記載される組合せの１つまたは各成分であってもよい。一部の実施形態では、ヒトの処置に利用されるペプチド模倣大環状分子の用量は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約１ｍｇ／ｋｇ）の範囲であってもよい。一部の実施形態では、ヒトの処置に利用される追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の用量は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１日当たり約１０ｍｇ／ｋｇまたは１日当たり約３０ｍｇ／ｋｇ）の範囲であってもよい。所望の用量は、単一用量でまたは適切な間隔で投与される複数の用量として、例えば１日当たり２、３、４以上の部分用量として好都合に投与されてもよい。

【０３０６】
[0284]少なくとも1種の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤との組合せで与えられる場合などの一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投薬量は、相対的に少ない投薬量で与えられてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投薬量は、約１ｎｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇであってもよい。ペプチド模倣大環状分子の投薬量は、これらに限定されないが約１μｇ／ｋｇ、２５μｇ／ｋｇ、５０μｇ／ｋｇ、７５μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、１２５μｇ／ｋｇ、１５０μｇ／ｋｇ、１７５μｇ／ｋｇ、２００μｇ／ｋｇ、２２５μｇ／ｋｇ、２５０μｇ／ｋｇ、２７５μｇ／ｋｇ、３００μｇ／ｋｇ、３２５μｇ／ｋｇ、３５０μｇ／ｋｇ、３７５μｇ／ｋｇ、４００μｇ／ｋｇ、４２５μｇ／ｋｇ、４５０μｇ／ｋｇ、４７５μｇ／ｋｇ、５００μｇ／ｋｇ、５２５μｇ／ｋｇ、５５０μｇ／ｋｇ、５７５μｇ／ｋｇ、６００μｇ／ｋｇ、６２５μｇ／ｋｇ、６５０μｇ／ｋｇ、６７５μｇ／ｋｇ、７００μｇ／ｋｇ、７２５μｇ／ｋｇ、７５０μｇ／ｋｇ、７７５μｇ／ｋｇ、８００μｇ／ｋｇ、８２５μｇ／ｋｇ、８５０μｇ／ｋｇ、８７５μｇ／ｋｇ、９００μｇ／ｋｇ、９２５μｇ／ｋｇ、９５０μｇ／ｋｇ、９７５μｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．１ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、または１００ｍｇ／ｋｇを含む任意の投薬量であってもよい。

【０３０７】
[0285]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は、約１ｎｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇであってもよい。追加の医薬活性剤の投薬量は、これらに限定されないが約１μｇ／ｋｇ、２５μｇ／ｋｇ、５０μｇ／ｋｇ、７５μｇ／ｋｇ、１００μμｇ／ｋｇ、１２５μｇ／ｋｇ、１５０μｇ／ｋｇ、１７５μｇ／ｋｇ、２００μｇ／ｋｇ、２２５μｇ／ｋｇ、２５０μｇ／ｋｇ、２７５μｇ／ｋｇ、３００μｇ／ｋｇ、３２５μｇ／ｋｇ、３５０μｇ／ｋｇ、３７５μｇ／ｋｇ、４００μｇ／ｋｇ、４２５μｇ／ｋｇ、４５０μｇ／ｋｇ、４７５μｇ／ｋｇ、５００μｇ／ｋｇ、５２５μｇ／ｋｇ、５５０μｇ／ｋｇ、５７５μｇ／ｋｇ、６００μｇ／ｋｇ、６２５μｇ／ｋｇ、６５０μｇ／ｋｇ、６７５μｇ／ｋｇ、７００μｇ／ｋｇ、７２５μｇ／ｋｇ、７５０μｇ／ｋｇ、７７５μｇ／ｋｇ、８００μｇ／ｋｇ、８２５μｇ／ｋｇ、８５０μｇ／ｋｇ、８７５μｇ／ｋｇ、９００μｇ／ｋｇ、９２５μｇ／ｋｇ、９５０μｇ／ｋｇ、９７５μｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、または１００ｍｇ／ｋｇを含む任意の投薬量であってもよい。

【０３０８】
[0286]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は、対象の体表面積当たりの薬剤の量（例えば、ｍｇ／ｍ^2）として提供される。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は約０．１ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は約０．１ｍｇ／ｍ^2～約０．２５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約０．５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約０．７５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約１ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約１．５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約２ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約２．５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約１０ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約７５ｍｇ／ｍ^2、約０．１ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、約０．２５ｍｇ／ｍ^2～約０．５ｍｇ／ｍ^2、約０．２５ｍｇ／ｍ^2～約０．７５ｍｇ／ｍ^2、約０．２５ｍｇ／ｍ^2～約１ｍｇ／ｍ^2、約０．

２５ｍｇ／ｍ２～約１．５ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約０．７５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約１ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約１．５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約１ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約１．５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約１．５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２～約５ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約５ｍｇ／ｍ２～約１０ｍｇ／ｍ２、５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約１０ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約１０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、または約７５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は約０．１ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２、約２．３ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２、約５ｍｇ／ｍ２、約１０ｍｇ／ｍ２、約７５ｍｇ／ｍ２、または約１００ｍｇ／ｍ２である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｍ２、約０．２５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２、または約５ｍｇ／ｍ２である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投薬量は、最大で約０．２５ｍｇ／ｍ２、約０．５ｍｇ／ｍ２、約０．７５ｍｇ／ｍ２、約１ｍｇ／ｍ２、約１．５ｍｇ／ｍ２、約２ｍｇ／ｍ２、約２．５ｍｇ／ｍ２、約５ｍｇ／ｍ２、約１０ｍｇ／ｍ２、または約７５ｍｇ／ｍ２である。

【０３０９】

[0287]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤の投薬量は、追加の医薬活性剤のラベルからの承認された投薬量である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤の投薬量は、１．５ｍｇ／ｍ２または約２．３ｍｇ／ｍ２のトポテカンまたはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤の投薬量は、７５ｍｇ／ｍ２のトポテカンまたはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤の承認された投薬量は、腎機能障害または肝機能障害などの有害な副作用に対処するように低減されてもよい。

【０３１０】

[0288]ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、一緒にまたは別個の実体として（例えば、別個の容器中）摂取するための単一の単位剤形で提供されてもよい。ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、同時にまたは特定の時間差を伴って投与されてもよい。この時間差は、例えば約０．１時間～約１週間である。一部

の実施形態では、時間差は約０．１時間～約６日、約０．１時間～約５日、約０．１時間～約４日、約０．１時間～約３日、約０．１時間～約４８時間、約０．１時間～約３６時間、約０．１時間～約２４時間、約０．１時間～約１２時間、約０．１時間～約６時間、約０．１時間～約１時間、約０．１時間～約０．５時間、約０．５時間～約１週間、約０．５時間～約６日、約０．５時間～約５日、約０．５時間～約４日、約０．５時間～約３日、約０．５時間～約４８時間、約０．５時間～約３６時間、約０．５時間～約２４時間、約０．５時間～約１２時間、約０．５時間～約６時間、約０．５時間～約１時間、約１時間～約１週間、約１時間～約６日、約１時間～約５日、約１時間～約４日、約１時間～約３日、約１時間～約４８時間、約１時間～約３６時間、約１時間～約２４時間、約１時間～約１２時間、約１時間～約６時間、約６時間～約１２時間、約６時間～約１週間、約６時間～約６日、約６時間～約５日、約６時間～約４日、約６時間～約３日、約６時間～約４８時間、約６時間～約３６時間、約６時間～約２４時間、約６時間～約１２時間、約１２時間～約１週間、約１２時間～約６日、約１２時間～約５日、約１２時間～約４日、約１２時間～約３日、約１２時間～約４８時間、約１２時間～約３６時間、約１２時間～約２４時間、約２４時間～約１週間、約２４時間～約６日、約２４時間～約５日、約２４時間～約４日、約２４時間～約３日、約２４時間～約４８時間、約２４時間～約３６時間、約３６時間～約１週間、約３６時間～約６日、約３６時間～約５日、約３６時間～約４日、約３６時間～約３日、約３６時間～約４８時間、または約４８時間～約１週間である。一部の実施形態では、期間は約１週間、約６日、約５日、約４日、約３日、約４８時間、約３６時間、約１２時間、約６時間、約０．５時間、または約０．１時間である。一部の実施形態では、期間は最大で約１週間、最大で約６日、最大で約５日、最大で約４日、最大で約３日、最大で約４８時間、最大で約３６時間、最大で約１２時間、最大で約６時間、または最大で約０．５時間である。一部の実施形態では、期間は少なくとも約６日、少なくとも約５日、少なくとも約４日、少なくとも約３日、少なくとも約４８時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約６時間、少なくとも約０．５時間、または少なくとも約０．１時間である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が最初に投与され、時間差が続き、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与され、時間差が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。

【０３１１】

[0289]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される約０．１時間、約０．２時間、約０．３時間、約０．４時間、約０．５時間、約１時間、約６時間、約１２時間、約２４時間、約３６時間、約４８時間、約３日、約４日、約５日、約６日、または約１週間前に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される約１日前に投与される。

【０３１２】

[0290]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与されてから約０．１時間、約０．２時間、約０．３時間、約０．４時間、約０．５時間、約１時間、約６時間、約１２時間、約２４時間、約３６時間、約４８時間、約３日、約４日、約５日、約６日、または約１週間後に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与されてから約６時間後に投与される。

【０３１３】

[0291]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤より時系列的に前に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される約０．１時間～約１週間、約０．１時間～約６日、約０．１時間～約５日、約０．１時間～約４日、約０．１時間～約３日、約０．１時間～約４８時

間、約０．１時間～約３６時間、約０．１時間～約２４時間、約０．１時間～約１２時間、約０．１時間～約６時間、約０．１時間～約１時間、約０．１時間～約０．５時間、約０．５時間～約１週間、約０．５時間～約６日、約０．５時間～約５日、約０．５時間～約４日、約０．５時間～約３日、約０．５時間～約４８時間、約０．５時間～約３６時間、約０．５時間～約２４時間、約０．５時間～約１２時間、約０．５時間～約６時間、約０．５時間～約１時間、約１時間～約１週間、約１時間～約６日、約１時間～約５日、約１時間～約４日、約１時間～約３日、約１時間～約４８時間、約１時間～約３６時間、約１時間～約２４時間、約１時間～約１２時間、約１時間～約６時間、約６時間～約１２時間、約６時間～約１週間、約６時間～約６日、約６時間～約５日、約６時間～約４日、約６時間～約３日、約６時間～約４８時間、約６時間～約３６時間、約６時間～約２４時間、約６時間～約１２時間、約１２時間～約１週間、約１２時間～約６日、約１２時間～約５日、約１２時間～約４日、約１２時間～約３日、約１２時間～約４８時間、約１２時間～約３６時間、約１２時間～約２４時間、約２４時間～約１週間、約２４時間～約６日、約２４時間～約５日、約２４時間～約４日、約２４時間～約３日、約２４時間～約４８時間、約２４時間～約３６時間、約３６時間～約１週間、約３６時間～約６日、約３６時間～約５日、約３６時間～約４日、約３６時間～約３日、約３６時間～約４８時間、約４８時間～約１週間、またはこれらの任意の組合せの前に投与される。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される少なくとも約６日、少なくとも約５日、少なくとも約４日、少なくとも約３日、少なくとも約４８時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約６時間、少なくとも約０．５時間、少なくとも約０．１時間、またはこれらの任意の組合せの前に投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン）が投与される少なくとも１日前に投与されてもよい。

【０３１４】

[0292]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤が投与される最大で約１週間、最大で約６日、最大で約５日、最大で約４日、最大で約３日、最大で約４８時間、最大で約３６時間、最大で約１２時間、最大で約６時間、最大で約０．５時間、またはこれらの任意の組合せの前に投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン）が投与される最大で約１週間、最大で約６日、最大で約５日、最大で約４日、最大で約３日、最大で約４８時間、最大で約３６時間、最大で約１２時間、最大で約６時間、最大で約０．５時間またはこれらの任意の組合せの前に投与されてもよい。

【０３１５】

[0293]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が投与される約１週間、約６日、約５日、約４日、約３日、約４８時間、約３６時間、約２４時間、約１２時間、約８時間、約６時間、約０．５時間、約０．１時間、またはこれらの任意の組合せの前に投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン）が投与される約１週間、約６日、約５日、約４日、約３日、約４８時間、約３６時間、約１２時間、約６時間、約０．５時間、約０．１時間、またはこれらの任意の組合せの前に投与されてもよい。

【０３１６】

[0294]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、少なくとも１種の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤と時系列的に同時に投与される。

【０３１７】

[0295]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤より時系列的に後に投与される。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、ペプチド模倣大環状分子が投与されてから０．１時間～約１週間、約０．１時間～約６日、約０．

１時間～約５日、約０．１時間～約４日、約０．１時間～約３日、約０．１時間～約４８時間、約０．１時間～約３６時間、約０．１時間～約２４時間、約０．１時間～約１２時間、約０．１時間～約６時間、約０．１時間～約１時間、約０．１時間～約０．５時間、約０．５時間～約１週間、約０．５時間～約６日、約０．５時間～約５日、約０．５時間～約４日、約０．５時間～約３日、約０．５時間～約４８時間、約０．５時間～約３６時間、約０．５時間～約２４時間、約０．５時間～約１２時間、約０．５時間～約６時間、約０．５時間～約１時間、約１時間～約１週間、約１時間～約６日、約１時間～約５日、約１時間～約４日、約１時間～約３日、約１時間～約４８時間、約１時間～約３６時間、約１時間～約２４時間、約１時間～約１２時間、約１時間～約６時間、約６時間～約１２時間、約６時間～約１週間、約６時間～約６日、約６時間～約５日、約６時間～約４日、約６時間～約３日、約６時間～約４８時間、約６時間～約３６時間、約６時間～約２４時間、約６時間～約１２時間、約１２時間～約１週間、約１２時間～約６日、約１２時間～約５日、約１２時間～約４日、約１２時間～約３日、約１２時間～約４８時間、約１２時間～約３６時間、約１２時間～約２４時間、約２４時間～約１週間、約２４時間～約６日、約２４時間～約５日、約２４時間～約４日、約２４時間～約３日、約２４時間～約４８時間、約２４時間～約３６時間、約３６時間～約１週間、約３６時間～約６日、約３６時間～約５日、約３６時間～約４日、約３６時間～約３日、約３６時間～約４８時間、約４８時間～約１週間、約７～３０日、またはこれらの任意の組合せの後に投与される。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤は、ペプチド模倣大環状分子が投与されてから少なくとも約０．１時間、少なくとも約０．５時間、少なくとも約１時間、少なくとも約６時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約４８時間、少なくとも約３日、少なくとも約４日、少なくとも約５日、少なくとも約６日、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約１ヶ月、またはこれらの任意の組合せの後に投与される。

【０３１８】

[0296]一部の実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン）は、ペプチド模倣大環状分子が投与されてから最大で約０．１時間、最大で約０．５時間、最大で約１時間、最大で約６時間、最大で約１２時間、最大で約２４時間、最大で約３６時間、最大で約４８時間、最大で約３日、最大で約４日、最大で約５日、最大で約６日、最大で約１週間、最大で約２週間、最大で約３週間、最大で約４週間、最大で約１ヶ月、またはこれらの任意の組合せの後に投与される。例えば、トポテカンは、ペプチド模倣大環状分子が投与されてから最大で約０．１時間、最大で約０．５時間、最大で約１時間、最大で約６時間、最大で約１２時間、最大で約２４時間、最大で約３６時間、最大で約４８時間、最大で約３日、最大で約４日、最大で約５日、最大で約６日、最大で約１週間、最大で約２週間、最大で約３週間、最大で約４週間、最大で約１ヶ月、またはこれらの任意の組合せの後に投与されてもよい。

【０３１９】

[0297]一部の実施形態では、医薬活性剤（例えば、トポテカン、ドセタキセル、カルボプラチン、パクリタキセルまたはこれらの任意の組合せ）は、ペプチド模倣大環状分子が投与されてから約０．１時間、約０．５時間、約１時間、約６時間、約８時間、約１２時間、約２４時間、約３６時間、約４８時間、約３日、約４日、約５日、約６日、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約１ヶ月、またはこれらの任意の組合せの後に投与される。

【０３２０】

[0298]また、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与の間で利用される休薬期間が本明細書で企図される。休薬期間は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与後かつペプチド模倣大環状分子の投与前の数日間であってもよい。休薬期間は、ペプチド模倣大環状分子の投与後かつ追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与前の数日間であってもよい。休薬期間は、ペプチド模倣大環状分子および追

加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のうちの１種または複数の逐次投与後かつペプチド模倣大環状分子、追加の医薬活性剤または別の治療剤の投与前の数日間であってもよい。例えば休薬期間は、最初にペプチド模倣大環状分子、続いて追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与の逐次投与後かつペプチド模倣大環状分子の再投与前の数日間であってもよい。例えば休薬期間は、最初に追加の医薬活性剤、続いてペプチド模倣大環状分子の投与の逐次投与後かつ追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与前の数日間であってもよい。

【０３２１】

[0299]好適には、休薬期間は１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、もしくは２８日；または１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、１～４、２～４、もしくは３～４週間；または１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の期間であってもよい。

【０３２２】

[0300]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤がシーケンスの最初に投与され、必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤がシーケンスの最初に投与され、ペプチド模倣大環状分子の投与が続き、必要に応じた休薬期間が続き、追加の医薬活性剤の投与が続く。

【０３２３】

[0301]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。例えば、トポイソメラーゼ阻害剤は、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０

～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の休薬期間が続き、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。

【０３２４】

[0302]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間、連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のペプチド模倣大環状分子の投与が続き、必要に応じた休薬期間が続き、追加の医薬活性剤の投与が続く。例えば、トポイソメラーゼ阻害剤は、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；

または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、；連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のペプチド模倣大環状分子の投与が続き、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の必要に応じた休薬期間が続き、トポイソメラーゼ阻害剤の投与が続く。

【０３２５】

[0303]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子がシーケンスの最初に投与され、必要に応じた休薬期間が続き、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子がシーケンスの最初に投与され、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続き、必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。

【０３２６】

[0304]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。例えば、ペプチド模倣大環状分子は連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、

１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のトポイソメラーゼ阻害剤の投与が続く。

【０３２７】

[0305]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続き、必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。例えば、ペプチド模倣大環状分子は連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２

、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月投与され、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間；連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月のトポイソメラーゼ阻害剤の投与が続き、連続１～２４、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、７～２４、８～２４、９～２４、１０～２４、１１～２４、もしくは１２～２４時間、連続１～３０、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、６～３０、７～３０、８～３０、９～３０、１０～３０、１１～３０、１２～３０、１３～３０、１４～３０、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１９～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、もしくは２９～３０日、連続１～４、２～４、もしくは３～４週間；または連続１～１２、２～１２、３～１２、４～１２、５～１２、６～１２、７～１２、８～１２、９～１２、１０～１２、もしくは１１～１２ヶ月の必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。

【０３２８】

[0306]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤がシーケンスの最初に投与され、必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤がシーケンスの最初に投与され、必要に応じた休薬期間が続き、ペプチド模倣大環状分子の投与が続き、必要に応じた休薬期間が続き、トポイソメラーゼ阻害剤の投与が続く。

【０３２９】

[0307]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が連続１～３０日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～３０日のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が連続１～２１日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～２１日のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が連続１～１４日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～１４日のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が連続１４日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続７日のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が連続７日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続７日のペプチド模倣大環状分子の投与が続く。

【０３３０】

[0308]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が連続１～３０日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～３０日の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が連続１～２１日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～２１日の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が連続１～１４日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１～１４日の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が連続１４日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続１４日の追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子が連続７日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続７日の追加の医薬活性剤、例えば本明

細書に記載される任意の追加の治療剤の投与が続く。

【０３３１】

[0309]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のうちの１種が連続２～３０日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続２～３０日の間のペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の他方の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のうちの１種が連続２～２１日投与され、必要に応じた休薬期間が続き、連続２～２１日のペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の他方の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のうちの１種が連続２～１４日投与され、１～１４日の休薬期間が続き、連続２～１４日のペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の他方の投与が続く。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤のうちの１種が連続３～７日投与され、３～１０日の休薬期間が続き、連続３～７日のペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤の他方の投与が続く。

【０３３２】

[0310]一部の実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日のサイクルで、ペプチド模倣大環状分子が連続２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日にわたって１日１回、２回または３回投与され、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日間の休止（例えば、ペプチド模倣大環状分子の投与なし／処置の中止）が続き、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤が１日以上で（例えば、サイクル１の１日目に）ペプチド模倣大環状分子の投与の前に、同時にまたは後に投与される。一部の実施形態では、併用療法は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８日以上の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、または１３サイクルにわたって投与される。一部の実施形態では、併用療法は２８日の１～１２または１３サイクル（例えば、約１２ヶ月間）にわたって投与される。

【０３３３】

[0311]一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法の成分（例えば、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子および任意の追加の治療剤）は、患者に周期的に投与される。一部の実施形態では、第２の活性剤は、本明細書に提供される併用療法と共に周期的投与で同時投与される。周期的療法は、一定期間の活性剤の投与、それに続く一定期間の休止およびこの逐次投与の繰り返しを含む。周期的療法は、既定の継続時間にわたって各活性剤（例えば、ペプチド模倣大環状分子ならびに追加の医薬活性剤および／または第２の活性剤）に対して独立に実施されてもよい。一部の実施形態では、各活性剤の周期的投与は、対象に投与される活性剤の１種または複数に依存する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に開示される任意の治療剤の投与は、ペプチド模倣大環状分子および追加の治療活性剤の投与の日または継続期間を定める。

【０３３４】

[0312]一部の実施形態では、投与の頻度は約１日用量～約１ヶ月用量の範囲である。一部の実施形態では、投与は１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、隔日１回、１週間に２回、毎週１回、２週間に１回、３週間に１回、または４週間に１回である。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は１日１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は１日２回投与

される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は１日３回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は１日４回投与される。

【０３３５】

[0313]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投与の頻度は約１日用量～約１ヶ月用量の範囲である。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投与は１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、隔日１回、１週間に２回、毎週１回、２週間に１回、３週間に１回、または４週間に１回である。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用されるペプチド模倣大環状分子は１日１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用されるペプチド模倣大環状分子は１日２回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用されるペプチド模倣大環状分子は１日３回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用されるペプチド模倣大環状分子は１日４回投与される。

【０３３６】

[0314]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与の頻度は約１日用量～約１ヶ月用量の範囲である。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与は１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、隔日１回、１週間に２回、毎週１回、２週間に１回、３週間に１回、または４週間に１回である。

【０３３７】

[0315]一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、１日１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、１日２回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、１日３回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、１日４回投与される。

【０３３８】

[0316]一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、１日～６ヶ月間、１週間～３ヶ月間、１週間～４週間、１週間～３週間、または１週間～２週間、１日当たり１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、１週間、２週間、３週間、または４週間にわたって１日当たり１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、１週間にわたって１日当たり１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、２週間にわたって１日当たり１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、３週間にわたって１日当たり１回投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される併用療法で使用される化合物は、４週間にわたって１日当たり１回投与される。

【０３３９】

[0317]治療組成物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０回以上投与されてもよく、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、または１、２、３、４、５、６、７日、または１、２、３、４、５週間、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月毎に投与されてもよい。

【０３４０】

[0318]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の定期的投与は毎日行われる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細

書に記載される任意の追加の治療剤の定期的投与は、半分の量で１日２回行われる。
【０３４１】
[0319]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の定期的投与は、３～１１日に１回、または５～９日に１回、または７日に１回、または２４時間に１回行われる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の定期的投与は、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、６日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、または３０日に１回行われる。
【０３４２】
[0320]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤の定期的投与は、１日１、２または３回行われる。
[0321]ペプチド模倣大環状分子の各投与スケジュールに関して、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の定期的投与は１６～３２時間に１回、または１８～３０時間に１回、または２０～２８時間に１回、または２２～２６時間に１回行われてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子の投与は、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤に実質的に先行する。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の投与は、ペプチド模倣大環状分子の投与に実質的に先行する。
【０３４３】
[0322]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、少なくとも４日の期間にわたって投与されてもよい。一部の実施形態では、期間は５日～５年、または１０日～３年、または２週間～１年、または１ヶ月から６ヶ月、または３ヶ月から４ヶ月であってもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、対象の生涯にわたって投与されてもよい。
【０３４４】
[0323]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、処置期間の間投与される。本明細書に開示される処置期間は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日の処置期間であってもよい。処置期間の最初の日は、例えば０日目または１日目と示されてもよい。例えば、２２日の処置期間は、０日目に開始し２１日目に終了してもよい。別の実施形態では、２２日の処置期間は、１日目に開始し２２日目に終了してもよい。ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、処置期間の０日目、１日目、２日目、３日目、４日目、５日目、６日目、７日目、８日目、９日目、１０日目、１２日目、１３日目、１４日目、１５日目、１６日目、１７日目、１８日目、１９日目、２０日目、２１日目、２２日目、２３日目、２４日目、２５日目、２６日目、２７日目、２８日目、２９日目および／または３０日目のいずれかで投与されてもよい。ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤は、処置期間の１日以上で投与されてもよい。一部の場合では、ペプチド模倣大環状分子も追加の医薬活性剤も処置期間の１日以上で投与されない。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および追加の医薬活性剤、例えば本明細書に記載される任意の追加の治療剤の両方が処置期間の数日で投与される一方、処置期間の他の日は大環状分子または追加の医薬活性剤の一方のみが投与される。例えば、ペプチド模倣大環状分子は、処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤（例えば、本明細書に記載される任意の追加の治療剤）は、処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目に投与されてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子

は、処置期間の０日目、１日目、２日目、３日目および４日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤（例えば、本明細書に記載される任意の追加の治療剤）は、処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与されてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、処置期間の０日目、１日目および２日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤（例えば、本明細書に記載される任意の追加の治療剤）は、処置期間の１日目に投与されてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環分子は、処置期間の１日目、２日目および３日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤（例えば、本明細書に記載される任意の追加の治療剤）は、処置期間の２日目に投与されてもよい。

【０３４５】

[0324]一部の実施形態では、処置期間は処置サイクルの一部である。例えば、１日目に開始し２２日目に終了すると示されるサイクルの間、ペプチド模倣大環状分子はサイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤（例えば、本明細書に記載される任意の追加の治療剤）は、サイクルの２日目、３日目、４日目、５日目および６日目に投与されてもよく、サイクルの７～２２日目には大環状分子も追加の薬剤も投与されなくてもよい。

【０３４６】

[0325]別の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、１日目に開始し２２日目に終了すると示されるサイクルの１日目、２日目および３日目に投与されてもよく、追加の医薬活性剤はサイクルの２日目に投与されてもよく、サイクルの４～２２日目には大環状分子も追加の薬剤も投与されなくてもよい。

【０３４７】

[0326]一部の実施形態では、複数の処置サイクルが投与されてもよい。例えば、本明細書に開示される方法は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５回以上の処置サイクルを投与することを含んでもよい。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５回の処置サイクルを投与することを含む。一部の実施形態では、本開示の方法は、投与される処置サイクルの数が変化する以下に示される例示的な処置スケジュールに従い、ペプチド模倣大環状分子をトポテカンとの組合せで投与することを含む。

【０３４８】

【表３】

処置サイクル番号	サイクル開始*	サイクル終了	大環状分子の投与日	トポテカンの投与日	大環状分子またはトポテカンの投与のない日
1	1 日目	22 日目	1~5 日目	2~6 日目	7~22 日目
2	23 日目	44 日目	23~27 日目	24~28 日目	29~44 日目
3	45 日目	66 日目	45~49 日目	46~50 日目	51~66 日目
4	67 日目	88 日目	67~71 日目	68~72 日目	73~88 日目
5	89 日目	110 日目	89~93 日目	90~94 日目	95~110 日目
6	111 日目	132 日目	111~115 日目	112~116 日目	117~132 日目
7	133 日目	154 日目	133~137 日目	134~138 日目	139~154 日目
8	155 日目	176 日目	155~159 日目	156~160 日目	161~176 日目
9	177 日目	198 日目	177~181 日目	178~182 日目	183~198 日目
10	199 日目	220 日目	199~203 日目	200~204 日目	205~220 日目
11	221 日目	242 日目	221~225 日目	222~226 日目	227~242 日目
12	243 日目	264 日目	243~247 日目	244~248 日目	249~264 日目
13	265 日目	286 日目	265~269 日目	266~270 日目	271~286 日目
14	287 日目	308 日目	287~291 日目	288~292 日目	293~308 日目
15	309 日目	330 日目	309~313 日目	310~314 日目	315~330 日目

*1 日目は、ペプチド模倣大環状分子が対象に最初に投与される日として示される。

時間的に後続の各日は、その後連続して番号が付される。

【０３４９】

[0327]一部の実施形態では、本開示の方法は、投与される処置サイクルの数が変化する以下に示される例示的な処置スケジュールに従い、ペプチド模倣大環状分子をドセタキセルとの組合せで投与することを含む。

【０３５０】

【表４】

処置サイクル番号	サイクル開始*	サイクル終了	大環状分子の投与日	ドセタキセルの投与日	大環状分子またはドセタキセルの投与のない日
1	1日目	22日目	1~3日目	2日目	4~22日目
2	23日目	44日目	23~25日目	24日目	26~44日目
3	45日目	66日目	45~47日目	46日目	48~66日目
4	67日目	88日目	67~69日目	68日目	70~88日目
5	89日目	110日目	89~91日目	90日目	92~110日目
6	111日目	132日目	111~113日目	112日目	114~132日目
7	133日目	154日目	133~135日目	134日目	136~154日目
8	155日目	176日目	155~157日目	156日目	158~176日目
9	177日目	198日目	177~179日目	178日目	180~198日目
10	199日目	220日目	199~201日目	200日目	202~220日目
11	221日目	242日目	221~223日目	222日目	224~242日目
12	243日目	264日目	243~245日目	244日目	246~264日目
13	265日目	286日目	265~267日目	266日目	268~286日目
14	287日目	308日目	287~289日目	288日目	290~308日目
15	309日目	330日目	309~311日目	310日目	312~330日目

*1日目は、ペプチド模倣大環状分子が対象に最初に投与される日として示される。
時間的に後続の各日は、その後連続して番号が付される。

【０３５１】

[0328]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤は、一定期間にわたって段階的に投与される。ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、約０．１時間～２４時間の期間にわたって段階的に投与されてもよい。一部の場合では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、０．１時間、０．５時間、１時間、１．５時間、２時間、２．５時間、３時間、３．５時間、４時間、４．５時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、または２４時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、０．２５～１２時間の期間、例えば０．２５～１時間、０．２５～２時間、０．２５～３時間、０．２５～４時間、０．２５～６時間、０．２５～８時間、０．２５～１０時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、０．２５～２時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、０．２５～１時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、０．２５時間、０．３時間、０．４時間、０．５時間、０．６時間、０．７時間、０．８時間、０．９時間、１．０時間、１．１時間、

１．２時間、１．３時間、１．４時間、１．５時間、１．６時間、１．７時間、１．８時間、１．９時間、または２．０時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、１時間の期間にわたって段階的に投与される。一部の例では、ペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤の所望の量は、２時間の期間にわたって段階的に投与される。

【０３５２】

[0329]ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤の投与は、がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するのに必要な限り継続してもよい。一部の実施形態では、本開示の１種または複数のペプチド模倣大環状分子または追加の医薬活性剤は、１日、１週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１３ヶ月、１４ヶ月、１５ヶ月、１６ヶ月、１７ヶ月、１８ヶ月、１９ヶ月、２０ヶ月、２１ヶ月、２２ヶ月、２３ヶ月、または２４ヶ月より長く投与される。一部の実施形態では、本開示の１種または複数のペプチド模倣大環状分子は、１週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１３ヶ月、１４ヶ月、１５ヶ月、１６ヶ月、１７ヶ月、１８ヶ月、１９ヶ月、２０ヶ月、２１ヶ月、２２ヶ月、２３ヶ月、または２４ヶ月未満投与される。

【０３５３】

[0330]一部の実施形態では、本開示の１種または複数のペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤、例えば本明細書に開示される任意の追加の治療剤は、長期的に継続して投与される。一部の実施形態では、本開示の１種または複数のペプチド模倣大環状分子の投与は、疾患の進行、許容されない毒性の記録、または患者もしくは医師が投与を中止すると判断するまで継続される。

【０３５４】

併用処置の効果

[0331]一部の実施形態では、本明細書で提示される方法によるペプチド模倣大環状分子および１種または複数の追加の療法の投与は、ペプチド模倣大環状分子または前記１種もしくは複数の追加の療法単独の投与に対して相加効果を有する。一部の実施形態では、本明細書で提示される方法によるペプチド模倣大環状分子および１種または複数の追加の療法の投与は、ペプチド模倣大環状分子または前記１種もしくは複数の追加の療法単独の投与に対して相乗効果を有する。

【０３５５】

[0332]一部の実施形態では、１種または複数の追加の療法（例えば、医薬活性剤）との組合せのペプチド模倣大環状分子の投与は、相乗効果を有する。一部の実施形態では、２種以上の薬剤（例えば、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子および任意の追加の医薬活性剤）の相乗効果は、２種以上の薬剤の相加効果より大きい２種以上の薬剤の組合せの効果である。一部の実施形態では、併用療法の相乗効果は、ペプチド模倣大環状分子もしくは追加の療法のより低い投薬量（例えば、最適以下の用量）および／またはペプチド模倣大環状分子もしくは追加の療法の対象へのより低頻度の投与の使用を可能にする。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子もしくは追加の療法のより低い投薬量を利用するおよび／またはペプチド模倣大環状分子もしくは前記追加の療法をより低頻度で投与する能力は、がんの処置におけるペプチド模倣大環状分子または前記追加の療法の有効性を低減することなく、ペプチド模倣大環状分子または前記追加の療法の対象への投与に関連する毒性を低減する。一部の実施形態では、相乗効果は、がんの処置におけるペプチド模倣大環状分子および前記追加の療法のそれぞれの有効性の向上をもたらす。

【０３５６】

[0333]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子と１種または複数の追加の療法（例えば、医薬活性剤）の組合せの相乗効果は、いずれかの単一の治療の使用に関連する有害なまたは望ましくない副作用を回避または低減する。本開示のペプチド模倣大環状分子と追加の療法の組合せの相乗効果によって低減されてもよい副作用の非限定的な例は、粘

膜炎、好中球減少症および血小板減少症などの骨髄抑制に関連する副作用、神経毒性、下痢、脱毛症、嘔吐および吐気である。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子と１種または複数の追加の療法の組合せの相乗効果は、骨髄保存効果である。一部の実施形態では、粘膜炎、好中球減少症、血小板減少症または骨髄抑制の低減は、例えば骨髄および／または消化管組織などの組織におけるペプチド模倣大環状分子誘導性細胞周期停止に起因する。一部の実施形態では、本開示のペプチド模倣大環状分子と追加の療法の組合せによって引き起こされる副作用の低減は、ペプチド模倣大環状分子または追加の療法のいずれかが単独で投与される場合のペプチド模倣大環状分子または追加の療法の最大耐用量と比較して、ペプチド模倣大環状分子または追加の療法の最大耐用量の増加を可能にする。

【０３５７】

[0334]一部の実施形態では、追加の医薬活性剤、例えば本明細書に開示される任意の追加の治療剤との組合せのペプチド模倣大環状分子の投与は、追加の医薬活性剤の効果を低減しない。例えば、対象における予想される生存および／または腫瘍成長阻害は、追加の医薬活性剤単独の投与後または本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子との組合せの追加の医薬活性剤の投与後も同じであってもよい。一部の実施形態では、追加の医薬活性剤との組合せのペプチド模倣大環状分子の投与は、追加の医薬活性剤の効果（例えば、予想される対象の生存および／または腫瘍成長阻害）を、追加の医薬活性剤単独の投与によって引き起こされる効果と比較して約１％未満、約２％未満、約３％未満、約４％未満、約５％未満、約６％未満、約７％未満、約８％未満、約９％未満または約１０％未満低減させてもよい。

【０３５８】

追加の医薬活性剤

[0335]本明細書に開示される追加の療法として、例えば医薬活性剤を挙げることができる。ペプチド模倣大環状分子との組合せで使用されてもよい医薬活性剤の非限定的な特定の例として、ホルモン剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）およびエストロゲン受容体アンタゴニスト）、化学療法剤（例えば、微小管分解遮断薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤およびＤＮＡ架橋剤または損傷剤）、および抗抗原剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト、受容体アンタゴニスト、インテグリンアンタゴニスト、血管標的化剤（ＶＴＡ）／血管破壊剤（ＶＤＡ））が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に開示される追加の療法は、放射線療法または従来の外科手術である。

【０３５９】

[0336]ペプチド模倣大環状分子との組合せで使用されてもよいホルモン剤の非限定的な例として、アロマターゼ阻害剤、ＳＥＲＭおよびエストロゲン受容体アンタゴニストが挙げられる。アロマターゼ阻害剤であるホルモン剤は、ステロイド性であっても非ステロイド性であってもよい。非ステロイド性ホルモン剤の非限定的な例として、レトロゾール、アナストロゾール、アミノグルテチミド、ファドロゾールおよびボロゾールが挙げられる。ステロイド性ホルモン剤の非限定的な例として、アロマシン（エキセメスタン）、ホルメスタンおよびテストラクトンが挙げられる。ＳＥＲＭであるホルモン剤の非限定的な例として、タモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標）として商標化／市販）、アフィモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、クロミフェン、フェマレル、ラソフォキシフェン、オルメロキシフェン、ラロキシフェンおよびトレミフェンが挙げられる。エストロゲン受容体アンタゴニストであるホルモン剤の非限定的な例として、フルベストラントが挙げられる。他のホルモン剤として、これらに限定されないがアビラテロンおよびロナプリサンが挙げられる。

【０３６０】

[0337]ペプチド模倣大環状分子との組合せで使用されてもよい化学療法剤の非限定的な例として、微小管分解遮断薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤およびＤＮＡ架橋剤または損傷剤が挙げられる。微小管分解遮断薬である化学療法剤として、これらに限定さ

れないがタキサン（例えば、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）として商標化／市販）、ドセタキセル、エリブリン、Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標）、ラロタキセル、オルタタキセルおよびテセタキセル）；エポチロン（例えば、イキサベピロン）、ならびにビンカアルカロイド（例えば、ビノレルビン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））として商標化／市販）が挙げられる。

【０３６１】

[0338]代謝拮抗薬である化学療法剤として、これらに限定されないが葉酸代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、アミノプテリン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド）；プリン代謝拮抗薬（例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、チオグアニン）；ピリミジン代謝拮抗薬（例えば、５－フルオロウラシル、カペシタビン（capcitabine）、ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、テガフール、カペシタビン）、およびデオキシリボヌクレオチド代謝拮抗薬（例えば、ヒドロキシウレア）が挙げられる。

【０３６２】

[0339]トポイソメラーゼ阻害剤である化学療法剤として、これらに限定されないがトポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標）として商標化／市販）、イリノテカン、ルビテカンおよびベロテカンなどのクラスＩトポイソメラーゼ阻害剤；クラスＩＩトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドまたはＶＰ－１６およびテニポシド）；アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、Ｄｏｘｉｌ、アクラルビシン、アムルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、バルルビシンおよびゾルビシン）、ならびにアントラセンジオン（例えば、ミトキサントロンおよびピクサントロン）が挙げられる。

【０３６３】

[0340]ＤＮＡ架橋剤（またはＤＮＡ損傷剤）である化学療法剤として、これらに限定されないがアルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標）として商標化／市販）、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標）として商標化／市販）、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボコン、Ｎ，Ｎ’Ｎ’－トリエチレンチオホスホラミド、トリアジコン、トリエチレンメラミン）、アルキル化様剤（例えば、カルボプラチン（ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ（登録商標）として商標化／市販）、シスプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン）；非古典的ＤＮＡ架橋剤（例えば、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド（ＴＥＭＯＤＡＲ（登録商標）として商標化／市販）、アルトレタミン、ミトブロニトール）、ならびに挿入剤（例えば、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンおよびプリカマイシン）が挙げられる。

【０３６４】

[0341]ペプチド模倣大環状分子との組合せで対象に投与されてもよい他の治療の非限定的な例として、（１）ロバスタチン（例えば、ＭＥＶＡＣＯＲ（登録商標）として商標化／市販）などのスタチン；（２）ラパマイシンとしても知られるシロリムス（例えば、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）として商標化／市販）、テムシロリムス（例えば、ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標）として商標化／市販）、エボロリムス（例えば、ＡＦＩＮＩＴＯＲ（登録商標）として商標化／市販）およびデホロリムスなどのｍＴＯＲ阻害剤；（３）チピファルニブなどのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；（４）ピルフェニドンなどの抗線維化剤；（５）ＰＥＧ－インターフェロンアルファ－２ｂなどのペグ化インターフェロン；（６）メチルフェニデート（ＲＩＴＡＬＩＮ（登録商標）として商標化／市販）などのＣＮＳ刺激薬；（７）抗ＨＥＲ－２抗体（例えばトラツズマブ）およびキナーゼ阻害剤（例えばラパチニブ）などのＨＥＲ－２アンタゴニスト；（８）抗ＩＧＦ－１抗体（例えばＡＶＥ１６４２およびＩＭＣ－Ａ１１）またはＩＧＦ－１キナーゼ阻害剤などのＩＧ

Ｆ－１アンタゴニスト；（９）抗ＥＧＦＲ抗体（例えば、セツキシマブ、パニツママブ）またはＥＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ）などのＥＧＦＲ／ＨＥＲ－１アンタゴニスト；（１０）ボスチニブなどのＳＲＣアンタゴニスト；（１１）セリシクリブなどのサイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）阻害剤；（１２）レスタウルチニブなどのヤヌスキナーゼ２阻害剤；（１３）ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤；（１４）アナグレリドなどのホスホジエステラーゼ阻害剤；（１５）チアゾフリンなどのイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；（１６）マソプロコールなどのリポキシゲナーゼ阻害剤；（１７）エンドセリンアンタゴニスト；（１８）トレチノインまたはアリトレチノインなどのレチノイド受容体アンタゴニスト；（１９）レナリドマイド、ポマリドマイドまたはサリドマイドなどの免疫モジュレーター；（２０）イマチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ラパチニブまたはＴＧ１００８０１などのキナーゼ（例えばチロシンキナーゼ）阻害剤；（２１）セレコキシブ（ＣＥＬＥＢＲＥＸ（登録商標）として商標化／市販）などの非ステロイド性抗炎症剤；（２２）フィルグラスチム（ＮＥＵＰＯＧＥＮ（登録商標）として商標化／市販）などのヒト顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）；（２３）フォリン酸またはロイコボリンカルシウム；（２４）インテグリンα５β１－アンタゴニスト（例えばＪＳＭ６４２７）などのインテグリンアンタゴニスト；（２５）抗酸化剤でもあるＯＴ－５５１などの核因子カッパベータ（ＮＦ－κβ）アンタゴニスト；（２６）ＣＵＲ６１４１４、シクロパミン、ＧＤＣ－０４４９および抗ヘッジホッグ抗体などのヘッジホッグ阻害剤；（２７）ＳＡＨＡ（ボリノスタット（ＺＯＬＩＮＺＡとして商標化／市販）としても知られる）、ＰＣＩ－２４７８１、ＳＢ９３９、ＣＨＲ－３９９６、ＣＲＡ－０２４７８１、ＩＴＦ２３５７、ＪＮＪ－２６４８１５８５またはＰＣＩ－２４７８１などのヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤；（２８）イソトレチノイン（例えば、ＡＣＣＵＴＡＮＥ（登録商標）として商標化／市販）などのレチノイド；（２９）ＨＧＦ／ＳＦモノクローナル抗体（例えばＡＭＧ１０２）などの肝細胞増殖因子／拡散因子（ＨＧＦ／ＳＦ）アンタゴニスト；（３０）アンチネオプラストンなどの合成化学物質；（３１）ロシグリタゾン（rosaiglitazone）（例えば、ＡＶＡＮＤＩＡ（登録商標）として商標化／市販）などの抗糖尿病薬；（３２）クロロキン（例えば、ＡＲＡＬＥＮ（登録商標）として商標化／市販）などの抗マラリアおよび抗アメーバ薬；（３３）ＲＭＰ－７などの合成ブラジキニン；（３４）ＳＵ－１０１などの血小板由来増殖因子受容体阻害剤；（３５）ＳＵ５４１６およびＳＵ６６６８などのＦｌｋ－１／ＫＤＲ／ＶＥＧＦＲ２、ＦＧＦＲ１およびＰＤＧＦＲベータの受容体チロシンキナーゼ阻害剤；（３６）スルファサラジン（例えば、ＡＺＵＬＦＩＤＩＮＥ（登録商標）として商標化／市販）などの抗炎症剤；ならびに（３７）ＴＧＦ－ベータアンチセンス療法が挙げられる。

【０３６５】

[0342]一部の実施形態では、抗新生物剤がペプチド模倣大環状分子との組合せで対象に投与されてもよい。抗新生物剤の非限定的な例として、例えばトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害剤を挙げることができる。

【０３６６】

[0343]一部の実施形態では、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子は、１種または複数の輸送体酵素（例えば、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＰ１Ｂ３、ＢＳＥＰ）を臨床的に関連し得る濃度で阻害することができる。したがって、本明細書に開示されるそのようなペプチド模倣大環状分子は、主に胆汁輸送体によって除去される薬と相互作用してもよい。一部の実施形態では、メトトレキサートおよびスタチン（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチン）は、そのようなペプチド模倣大環状分子の投与の４８時間、３６時間、２４時間または１２時間以内（例えば、２４時間以内）に投薬されない。本明細書に開示されるそのようなペプチド模倣大環状分子の同時投与によって影響されうる薬の非限定的な例は、以下の表に列挙される：

【０３６７】

【表５】

薬	治療領域
イリノテカン	腫瘍学
ボセンタン	肺動脈高血圧症
カスポファンギン	抗真菌
メトトレキサート	腫瘍学&リウマチ学
レパグリニド	糖尿病
アトルバスタチン	高コレステロール血症
セリバスタチン	高コレステロール血症
フルバスタチン	高コレステロール血症
ロバスタチン	高コレステロール血症
ピタバスタチン	高コレステロール血症
プラバスタチン	高コレステロール血症
ロスバスタチン	高コレステロール血症
シンバスタチン	高コレステロール血症

【０３６８】

一部の実施形態では、上記の表から選択される薬のうちの１種または複数は、そのようなペプチド模倣大環状分子の投与の４８時間、３６時間、２４時間または１２時間以内（例えば、２４時間以内）に投薬されない。

【０３６９】

処置に対する対象の応答

[0344]本明細書に開示される方法によるがん処置の有効性および／または応答は、任意の好適な方法によって決定されてもよい。応答は完全奏功であってもよく、これは処置に対する客観的応答、臨床的応答、または病理学的応答であってもよい。応答は、生存の継続期間（もしくはそのような継続期間の確率）または無増悪間隔の継続期間であってもよい。そのような事象の時期または継続期間は、おおよその診断時間、または処置が開始されたおおよその時間、または処置が終了した（ペプチド模倣大環状分子および／または追加の医薬活性剤の最終投与など）おおよその時間から決定されてもよい。代替的に、応答は腫瘍サイズ、腫瘍体積もしくは腫瘍代謝の低減に基づいてもよく、または全体的な腫瘍負荷に基づいてもよく、または特に疾患状態において上昇した血清マーカーのレベルに基づいてもよい。

【０３７０】

[0345]個々の患者における応答は、完全奏功、部分奏功、安定疾患および進行性疾患として特徴付けられてもよい。一部の実施形態では、応答は完全奏功（ＣＲ）である。一部の例では、完全奏功はすべての標的病変の消失と定義されてもよく、すなわち任意の病理学的リンパ節（標的または非標的にかかわらず）の短軸が＜１０ｍｍまで低減しなければならない。ある特定の実施形態では、応答は部分奏功（ＰＲ）である。部分奏功は、ベースラインの直径和を基準として、標的病変の直径和の少なくとも３０％の減少を意味すると定義されてもよい。一部の実施形態では、応答は進行性疾患（ＰＤ）である。進行性疾患は、試験における最小和（ベースライン和が最小である場合はそれも含む）を基準として標的病変の直径和の少なくとも２０％の増加、および標的病変の直径和の少なくとも５ｍｍの絶対的増加として定義されてもよい。１つまたは複数の新たな病変の出現も進行とみなされてもよい。一部の実施形態では、疾患は安定疾患（ＳＤ）であってもよい。安定疾患は、試験の間の最小直径和を基準としてＰＲの要件を満たすのに十分な収縮もなく、ＰＤの要件を満たすのに十分な増加もないことによって特徴付けられてもよい。ある特定の実施形態では、応答は病理学的完全奏功である。例えば、外科手術または生検時に取り除かれた組織の検査後に病理学者によって決定される病理学的完全奏功は、一般的に外科的検体における浸潤性腫瘍細胞の組織学的証拠の非存在を指す。

【０３７１】
[0346]一部の実施形態では、本明細書に開示される方法の有効性は、対象または対象の集団で見られる有害効果の低減のレベルによって評価される。例えば好中球減少症、血小板減少症および／または他の血液学的毒性パラメーターの頻度および／または重症度が、本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子と追加の医薬活性剤（例えば本明細書に開示される任意の追加の治療剤）の組合せで処置された対象で評価され、かつ追加の医薬活性剤単独で処置された対象における好中球減少症、血小板減少症および／または他の血液学的毒性パラメーターの頻度および／または重症度と比較されてもよい。一部の場合では、有害事象の重症度は、有害事象共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）評価尺度を使用して評価される。

【０３７２】
アッセイ
[0347]ペプチド模倣大環状分子の特性は、例えば以下に記載される方法を使用することによってアッセイされる。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、本明細書に記載される置換基を欠く対応するポリペプチドと比べて向上した生物学的特性を有する。
ａ．α－ヘリシティを決定するためのアッセイ
[0348]溶液中で、α－ヘリックスドメインを有するポリペプチドの二次構造は、多くの場合「ヘリシティパーセント」と表現されるランダムコイル構造とα－ヘリックス構造の間の動的平衡に達する。したがって、例えばアルファ－ヘリックスドメインは、溶液中で主にランダムコイルであり、α－ヘリックスの含有量は通常２５％未満である。一方、最適化されたリンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する非架橋ポリペプチドのものより少なくとも２倍高いアルファ－ヘリシティを有する。一部の実施形態では、大環状分子は、５０％より高いアルファ－ヘリシティを有する。ペプチド模倣大環状分子のヘリシティをアッセイするために、化合物を水溶液（例えば、ｐＨ７の５０ｍＭリン酸カリウム溶液または蒸留H_2O、２５～５０μＭの濃度まで）に溶解する。標準的な測定パラメーター（例えば、温度２０℃；波長１９０～２６０ｎｍ；ステップ分解能０．５ｎｍ；速度２０ｎｍ／秒、積算１０；応答１秒；帯域幅１ｎｍ；経路長０．１ｃｍ）を使用し、分光偏光計測装置で円二色性（ＣＤ）スペクトルを得る。各ペプチドのα－ヘリックスの含有量は、平均残基楕円率（例えば、［φ］２２２ｏｂｓ）をモデルヘリックスデカペプチドについて報告された値で除すことによって計算される。
ｂ．溶融温度（Ｔｍ）を決定するためのアッセイ
[0349]α－ヘリックスなどの二次構造を含むペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する非架橋ポリペプチドより高い溶融温度を示す。ペプチド模倣大環状分子は、水溶液中で高度に安定な構造を表す＞６０℃のＴｍを示す。溶融温度に対する大環状分子形成の効果をアッセイするために、ペプチド模倣大環状分子または非修飾ペプチドを蒸留H_2O（例えば、最終濃度５０μＭで）に溶解し、標準的なパラメーター（例えば、波長２２２ｎｍ；ステップ分解能０．５ｎｍ；速度２０ｎｍ／秒、積算１０；応答１秒；帯域幅１ｎｍ；温度上昇率：１℃／分；経路長０．１ｃｍ）を使用し、分光偏光計測装置で温度範囲（例えば、４～９５℃）にわたる楕円率の変化を測定することによってＴｍを決定する。

【０３７３】
ｃ．プロテアーゼ耐性アッセイ
[0350]ペプチド骨格のアミド結合は、プロテアーゼによる加水分解に感受性であり、それによりペプチド化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの急速な分解に脆弱である。しかし、ペプチドのヘリックス形成はアミド骨格を埋めるため、アミドをタンパク質分解的切断から保護することができる。ペプチド模倣大環状分子をｉｎ　ｖｉｔｒｏでのトリプシンによるタンパク質分解に供し、対応する非架橋ポリペプチドと比較した分解速度の変化について評価してもよい。例えば、ペプチド模倣大環状分子および対応する非架橋ポリペプチドをトリプシンアガロースと共にインキュベートし、反応を種々の時点で遠心分離によってクエンチし、その後ＨＰＬＣ注入して２８０ｎｍでの紫外線吸収によって残存する基質を定量化する。簡潔には、ペプチド模倣大環状分子およびペプチド模倣前駆体（５ｍｃｇ）を

、トリプシンアガロース（Ｓ／Ｅ約１２５）と共に０、１０、２０、９０および１８０秒間インキュベートする。反応を高速の卓上遠心分離によってクエンチする。単離された上清中の残存する基質をＨＰＬＣベースのピーク検出によって２８０ｎｍで定量化する。タンパク質分解反応は一次反応速度を示し、速度定数ｋは、ｌｎ［ｓ］対時間（ｋ＝－１Ｘ勾配）のプロットから決定される。

【０３７４】

ｄ．ｅｘ　ｖｉｖｏ安定性アッセイ

[0351]最適化されたリンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する非架橋ポリペプチドのものより少なくとも２倍高いｅｘ　ｖｉｖｏでの半減期を有し、１２時間以上のｅｘ　ｖｉｖｏでの半減期を有する。ｅｘ　ｖｉｖｏでの血清安定性試験では、種々のアッセイが使用されてもよい。例えば、ペプチド模倣大環状分子および対応する非架橋ポリペプチド（２ｍｃｇ）を新鮮なマウス、ラットおよび／またはヒト血清（２ｍＬ）と共に３７℃で０、１、２、４、８および２４時間インキュベートする。インタクトな化合物のレベルを決定するために、以下の手順が使用されてもよい：１００μＬの血清を２ｍＬの遠心分離管に移し、次いで１０μＬの５０％ギ酸および５００μＬのアセトニトリルを添加し、１４，０００ＲＰＭで４±２℃で１０分間遠心分離することによって試料を抽出する。次に、上清を新しい２ｍＬ管に移し、ＴｕｒｂｏｖａｐでＮ$_2$＜１０ｐｓｉ、３７℃で蒸発させる。試料を１００μＬの５０：５０アセトニトリル：水中で再構成し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析に供す。

【０３７５】

ｅ．ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合アッセイ

[0352]ペプチド模倣大環状分子およびペプチド模倣前駆体の受容体タンパク質への結合および親和性を評価するために、例えば蛍光偏光アッセイ（ＦＰＡ）が使用される。ＦＰＡ技術は、偏光および蛍光トレーサーを使用して分子配向および運動性を測定する。偏光で励起されると、高い見かけの分子量を有する分子に結合された蛍光トレーサー（例えば、ＦＩＴＣ）（例えば、大きなタンパク質に結合されたＦＩＴＣ標識ペプチド）は、より小さな分子に結合された蛍光トレーサー（例えば、溶液中に遊離したＦＩＴＣ標識ペプチド）と比較して遅い回転速度のために、より高いレベルの偏光蛍光を発する。例えば、フルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子（２５ｎＭ）を、結合緩衝液（１４０ｍＭ　ＮａＣｌ、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣＬ、ｐＨ７．４）中で受容体タンパク質（２５～１０００ｎＭ）と共に室温で３０分間インキュベートする。結合活性を、例えば発光分光光度計で蛍光偏光によって測定する。Ｋｄ値は、例えばＧｒａｐｈＰａｄＰｒｉｓｍソフトウェアを使用して非線形回帰分析によって決定されてもよい。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、対応する非架橋ポリペプチドと同様のまたはより低いＫｄを示す。

【０３７６】

ｆ．ペプチド－タンパク質相互作用のアンタゴニストを特徴付けるためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ置換アッセイ

[0353]ペプチドと受容体タンパク質の間の相互作用をアンタゴナイズする化合物の結合および親和性を評価するために、例えばペプチド模倣前駆体配列に由来するフルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子を利用する蛍光偏光アッセイ（ＦＰＡ）が使用される。ＦＰＡ技術は、偏光および蛍光トレーサーを使用して分子配向および運動性を測定する。偏光で励起されると、高い見かけの分子量を有する分子に結合された蛍光トレーサー（例えば、ＦＩＴＣ）（例えば、大きなタンパク質に結合されたＦＩＴＣ標識ペプチド）は、より小さな分子に結合された蛍光トレーサー（例えば、溶液中に遊離したＦＩＴＣ標識ペプチド）と比較して遅い回転速度のために、より高いレベルの偏光蛍光を発する。フルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子と受容体タンパク質の間の相互作用をアンタゴナイズする化合物は、競合結合ＦＰＡ実験で検出される。

【０３７７】

[0354]例えば、推定アンタゴニスト化合物（１ｎＭ～１ｍＭ）およびフルオレセイン化ペプチド模倣大環状分子（２５ｎＭ）を、結合緩衝液（１４０ｍＭ　ＮａＣｌ、５０ｍＭ

Ｔｒｉｓ－ＨＣＬ、ｐＨ７．４）中で受容体タンパク質（５０ｎＭ）と共に室温で３０分間インキュベートする。アンタゴニスト結合活性を、例えば発光分光光度計で蛍光偏光によって測定する。Ｋｄ値は、非線形回帰分析によって決定されてもよい。有機小分子、ペプチド、オリゴヌクレオチドまたはタンパク質などの任意のクラスの分子が、推定アンタゴニストとしてこのアッセイで検査されてもよい。

【０３７８】

ｇ．親和性選択－質量分析によるタンパク質－リガンド結合のアッセイ

[0355]タンパク質に対する試験化合物の結合および親和性を評価するために、例えば親和性選択質量分析アッセイが使用される。タンパク質－リガンド結合実験は、５μＭ　ｈＭＤＭ２を含む１μＭのペプチド模倣大環状分子を使用するシステム全体の対照実験について概説される、以下の代表的な手順に従って行われる。ペプチド模倣大環状分子の４０μＭストック溶液の１μＬのＤＭＳＯアリコートを、１９μＬのＰＢＳ（５０ｍＭ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌを含有するｐＨ７．５のリン酸緩衝液）に溶解する。得られた溶液を繰り返しのピペッティングによって混合し、１０分間の１０，０００ｇでの遠心分離によって清澄化する。得られる上清の４μＬアリコートに、４μＬのＰＢＳ中１０μＭ　ｈＭＤＭ２を添加する。したがって、各８．０μＬの実験試料は、１μＭのペプチド模倣大環状分子を含むＰＢＳ中５．０μＭ濃度の４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）のタンパク質、および２．５％ＤＭＳＯを含有する。各濃度点についてこのように調製された二重試料を室温で６０分間インキュベートし、次いで４℃まで冷却した後、注入量５．０μＬのサイズ排除クロマトグラフィー－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。標的タンパク質、タンパク質－リガンド複合体および未結合の化合物を含有する試料をＳＥＣカラムに注入し、そこで急速ＳＥＣステップによって複合体を非結合成分から分離する。ＵＶ検出器を使用してＳＥＣカラム溶出液をモニタリングし、ＳＥＣカラムの空隙容量に溶出する初期溶出タンパク質画分が、カラムに保持された未結合成分から十分に分離されたことを確認する。タンパク質およびタンパク質－リガンド複合体を含有する画分が第１ＵＶ検出器から溶出すると、画分は試料ループに入り、そこでＳＥＣ段階の流ストリームから切り離され、弁機構によってＬＣ－ＭＳに直接移される。ペプチド模倣大環状分子の（Ｍ＋３Ｈ）３＋イオンが、ＥＳＩ－ＭＳによって予想されたｍ／ｚで観察され、タンパク質－リガンド複合体の検出が確認される。

【０３７９】

ｈ．タンパク質－リガンドＫｄ滴定実験のアッセイ

[0356]タンパク質に対する試験化合物の結合および親和性を評価するために、例えばタンパク質－リガンドＫｄ滴定実験が実施される。タンパク質－リガンドＫｄ滴定実験は、以下の通り行われる：滴定剤ペプチド模倣大環状分子の段階希釈されたストック溶液（５、２．５、．．．、０．０９８ｍＭ）の２μＬ　ＤＭＳＯアリコートを調製し、３８μＬのＰＢＳに溶解する。得られた溶液を繰り返しのピペッティングによって混合し、１００００ｇで１０分間の遠心分離によって清澄化する。得られた上清の４．０μＬアリコートに、４．０μＬのＰＢＳ中１０μＭ　ｈＭＤＭ２を添加する。したがって、各８．０μＬの実験試料は、ＰＢＳ中５．０μＭ濃度の４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）のタンパク質、様々な濃度（１２５、６２．５、．．．、０．２４μＭ）の滴定剤ペプチドおよび２．５％ＤＭＳＯを含有する。各濃度点についてこのように調製された二重試料を室温で３０分間インキュベートし、４℃まで冷却した後、注入量２．０μＬのＳＥＣ－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。（Ｍ＋Ｈ）１＋、（Ｍ＋２Ｈ）２＋、（Ｍ＋３Ｈ）３＋および／または（Ｍ＋Ｎａ）１＋イオンがＥＳＩ－ＭＳによって観察され、抽出イオンクロマトグラムを定量化し、式に当てはめ結合親和性Ｋｄを導出する。

【０３８０】

ｉ．親和性選択－質量分析による競合結合実験のアッセイ

[0357]試験化合物のタンパク質に競合結合する能力を決定するために、例えば親和性選択質量分析アッセイが実施される。３つの化合物のそれぞれの４００μＭストックの２μＬアリコートと１４μＬのＤＭＳＯを合わせることにより、成分当たり４０μＭのリガン

ド混合物を調製する。次に、この成分当たり４０μＭの混合物の１μＬアリコートを、滴定剤ペプチド模倣大環状分子の段階希釈されたストック溶液（１０、５、２．５、．．．、０．０７８ｍＭ）の１μＬ　ＤＭＳＯアリコートと合わせる。これらの２μＬの試料を３８μＬのＰＢＳに溶解する。得られた溶液を繰り返しのピペッティングによって混合し、１０，０００ｇで１０分間の遠心分離によって清澄化する。得られた上清の４．０μＬアリコートに、４．０μＬのＰＢＳ中１０μＭ　ｈＭＤＭ２タンパク質を添加する。したがって、各８．０μＬの実験試料は、０．５μＭリガンドを含むＰＢＳ中５．０μＭ濃度の４０ｐｍｏｌ（１．５μｇ）のタンパク質、２．５％ＤＭＳＯ、および様々な濃度（１２５、６２．５、．．．、０．９８μＭ）の滴定剤ペプチド模倣大環状分子を含有する。各濃度点についてこのように調製された二重試料を室温で６０分間インキュベートし、４℃まで冷却した後、注入量２．０μＬのＳＥＣ－ＬＣ－ＭＳ分析を行う。

【０３８１】

ｊ．インタクト細胞における結合アッセイ

[0358] インタクト細胞におけるペプチドまたはペプチド模倣大環状分子のそれらの天然の受容体への結合は、免疫沈降実験によって測定されてもよい。例えば、インタクト細胞を、フルオレセイン化（ＦＩＴＣ標識）化合物と共に血清の非存在下で４時間インキュベートし、その後血清を補充して４～１８時間の範囲でさらにインキュベーションする。次に、細胞をペレット化し、溶解緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ［ｐＨ７．６］、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１％ＣＨＡＰＳおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル）中４℃で１０分間インキュベートする。抽出物を１４，０００ｒｐｍで１５分間の遠心分離によって回転させ、上清を収集して１０μＬのヤギ抗ＦＩＴＣ抗体と共に２時間インキュベートし、４℃で回転させ、その後プロテインＡ／Ｇセファロース（５０μＬの５０％ビーズスラリー）と共に４℃でさらに２時間インキュベートする。素早く遠心分離した後、ペレットを増加する塩の濃度（例えば、１５０、３００、５００ｍＭ）を含有する溶解緩衝液で洗浄する。次に、ビーズを１５０ｍＭ　ＮａＣｌで再平衡化させ、その後ＳＤＳを含有する試料緩衝液を添加し煮沸する。遠心分離後、上清を必要に応じて４％～１２％勾配のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲルを使用して電気泳動し、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ－Ｐ膜に移す。ブロッキング後、ブロットをＦＩＴＣを検出する抗体、さらにペプチド模倣大環状分子に結合するタンパク質を検出する１種または複数の抗体と共に必要に応じてインキュベートする。

【０３８２】

ｋ．細胞透過性アッセイ

[0359]ペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する非架橋大環状分子と比較してより細胞透過性であってもよい。最適化されたリンカーを有するペプチド模倣大環状分子は、例えば対応する非架橋大環状分子のものより少なくとも２倍高い細胞透過性を有してもよい。多くの場合、適用されるペプチド模倣大環状分子の２０％以上が４時間後に細胞を透過したことが観察されてもよい。ペプチド模倣大環状分子および対応する非架橋大環状分子の細胞透過性を測定するために、インタクト細胞を、蛍光標識された（例えば、フルオレセイン化された）ペプチド模倣大環状分子または対応する非架橋大環状分子（１０μＭ）と共に血清不含培地中３７℃で４時間インキュベートし、培地で２回洗浄し、トリプシン（０．２５％）と共に３７℃で１０分間インキュベートする。細胞を再洗浄し、ＰＢＳに再懸濁させる。細胞の蛍光を分析する。

【０３８３】

ｌ．細胞有効性アッセイ

[0360]特定のペプチド模倣大環状分子の有効性は、例えば種々の腫瘍形成および非腫瘍形成細胞株ならびにヒトまたはマウス細胞集団に由来する初代細胞を使用する、細胞ベースの死滅アッセイで決定される。細胞生存率を、例えばペプチド模倣大環状分子（０．５～５０μＭ）との２４～９６時間のインキュベーションにわたってモニタリングし、ＥＣ５０＜１０μＭで死滅する細胞を特定する。細胞生存率を測定する複数の標準アッセイが市販されており、ペプチド模倣大環状分子の有効性を評価するために必要に応じて使用される。Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖおよびカスパーゼ活性化を測定するアッセイを必要に応じて使

用し、ペプチド模倣大環状分子がアポトーシス機構を活性化することによって細胞を死滅させるかどうかを評価する。例えば、細胞内ＡＴＰ濃度の関数として細胞生存率を決定するＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－ｇｌｏアッセイが使用される。

【０３８４】

ｍ．ｉｎ　ｖｉｖｏ安定性アッセイ

[0361]ペプチド模倣大環状分子のｉｎ　ｖｉｖｏでの安定性を調査するために、化合物を、例えば０．１～５０ｍｇ／ｋｇの範囲の濃度でＩＶ、ＩＰ、ＰＯまたは吸入経路によってマウスおよび／またはラットに投与し、注射後０’、５’、１５’、３０’、１時間、４時間、８時間および２４時間目に血液検体を採取する。次に、２５μＬの新鮮な血清中のインタクト化合物のレベルを、上記のようにＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定する。

【０３８５】

ｎ．動物モデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ有効性

[0362]ペプチド模倣大環状分子のｉｎ　ｖｉｖｏでの抗発癌活性を決定するために、化合物を、例えば単独で（ＩＰ、ＩＶ、ＰＯ、吸入もしくは経鼻経路によって）、または最適以下用量の関連する化学療法（例えば、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド）との組合せで投与する。１つの例では、ルシフェラーゼを安定に発現する５×１０６個のＲＳ４；１１細胞（急性リンパ性白血病を有する患者の骨髄から樹立された）を、ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスに、全身照射に供した３時間後に尾静脈注射する。処置されないままの場合、この形態の白血病は、このモデルにおいて３週間で致死的である。白血病は、例えばマウスにＤ－ルシフェリン（６０ｍｇ／ｋｇ）を注射し、麻酔された動物をイメージングすることによって容易にモニタリングされる。全身生物発光を、Ｌｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ　Ｓｏｆｔｗａｒｅによって光量子束（光子／秒）を積分することによって定量化する。単独または最適以下用量の関連する化学療法剤との組合せのペプチド模倣大環状分子を、例えば白血病マウス（注射の１０日後／実験１日目、１４～１６の生物発光範囲）に０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で、７～２１日間にわたって尾静脈またはＩＰ経路によって投与する。必要に応じて、マウスを実験を通して１日おきにイメージングし、実験の継続期間にわたって生存を毎日モニタリングする。死亡したマウスは、必要に応じて実験終了時に剖検に供される。別の動物モデルは、ルシフェラーゼを安定に発現するヒト濾胞性リンパ腫由来の細胞株であるＤｏＨＨ２のＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスへの移植である。これらのｉｎ　ｖｉｖｏ試験により、必要に応じて予備的な薬物動態、薬力学および毒性データを作成する。

【０３８６】

ｏ．ペプチド模倣大環状分子で処置されるマウスの骨髄におけるｉｎ　ｖｉｖｏ遺伝子発現

[0363]骨髄における遺伝子発現に対する本開示のペプチド模倣大環状分子の効果を評価するために、ｉｎ　ｖｉｖｏの対照前臨床試験を実施する。治療有効量（例えば、２．４ｍｇ／ｋｇ）の本開示のペプチド模倣大環状分子をマウスの群に静脈内投与する。大環状分子の投与後０、４、８、１６および２４時間目に、マウスの全骨髄試料からｍＲＮＡを抽出する。マウスｐ２１（ｐ５３依存性細胞周期停止の下流メディエーター）、Ｎｏｘａ（アポトーシスのマーカー）およびアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現を、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって評価する。一部の実施形態では、マウスの骨髄における平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現は、ペプチド模倣大環状分子の投与の約４時間後に約７．５倍～約１０倍、さらにペプチド模倣大環状分子の投与の約８時間後に約５倍～約７．５倍増加し、ペプチド模倣大環状分子の投与の約１６時間後までにおおよそベースラインレベルに戻る。一部の実施形態では、平均のＰＵＭＡ　ｍＲＮＡ発現は、ペプチド模倣大環状分子の投与の約４時間後に約１倍～約３倍増加し、ペプチド模倣大環状分子の投与の約８時間後におおよそベースラインレベルに戻る。一部の実施形態では、マウスの骨髄における平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現は、ペプチド模倣大環状分子の投与後に変化しない。一部の実施形態では、マウスの群の骨髄における平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現、平均のＰＵＭＡ　ｍＲＮＡ発現および／または平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現の変化は、図９に示される対応する線から最大１０％、２０％、

３０％、４０％または５０％の逸脱を伴って起こる。

【０３８７】

ｐ．前臨床モデルの骨髄における細胞周期停止

[0364]骨髄における本開示のペプチド模倣大環状分子の細胞周期停止に対する効果を評価するために、マウスでｉｎ　ｖｉｖｏ対照試験を実施する。マウスを静脈内投与によって５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇまたは２０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置する。次に、マウスの骨髄における細胞周期停止を、系統陰性、Ｋｉｔ陽性の造血幹前駆細胞における５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）取り込みを使用し、処置前（処置後０時間）ならびに処置の４時間、８時間、１６時間および２４時間後にフローサイトメトリーによって測定する。一部の実施形態では、ＥｄＵ＋細胞のパーセンテージは、処置前で約１０％～２０％、処置の約８時間後で約５％未満、処置の約１６時間後で約１０％～約２５％の間、処置の約２４時間後で約４０％～約５０％の間である。一部の実施形態では、ＥｄＵ＋の系統陰性、Ｋｉｔ陽性の造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）のパーセンテージ単位の変化は、図１１に示される対応する線から最大１０％、２０％、３０％、４０％または５０％の逸脱を伴って起こる。

【０３８８】

ｑ．ペプチド模倣大環状分子の投与のトポテカン誘導性好中球減少症に対する効果

[0365]本開示のペプチド模倣大環状分子のトポテカン誘導性好中球減少症に対する効果をｉｎ　ｖｉｖｏ対照試験で評価する。試験にはマウスの４つの群が含まれ、６日間の処置期間にわたって薬剤の投与が行われる。マウスの第１の群（第１群）は、処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目にビヒクル対照で処置する。マウスの第２の群（第２群）は、６日間の処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で静脈内処置する。マウスの第３の群（第３群）は、６日間の処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置する。マウスの第４の群（第４群）は、６日間の処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置し、かつ６日間の処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置する。処置期間後、全血球計算値を得て血液１μＬ当たりに存在する好中球の数を決定する。一部の実施形態では、第４群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約５８８個の好中球を有する。一部の実施形態では、第４群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約２００～約１０００の範囲である。一部の実施形態では、第３群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約３２０個の好中球を有する。一部の実施形態では、第３群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１０～約５００の範囲である。一部の実施形態では、第２群のマウスは、血液１μＬ当たりの好中球の中央値が約１０００である。一部の実施形態では、第２群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約２００～約１８００の範囲である。一部の実施形態では、第１群のマウスは、血液１μＬ当たりの好中球の中央値が約６００である。一部の実施形態では、第１群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約４５０～約１０００の範囲である。一部の実施形態では、第４群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の平均数は、第３群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の平均数と比較して約２０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、１００％、１２０％または１４０％増加する。一部の実施形態では、第４群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の数は、第３群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して図１６Ａまたは図１６Ｂに示される通り増加する。

【０３８９】

ｒ．カルボプラチンおよびパクリタキセル誘導性好中球減少症に対するペプチド模倣大環状分子の投与の効果

[0366]カルボプラチンおよびパクリタキセル誘導性好中球減少症に対する本開示のペプチド模倣大環状分子の効果をｉｎ　ｖｉｖｏ対照試験で評価する。マウスを６つの処置群に分け、ビヒクル対照、ペプチド模倣大環状分子単独、カルボプラチンとパクリタキセル

の組合せ、またはペプチド模倣大環状分子、カルボプラチンおよびパクリタキセルの組合せを投与する。カルボプラチンおよびパクリタキセルに対するペプチド模倣大環状分子の投与時間は変動し、カルボプラチン／パクリタキセルの投与時間は時間０時間と示される。正の時間（例えば時間＋８時間）は、カルボプラチン／パクリタキセルでの処置後に行われるペプチド模倣大環状分子の処置を示し、負の時間（例えば－１時間）は、カルボプラチン／パクリタキセル投与前のペプチド模倣大環状分子の処置を示す。ＡＰ－１およびパクリタキセルは静脈内投与され、カルボプラチンは腹腔内注射によって投与される。

【０３９０】

[0367]第１群はビヒクル対照で処置する。第２群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にペプチド模倣大環状分子（２．４ｍｇ／ｋｇ）で処置する。第３群は、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置する（Ｃ＋Ｐ）。第４群は、時間－２４時間および－１時間目にペプチド模倣大環状分子で処置し、かつ時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置する。第５群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にペプチド模倣大環状分子で処置し、かつ時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置する。第６群は、時間－８時間および－１時間目にペプチド模倣大環状分子で処置し、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置する。処置期間後、マウスから採血し、血中好中球レベルを決定する。一部の実施形態では、第６群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約２２５個の好中球を有する。一部の実施形態では、第６群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１００～約４００の範囲である。一部の実施形態では、第５群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約２５０個の好中球を有する。一部の実施形態では、第５群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約５０～約３５０の範囲である。一部の実施形態では、第４群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約１５０個の好中球を有する。一部の実施形態では、第４群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１００～約２００の範囲である。一部の実施形態では、第３群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約１５０個の好中球を有する。一部の実施形態では、第３群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１００～約２２５の範囲である。一部の実施形態では、第２群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約２２５個の好中球を有する。一部の実施形態では、第２群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１５０～約３７５の範囲である。一部の実施形態では、第１群のマウスは、血液１μＬ当たり平均約２７５個の好中球を有する。一部の実施形態では、第１群のマウスの血液１μＬ当たりの好中球の数は、約１７５～約４７５の範囲である。一部の実施形態では、第５群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の平均数は、第３群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の平均数と比較して約２０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、１００％、１２０％または１４０％増加する。一部の実施形態では、第５群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の数は、第３群のマウスの血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して図１８Ａに示される通り増加する。

【０３９１】

ｓ．ペプチド模倣大環状分子の投与のトポテカン誘導性粘膜炎に対する効果

[0368]本開示のペプチド模倣大環状分子のトポテカン誘導性粘膜炎に対する効果をｉｎｖｉｖｏ対照試験で評価する。試験にはマウスの４つの群（群当たりマウス１０匹）が含まれ、６日間の処置期間にわたって薬剤の投与が行われる。マウスの第１の群（第１群）は、処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目にビヒクル対照で処置する。マウスの第２の群（第２群）は、６日間の処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で静脈内処置する。マウスの第３の群（第３群）は、６日間の処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置する。マウスの第４の群（第４群）は、６日間の処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置し、かつ６日間の処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目お

よび６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置する。次いで、処置後７および９日目にマウスから腸試料を採取する。腸試料の病理組織分析を実施し、肥大／過形成を評価する。一部の実施形態では、第１群および第２群のマウスのすべての腸試料が０の肥大／過形成スコアを得る。一部の実施形態では、第３群の約７０％（例えば、７／１０）のマウスの腸試料が肥大／過形成スコア３を得、約３０％（例えば、３／１０）のマウスの腸試料が２の肥大／過形成スコアを得る。一部の実施形態では、第４群の約８０％（例えば、８／１０）のマウスの腸試料が肥大／過形成スコア２を得、約２０％（例えば、２／１０）のマウスの腸試料が３の肥大／過形成スコアを得る。一部の実施形態では、第４群のマウスの消化管組織の肥大／過形成の度合は、第３群のマウスの消化管組織の肥大／過形成の度合と比較して図２４Ａに示される通り向上する。

【０３９２】

ｔ．臨床試験

[0369]ヒトにおける本明細書に開示されるペプチド模倣大環状分子と追加の療法（例えば、本明細書に開示される任意の追加の治療剤）による併用処置の適合性を決定するために臨床試験を実施する。例えば、がんと診断され、かつ処置を必要とする患者を選択し、併用処置群と１つまたは複数の対照群に分けてもよく、ここで併用処置群は追加の治療剤との組合せのペプチド模倣大環状分子が投与され、一方で対照群はプラセボまたは追加の治療剤単独を受ける。したがって、副作用の存在および重症度、生存および生活の質などの要因に関して患者の群の比較を実施することにより、併用処置の処置安全性および有効性を評価することができる。この例では、ペプチド模倣大環状分子と追加の治療剤の組合せで処置される患者の群は、プラセボまたは追加の治療剤単独で処置された患者の対照群と比較して向上した長期間生存、および／または減少した副作用を示す可能性がある。

【０３９３】

[0370]さらに、米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータス（ＰＳ）により、ペプチド模倣大環状分子での処置前後の対象の全体的な健康を評価してもよい。ＥＣＯＧでは、以下の表に示される基準に基づき対象に０～５のスコアを割り当てる。

【０３９４】

【表６】

グレード	ECOG パフォーマンスステータス
0	十分に活動的であり、疾患前の行動をすべて制限なく行うことができる
1	激しい身体活動に制限があるが歩行可能であり、軽度の作業または座業、例えば軽度の家事、事務作業を行うことができる
2	歩行可能であり自己管理をすべて行うことができるが、作業活動を行うことができない;起床時間の 50%より多くは起居している
3	限られた自己管理しか行うことができない;起床時間の 50%より多くは就床している
4	完全に活動不能である;自己管理を全く行うことができない;全体的に就床している
5	死亡

【実施例】

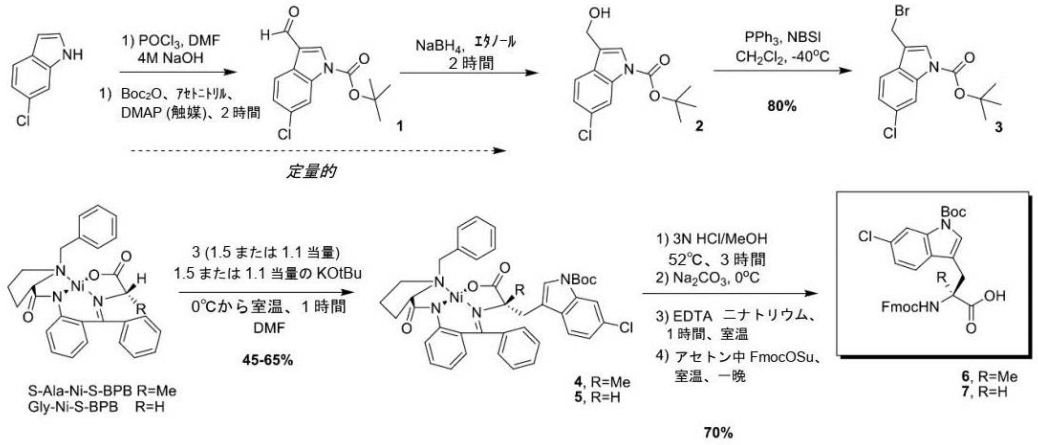
【０３９５】

実施例１

６－クロロトリプトファンＦｍｏｃアミノ酸の合成

【０３９６】

【化３５】



【０３９７】

[0371]Ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－３－ホルミル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、１。乾燥ＤＭＦ（１２ｍＬ）の溶解溶液に、ＰＯＣｌ３（３．９２ｍＬ、４３ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃でアルゴン下で滴下添加した。溶液を０℃で２０分間撹拌した後、乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）中６－クロロインドール（５．０ｇ、３３ｍｍｏｌ、１当量）溶液を滴下添加した。得られた混合物を室温に加温し、さらに２．５時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、溶液を４Ｍの水性ＮａＯＨ（ｐＨ約８）で中和した。得られた固体を濾別し、水で洗浄して真空下で乾燥した。この物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【０３９８】

[0372]ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中粗ホルミルインドール（３３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、Boc_2O（７．９１ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＤＭＡＰ（０．４ｇ、３．３ｍｍｏｌ、０．１当量）を室温でN_2下で連続的に添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで洗浄し、乾燥し、濃縮してホルミルインドール１（９ｇ、２ステップで９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.70 (s, Boc, 9H); 7.35 (dd, 1H); 8.21 (m, 3H); 10.07 (s, 1H).

【０３９９】

[0373]Ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、２。エタノール（１５０ｍＬ）中化合物１（８．８６ｇ、３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に$NaBH_4$（２．４ｇ、６３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルおよび水に注いだ。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して白色固体（８．７ｇ、９８％）を得た。この物質をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.65 (s, Boc, 9H); 4.80 (s, 2H, CH_2); 7.21 (dd, 1H); 7.53 (m, 2H); 8.16 (bs, 1H).

【０４００】

[0374]αＭｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、４。Ｓ－Ａｌａ－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ（２．６６ｇ、５．２ｍｍｏｌ、１当量）およびＫＯ－ｔＢｕ（０．８７ｇ、７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）に、５０ｍＬのＤＭＦをアルゴン下で添加した。ブロミド誘導体化合物３（２．６８ｇ、７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）に溶解し、シリンジを使用して反応混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で１時間撹

拌した。次に、溶液を５％酢酸水溶液でクエンチし、水で希釈した。所望の生成物をジクロロメタン中で抽出し、乾燥して濃縮した。油状生成物４を、溶離液としてＥｔＯＡｃおよびヘキサンを使用してフラッシュクロマトグラフィー（固体装填）によって順相で精製し、赤色固体（１．７８ｇ、４５％収率）を得た。Ｍ＋Ｈ計算値　７７５．２１、Ｍ＋Ｈ観測値　７７５．２６；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (s, 3H, αMe); 1.56 (m, 11H, Boc + CH_2); 1.82-2.20 (m, 4H, 2CH_2); 3.03 (m, 1H, CHα); 3.24 (m, 2H, CH_2); 3.57および4.29 (AB系, 2H, CH_2 (ベンジル), J= 12.8Hz); 6.62 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.23 (m, 1H); 7.32-7.36 (m, 5H); 7.50 (m, 2H); 7.67 (bs, 1H); 7.98 (d, 2H); 8.27 (m, 2H).

【０４０１】

[0375]６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ、５。Ｇｌｙ－Ｎｉ－Ｓ－ＢＰＢ（４．６ｇ、９．２ｍｍｏｌ、１当量）およびＫＯ－ｔＢｕ（１．１４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１．１当量）に、９５ｍＬのＤＭＦをアルゴン下で添加した。ブロミド誘導体化合物３（３．５ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１．１当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、シリンジを使用して反応混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。次いで、溶液を５％酢酸水溶液でクエンチし、水で希釈した。所望の生成物をジクロロメタン中で抽出し、乾燥して濃縮した。油状生成物５を、溶離液としてＥｔＯＡｃおよびヘキサンを使用してフラッシュクロマトグラフィー（固体装填）によって順相で精製し、赤色固体（５ｇ、７１％収率）を得た。Ｍ＋Ｈ計算値　７６１．２０、Ｍ＋Ｈ観測値　７６１．３４；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58 (m, 11H, Boc + CH_2); 1.84 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 2.24 (m, 2H, CH_2); 3.00 (m, 1H, CHα); 3.22 (m, 2H, CH_2); 3.45および4.25 (AB系, 2H, CH_2 (ベンジル), J= 12.8Hz); 4.27 (m, 1H, CHα); 6.65 (d, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.14 (m, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.35-7.39 (m, 2H); 7.52 (m, 2H); 7.96 (d, 2H); 8.28 (m, 2H).

【０４０２】

[0376]Ｆｍｏｃ－αＭｅ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、６。５０℃の３Ｎ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１／３、１５ｍＬ）溶液に、ＭｅＯＨ（５ｍｌ）中化合物４（１．７５ｇ、２．３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を滴下添加した。出発材料は３～４時間以内に消失した。次に、酸性溶液を氷浴で０℃に冷却し、Na_2CO_3（１．２１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、５当量）の水溶液でクエンチした。メタノールを除去し、８当量のNa_2CO_3（１．９５ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）を懸濁液に添加した。次いでＥＤＴＡ二ナトリウム塩二水和物（１．６８ｇ、４．５ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、得られた懸濁液を２時間撹拌した。アセトン（５０ｍＬ）中Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（０．８４ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．１当量）溶液を添加し、反応物を一晩撹拌した。反応物をジエチルエーテルおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。所望の生成物６を、溶離液としてアセトンおよびジクロロメタンを使用して順相で精製し、白色泡状物（０．９ｇ、７０％収率）を得た。Ｍ＋Ｈ計算値　５７５．１９、Ｍ＋Ｈ観測値　５７５．３７；^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.59 (s, 9H, Boc); 1.68 (s, 3H, Me); 3.48 (bs, 2H, CH_2); 4.22 (m, 1H, CH); 4.39 (bs, 2H, CH_2); 5.47 (s, 1H, NH); 7.10 (m, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.27 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 7.75 (d, 2H); 8.12 (bs, 1H).

【０４０３】

[0377]Ｆｍｏｃ－６Ｃｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、７。５０℃の３Ｎ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１／３、４４ｍＬ）の溶液に、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中化合物５（５ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を滴下添加した。出発材料は３～４時間以内に消失した。次に、酸性溶液を氷浴で０℃に冷却し、Na_2CO_3（３．４８ｇ、３３ｍｍｏｌ、５当量）の水溶液でクエンチした。メタノールを除去し、８当量のNa_2CO_3（５．５７ｇ、５２ｍｍｏｌ）を懸濁液に添加した。次いでＥＤＴＡ二ナトリウム塩二水和物（４．８９ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、２当量）を懸濁液に添加し、得られた懸濁液を２時間撹拌した。アセトン（１００ｍＬ）中Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（２．２１ｇ、６．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）

溶液を添加し、反応物を一晩撹拌した。反応物をジエチルエーテルおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。所望の生成物７を、溶離液としてアセトンおよびジクロロメタンを使用して順相で精製し、白色泡状物（２．６ｇ、６９％収率）を得た。Ｍ＋Ｈ計算値　５６１．１７、Ｍ＋Ｈ観測値　５６１．３７；^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.63 (s, 9H, Boc); 3.26 (m, 2H, CH_2); 4.19 (m, 1H, CH); 4.39 (m, 2H, CH_2); 4.76 (m, 1H); 5.35 (d, 1H, NH); 7.18 (m, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.39 (m, 3H); 7.50 (m, 2H); 7.75 (d, 2H); 8.14 (bs, 1H).

【０４０４】

実施例２

ペプチド模倣大環状分子

[0378]ペプチド模倣大環状分子を、２つ以上の天然に存在するアミノ酸を対応する合成アミノ酸で置き換えることによって設計した。置換はｉおよびｉ＋４位、ならびにｉおよびｉ＋７位で行った。ペプチド合成は、手動でまたはリンクアミドＡＭ樹脂およびＦｍｏｃ主鎖保護基化学を使用し、固相条件下で自動化ペプチド合成装置を使用して実施した。天然のＦｍｏｃ保護アミノ酸のカップリングには、１０当量のアミノ酸および１：１：２モル比のカップリング試薬ＨＢＴＵ／ＨＯＢｔ／ＤＩＥＡを用いた。非天然アミノ酸（４当量）を１：１：２モル比のＨＡＴＵ／ＨＯＢｔ／ＤＩＥＡを用いてカップリングした。合成ペプチドのＮ末端をアセチル化し、Ｃ末端をアミド化した。

【０４０５】

[0379]架橋化合物の精製をＨＰＬＣによって逆相Ｃ１８カラムで達成し、純粋な化合物を得た。純粋な生成物の化学組成は、ＬＣ／ＭＳ質量分析およびアミノ酸分析によって確認した。

【０４０６】

[0380]ＳＰ６６２、ＳＰ６６３およびＳＰ６６４を含むジアルキン架橋ペプチド模倣大環状分子の合成。完全に保護された樹脂結合ペプチドを、ＰＥＧ－ＰＳ樹脂（装填０．４５ｍｍｏｌ／ｇ）上で０．２ｍｍｏｌスケールで合成した。樹脂結合ペプチドをＤＭＦ中２０％（ｖ／ｖ）ピペリジンで３×１０分処理することにより、一時的なＦｍｏｃ基の脱保護を達成した。ＮＭＰ（３ｘ）、ジクロロメタン（３ｘ）およびＮＭＰ（３ｘ）で洗浄後、適切な事前に活性化されたＦｍｏｃアミノ酸誘導体との１×６０分のインキュベーションにより、各連続アミノ酸のカップリングを達成した。すべての保護アミノ酸（０．４ｍｍｏｌ）をＮＭＰに溶解し、ＨＣＴＵ（０．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．８ｍｍｏｌ）で活性化し、その後カップリング溶液を脱保護された結合樹脂ペプチドに移した。カップリング完了後、次の脱保護／カップリングサイクルに備え樹脂を洗浄した。

【０４０７】

[0381]ＮＭＰ中無水酢酸／ＤＩＥＡの存在下でアミノ末端のアセチル化を行った。完全にアセンブルされた樹脂結合ペプチドのアリコートから得られた、切断および脱保護された試料のＬＣ－ＭＳ分析を達成し各カップリングの完了を確認した。典型的な例では、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）およびトリエチルアミン（２ｍｌ）を４０ｍｌガラスバイアル中のペプチド樹脂（０．２ｍｍｏｌ）に添加し、１０分間振盪した。次いでＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（０．００８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を大気開放しながら１６時間機械的に振盪した。ジイン環化樹脂結合ペプチドを脱保護し、室温での２．５時間のＴＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＴＩＳ（９５／５／５ｖ／ｖ）による処置によって固体支持体から切断した。樹脂の濾過後、ＴＦＡ溶液を冷ジエチルエーテルで沈殿させて遠心分離し、所望の生成物を固体として得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０４０８】

[0382]ＳＰ６６５を含む単一のアルキン架橋ペプチド模倣大環状分子の合成。完全に保護された樹脂結合ペプチドを、リンクアミドＭＢＨＡ樹脂（装填０．６２ｍｍｏｌ／ｇ）上で０．１ｍｍｏｌスケールで合成した。樹脂結合ペプチドをＮＭＰ中２５％（ｖ／ｖ）ピペリジンで２×２０分処理することにより、一時的なＦｍｏｃ基の脱保護を達成した。

ＮＭＰおよびジクロロメタンでの広範なフロー洗浄後、適切な事前に活性化されたＦｍｏｃアミノ酸誘導体との１×６０分のインキュベーションにより、各連続アミノ酸のカップリングを達成した。すべての保護アミノ酸（１ｍｍｏｌ）をＮＭＰに溶解し、ＨＣＴＵ（１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１ｍｍｏｌ）で活性化し、その後カップリング溶液を脱保護された結合樹脂ペプチドに移した。カップリング完了後、次の脱保護／カップリングサイクルに備え樹脂を広範にフロー洗浄した。

【０４０９】

[0383]ＮＭＰ／ＮＭＭ中無水酢酸／ＤＩＥＡの存在下でアミノ末端のアセチル化を行った。完全にアセンブルされた樹脂結合ペプチドのアリコートから得られた、切断および脱保護された試料のＬＣ－ＭＳ分析を達成して各カップリング反応の完了を確認した。典型的な例では、ペプチド樹脂（０．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭで洗浄した。樹脂をマイクロ波バイアルに装填した。容器を排気し、窒素でパージした。モリブデンヘキサカルボニル（０．０１当量）を添加した。無水クロロベンゼンを反応容器に添加した。次に２－フルオロフェノール（１当量）を添加した。次いで反応物をマイクロ波に装填し、１３０℃で１０分間保持した。反応は、反応を完了するために必要とされる場合はさらに長期間推し進めた。アルキンメタセシス化された樹脂結合ペプチドを脱保護し、固体支持体をＴＦＡ／H_2O／ＴＩＳ（９４／３／３ｖ／ｖ）で室温で３時間処理することによって固体支持体から切断した。樹脂の濾過後、ＴＦＡ溶液を冷ジエチルエーテルで沈殿させて遠心分離し、所望の生成物を固体として得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０４１０】

[0384]表１は、調製されたペプチド模倣大環状分子のリストを示す。

【０４１１】

【表７－１】

表 1

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
1	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAA-NH_2		1456.78	729.44	1457.79	729.4	486.6
2	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAibA-NH_2		1470.79	736.4	1471.8	736.4	491.27
3	Ac-LTF$r8AYWAQL$SANle-NH_2		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
4	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAL-NH_2		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
5	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAM-NH_2		1733.92	868.48	1734.93	867.97	578.98
6	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAhL-NH_2		1729.98	865.98	1730.99	866	577.67
7	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAF-NH_2		1749.95	876.36	1750.96	875.98	584.32
8	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAI-NH_2		1715.97	859.02	1716.98	858.99	573
9	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAChg-NH_2		1741.98	871.98	1742.99	872	581.67
10	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAAib-NH_2		1687.93	845.36	1688.94	844.97	563.65
11	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAA-NH_2		1673.92	838.01	1674.93	837.97	558.98
12	Ac-LTF$r8AYWA$LSNle-NH_2		1767.04	884.77	1768.05	884.53	590.02
13	Ac-LTF$r8AYWA$LSA-NH_2		1724.99	864.23	1726	863.5	576
14	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AANle-NH_2		1498.82	750.46	1499.83	750.42	500.61
15	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAL-NH_2		1498.82	750.46	1499.83	750.42	500.61
16	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAM-NH_2		1516.78	759.41	1517.79	759.4	506.6
17	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAhL-NH_2		1512.84	757.49	1513.85	757.43	505.29
18	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAF-NH_2		1532.81	767.48	1533.82	767.41	511.94
19	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAI-NH_2		1498.82	750.39	1499.83	750.42	500.61
20	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAChg-NH_2		1524.84	763.48	1525.85	763.43	509.29
21	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AACha-NH_2		1538.85	770.44	1539.86	770.43	513.96
22	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAAib-NH_2		1470.79	736.84	1471.8	736.4	491.27
23	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibV-NH_2		1771.01	885.81	1772.02	886.51	591.34
24	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibV-NH_2	iso2	1771.01	886.26	1772.02	886.51	591.34
25	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAibAA-NH_2		1758.97	879.89	1759.98	880.49	587.33
26	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAibAA-NH_2	iso2	1758.97	880.34	1759.98	880.49	587.33
27	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AANleNle-NH_2		2056.15	1028.86	2057.16	1029.08	686.39
28	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRLV-NH_2		2190.23	731.15	2191.24	1096.12	731.08
29	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAML-NH_2		2098.08	700.43	2099.09	1050.05	700.37
30	Ac-F$r8HHWHQL$RRDCha-NH_2		1917.06	959.96	1918.07	959.54	640.03
31	Ac-F$r8HHWHQL$HRFV-NH_2		1876.02	938.65	1877.03	939.02	626.35
32	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AAhLA-NH_2		2028.12	677.2	2029.13	1015.07	677.05
33	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRChgl-NH_2		2230.26	1115.89	2231.27	1116.14	744.43
34	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRChgl-NH_2	iso2	2230.26	1115.96	2231.27	1116.14	744.43
35	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAChav-NH_2		2106.14	1053.95	2107.15	1054.08	703.05
36	Ac-F$r8HHWHQL$RRDa-NH_2		1834.99	918.3	1836	918.5	612.67
37	Ac-F$r8HHWHQL$HRAibG-NH_2		1771.95	886.77	1772.96	886.98	591.66
38	Ac-F$r8AYWAQL$HHNleL-NH_2		1730.97	866.57	1731.98	866.49	578
39	Ac-F$r8AYWSAL$HQANle-NH_2		1638.89	820.54	1639.9	820.45	547.3

【０４１２】

【表７－２】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
40	Ac-F$r8AYWVQL$QHChgl-NH_2		1776.01	889.44	1777.02	889.01	593.01
41	Ac-F$r8AYWTAL$QQNlev-NH_2		1671.94	836.97	1672.95	836.98	558.32
42	Ac-F$r8AYWYQL$HAibAa-NH_2		1686.89	844.52	1687.9	844.45	563.3
43	Ac-LTF$r8AYWAQL$HHLa-NH_2		1903.05	952.27	1904.06	952.53	635.36
44	Ac-LTF$r8AYWAQL$HHLa-NH_2	iso2	1903.05	952.27	1904.06	952.53	635.36
45	Ac-LTF$r8AYWAQL$HQNlev-NH_2		1922.08	962.48	1923.09	962.05	641.7
46	Ac-LTF$r8AYWAQL$HQNlev-NH_2	iso2	1922.08	962.4	1923.09	962.05	641.7
47	Ac-LTF$r8AYWAQL$QQMl-NH_2		1945.05	973.95	1946.06	973.53	649.36
48	Ac-LTF$r8AYWAQL$QQMl-NH_2	iso2	1945.05	973.88	1946.06	973.53	649.36
49	Ac-LTF$r8AYWAQL$HAibhLV-NH_2		1893.09	948.31	1894.1	947.55	632.04
50	Ac-LTF$r8AYWAQL$AHFA-NH_2		1871.01	937.4	1872.02	936.51	624.68
51	Ac-HLTF$r8HHWHQL$AANlel-NH_2		2056.15	1028.79	2057.16	1029.08	686.39
52	Ac-DLTF$r8HHWHQL$RRLa-NH_2		2162.2	721.82	2163.21	1082.11	721.74
53	Ac-HHTF$r8HHWHQL$AAMv-NH_2		2084.07	1042.92	2085.08	1043.04	695.7
54	Ac-F$r8HHWHQL$RRDA-NH_2		1834.99	612.74	1836	918.5	612.67
55	Ac-F$r8HHWHQL$HRFCha-NH_2		1930.06	966.47	1931.07	966.04	644.36
56	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHAm		1443.82	1445.71	1444.83	722.92	482.28
57	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHiAm		1443.82	723.13	1444.83	722.92	482.28
58	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnPr3Ph		1491.82	747.3	1492.83	746.92	498.28
59	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnBu33Me		1457.83	1458.94	1458.84	729.92	486.95
60	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnPr		1415.79	709.28	1416.8	708.9	472.94
61	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnEt2Ch		1483.85	1485.77	1484.86	742.93	495.62
62	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHnEt2Cp		1469.83	1470.78	1470.84	735.92	490.95
63	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NHHex		1457.83	730.19	1458.84	729.92	486.95
64	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIA-NH_2		1771.01	885.81	1772.02	886.51	591.34
65	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIA-NH_2	iso2	1771.01	866.8	1772.02	886.51	591.34
66	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMA-NH_2		1731.94	867.08	1732.95	866.98	578.32
67	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMA-NH_2	iso2	1731.94	867.28	1732.95	866.98	578.32
68	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1771.01	867.1	1772.02	886.51	591.34
69	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	iso2	1771.01	886.89	1772.02	886.51	591.34
70	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIa-NH_2		1771.01	886.8	1772.02	886.51	591.34
71	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1771.01	887.09	1772.02	886.51	591.34
72	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMa-NH_2		1731.94	867.17	1732.95	866.98	578.32
73	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMa-NH_2	iso2	1731.94	867.37	1732.95	866.98	578.32
74	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlea-NH_2		1771.01	887.08	1772.02	886.51	591.34
75	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlea-NH_2	iso2	1771.01	887.08	1772.02	886.51	591.34
76	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIv-NH_2		1742.02	872.37	1743.03	872.02	581.68
77	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIv-NH_2	iso2	1742.02	872.74	1743.03	872.02	581.68
78	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAMv-NH_2		1817	910.02	1818.01	909.51	606.67
79	Ac-LTF$r8AYWAAL$AANlev-NH_2		1742.02	872.37	1743.03	872.02	581.68

【０４１３】

【表７－３】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
80	Ac-LTF$r8AYWAAL$AANlev-NH_2	iso2	1742.02	872.28	1743.03	872.02	581.68
81	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIl-NH_2		1813.05	907.81	1814.06	907.53	605.36
82	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAIl-NH_2	iso2	1813.05	907.81	1814.06	907.53	605.36
83	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAMl-NH_2		1773.99	887.37	1775	888	592.34
84	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlel-NH_2		1813.05	907.61	1814.06	907.53	605.36
85	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANlel-NH_2	iso2	1813.05	907.71	1814.06	907.53	605.36
86	Ac-F$r8AYWEAL$AAMA-NH_2		1575.82	789.02	1576.83	788.92	526.28
87	Ac-F$r8AYWEAL$AANleA-NH_2		1557.86	780.14	1558.87	779.94	520.29
88	Ac-F$r8AYWEAL$AAIa-NH_2		1557.86	780.33	1558.87	779.94	520.29
89	Ac-F$r8AYWEAL$AAMa-NH_2		1575.82	789.3	1576.83	788.92	526.28
90	Ac-F$r8AYWEAL$AANlea-NH_2		1557.86	779.4	1558.87	779.94	520.29
91	Ac-F$r8AYWEAL$AAIv-NH_2		1585.89	794.29	1586.9	793.95	529.64
92	Ac-F$r8AYWEAL$AAMv-NH_2		1603.85	803.08	1604.86	802.93	535.62
93	Ac-F$r8AYWEAL$AANlev-NH_2		1585.89	793.46	1586.9	793.95	529.64
94	Ac-F$r8AYWEAL$AAIl-NH_2		1599.91	800.49	1600.92	800.96	534.31
95	Ac-F$r8AYWEAL$AAMl-NH_2		1617.86	809.44	1618.87	809.94	540.29
96	Ac-F$r8AYWEAL$AANlel-NH_2		1599.91	801.7	1600.92	800.96	534.31
97	Ac-F$r8AYWEAL$AANlel-NH_2	iso2	1599.91	801.42	1600.92	800.96	534.31
98	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$SAA-NH_2		1707.88	855.72	1708.89	854.95	570.3
99	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$SAA-NH_2	iso2	1707.88	855.35	1708.89	854.95	570.3
100	Ac-WTF$r8FYWSQL$AVAa-NH_2		1922.01	962.21	1923.02	962.01	641.68
101	Ac-WTF$r8FYWSQL$AVAa-NH_2	iso2	1922.01	962.49	1923.02	962.01	641.68
102	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVA-NH_2		1802.98	902.72	1803.99	902.5	602
103	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVA-NH_2	iso2	1802.98	903	1803.99	902.5	602
104	Ac-WTF$r8FYWSQL$SAAa-NH_2		1909.98	956.47	1910.99	956	637.67
105	Ac-WTF$r8FYWSQL$SAAa-NH_2	iso2	1909.98	956.47	1910.99	956	637.67
106	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVAaa-NH_2		1945.05	974.15	1946.06	973.53	649.36
107	Ac-WTF$r8VYWSQL$AVAaa-NH_2	iso2	1945.05	973.78	1946.06	973.53	649.36
108	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVG-NH_2		1671.94	837.52	1672.95	836.98	558.32
109	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVG-NH_2	iso2	1671.94	837.21	1672.95	836.98	558.32
110	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVQ-NH_2		1742.98	872.74	1743.99	872.5	582
111	Ac-LTF$r8AYWAQL$AVQ-NH_2	iso2	1742.98	872.74	1743.99	872.5	582
112	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAa-NH_2		1673.92	838.23	1674.93	837.97	558.98
113	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAa-NH_2	iso2	1673.92	838.32	1674.93	837.97	558.98
114	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAA-NH_2		1687.93	844.37	1688.94	844.97	563.65
115	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	iso2	1687.93	844.81	1688.94	844.97	563.65
116	Ac-LTF$r8AYWEQLStSA$-NH_2		1826	905.27	1827.01	914.01	609.67
117	Ac-LTF$r8AYWAQL$SLA-NH_2		1715.97	858.48	1716.98	858.99	573
118	Ac-LTF$r8AYWAQL$SLA-NH_2	iso2	1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
119	Ac-LTF$r8AYWAQL$SWA-NH_2		1788.96	895.21	1789.97	895.49	597.33

【０４１４】

【表７－４】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
120	Ac-LTF$r8AYWAQL$SWA-NH_2	iso2	1788.96	895.28	1789.97	895.49	597.33
121	Ac-LTF$r8AYWAQL$SVS-NH_2		1717.94	859.84	1718.95	859.98	573.65
122	Ac-LTF$r8AYWAQL$SAS-NH_2		1689.91	845.85	1690.92	845.96	564.31
123	Ac-LTF$r8AYWAQL$SVG-NH_2		1687.93	844.81	1688.94	844.97	563.65
124	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAa-NH_2		1717.91	859.76	1718.92	859.96	573.64
125	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAA-NH_2		1717.91	859.84	1718.92	859.96	573.64
126	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVA-NH_2		1745.94	873.82	1746.95	873.98	582.99
127	Ac-ETF$r8VYWAQL$SLA-NH_2		1759.96	880.85	1760.97	880.99	587.66
128	Ac-ETF$r8VYWAQL$SWA-NH_2		1832.95	917.34	1833.96	917.48	611.99
129	Ac-ETF$r8KYWAQL$SWA-NH_2		1861.98	931.92	1862.99	932	621.67
130	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVS-NH_2		1761.93	881.89	1762.94	881.97	588.32
131	Ac-ETF$r8VYWAQL$SAS-NH_2		1733.9	867.83	1734.91	867.96	578.97
132	Ac-ETF$r8VYWAQL$SVG-NH_2		1731.92	866.87	1732.93	866.97	578.31
133	Ac-LTF$r8VYWAQL$SSa-NH_2		1717.94	859.47	1718.95	859.98	573.65
134	Ac-ETF$r8VYWAQL$SSa-NH_2		1733.9	867.83	1734.91	867.96	578.97
135	Ac-LTF$r8VYWAQL$SNa-NH_2		1744.96	873.38	1745.97	873.49	582.66
136	Ac-ETF$r8VYWAQL$SNa-NH_2		1760.91	881.3	1761.92	881.46	587.98
137	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAa-NH_2		1701.95	851.84	1702.96	851.98	568.32
138	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVA-NH_2		1729.98	865.53	1730.99	866	577.67
139	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVA-NH_2	iso2	1729.98	865.9	1730.99	866	577.67
140	Ac-LTF$r8VYWAQL$SWA-NH_2		1816.99	909.42	1818	909.5	606.67
141	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVS-NH_2		1745.98	873.9	1746.99	874	583
142	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVS-NH_2	iso2	1745.98	873.9	1746.99	874	583
143	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAS-NH_2		1717.94	859.84	1718.95	859.98	573.65
144	Ac-LTF$r8VYWAQL$SAS-NH_2	iso2	1717.94	859.91	1718.95	859.98	573.65
145	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVG-NH_2		1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
146	Ac-LTF$r8VYWAQL$SVG-NH_2	iso2	1715.97	858.87	1716.98	858.99	573
147	Ac-LTF$r8EYWAQCha$SAA-NH_2		1771.96	886.85	1772.97	886.99	591.66
148	Ac-LTF$r8EYWAQCha$SAA-NH_2	iso2	1771.96	886.85	1772.97	886.99	591.66
149	Ac-LTF$r8EYWAQCpg$SAA-NH_2		1743.92	872.86	1744.93	872.97	582.31
150	Ac-LTF$r8EYWAQCpg$SAA-NH_2	iso2	1743.92	872.86	1744.93	872.97	582.31
151	Ac-LTF$r8EYWAQF$SAA-NH_2		1765.91	883.44	1766.92	883.96	589.64
152	Ac-LTF$r8EYWAQF$SAA-NH_2	iso2	1765.91	883.89	1766.92	883.96	589.64
153	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1743.92	872.42	1744.93	872.97	582.31
154	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1743.92	873.39	1744.93	872.97	582.31
155	Ac-LTF3Cl$r8EYWAQL$SAA-NH_2		1765.89	883.89	1766.9	883.95	589.64
156	Ac-LTF3Cl$r8EYWAQL$SAA-NH_2	iso2	1765.89	883.96	1766.9	883.95	589.64
157	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$SAA-NH_2		1767.91	884.48	1768.92	884.96	590.31
158	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$SAA-NH_2	iso2	1767.91	884.48	1768.92	884.96	590.31
159	Ac-LTF34F2$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1781.92	891.44	1782.93	891.97	594.98

【０４１５】

【表７－５】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
160	Ac-LTF34F2$r8EYWAQhL$SAA-NH_2	iso2	1781.92	891.88	1782.93	891.97	594.98
161	Ac-ETF$r8EYWAQL$SAA-NH_2		1747.88	874.34	1748.89	874.95	583.63
162	Ac-LTF$r8AYWVQL$SAA-NH_2		1701.95	851.4	1702.96	851.98	568.32
163	Ac-LTF$r8AHWAQL$SAA-NH_2		1647.91	824.83	1648.92	824.96	550.31
164	Ac-LTF$r8AEWAQL$SAA-NH_2		1639.9	820.39	1640.91	820.96	547.64
165	Ac-LTF$r8ASWAQL$SAA-NH_2		1597.89	799.38	1598.9	799.95	533.64
166	Ac-LTF$r8AEWAQL$SAA-NH_2	iso2	1639.9	820.39	1640.91	820.96	547.64
167	Ac-LTF$r8ASWAQL$SAA-NH_2	iso2	1597.89	800.31	1598.9	799.95	533.64
168	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$SAA-NH_2		1701.91	851.4	1702.92	851.96	568.31
169	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$SAA-NH_2	iso2	1701.91	851.4	1702.92	851.96	568.31
170	Ac-LTF$r8AHWAQL$AAIa-NH_2		1745	874.13	1746.01	873.51	582.67
171	Ac-ITF$r8FYWAQL$AAIa-NH_2		1847.04	923.92	1848.05	924.53	616.69
172	Ac-ITF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2		1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
173	Ac-ITF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
174	Ac-ETF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2		1818.97	910.76	1819.98	910.49	607.33
175	Ac-ETF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1818.97	910.85	1819.98	910.49	607.33
176	Ac-LTF$r8AHWVQL$AAIa-NH_2		1773.03	888.09	1774.04	887.52	592.02
177	Ac-ITF$r8FYWVQL$AAIa-NH_2		1875.07	939.16	1876.08	938.54	626.03
178	Ac-ITF$r8EYWVQL$AAIa-NH_2		1857.04	929.83	1858.05	929.53	620.02
179	Ac-ITF$r8EHWVQL$AAIa-NH_2		1831.04	916.86	1832.05	916.53	611.35
180	Ac-LTF$r8AEWAQL$AAIa-NH_2		1736.99	869.87	1738	869.5	580
181	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AAIa-NH_2		1799	900.17	1800.01	900.51	600.67
182	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1799	900.24	1800.01	900.51	600.67
183	Ac-LTF$r8AHWAQL$AHFA-NH_2		1845.01	923.89	1846.02	923.51	616.01
184	Ac-ITF$r8FYWAQL$AHFA-NH_2		1947.05	975.05	1948.06	974.53	650.02
185	Ac-ITF$r8FYWAQL$AHFA-NH_2	iso2	1947.05	976.07	1948.06	974.53	650.02
186	Ac-ITF$r8FHWAQL$AEFA-NH_2		1913.02	958.12	1914.03	957.52	638.68
187	Ac-ITF$r8FHWAQL$AEFA-NH_2	iso2	1913.02	957.86	1914.03	957.52	638.68
188	Ac-ITF$r8EHWAQL$AHFA-NH_2		1903.01	952.94	1904.02	952.51	635.34
189	Ac-ITF$r8EHWAQL$AHFA-NH_2	iso2	1903.01	953.87	1904.02	952.51	635.34
190	Ac-LTF$r8AHWVQL$AHFA-NH_2		1873.04	937.86	1874.05	937.53	625.35
191	Ac-ITF$r8FYWVQL$AHFA-NH_2		1975.08	988.83	1976.09	988.55	659.37
192	Ac-ITF$r8EYWVQL$AHFA-NH_2		1957.05	979.35	1958.06	979.53	653.36
193	Ac-ITF$r8EHWVQL$AHFA-NH_2		1931.05	967	1932.06	966.53	644.69
194	Ac-ITF$r8EHWVQL$AHFA-NH_2	iso2	1931.05	967.93	1932.06	966.53	644.69
195	Ac-ETF$r8EYWAAL$SAA-NH_2		1690.86	845.85	1691.87	846.44	564.63
196	Ac-LTF$r8AYWVAL$SAA-NH_2		1644.93	824.08	1645.94	823.47	549.32
197	Ac-LTF$r8AHWAAL$SAA-NH_2		1590.89	796.88	1591.9	796.45	531.3
198	Ac-LTF$r8AEWAAL$SAA-NH_2		1582.88	791.9	1583.89	792.45	528.63
199	Ac-LTF$r8AEWAAL$SAA-NH_2	iso2	1582.88	791.9	1583.89	792.45	528.63

【０４１６】

【表７－６】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
200	Ac-LTF$r8ASWAAL$SAA-NH_2		1540.87	770.74	1541.88	771.44	514.63
201	Ac-LTF$r8ASWAAL$SAA-NH_2	iso2	1540.87	770.88	1541.88	771.44	514.63
202	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIa-NH_2		1713.99	857.39	1715	858	572.34
203	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAIa-NH_2	iso2	1713.99	857.84	1715	858	572.34
204	Ac-LTF$r8AYWAAL$AHFA-NH_2		1813.99	907.86	1815	908	605.67
205	Ac-LTF$r8EHWAQL$AHIa-NH_2		1869.03	936.1	1870.04	935.52	624.02
206	Ac-LTF$r8EHWAQL$AHIa-NH_2	iso2	1869.03	937.03	1870.04	935.52	624.02
207	Ac-LTF$r8AHWAQL$AHIa-NH_2		1811.03	906.87	1812.04	906.52	604.68
208	Ac-LTF$r8EYWAQL$AHIa-NH_2		1895.04	949.15	1896.05	948.53	632.69
209	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAFa-NH_2		1804.99	903.2	1806	903.5	602.67
210	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAFa-NH_2	iso2	1804.99	903.28	1806	903.5	602.67
211	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAWa-NH_2		1844	922.81	1845.01	923.01	615.67
212	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAVa-NH_2		1756.99	878.86	1758	879.5	586.67
213	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAVa-NH_2	iso2	1756.99	879.3	1758	879.5	586.67
214	Ac-LTF$r8AYWAQL$AALa-NH_2		1771.01	886.26	1772.02	886.51	591.34
215	Ac-LTF$r8AYWAQL$AALa-NH_2	iso2	1771.01	886.33	1772.02	886.51	591.34
216	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAIa-NH_2		1829.01	914.89	1830.02	915.51	610.68
217	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1829.01	915.34	1830.02	915.51	610.68
218	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAFa-NH_2		1863	932.87	1864.01	932.51	622.01
219	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAFa-NH_2	iso2	1863	932.87	1864.01	932.51	622.01
220	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAVa-NH_2		1815	908.23	1816.01	908.51	606.01
221	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAVa-NH_2	iso2	1815	908.31	1816.01	908.51	606.01
222	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2		1803.01	903.17	1804.02	902.51	602.01
223	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAIa-NH_2	iso2	1803.01	902.8	1804.02	902.51	602.01
224	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAWa-NH_2		1876	939.34	1877.01	939.01	626.34
225	Ac-LTF$r8EHWAQL$AAWa-NH_2	iso2	1876	939.62	1877.01	939.01	626.34
226	Ac-LTF$r8EHWAQL$AALa-NH_2		1803.01	902.8	1804.02	902.51	602.01
227	Ac-LTF$r8EHWAQL$AALa-NH_2	iso2	1803.01	902.9	1804.02	902.51	602.01
228	Ac-ETF$r8EHWVQL$AALa-NH_2		1847	924.82	1848.01	924.51	616.67
229	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAa-NH_2		1728.96	865.89	1729.97	865.49	577.33
230	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAa-NH_2	iso2	1728.96	865.89	1729.97	865.49	577.33
231	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibA-NH_2		1742.98	872.83	1743.99	872.5	582
232	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAibA-NH_2	iso2	1742.98	872.92	1743.99	872.5	582
233	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAa-NH_2		1800	901.42	1801.01	901.01	601.01
234	Ac-LTF$r5AYWAQL$s8AAIa-NH_2		1771.01	887.17	1772.02	886.51	591.34
235	Ac-LTF$r5AYWAQL$s8SAA-NH_2		1673.92	838.33	1674.93	837.97	558.98
236	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2		1783.01	892.64	1784.02	892.51	595.34
237	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2		1798.97	900.59	1799.98	900.49	600.66
238	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AANleA-NH_2		1841.01	922.05	1842.02	921.51	614.68
239	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AWNleA-NH_2		1898.05	950.46	1899.06	950.03	633.69

【０４１７】

【表７－７】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
240	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AWNleA-NH_2		1914.01	958.11	1915.02	958.01	639.01
241	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AWNleA-NH_2		1956.06	950.62	1957.07	979.04	653.03
242	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAFA-NH_2		1890.99	946.55	1892	946.5	631.34
243	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SANleA-NH_2		1892.99	947.57	1894	947.5	632
244	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SANleA-NH_2		1885	943.59	1886.01	943.51	629.34
245	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SANleA-NH_2		1873	937.58	1874.01	937.51	625.34
246	Ac-LTF$r8EYWWQCba$SANleA-NH_2		1972.05	987.61	1973.06	987.03	658.36
247	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2		1841.01	922.05	1842.02	921.51	614.68
248	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2		1876.99	939.99	1878	939.5	626.67
249	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2		1869.01	935.64	1870.02	935.51	624.01
250	Pam-ETF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1956.1	979.57	1957.11	979.06	653.04
251	Ac-LThF$r8EFWAQCba$SAA-NH_2		1741.94	872.11	1742.95	871.98	581.65
252	Ac-LTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1667.89	835.4	1668.9	834.95	556.97
253	Ac-LTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		1628.88	815.61	1629.89	815.45	543.97
254	Ac-LTF$r8EY2NalAQCba$SAA-NH_2		1754.93	879.04	1755.94	878.47	585.98
255	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAA-NH_2		1685.92	844.71	1686.93	843.97	562.98
256	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAF-NH_2		1819.96	911.41	1820.97	910.99	607.66
257	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAFa-NH_2		1890.99	947.41	1892	946.5	631.34
258	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAF-NH_2		1761.95	882.73	1762.96	881.98	588.32
259	Ac-LTF34F2$r8AYWAQCba$SAF-NH_2		1797.93	900.87	1798.94	899.97	600.32
260	Ac-LTF$r8AF4coohWAQCba$SAF-NH_2		1789.94	896.43	1790.95	895.98	597.65
261	Ac-LTF$r8EY6clWAQCba$SAF-NH_2		1853.92	929.27	1854.93	927.97	618.98
262	Ac-LTF$r8AYWSQCba$SAF-NH_2		1777.94	890.87	1778.95	889.98	593.65
263	Ac-LTF$r8AYWWQCba$SAF-NH_2		1876.99	939.91	1878	939.5	626.67
264	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AAIa-NH_2		1783.01	893.19	1784.02	892.51	595.34
265	Ac-LTF34F2$r8AYWAQCba$AAIa-NH_2		1818.99	911.23	1820	910.5	607.34
266	Ac-LTF$r8AY6clWAQCba$AAIa-NH_2		1816.97	909.84	1817.98	909.49	606.66
267	Ac-LTF$r8AF4coohWAQCba$AAIa-NH_2		1811	906.88	1812.01	906.51	604.67
268	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAFa-NH_2		1875	938.6	1876.01	938.51	626.01
269	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAFa-NH_2	iso2	1875	938.6	1876.01	938.51	626.01
270	Ac-ETF$r8AYWAQCba$AWNlea-NH_2		1914.01	958.42	1915.02	958.01	639.01
271	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2		1956.06	979.42	1957.07	979.04	653.03
272	Ac-ETF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2		1972.01	987.06	1973.02	987.01	658.34
273	Ac-ETF$r8EYWAQCba$AWNlea-NH_2	iso2	1972.01	987.06	1973.02	987.01	658.34
274	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAFa-NH_2		1832.99	917.89	1834	917.5	612
275	Ac-LTF$r8AYWAQCba$SAFa-NH_2	iso2	1832.99	918.07	1834	917.5	612
276	Ac-ETF$r8AYWAQL$AWNlea-NH_2		1902.01	952.22	1903.02	952.01	635.01
277	Ac-LTF$r8EYWAQL$AWNlea-NH_2		1944.06	973.5	1945.07	973.04	649.03
278	Ac-ETF$r8EYWAQL$AWNlea-NH_2		1960.01	981.46	1961.02	981.01	654.34
279	Dmaac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1788.98	896.06	1789.99	895.5	597.33

【０４１８】

【表７－８】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
280	Hexac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1802	902.9	1803.01	902.01	601.67
281	Napac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1871.99	937.58	1873	937	625
282	Decac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1858.06	930.55	1859.07	930.04	620.36
283	Admac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1866.03	934.07	1867.04	934.02	623.02
284	Tmac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1787.99	895.41	1789	895	597
285	Pam-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1942.16	972.08	1943.17	972.09	648.39
286	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleA-NH_2	iso2	1783.01	892.64	1784.02	892.51	595.34
287	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$AAIa-NH_2	iso2	1876.99	939.62	1878	939.5	626.67
288	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1779.91	892.07	1780.92	890.96	594.31
289	Ac-LTF34F2$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1779.91	891.61	1780.92	890.96	594.31
290	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SAA-NH_2		1771.92	887.54	1772.93	886.97	591.65
291	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1771.92	887.63	1772.93	886.97	591.65
292	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SAA-NH_2		1759.92	881.9	1760.93	880.97	587.65
293	Ac-LTF$r8EYWSQCba$SAA-NH_2	iso2	1759.92	881.9	1760.93	880.97	587.65
294	Ac-LTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1745.94	875.05	1746.95	873.98	582.99
295	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAF-NH_2		1763.97	884.02	1764.98	882.99	589
296	Ac-LTF$r8AYWAQhL$SAF-NH_2	iso2	1763.97	883.56	1764.98	882.99	589
297	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$SAA-NH_2		1723.92	863.67	1724.93	862.97	575.65
298	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$SAA-NH_2	iso2	1723.92	864.04	1724.93	862.97	575.65
299	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$SAA-NH_2		1715.93	859.44	1716.94	858.97	572.98
300	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$SAA-NH_2	iso2	1715.93	859.6	1716.94	858.97	572.98
301	Ac-LTF$r8AYWSQhL$SAA-NH_2		1703.93	853.96	1704.94	852.97	568.98
302	Ac-LTF$r8AYWSQhL$SAA-NH_2	iso2	1703.93	853.59	1704.94	852.97	568.98
303	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1829.01	915.45	1830.02	915.51	610.68
304	Ac-LTF34F2$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1806.99	904.58	1808	904.5	603.34
305	Ac-LTF$r8AF4coohWAQL$AANleA-NH_2		1799	901.6	1800.01	900.51	600.67
306	Ac-LTF$r8AYWSQL$AANleA-NH_2		1787	894.75	1788.01	894.51	596.67
307	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$AANleA-NH_2		1821	911.79	1822.01	911.51	608.01
308	Ac-LTF34F2$r8AYWAQhL$AANleA-NH_2	iso2	1821	912.61	1822.01	911.51	608.01
309	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$AANleA-NH_2		1813.02	907.95	1814.03	907.52	605.35
310	Ac-LTF$r8AF4coohWAQhL$AANleA-NH_2	iso2	1813.02	908.54	1814.03	907.52	605.35
311	Ac-LTF$r8AYWSQhL$AANleA-NH_2		1801.02	901.84	1802.03	901.52	601.35
312	Ac-LTF$r8AYWSQhL$AANleA-NH_2	iso2	1801.02	902.62	1802.03	901.52	601.35
313	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AAAAa-NH_2		1814.01	908.63	1815.02	908.01	605.68
314	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AAAAa-NH_2	iso2	1814.01	908.34	1815.02	908.01	605.68
315	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2		1871.04	936.94	1872.05	936.53	624.69
316	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAAa-NH_2	iso2	1942.07	972.5	1943.08	972.04	648.37
317	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAAa-NH_2	iso1	1942.07	972.5	1943.08	972.04	648.37
318	Ac-LTF$r8EYWAQhL$AANleA-NH_2		1843.03	922.54	1844.04	922.52	615.35
319	Ac-AATF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1800	901.39	1801.01	901.01	601.01

【０４１９】

【表７－９】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
320	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAA-NH_2		1842.04	922.45	1843.05	922.03	615.02
321	Ac-ALTF$r8AYWAQL$AANleAA-NH_2		1913.08	957.94	1914.09	957.55	638.7
322	Ac-LTF$r8AYWAQCba$AANleAA-NH_2		1854.04	928.43	1855.05	928.03	619.02
323	Ac-LTF$r8AYWAQhL$AANleAA-NH_2		1856.06	929.4	1857.07	929.04	619.69
324	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2		1814.96	909.37	1815.97	908.49	605.99
325	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2	iso2	1814.96	909.37	1815.97	908.49	605.99
326	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAA-NH_2		1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
327	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAA-NH_2	iso2	1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
328	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1814.96	909.09	1815.97	908.49	605.99
329	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAA-NH_2		1886	944.61	1887.01	944.01	629.67
330	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1814.96	909.09	1815.97	908.49	605.99
331	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
332	Ac-LTF$r8EY6clWAQCba$SAA-NH_2		1777.89	890.78	1778.9	889.95	593.64
333	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$SANleA-NH_2		1918.96	961.27	1919.97	960.49	640.66
334	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$SANleA-NH_2	iso2	1918.96	961.27	1919.97	960.49	640.66
335	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$AAIa-NH_2		1902.97	953.03	1903.98	952.49	635.33
336	Ac-LTF$r8EF4cooh6clWAQCba$AAIa-NH_2	iso2	1902.97	953.13	1903.98	952.49	635.33
337	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$AAAAAa-NH_2		1905	954.61	1906.01	953.51	636.01
338	Ac-LTF$r8AY6clWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1905	954.9	1906.01	953.51	636.01
339	Ac-F$r8AY6clWEAL$AAAAAAa-NH_2		1762.89	883.01	1763.9	882.45	588.64
340	Ac-ETF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1945	974.31	1946.01	973.51	649.34
341	Ac-ETF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1945	974.49	1946.01	973.51	649.34
342	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAa-NH_2		2000.08	1001.6	2001.09	1001.05	667.7
343	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAa-NH_2	iso2	2000.08	1001.6	2001.09	1001.05	667.7
344	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAa-NH_2		1913.08	958.58	1914.09	957.55	638.7
345	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAa-NH_2	iso2	1913.08	958.58	1914.09	957.55	638.7
346	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2		1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02
347	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2	iso2	1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02
348	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2		1969.04	986.33	1970.05	985.53	657.35
349	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2	iso2	1969.04	986.06	1970.05	985.53	657.35
350	Ac-LTF$r8EYWSQCba$AAAAAa-NH_2		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
351	Ac-LTF$r8EYWSQCba$AAAAAa-NH_2	iso2	1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
352	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2		1814.96	909	1815.97	908.49	605.99
353	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	iso2	1814.96	909	1815.97	908.49	605.99
354	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2		1886	944.52	1887.01	944.01	629.67
355	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAa-NH_2	iso2	1886	944.98	1887.01	944.01	629.67
356	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
357	Ac-ALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	iso2	1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
358	Ac-AALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2		2028.07	1016.1	2029.08	1015.04	677.03

【０４２０】

【表７－１０】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
359	Ac-AALTF$r8EYWAQCba$SAAAa-NH_2	iso2	2028.07	1015.57	2029.08	1015.04	677.03
360	Ac-RTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1786.94	895.03	1787.95	894.48	596.65
361	Ac-LRF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1798.98	901.51	1799.99	900.5	600.67
362	Ac-LTF$r8EYWRQCba$SAA-NH_2		1828.99	916.4	1830	915.5	610.67
363	Ac-LTF$r8EYWARCba$SAA-NH_2		1771.97	887.63	1772.98	886.99	591.66
364	Ac-LTF$r8EYWAQCba$RAA-NH_2		1812.99	908.08	1814	907.5	605.34
365	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SRA-NH_2		1828.99	916.12	1830	915.5	610.67
366	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAR-NH_2		1828.99	916.12	1830	915.5	610.67
367	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2131	1067.09	2132.01	1066.51	711.34
368	5-FAM-BaLTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		2158.08	1080.6	2159.09	1080.05	720.37
369	Ac-LAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1799	901.05	1800.01	900.51	600.67
370	Ac-ATF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1786.97	895.03	1787.98	894.49	596.66
371	Ac-AAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1756.96	880.05	1757.97	879.49	586.66
372	Ac-AAAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1827.99	915.57	1829	915	610.34
373	Ac-AAAAF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1899.03	951.09	1900.04	950.52	634.02
374	Ac-AATF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1858	930.92	1859.01	930.01	620.34
375	Ac-AALTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		1971.09	987.17	1972.1	986.55	658.04
376	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AANleA-NH_2		2042.12	1023.15	2043.13	1022.07	681.71
377	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2		1900.05	952.02	1901.06	951.03	634.36
378	Ac-ALTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2		1971.09	987.63	1972.1	986.55	658.04
379	Ac-AALTF$r8EYWAQL$AANleAA-NH_2		2042.12	1022.69	2043.13	1022.07	681.71
380	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AANleAA-NH_2		1912.05	958.03	1913.06	957.03	638.36
381	Ac-LTF$r8EYWAQhL$AANleAA-NH_2		1914.07	958.68	1915.08	958.04	639.03
382	Ac-ALTF$r8EYWAQhL$AANleAA-NH_2		1985.1	994.1	1986.11	993.56	662.71
383	Ac-LTF$r8ANmYWAQL$AANleA-NH_2		1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
384	Ac-LTF$r8ANmYWAQL$AANleA-NH_2	iso2	1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
385	Ac-LTF$r8AYNmWAQL$AANleA-NH_2		1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
386	Ac-LTF$r8AYNmWAQL$AANleA-NH_2	iso2	1785.02	894.11	1786.03	893.52	596.01
387	Ac-LTF$r8AYAmwAQL$AANleA-NH_2		1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
388	Ac-LTF$r8AYAmwAQL$AANleA-NH_2	iso2	1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
389	Ac-LTF$r8AYWAibQL$AANleA-NH_2		1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
390	Ac-LTF$r8AYWAibQL$AANleA-NH_2	iso2	1785.02	894.01	1786.03	893.52	596.01
391	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAibNleA-NH_2		1785.02	894.38	1786.03	893.52	596.01
392	Ac-LTF$r8AYWAQL$AAibNleA-NH_2	iso2	1785.02	894.38	1786.03	893.52	596.01
393	Ac-LTF$r8AYWAQL$AaNleA-NH_2		1771.01	887.54	1772.02	886.51	591.34
394	Ac-LTF$r8AYWAQL$AaNleA-NH_2	iso2	1771.01	887.54	1772.02	886.51	591.34
395	Ac-LTF$r8AYWAQL$ASarNleA-NH_2		1771.01	887.35	1772.02	886.51	591.34
396	Ac-LTF$r8AYWAQL$ASarNleA-NH_2	iso2	1771.01	887.35	1772.02	886.51	591.34
397	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAib-NH_2		1785.02	894.75	1786.03	893.52	596.01
398	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAib-NH_2	iso2	1785.02	894.75	1786.03	893.52	596.01

【０４２１】

【表７－１１】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
399	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleNmA-NH_2		1785.02	894.6	1786.03	893.52	596.01
400	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleNmA-NH_2	iso2	1785.02	894.6	1786.03	893.52	596.01
401	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleSar-NH_2		1771.01	886.98	1772.02	886.51	591.34
402	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleSar-NH_2	iso2	1771.01	886.98	1772.02	886.51	591.34
403	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAib-NH_2		1856.06		1857.07	929.04	619.69
404	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAAib-NH_2	iso2	1856.06		1857.07	929.04	619.69
405	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleANmA-NH_2		1856.06	930.37	1857.07	929.04	619.69
406	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleANmA-NH_2	iso2	1856.06	930.37	1857.07	929.04	619.69
407	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAa-NH_2		1842.04	922.69	1843.05	922.03	615.02
408	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleAa-NH_2	iso2	1842.04	922.69	1843.05	922.03	615.02
409	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleASar-NH_2		1842.04	922.6	1843.05	922.03	615.02
410	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleASar-NH_2	iso2	1842.04	922.6	1843.05	922.03	615.02
411	Ac-LTF$/r8AYWAQL$/AANleA-NH_2		1799.04	901.14	1800.05	900.53	600.69
412	Ac-LTFAibAYWAQLAibAANleA-NH_2		1648.9	826.02	1649.91	825.46	550.64
413	Ac-LTF$r8Cou4YWAQL$AANleA-NH_2		1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
414	Ac-LTF$r8Cou4YWAQL$AANleA-NH_2	iso2	1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
415	Ac-LTF$r8AYWCou4QL$AANleA-NH_2		1975.05	989.11	1976.06	988.53	659.36
416	Ac-LTF$r8AYWAQL$Cou4ANleA-NH_2		1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
417	Ac-LTF$r8AYWAQL$Cou4ANleA-NH_2	iso2	1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
418	Ac-LTF$r8AYWAQL$ACou4NleA-NH_2		1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
419	Ac-LTF$r8AYWAQL$ACou4NleA-NH_2	iso2	1975.05	989.57	1976.06	988.53	659.36
420	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-OH		1771.99	887.63	1773	887	591.67
421	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-OH	iso2	1771.99	887.63	1773	887	591.67
422	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnPr		1813.05	908.08	1814.06	907.53	605.36
423	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnPr	iso2	1813.05	908.08	1814.06	907.53	605.36
424	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnBu33Me		1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
425	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHnBu33Me	iso2	1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
426	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHHex		1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
427	Ac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NHHex	iso2	1855.1	929.17	1856.11	928.56	619.37
428	Ac-LTA$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1694.98	849.33	1695.99	848.5	566
429	Ac-LThL$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1751.04	877.09	1752.05	876.53	584.69
430	Ac-LTF$r8AYAAQL$AANleA-NH_2		1655.97	829.54	1656.98	828.99	553
431	Ac-LTF$r8AY2NalAQL$AANleA-NH_2		1782.01	892.63	1783.02	892.01	595.01
432	Ac-LTF$r8EYWCou4QCba$SAA-NH_2		1947.97	975.8	1948.98	974.99	650.33
433	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$SAA-NH_2		16.03	974.9	17.04	9.02	6.35
434	Ac-LTF%r8EYWAQCba%SAA-NH_2		1745.94	874.8	1746.95	873.98	582.99
435	Dmaac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1786.97	894.8	1787.98	894.49	596.66
436	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2		1914.08	958.2	1915.09	958.05	639.03
437	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1914.08	958.2	1915.09	958.05	639.03
438	Dmaac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1972.08	987.3	1973.09	987.05	658.37

【０４２２】

【表７－１２】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
439	Dmaac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1972.08	987.3	1973.09	987.05	658.37
440	Dmaac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2		1912.05	957.4	1913.06	957.03	638.36
441	Dmaac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAIa-NH_2	iso2	1912.05	957.4	1913.06	957.03	638.36
442	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2		1814.05	908.3	1815.06	908.03	605.69
443	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$AANleA-NH_2	iso2	1814.05	908.3	1815.06	908.03	605.69
444	Ac-LTF%r8AYWAQL%AANleA-NH_2		1773.02	888.37	1774.03	887.52	592.01
445	Ac-LTF%r8EYWAQL%AAAAAa-NH_2		1931.06	966.4	1932.07	966.54	644.69
446	Cou6BaLTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		2018.05	1009.9	2019.06	1010.03	673.69
447	Cou8BaLTF$r8EYWAQhL$SAA-NH_2		1962.96	982.34	1963.97	982.49	655.32
448	Ac-LTF4I$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2054.93	1028.68	2055.94	1028.47	685.98
449	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1929.04	966.17	1930.05	965.53	644.02
550	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH		1930.02	966.54	1931.03	966.02	644.35
551	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH	iso2	1930.02	965.89	1931.03	966.02	644.35
552	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-NH_2		1930.02	966.82	1931.03	966.02	644.35
553	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-NH_2	iso2	1930.02	966.91	1931.03	966.02	644.35
554	Ac-LTF$r8EYWAEL$AAAAAa-OH		1931.01	967.28	1932.02	966.51	644.68
555	Ac-LTF$r8EY6clWAQL$AAAAAa-NH_2		1963	983.28	1964.01	982.51	655.34
556	Ac-LTF$r8EF4bOH2WAQL$AAAAAa-NH_2		1957.05	980.04	1958.06	979.53	653.36
557	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2142.15	1072.83	2143.16	1072.08	715.06
558	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1965.02	984.3	1966.03	983.52	656.01
559	Ac-RTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1972.06	987.81	1973.07	987.04	658.36
560	Ac-LTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1853.01	928.33	1854.02	927.51	618.68
561	Ac-LTF$r8EYWAibQL$AAAAAa-NH_2		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
562	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAibAAAa-NH_2		1943.06	973.11	1944.07	972.54	648.69
563	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAibAAa-NH_2		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
564	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAibAa-NH_2		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
565	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2		1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
566	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2	iso2	1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
567	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAib-NH_2		1943.06	973.01	1944.07	972.54	648.69
568	Ac-LTF$r8EYWAQL$AaAAAa-NH_2		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
569	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAaAAa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
570	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAaAa-NH_2		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
571	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAaAa-NH_2	iso2	1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
572	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAaa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
573	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
574	Ac-LTF$r8EYWAQL$ASarAAAa-NH_2		1929.04	966.54	1930.05	965.53	644.02
575	Ac-LTF$r8EYWAQL$AASarAAa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
576	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAASarAa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
577	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASara-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
578	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAASar-NH_2		1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02

【０４２３】

【表７－１３】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
579	Ac-7LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1918.07	951.99	1919.08	960.04	640.37
581	Ac-TF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1815.96	929.85	1816.97	908.99	606.33
582	Ac-F$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1714.91	930.92	1715.92	858.46	572.64
583	Ac-LVF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1927.06	895.12	1928.07	964.54	643.36
584	Ac-AAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1856.98	859.51	1857.99	929.5	620
585	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAa-NH_2		1858	824.08	1859.01	930.01	620.34
586	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAa-NH_2		1786.97	788.56	1787.98	894.49	596.66
587	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAa-NH_2		1715.93	1138.57	1716.94	858.97	572.98
588	Ac-LTF$r8EYWAQL$Aa-NH_2		1644.89	1144.98	1645.9	823.45	549.3
589	Ac-LTF$r8EYWAQL$a-NH_2		1573.85	1113.71	1574.86	787.93	525.62
590	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAA-OH		1716.91	859.55	1717.92	859.46	573.31
591	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-OH		1574.84	975.14	1575.85	788.43	525.95
592	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2		1715.93	904.75	1716.94	858.97	572.98
593	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAA-OH		1744.91	802.49	1745.92	873.46	582.64
594	Ac-LTF$r8EYWAQCba$S-OH		1602.83	913.53	1603.84	802.42	535.28
595	Ac-LTF$r8EYWAQCba$S-NH_2		1601.85	979.58	1602.86	801.93	534.96
596	4-FBzl-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2009.05	970.52	2010.06	1005.53	670.69
597	4-FBzl-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1823.93	965.8	1824.94	912.97	608.98
598	Ac-LTF$r8RYWAQL$AAAAAa-NH_2		1956.1	988.28	1957.11	979.06	653.04
599	Ac-LTF$r8HYWAQL$AAAAAa-NH_2		1937.06	1003.54	1938.07	969.54	646.69
600	Ac-LTF$r8QYWAQL$AAAAAa-NH_2		1928.06	993.92	1929.07	965.04	643.69
601	Ac-LTF$r8CitYWAQL$AAAAAa-NH_2		1957.08	987	1958.09	979.55	653.37
602	Ac-LTF$r8GlaYWAQL$AAAAAa-NH_2		1973.03	983	1974.04	987.52	658.68
603	Ac-LTF$r8F4gYWAQL$AAAAAa-NH_2		2004.1	937.86	2005.11	1003.06	669.04
604	Ac-LTF$r82mRYWAQL$AAAAAa-NH_2		1984.13	958.58	1985.14	993.07	662.38
605	Ac-LTF$r8ipKYWAQL$AAAAAa-NH_2		1970.14	944.52	1971.15	986.08	657.72
606	Ac-LTF$r8F4$NH_2$YWAQL$AAAAAa-NH_2		1962.08	946	1963.09	982.05	655.03
607	Ac-LTF$r8EYWAAL$AAAAAa-NH_2		1872.02	959.32	1873.03	937.02	625.01
608	Ac-LTF$r8EYWALL$AAAAAa-NH_2		1914.07	980.88	1915.08	958.04	639.03
609	Ac-LTF$r8EYWAAibL$AAAAAa-NH_2		1886.03	970.61	1887.04	944.02	629.68
610	Ac-LTF$r8EYWASL$AAAAAa-NH_2		1888.01	980.51	1889.02	945.01	630.34
611	Ac-LTF$r8EYWANL$AAAAAa-NH_2		1915.02	1006.41	1916.03	958.52	639.35
612	Ac-LTF$r8EYWACitL$AAAAAa-NH_2		1958.07		1959.08	980.04	653.7
613	Ac-LTF$r8EYWAHL$AAAAAa-NH_2		1938.04	966.24	1939.05	970.03	647.02
614	Ac-LTF$r8EYWARL$AAAAAa-NH_2		1957.08		1958.09	979.55	653.37
615	Ac-LTF$r8EpYWAQL$AAAAAa-NH_2		2009.01		2010.02	1005.51	670.68
616	Cbm-LTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1590.85		1591.86	796.43	531.29
617	Cbm-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1930.04		1931.05	966.03	644.35
618	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAAAAa-NH_2		1945.04	1005.11	1946.05	973.53	649.35
619	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASa-NH_2		1945.04	986.52	1946.05	973.53	649.35

【０４２４】

【表７－１４】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
620	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAAASa-NH_2		1961.03	993.27	1962.04	981.52	654.68
621	Ac-LTF$r8EYWAQTba$AAAAAa-NH_2		1943.06	983.1	1944.07	972.54	648.69
622	Ac-LTF$r8EYWAQAdm$AAAAAa-NH_2		2007.09	990.31	2008.1	1004.55	670.04
623	Ac-LTF$r8EYWAQCha$AAAAAa-NH_2		1969.07	987.17	1970.08	985.54	657.36
624	Ac-LTF$r8EYWAQhCha$AAAAAa-NH_2		1983.09	1026.11	1984.1	992.55	662.04
625	Ac-LTF$r8EYWAQF$AAAAAa-NH_2		1963.02	957.01	1964.03	982.52	655.35
626	Ac-LTF$r8EYWAQhF$AAAAAa-NH_2		1977.04	1087.81	1978.05	989.53	660.02
627	Ac-LTF$r8EYWAQL$AANleAAa-NH_2		1971.09	933.45	1972.1	986.55	658.04
628	Ac-LTF$r8EYWAQAdm$AANleAAa-NH_2		2049.13	1017.97	2050.14	1025.57	684.05
629	4-FBz-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2080.08		2081.09	1041.05	694.37
630	4-FBz-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		1894.97		1895.98	948.49	632.66
631	Ac-LTF$r5EYWAQL$s8AAAAAa-NH_2		1929.04	1072.68	1930.05	965.53	644.02
632	Ac-LTF$r5EYWAQCba$s8SAA-NH_2		1743.92	1107.79	1744.93	872.97	582.31
633	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAhhLAAa-NH_2		1999.12		2000.13	1000.57	667.38
634	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAa-NH_2		2071.11		2072.12	1036.56	691.38
635	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAAa-NH_2		2142.15	778.1	2143.16	1072.08	715.06
636	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAAAAa-NH_2		2213.19	870.53	2214.2	1107.6	738.74
637	Ac-LTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		1552.85		1553.86	777.43	518.62
638	Ac-LTA$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2		1737.97	779.45	1738.98	869.99	580.33
639	Ac-LTF$r8EPmpWAQL$AAAAAa-NH_2		2007.03	779.54	2008.04	1004.52	670.02
640	Ac-LTF$r8EPmpWAQCba$SAA-NH_2		1821.91	838.04	1822.92	911.96	608.31
641	Ac-ATF$r8HYWAQL$S-NH_2		1555.82	867.83	1556.83	778.92	519.61
642	Ac-LTF$r8HAWAQL$S-NH_2		1505.84	877.91	1506.85	753.93	502.95
643	Ac-LTF$r8HYWAQA$S-NH_2		1555.82	852.52	1556.83	778.92	519.61
644	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SA-NH_2		1672.89	887.18	1673.9	837.45	558.64
645	Ac-LTF$r8EYWAQL$SAA-NH_2		1731.92	873.32	1732.93	866.97	578.31
646	Ac-LTF$r8HYWAQCba$SAA-NH_2		1751.94	873.05	1752.95	876.98	584.99
647	Ac-LTF$r8SYWAQCba$SAA-NH_2		1701.91	844.88	1702.92	851.96	568.31
648	Ac-LTF$r8RYWAQCba$SAA-NH_2		1770.98	865.58	1771.99	886.5	591.33
649	Ac-LTF$r8KYWAQCba$SAA-NH_2		1742.98	936.57	1743.99	872.5	582
650	Ac-LTF$r8QYWAQCba$SAA-NH_2		1742.94	930.93	1743.95	872.48	581.99
651	Ac-LTF$r8EYWAACba$SAA-NH_2		1686.9	1032.45	1687.91	844.46	563.31
652	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAA-NH_2		1727.93	895.46	1728.94	864.97	576.98
653	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAA-OH		1858.99	824.54	1860	930.5	620.67
654	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAA-OH		1787.95	894.48	1788.96	894.98	596.99
655	Ac-LTF$r8EYWAQL$AA-OH		1645.88	856	1646.89	823.95	549.63
656	Ac-LTF$r8AF4bOH2WAQL$AAAAAa-NH_2						
657	Ac-LTF$r8AF4bOH2WAAL$AAAAAa-NH_2						
658	Ac-LTF$r8EF4bOH2WAQCba$SAA-NH_2						
659	Ac-LTF$r8ApYWAQL$AAAAAa-NH_2						

【０４２５】

【表７－１５】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
660	Ac-LTF$r8ApYWAAL$AAAAAa-NH_2						
661	Ac-LTF$r8EpYWAQCba$SAA-NH_2						
662	Ac-LTF$rda6AYWAQL$da5AAAAAa-NH_2		1974.06	934.44			
663	Ac-LTF$rda6EYWAQCba$da5SAA-NH_2		1846.95	870.52		869.94	
664	Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH_2						
665	Ac-LTF$ra9EYWAQL$a6AAAAAa-NH_2			936.57		935.51	
666	Ac-LTF$ra9EYWAQL$a6AAAAAa-NH_2						
667	Ac-LTF$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2						
668	Ac-LTA$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2						
669	5-FAM-BaLTF$ra9EYWAQCba$a6SAA-NH_2						
670	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2316.11				
671	5-FAM-BaLTF$/r8EYWAQL$/AAAAAa-NH_2		2344.15				
672	5-FAM-BaLTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2240.08				
673	5-FAM-BaLTF$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2		2258.11				
674	5-FAM-BaATF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2274.07				
675	5-FAM-BaLAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2286.1				
676	5-FAM-BaLTF$r8EAWAQL$AAAAAa-NH_2		2224.09				
677	5-FAM-BaLTF$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2		2201.07				
678	5-FAM-BaLTA$r8EYAAQL$AAAAAa-NH_2		2125.04				
679	5-FAM-BaLTF$r8EYWAAL$AAAAAa-NH_2		2259.09				
680	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQA$AAAAAa-NH_2		2274.07				
681	5-FAM-BaLTF$/r8EYWAQCba$/SAA-NH_2		2159.03				
682	5-FAM-BaLTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2054.97				
683	5-FAM-BaLTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		2015.96				
684	5-FAM-BaLTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		1939.92				
685	5-FAM-BaQSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2		2495.23				
686	5-TAMRA-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2186.1				
687	5-TAMRA-BaLTA$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2110.07				
688	5-TAMRA-BaLTF$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		2071.06				
689	5-TAMRA-BaLTA$r8EYAAQCba$SAA-NH_2		1995.03				
690	5-TAMRA-BaLTF$/r8EYWAQCba$/SAA-NH_2		2214.13				
691	5-TAMRA-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2371.22				
692	5-TAMRA-BaLTA$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2295.19				
693	5-TAMRA-BaLTF$/r8EYWAQL$/AAAAAa-NH_2		2399.25				
694	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$SAA-OH		1947.93				
695	Ac-LTF$r8EYWCou7QCba$S-OH		1805.86				
696	Ac-LTA$r8EYWCou7QCba$SAA-NH_2		1870.91				

【０４２６】

【表７－１６】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
697	Ac-LTF$r8EYACou7QCba$SAA-NH_2		1831.9				
698	Ac-LTA$r8EYACou7QCba$SAA-NH_2		1755.87				
699	Ac-LTF$/r8EYWCou7QCba$/SAA-NH_2		1974.98				
700	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAAAa-NH_2		2132.06				
701	Ac-LTF$/r8EYWCou7QL$/AAAAAa-NH_2		2160.09				
702	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAAA-OH		2062.01				
703	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAAA-OH		1990.97				
704	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AAA-OH		1919.94				
705	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$AA-OH		1848.9				
706	Ac-LTF$r8EYWCou7QL$A-OH		1777.86				
707	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAASa-NH_2	iso2		974.4		973.53	
708	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2	iso2	1814.01	908.82	1815.02	908.01	605.68
709	Biotin-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2184.14	1093.64	2185.15	1093.08	729.05
710	Ac-LTF$r8HAWAQL$S-NH_2	iso2	1505.84	754.43	1506.85	753.93	502.95
711	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SA-NH_2	iso2	1672.89	838.05	1673.9	837.45	558.64
712	Ac-LTF$r8HYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1751.94	877.55	1752.95	876.98	584.99
713	Ac-LTF$r8SYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1701.91	852.48	1702.92	851.96	568.31
714	Ac-LTF$r8RYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1770.98	887.45	1771.99	886.5	591.33
715	Ac-LTF$r8KYWAQCba$SAA-NH_2	iso2	1742.98	872.92	1743.99	872.5	582
716	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAA-NH_2	iso2	1727.93	865.71	1728.94	864.97	576.98
717	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAaBaC-NH_2		2103.09	1053.12	2104.1	1052.55	702.04
718	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAadPeg4C-NH_2		2279.19	1141.46	2280.2	1140.6	760.74
719	Ac-LTA$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2		1737.98	870.43	1738.99	870	580.33
720	Ac-LTF$r8AYAAAL$AAAAAa-NH_2		1698.97	851	1699.98	850.49	567.33
721	5-FAM-BaLTF$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2		2201.09	1101.87	2202.1	1101.55	734.7
722	Ac-LTA$r8AYWAQL$AAAAAa-NH_2		1795	898.92	1796.01	898.51	599.34
723	Ac-LTF$r8AYAAQL$AAAAAa-NH_2		1755.99	879.49	1757	879	586.34
724	Ac-LTF$rda6AYWAAL$da5AAAAAa-NH_2		1807.97		1808.98	904.99	603.66
725	FITC-BaLTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2347.1	1174.49	2348.11	1174.56	783.37
726	FITC-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2161.99	1082.35	2163	1082	721.67
733	Ac-LTF$r8EYWAQL$EAAAAa-NH_2		1987.05	995.03	1988.06	994.53	663.36
734	Ac-LTF$r8AYWAQL$EAAAAa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
735	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAaBaKbio-NH_2		2354.25	1178.47	2355.26	1178.13	785.76
736	Ac-LTF$r8AYWAAL$AAAAAa-NH_2		1814.01	908.45	1815.02	908.01	605.68
737	Ac-LTF$r8AYAAAL$AAAAAa-NH_2	iso2	1698.97	850.91	1699.98	850.49	567.33
738	Ac-LTF$r8AYAAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1755.99	879.4	1757	879	586.34
739	Ac-LTF$r8EYWAQL$EAAAAa-NH_2	iso2	1987.05	995.21	1988.06	994.53	663.36
740	Ac-LTF$r8AYWAQL$EAAAAa-NH_2	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
741	Ac-LTF$r8EYWAQCba$SAAAAa-NH_2		1957.04	980.04	1958.05	979.53	653.35
742	Ac-LTF$r8EYWAQLStAAA$r5AA-NH_2		2023.12	1012.83	2024.13	1012.57	675.38

【０４２７】

【表７－１７】

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値(M+1)/1	計算値(M+2)/2	計算値(M+3)/3
743	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAA-NH_2		2108.17	1055.44	2109.18	1055.09	703.73
744	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2		2179.21	1090.77	2180.22	1090.61	727.41
745	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAA-NH_2		2250.25	1126.69	2251.26	1126.13	751.09
746	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAA-OH		1930.02		1931.03	966.02	644.35
747	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2		1929.04	965.85	1930.05	965.53	644.02
748	Ac-AAAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2		2000.08	1001.4	2001.09	1001.05	667.7
749	Ac-AAAAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2		2071.11	1037.13	2072.12	1036.56	691.38
750	Ac-AAAAAALTF$r8EYWAQL$AAA-NH_2		2142.15		2143.16	1072.08	715.06
751	Ac-LTF$rda6EYWAQCba$da6SAA-NH_2	iso2	1751.89	877.36	1752.9	876.95	584.97
752	Ac-t$r5wya$r5f4CF3ekllr-NH_2			844.25			
753	Ac-tawy$r5nf4CF3e$r5llr-NH_2			837.03			
754	Ac-tawya$r5f4CF3ek$r5lr-NH_2			822.97			
755	Ac-tawyanf4CF3e$r5llr$r5a-NH_2			908.35			
756	Ac-t$s8wyanf4CF3e$r5llr-NH_2			858.03			
757	Ac-tawy$s8nf4CF3ekll$r5a-NH_2			879.86			
758	Ac-tawya$s8f4CF3ekllr$r5a-NH_2			936.38			
759	Ac-tawy$s8naekll$r5a-NH_2			844.25			
760	5-FAM-Batawy$s8nf4CF3ekll$r5a-NH_2						
761	5-FAM-Batawy$s8naekll$r5a-NH_2						
762	Ac-tawy$s8nf4CF3eall$r5a-NH_2						
763	Ac-tawy$s8nf4CF3ekll$r5aaaaa-NH_2						
764	Ac-tawy$s8nf4CF3eall$r5aaaaa-NH_2						

【０４２８】

[0385]表１ａは、ペプチド模倣大環状分子の選択を示す。

【０４２９】

【表８】

表 1a

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
244	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$SANleA-NH_2		1885	943.59	1886.01	943.51	629.34
331	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2	iso2	1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
555	Ac-LTF$r8EY6clWAQL$AAAAAa-NH_2		1963	983.28	1964.01	982.51	655.34
557	Ac-AAALTF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		2142.15	1072.83	2143.16	1072.08	715.06
558	Ac-LTF34F2$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1965.02	984.3	1966.03	983.52	656.01
562	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAibAAAa-NH_2		1943.06	973.11	1944.07	972.54	648.69
564	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAibAa-NH_2		1943.06	973.48	1944.07	972.54	648.69
566	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAiba-NH_2	iso2	1943.06	973.38	1944.07	972.54	648.69
567	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAAib-NH_2		1943.06	973.01	1944.07	972.54	648.69
572	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAaa-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
573	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAA-NH_2		1929.04	966.35	1930.05	965.53	644.02
578	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAASar-NH_2		1929.04	966.08	1930.05	965.53	644.02
551	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAAa-OH	iso2	1930.02	965.89	1931.03	966.02	644.35
662	Ac-LTF$rda6AYWAQL$da5AAAAAa-NH_2		1974.06	934.44		933.49	
367	5-FAM-BaLTF$r8EYWAQCba$SAA-NH_2		2131	1067.09	2132.01	1066.51	711.34
349	Ac-LTF$r8EF4coohWAQCba$AAAAAa-NH_2	iso2	1969.04	986.06	1970.05	985.53	657.35
347	Ac-LTF$r8EYWAQCba$AAAAAa-NH_2	iso2	1941.04	972.55	1942.05	971.53	648.02

【０４３０】

[0386]表１ｂは、ペプチド模倣大環状分子のさらなる選択を示す。

【０４３１】

【表９】

表 1b

SP	配列	異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
581	Ac-TF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1815.96	929.85	1816.97	908.99	606.33
582	Ac-F$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1714.91	930.92	1715.92	858.46	572.64
583	Ac-LVF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1927.06	895.12	1928.07	964.54	643.36
584	Ac-AAF$r8EYWAQL$AAAAAa-NH_2		1856.98	859.51	1857.99	929.5	620
585	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAAa-NH_2		1858	824.08	1859.01	930.01	620.34
586	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAAa-NH_2		1786.97	788.56	1787.98	894.49	596.66
587	Ac-LTF$r8EYWAQL$AAa-NH_2		1715.93	1138.57	1716.94	858.97	572.98
588	Ac-LTF$r8EYWAQL$Aa-NH_2		1644.89	1144.98	1645.9	823.45	549.3
589	Ac-LTF$r8EYWAQL$a-NH_2		1573.85	1113.71	1574.86	787.93	525.62

【０４３２】

[0387]上記および他箇所で示される配列では、以下の略記が使用される：「Ｎｌｅ」はノルロイシンを表し、「Ａｉｂ」は２－アミノイソ酪酸を表し、「Ａｃ」はアセチルを表し、「Ｐｒ」はプロピオニルを表す。「$」として表されるアミノ酸は、１個の二重結合を含む全炭素架橋剤により連結されたアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｒ５」として表されるアミノ酸は、１個の二重結合を含む全炭素により連結されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｓ８」として表されるアミノ酸は、１個の二重結合を含む全炭素架橋剤により連結されたアルファ－Ｍｅ　Ｓ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「$ｒ８」として表されるアミノ酸は、１個の二重結合を含む全炭素架橋剤により連結されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「Ａｈｘ

」はアミノシクロヘキシルリンカーを表す。
【０４３３】
[0388]架橋剤は、各アミノ酸のアルファ炭素の間に８または１１個の炭素原子を含む直鎖全炭素架橋剤である。「＄／」として表されるアミノ酸は、架橋剤により連結されないアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「＄／ｒ５」として表されるアミノ酸は、架橋剤により連結されないアルファ－Ｍｅ　Ｒ５－ペンテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「＄／ｓ８」として表されるアミノ酸は、架橋剤により連結されないアルファ－Ｍｅ　Ｓ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。「＄／ｒ８」として表されるアミノ酸は、架橋剤により連結されないアルファ－Ｍｅ　Ｒ８－オクテニル－アラニンオレフィンアミノ酸である。
【０４３４】
[0389]「Ａｍｗ」として表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅ　トリプトファンアミノ酸である。「Ａｍｌ」として表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅ　ロイシンアミノ酸である。「Ａｍｆ」として表されるアミノ酸は、アルファ－Ｍｅ　フェニルアラニンアミノ酸である。「２ｆｆ」として表されるアミノ酸は、２－フルオロ－フェニルアラニンアミノ酸である。「３ｆｆ」として表されるアミノ酸は、３－フルオロ－フェニルアラニンアミノ酸である。「Ｓｔ」として表されるアミノ酸は、２個のペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸であり、そのそれぞれが示される通り別のアミノ酸に架橋される。「Ｓｔ／／」として表されるアミノ酸は、２個の架橋されないペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸である。「％Ｓｔ」として表されるアミノ酸は、２個のペンテニル－アラニンオレフィン側鎖を含むアミノ酸であり、そのそれぞれが示される通り別のアミノ酸に完全飽和炭化水素架橋により架橋される。「Ｂａ」として表されるアミノ酸は、ベーター－アラニンである。架橋アミノ酸の表記（例えば「＄ｅｒ８」または「＄ｚｒ８」）内の小文字の「ｅ」または「ｚ」は、二重結合の立体配置（それぞれＥまたはＺ）を表す。他の文脈において、「ａ」または「ｆ」などの小文字は、Ｄアミノ酸（例えば、それぞれＤ－アラニンまたはＤ－フェニルアラニン）を表す。
【０４３５】
[0390]「ＮｍＷ」として表記されるアミノ酸は、Ｎ－メチルトリプトファンを表す。「ＮｍＹ」として表記されるアミノ酸は、Ｎ－メチルチロシンを表す。「ＮｍＡ」として表記されるアミノ酸は、Ｎ－メチルアラニンを表す。「Ｋｂｉｏ」は、リシン残基の側鎖アミノ基に結合されたビオチン基を表す。「Ｓａｒ」として表記されるアミノ酸は、サルコシンを表す。「Ｃｈａ」として表記されるアミノ酸は、シクロヘキシルアラニンを表す。「Ｃｐｇ」として表記されるアミノ酸は、シクロペンチルグリシンを表す。「Ｃｈｇ」として表記されるアミノ酸は、シクロヘキシルグリシンを表す。「Ｃｂａ」として表記されるアミノ酸は、シクロブチルアラニンを表す。「Ｆ４Ｉ」として表記されるアミノ酸は、４－ヨードフェニルアラニンを表す。「７Ｌ」は、Ｎ１５同位体ロイシンを表す。「Ｆ３Ｃｌ」として表記されるアミノ酸は、３－クロロフェニルアラニンを表す。「Ｆ４ｃｏｏｈ」として表記されるアミノ酸は、４－カルボキシフェニルアラニンを表す。「Ｆ３４Ｆ２」として表記されるアミノ酸は、３，４－ジフルオロフェニルアラニンを表す。「６ｃｌＷ」として表記されるアミノ酸は、６－クロロトリプトファンを表す。「＄ｒｄａ６」として表記されるアミノ酸は、ジアルキン結合により第２のアルキニルアミノ酸に架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ６－ヘキシニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。
【０４３６】
[0391]「＄ｄａ５」として表記されるアミノ酸はアルファ－Ｍｅ　Ｓ５－ペンチニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表し、アルキンは第２のアルキニルアミノ酸とのジアルキン結合の半分を形成する。「＄ｒａ９」として表記されるアミノ酸は、アルキンメタセシス反応により第２のアルキニルアミノ酸と架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｒ９－ノニニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。「＄ａ６」として表記されるアミノ酸は、アルキンメタセシス反応により第２のアルキニルアミノ酸と架橋されたアルファ－Ｍｅ　Ｓ６－ヘキシニル－アラニンアルキニルアミノ酸を表す。表記「ｉｓｏ１」または「ｉｓｏ２」は

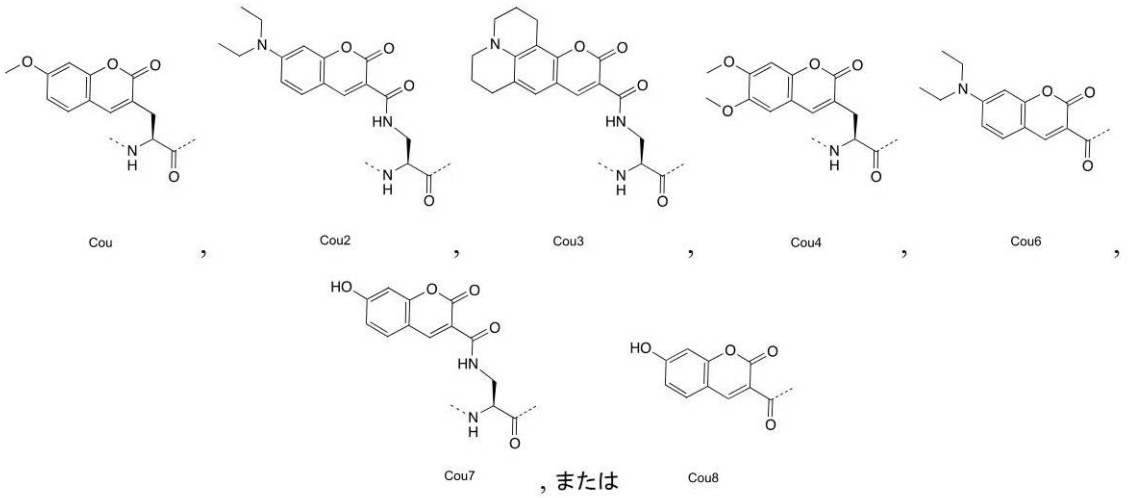
、ペプチド模倣大環状分子が単一の異性体であることを示す。

【０４３７】

[0392]「Ｃｉｔ」として表記されるアミノ酸はシトルリンを表す。「Ｃｏｕ４」、「Ｃｏｕ６」、「Ｃｏｕ７」および「Ｃｏｕ８」として表記されるアミノ酸は、それぞれ以下の構造を表す：

【０４３８】

【化３６】



，または

【０４３９】

[0393]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、例えば架橋剤の構造内の二重結合の立体配置（Ｅ対Ｚ）により１種より多くの異性体で得られる。そのような異性体は、従来のクロマトグラフィー方法によって分離されてもされなくてもよい。一部の実施形態では、１種の異性体は他の異性体と比べて向上した生物特性を有する。一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のＥ架橋剤オレフィン異性体は、そのＺ対応物に比べてより良好な溶解度、より良好な標的親和性、より良好なｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ有効性、より高いヘリシティまたは向上した細胞透過性を有する。別の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子のＺ架橋剤オレフィン異性体は、そのＥ対応物に比べてより良好な溶解度、より良好な標的親和性、より良好なｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ有効性、より高いヘリシティまたは向上した細胞透過性を有する。

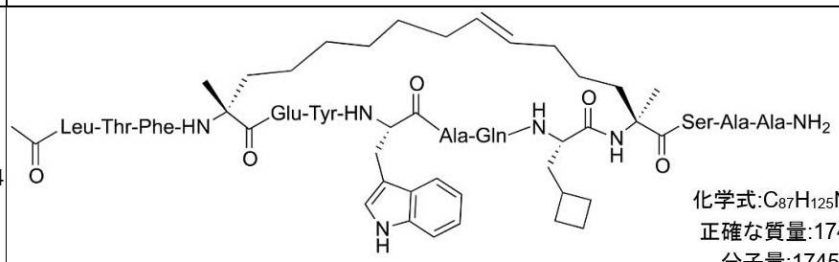
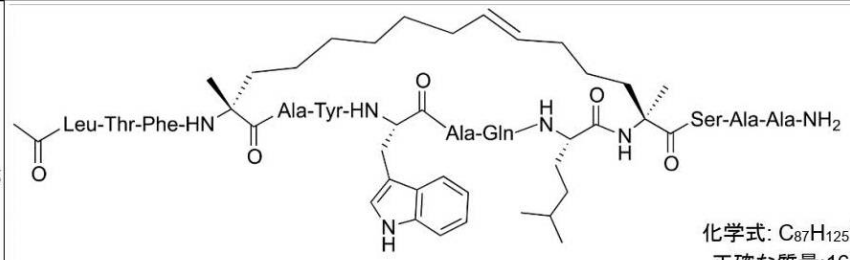
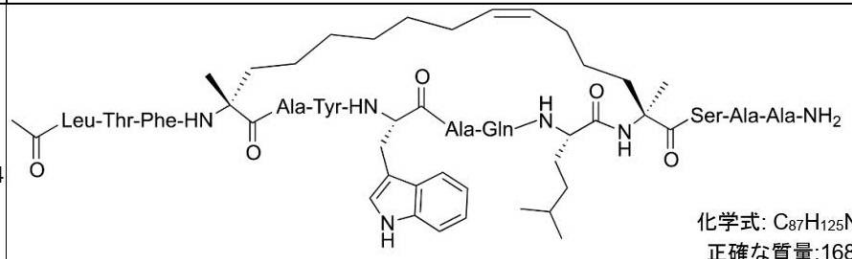
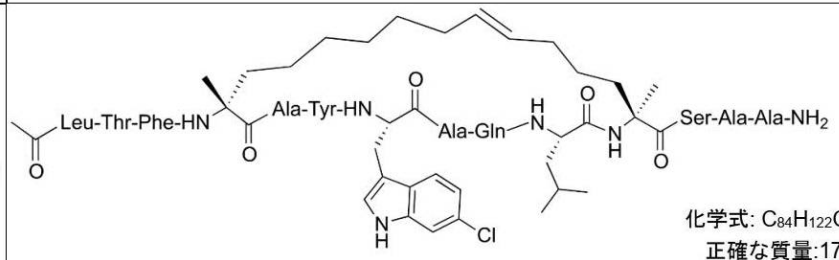
【０４４０】

[0394]表１ｃは、ペプチド模倣大環状分子の非限定的な例を示す。

【０４４１】

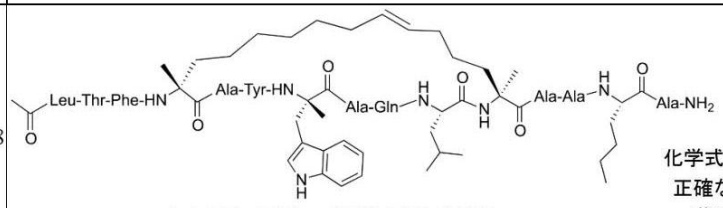
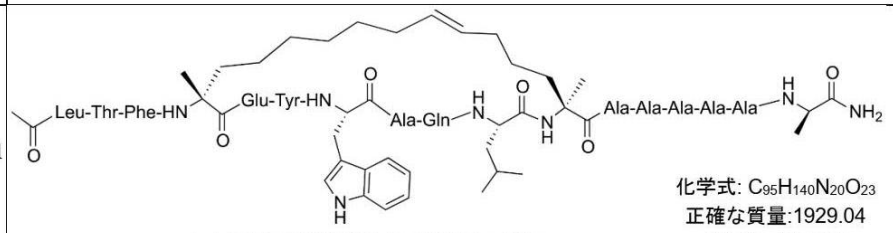
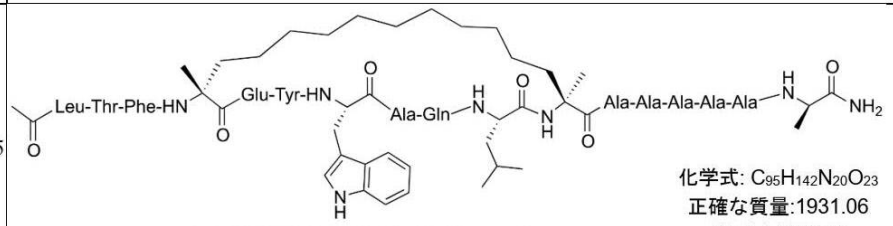
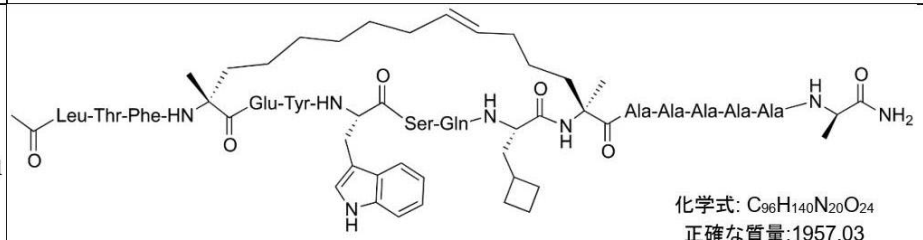
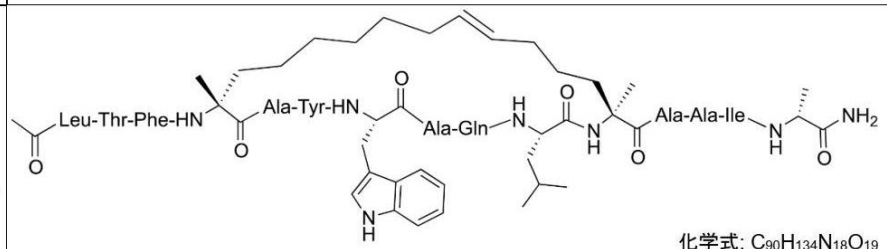
【表１０－１】

表 1c

SP #	構造
154	 化学式:$C_{87}H_{125}N_{17}O_{21}$ 正確な質量:1743.92 分子量:1745.02 Ac-L T F $er8 E Y W A Q Cba $e S A A -NH2
115	 化学式: $C_{87}H_{125}N_{17}O_{19}$ 正確な質量:1687.93 分子量:1689.00 Ac-L T F $er8 A Y W A Q hL $e S A A -NH2
114	 化学式: $C_{87}H_{125}N_{17}O_{19}$ 正確な質量:1687.93 分子量:1689.00 Ac-L T F $zr8 A Y W A Q hL $z S A A -NH2
99	 化学式: $C_{84}H_{122}ClN_{17}O_{19}$ 正確な質量:1707.88 分子量:1709.42 Ac-L T F $er8 A Y6clW A Q L $e S A A -NH2

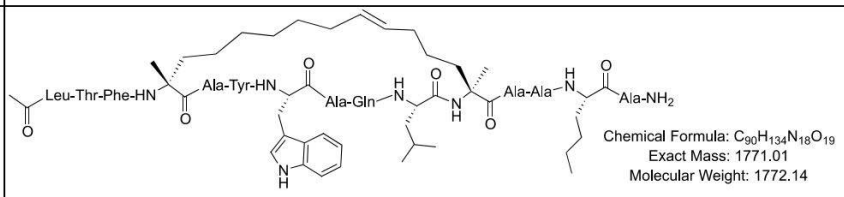
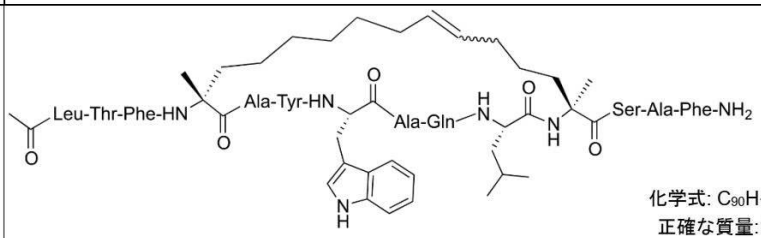
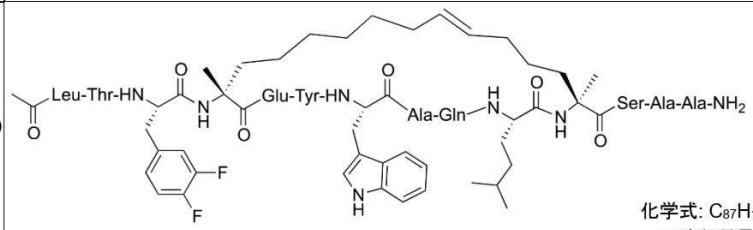
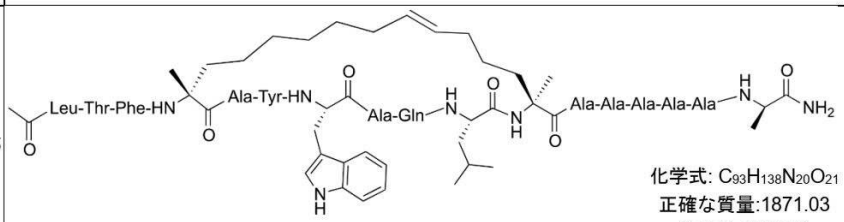
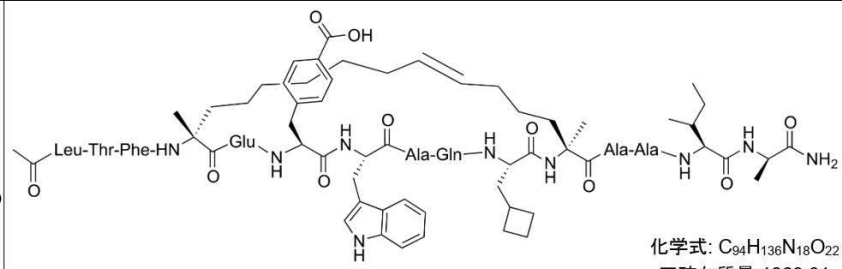
【０４４２】

【表１０－２】

SP #	構造
388	 Ac-L T F $er8 A Y **Amw** AQL $e AA Nle A -NH2 化学式: $C_{91}H_{136}N_{18}O_{19}$ 正確な質量:1785.02 分子量:1786.16
331	 Ac-L T F $er8 E Y W AQL $e AA A A A a -NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1929.04 分子量:1930.25
445	 Ac-L T F %r8 E Y W AQL % AA A A A a -NH2 化学式: $C_{95}H_{142}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1931.06 分子量:1932.26
351	 Ac-L T F $er8 E Y W SQCba $e A A A A A a -NH2 化学式: $C_{96}H_{140}N_{20}O_{24}$ 正確な質量:1957.03 分子量:1958.26
71	 Ac-L T F $er8 A Y W AQL $e AA I a -NH2 化学式: $C_{90}H_{134}N_{18}O_{19}$ 正確な質量:1771.01 分子量:1772.14

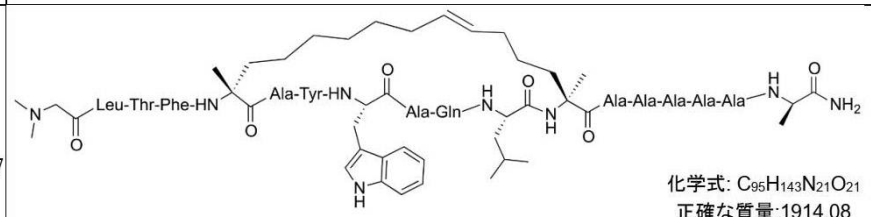
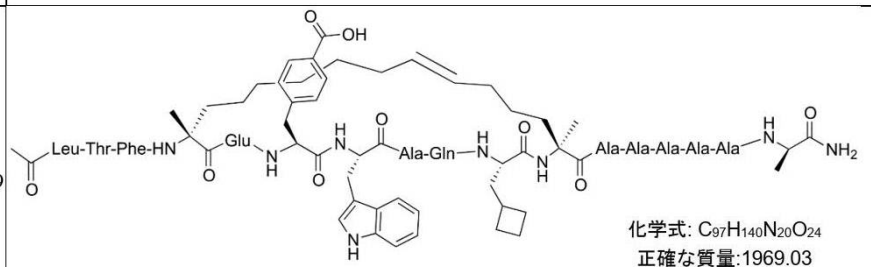
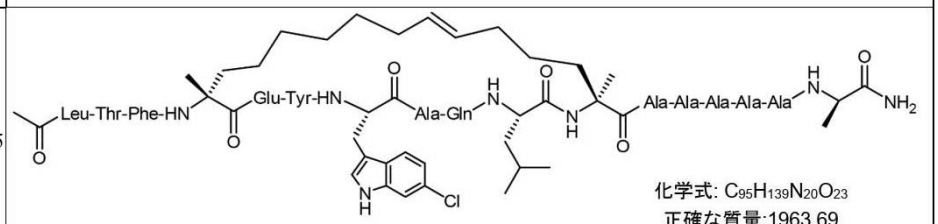
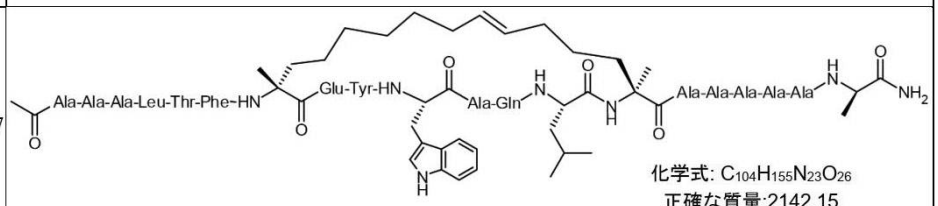
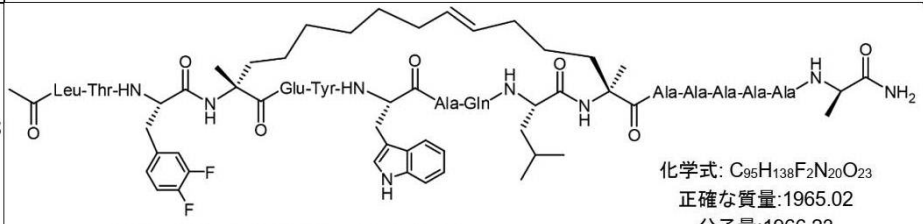
【０４４３】

【表１０－３】

SP #	構造
69	 Chemical Formula: $C_{90}H_{134}N_{18}O_{19}$ Exact Mass: 1771.01 Molecular Weight: 1772.14 Ac-L T F $er8 A Y W A Q L $e A A Nle A -NH2
7	 化学式: $C_{90}H_{127}N_{17}O_{19}$ 正確な質量:1749.95 分子量:1751.07 Ac-L T F $r8 A Y W A Q L $ S A F -NH2
160	 化学式: $C_{87}H_{125}F_2N_{17}O_{21}$ 正確な質量:1781.92 分子量:1783.02 Ac-L T F34F2 $er8 E Y W A Q hL $e S A A -NH2
315	 化学式: $C_{93}H_{138}N_{20}O_{21}$ 正確な質量:1871.03 分子量:1872.21 Ac-L T F $er8 A Y W A Q L $e A A A A A a -NH2
249	 化学式: $C_{94}H_{136}N_{18}O_{22}$ 正確な質量:1869.01 分子量:1870.19 Ac-L T F $er8 E F4cooh W A Q Cba $e A A-l-a -NH2

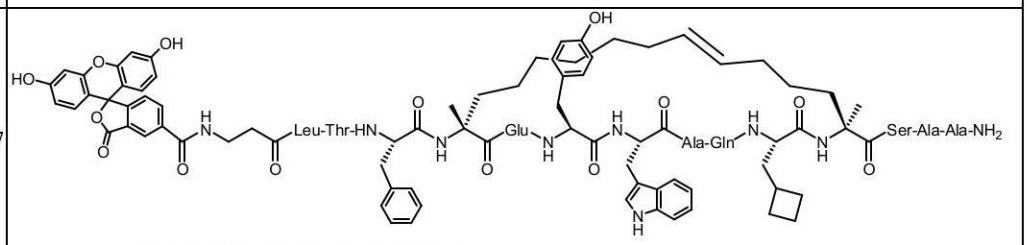
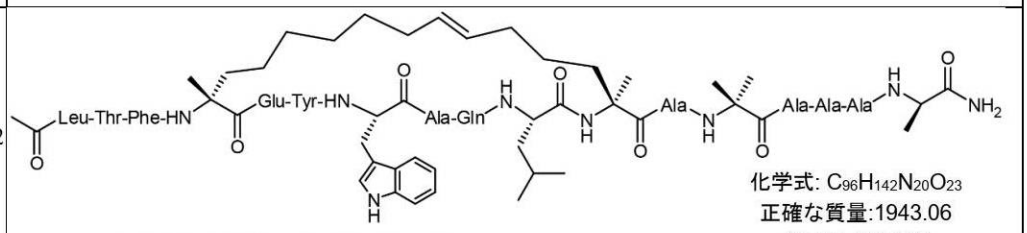
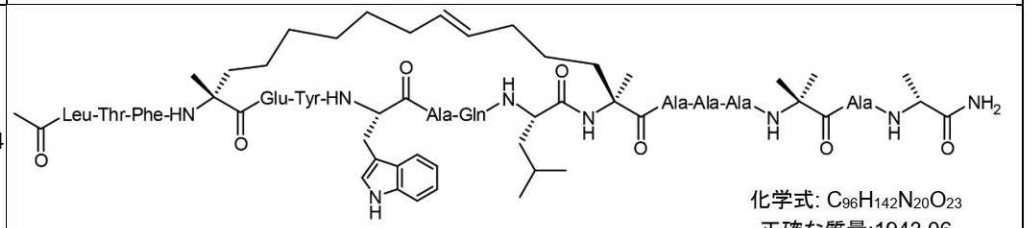
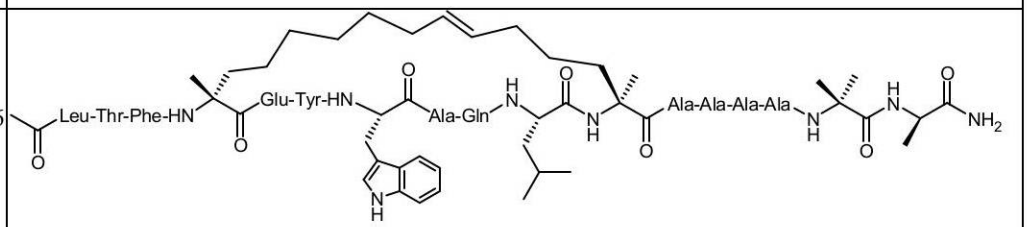
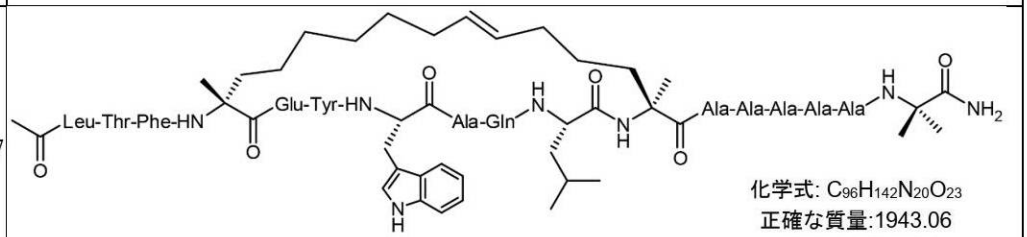
【０４４４】

【表１０－４】

SP #	構造
437	 化学式: $C_{95}H_{143}N_{21}O_{21}$ 正確な質量:1914.08 分子量:1915.28 Dmaac- L T F $er8 A Y W A Q L $e A A A A A a -NH2
349	 化学式: $C_{97}H_{140}N_{20}O_{24}$ 正確な質量:1969.03 分子量:1970.27 Ac-L T F $er8 E F4cooh W A Q Cba $e A A A A A a-NH2
555	 化学式: $C_{95}H_{139}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1963.69 分子量:1964.69 Ac-LTF$er8EY6clWAQL$eAAAAAa-NH2
557	 化学式: $C_{104}H_{155}N_{23}O_{26}$ 正確な質量:2142.15 分子量:2143.48 Ac-AAALTF$er8EYWAQL$eAAAAAa-NH2
558	 化学式: $C_{95}H_{138}F_2N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1965.02 分子量:1966.23 Ac-LTF34F2$er8EYWAQL$eAAAAAa-NH2

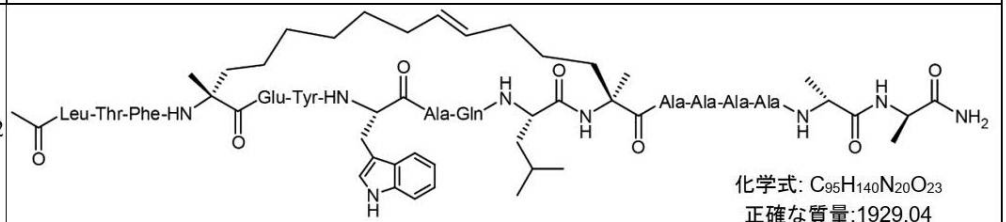
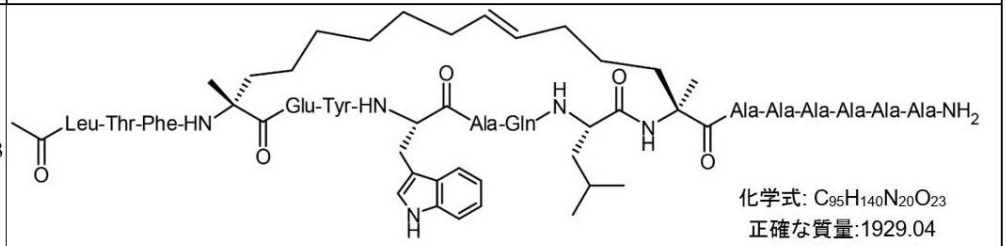
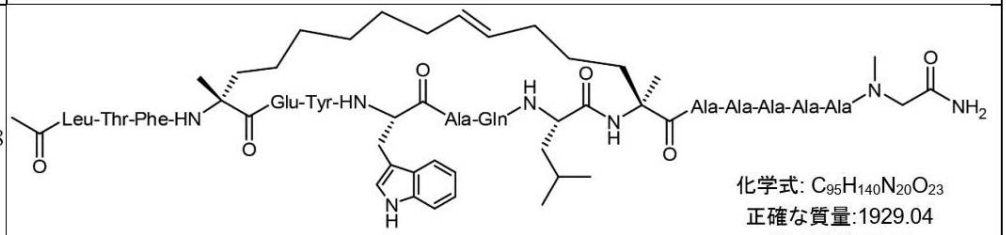
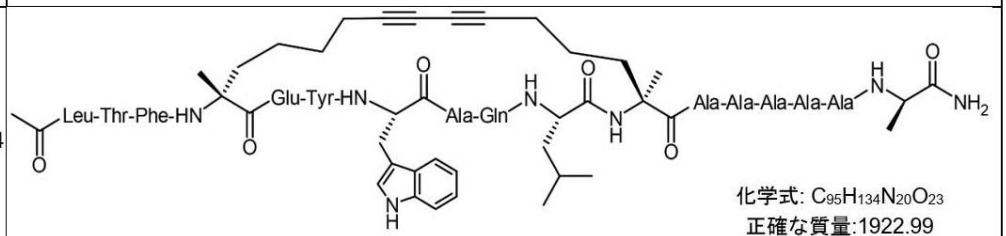
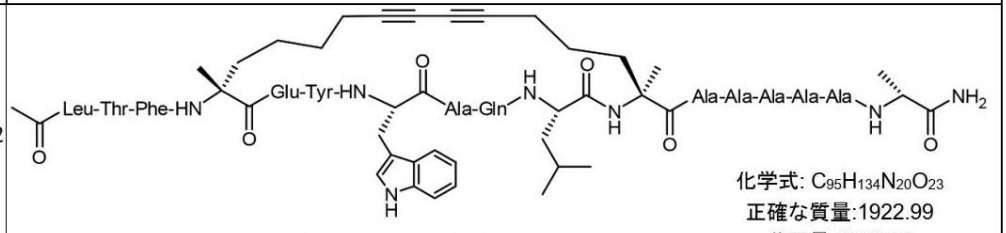
【０４４５】

【表１０－５】

SP #	構造
367	 5-FAM-BaLTF$er8EYWAQCba$eSAA-NH2
562	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAibAAAa-NH2 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1943.06 分子量:1944.27
564	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAibAa-NH2 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1943.06 分子量:1944.27
566	
567	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAAAib-NH2 化学式: $C_{96}H_{142}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1943.06 分子量:1944.27

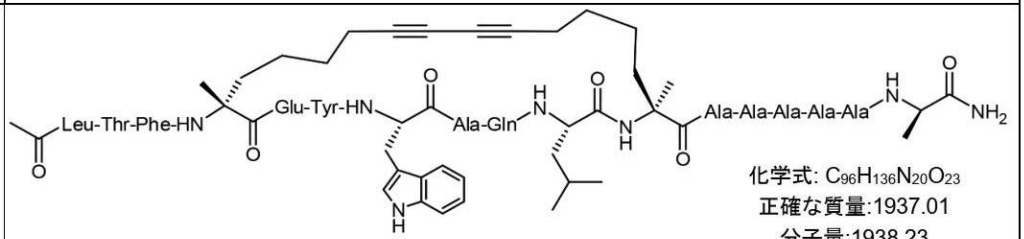
【０４４６】

【表１０－６】

SP #	構造
572	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAaa-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1929.04 分子量:1930.25
573	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAAA-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1929.04 分子量:1930.25
578	 Ac-LTF$er8EYWAQL$eAAAAASar-NH2 化学式: $C_{95}H_{140}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1929.04 分子量:1930.25
664	 Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH2 化学式: $C_{95}H_{134}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1922.99 分子量:1924.20
662	 Ac-LTF$rda6EYWAQL$da5AAAAAa-NH2 化学式: $C_{95}H_{134}N_{20}O_{23}$ 正確な質量:1922.99 分子量:1924.20

【０４４７】

【表１０－７】

SP #	構造
	

【０４４８】

[0395]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表２ａに示されるペプチド模倣大環状分子を含む：

【０４４９】

【表１１－１】

表 2a

配列
L$r5QETFSD$s8WKLLPEN
LSQ$r5TFSDLW$s8LLPEN
LSQE$r5FSDLWK$s8LPEN
LSQET$r5SDLWKL$s8PEN
LSQETF$r5DLWKLL$s8EN
LXQETFS$r5LWKLLP$s8N
LSQETFSD$r5WKLLPE$s8
LSQQTF$r5DLWKLL$s8EN
LSQETF$r5DLWKLL$s8QN
LSQQTF$r5DLWKLL$s8QN
LSQETF$r5NLWKLL$s8QN
LSQQTF$r5NLWKLL$s8QN
LSQQTF$r5NLWRLL$s8QN
QSQQTF$r5NLWKLL$s8QN
QSQQTF$r5NLWRLL$s8QN
QSQQTA$r5NLWRLL$s8QN
L$r8QETFSD$WKLLPEN
LSQ$r8TFSDLW$LLPEN
LSQE$r8FSDLWK$LPEN
LSQET$r8SDLWKL$PEN
LSQETF$r8DLWKLL$EN
LXQETFS$r8LWKLLP$N
LSQETFSD$r8WKLLPE$
LSQQTF$r8DLWKLL$EN
LSQETF$r8DLWKLL$QN
LSQQTF$r8DLWKLL$QN
LSQETF$r8NLWKLL$QN
LSQQTF$r8NLWKLL$QN
LSQQTF$r8NLWRLL$QN
QSQQTF$r8NLWKLL$QN
QSQQTF$r8NLWRLL$QN
QSQQTA$r8NLWRLL$QN
QSQQTF$r8NLWRKK$QN
QQTF$r8DLWRLL$EN
QQTF$r8DLWRLL$
LSQQTFDLWLL
QQTFDLWLL

【０４５０】

【表１１－２】

配列
QQTA$r8DLWRLL$EN
QSQQTF$r5NLWRLL$s8QN (ジヒドロキシル化オレフィン)
QSQQTA$r5NLWRLL$s8QN (ジヒドロキシル化オレフィン)
QSQQTF$r8DLWRLL$QN
QTF$r8NLWRLL$
QSQQTFNLWLLPQN
QSQTFNLWRLLPQN
TFSLWKLL
ETFDLWLL
QTFNLWLL
SQEFSNLWKLL

【０４５１】

[0396]表２ａにおいて、ペプチドはアセチルなどのＮ末端キャッピング基、またはキャッピング基とペプチド配列の開始の間にベーターアラニンなどのさらなるリンカーを含む場合がある。

【０４５２】

[0397]一部の実施形態では、ペプチド模倣大環状分子は、表２ｂに示されるものを含む。

【０４５３】

【表１２－１】

表 2b

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
1	Ac-LSQETF$r8DLWKLL$EN-NH_2	2068.13	1035.07	1035.36
2	Ac-LSQETF$r8NLWKLL$QN-NH_2	2066.16	1034.08	1034.31
3	Ac-LSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2093.18	1047.59	1047.73
4	Ac-QSQQTF$r8NLWKLL$QN-NH_2	2080.15	1041.08	1041.31
5	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2108.15	1055.08	1055.32
6	Ac-QSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	2032.12	1017.06	1017.24
7	Ac-QAibQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2106.17	1054.09	1054.34
8	Ac-QSQQTFSNLWRLLPQN-NH_2	2000.02	1001.01	1001.26
9	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	2136.18	1069.09	1069.37
10	Ac-QSQAibTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2065.15	1033.58	1033.71
11	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$AN-NH_2	2051.13	1026.57	1026.70
12	Ac-ASQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2051.13	1026.57	1026.90
13	Ac-QSQQTF$r8ALWRLL$QN-NH_2	2065.15	1033.58	1033.41
14	Ac-QSQETF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2109.14	1055.57	1055.70
15	Ac-RSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2136.20	1069.10	1069.17
16	Ac-RSQQTF$r8NLWRLL$EN-NH_2	2137.18	1069.59	1069.75
17	Ac-LSQETFSDLWKLLPEN-NH_2	1959.99	981.00	981.24
18	Ac-QSQTFSLWRLLPQN-NH_2	2008.09	1005.05	1004.97
19	Ac-QSQQFSNWRLLPQN-NH_2	2036.06	1019.03	1018.86
20	Ac-QSQQTSNLRLLPQN-NH_2	1917.04	959.52	959.32
21	Ac-QSQQTFNLWLLPQN-NH_2	2007.06	1004.53	1004.97
22	Ac-RTQATF$r8NQWAibANle$TNAibTR-NH_2	2310.26	1156.13	1156.52
23	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$RN-NH_2	2136.20	1069.10	1068.94
24	Ac-QSQRTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2136.20	1069.10	1068.94
25	Ac-QSQQTF$r8NNleWRLL$QN-NH_2	2108.15	1055.08	1055.44
26	Ac-QSQQTF$r8NLWRNleL$QN-NH_2	2108.15	1055.08	1055.84
27	Ac-QSQQTF$r8NLWRLNle$QN-NH_2	2108.15	1055.08	1055.12
28	Ac-QSQQTY$r8NLWRLL$QN-NH_2	2124.15	1063.08	1062.92
29	Ac-RAibQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2134.22	1068.11	1068.65
30	Ac-MPRFMDYWEGLN-NH_2	1598.70	800.35	800.45
31	Ac-RSQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2191.25	1096.63	1096.83
32	Ac-QSQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2163.21	1082.61	1082.87
33	Ac-RAibQQRF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2189.27	1095.64	1096.37
34	Ac-RSQQRF$r8NFWRLL$QN-NH_2	2225.23	1113.62	1114.37
35	Ac-RSQQRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	2241.23	1121.62	1122.37
36	Ac-RSQQTF$r8NLWQLL$QN-NH_2	2108.15	1055.08	1055.29
37	Ac-QSQQTF$r8NLWQAmlL$QN-NH_2	2094.13	1048.07	1048.32
38	Ac-QSQQTF$r8NAmlWRLL$QN-NH_2	2122.17	1062.09	1062.35
39	Ac-NlePRF$r8DYWEGL$QN-NH_2	1869.98	935.99	936.20
40	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	1952.12	977.06	977.35
41	Ac-RF$r8NLWRLL$Q-NH_2	1577.96	789.98	790.18

【０４５４】

【表１２－２】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
42	Ac-QSQQTF$r8N2ffWRLL$QN-NH_2	2160.13	1081.07	1081.40
43	Ac-QSQQTF$r8N3ffWRLL$QN-NH_2	2160.13	1081.07	1081.34
44	Ac-QSQQTF#r8NLWRLL#QN-NH_2	2080.12	1041.06	1041.34
45	Ac-RSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	2060.16	1031.08	1031.38
46	Ac-QSQQTF%r8NLWRLL%QN-NH_2	2110.17	1056.09	1056.55
47	HepQSQ$TFSNLWRLLPQN-$NH_2$	2051.10	1026.55	1026.82
48	HepQSQTFr8NLWRLL$QN-$NH_2$	2159.23	1080.62	1080.89
49	Ac-QSQQTF$r8NL6clWRLL$QN-NH_2	2142.11	1072.06	1072.35
50	Ac-QSQQTF$r8NLMe6clwRLL$QN-NH_2	2156.13	1079.07	1079.27
51	Ac-LTFEHYWAQLTS-NH_2	1535.74	768.87	768.91
52	Ac-LTFHYWQLTS-NH_2	1585.83	793.92	794.17
53	Ac-LTFEYWALTS-NH_2	1520.79	761.40	761.67
54	Ac-LTF$zr8HYWAQL$zS-NH_2	1597.87	799.94	800.06
55	Ac-LTF$r8HYWRQL$S-NH_2	1682.93	842.47	842.72
56	Ac-QS$QTFStNLWRLL$s8QN-NH_2	2145.21	1073.61	1073.90
57	Ac-QSQQTASNLWRLLPQN-NH_2	1923.99	963.00	963.26
58	Ac-QSQQTA$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	2060.15	1031.08	1031.24
59	Ac-ASQQTF$/r8NLWRLL$/QN-NH_2	2079.16	1040.58	1040.89
60	Ac-SQQFSNLWRLLAibQN-NH_2	2009.09	1005.55	1005.86
61	Ac-QSQTFNLWRLLAibQN-NH_2	2023.10	1012.55	1012.79
62	Ac-QSQQFSNWRLLAibQN-NH_2	2024.06	1013.03	1013.31
63	Ac-QSQQTFNLWLLAibQN-NH_2	1995.06	998.53	998.87
64	Ac-QSQQTFSLWRLAibQN-NH_2	2011.06	1006.53	1006.83
65	Ac-QSQQTFSNLWLLAN-NH_2	1940.02	971.01	971.29
66	Ac-$/SQQ$/FSNLWRLLAibQN-NH_2	2037.12	1019.56	1019.78
67	Ac-QS$/QTF$/NLWRLLAibQN-NH_2	2051.13	1026.57	1026.90
68	Ac-QSQQ$/FSN$/WRLLAibQN-NH_2	2052.09	1027.05	1027.36
69	Ac-QSQQTF$/NLW$/LLAibQN-NH_2	2023.09	1012.55	1013.82
70	Ac-QSQTFSLWRLLAibQN-NH_2	1996.09	999.05	999.39
71	Ac-QSQ$/TFS$/LWRLLAibQN-NH_2	2024.12	1013.06	1013.37
72	Ac-QS$/QTFSt//NLWRLL$/s8QN-NH_2	2201.27	1101.64	1102.00
73	Ac-$r8SQQTFS$LWRLLAibQN-NH_2	2038.14	1020.07	1020.23
74	Ac-QSQ$r8TFSNLW$LLAibQN-NH_2	1996.08	999.04	999.32
75	Ac-QSQQTFS$r8LWRLLA$N-NH_2	2024.12	1013.06	1013.37
76	Ac-QS$r5QTFStNLW$LLAibQN-NH_2	2032.12	1017.06	1017.39
77	Ac-$/r8SQQTFS$/LWRLLAibQN-NH_2	2066.17	1034.09	1034.80
78	Ac-QSQ$/r8TFSNLW$/LLAibQN-NH_2	2024.11	1013.06	1014.34
79	Ac-QSQQTFS$/r8LWRLLA$/N-NH_2	2052.15	1027.08	1027.16
80	Ac-QS$/r5QTFSt//NLW$/LLAibQN-NH_2	2088.18	1045.09	1047.10
81	Ac-QSQQTFSNLWRLLAibQN-NH_2	1988.02	995.01	995.31
82	Hep/QSQ$/TF$/r8NLWRLL$/QN-$NH_2$	2215.29	1108.65	1108.93
83	Ac-ASQQTF$r8NLRWLL$QN-NH_2	2051.13	1026.57	1026.90

【０４５５】

【表１２－３】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
84	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLL$/Q-NH_2	2022.14	1012.07	1012.66
85	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$Q-NH_2	1994.11	998.06	998.42
86	Ac-AAARAA$r8AAARAA$AA-NH_2	1515.90	758.95	759.21
87	Ac-LTFEHYWAQLTSA-NH_2	1606.78	804.39	804.59
88	Ac-LTF$r8HYWAQL$SA-NH_2	1668.90	835.45	835.67
89	Ac-ASQQTFSNLWRLLPQN-NH_2	1943.00	972.50	973.27
90	Ac-QS$QTFStNLW$r5LLAibQN-NH_2	2032.12	1017.06	1017.30
91	Ac-QSQQTFAibNLWRLLAibQN-NH_2	1986.04	994.02	994.19
92	Ac-QSQQTFNleNLWRLLNleQN-NH_2	2042.11	1022.06	1022.23
93	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLLAibQN-$NH_2$	2082.14	1042.07	1042.23
94	Ac-QSQQTF$/r8NLWRLLNleQN-$NH_2$	2110.17	1056.09	1056.29
95	Ac-QSQQTFAibNLWRLL$/QN-$NH_2$	2040.09	1021.05	1021.25
96	Ac-QSQQTFNleNLWRLL$/QN-$NH_2$	2068.12	1035.06	1035.31
97	Ac-QSQQTF%r8NL6clWRNleL%QN-NH_2	2144.13	1073.07	1073.32
98	Ac-QSQQTF%r8NLMe6clWRLL%QN-NH_2	2158.15	1080.08	1080.31
101	Ac-FNleYWEL-NH_2	1160.63	-	1161.70
102	Ac-F$r8AYWELL$A-NH_2	1344.75	-	1345.90
103	Ac-F$r8AYWQLL$A-NH_2	1343.76	-	1344.83
104	Ac-NlePRF$r8NYWELL$QN-NH_2	1925.06	963.53	963.69
105	Ac-NlePRF$r8DYWRLL$QN-NH_2	1953.10	977.55	977.68
106	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$Q-NH_2	1838.07	920.04	920.18
107	Ac-NlePRF$r8NYWRLL$-NH_2	1710.01	856.01	856.13
108	Ac-QSQQTF$r8DLWRLL$QN-NH_2	2109.14	1055.57	1055.64
109	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$EN-NH_2	2109.14	1055.57	1055.70
110	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$QD-NH_2	2109.14	1055.57	1055.64
111	Ac-QSQQTF$r8NLWRLL$S-NH_2	1953.08	977.54	977.60
112	Ac-ESQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2109.14	1055.57	1055.70
113	Ac-LTF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	1635.99	819.00	819.10
114	Ac-LRF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	1691.04	846.52	846.68
115	Ac-QSQQTF$r8NWWRNleL$QN-NH_2	2181.15	1091.58	1091.64
116	Ac-QSQQTF$r8NLWRNleL$Q-NH_2	1994.11	998.06	998.07
117	Ac-QTF$r8NLWRNleL$QN-NH_2	1765.00	883.50	883.59
118	Ac-NlePRF$r8NWWRLL$QN-NH_2	1975.13	988.57	988.75
119	Ac-NlePRF$r8NWWRLL$A-NH_2	1804.07	903.04	903.08
120	Ac-TSFAEYWNLLNH$_2$	1467.70	734.85	734.90
121	Ac-QTF$r8HWWSQL$S-NH_2	1651.85	826.93	827.12
122	Ac-FMYWEL-NH_2	1178.58	-	1179.64
123	Ac-QTFEHWWSQLLS-NH_2	1601.76	801.88	801.94
124	Ac-QSQQTF$r8NLAmwRLNle$QN-NH_2	2122.17	1062.09	1062.24
125	Ac-FMAibY6clWEAc3cL-NH_2	1130.47	-	1131.53
126	Ac-FNle$Y6clWE$L-NH_2	1194.59	-	1195.64
127	Ac-F$zr8AY6clWEAc3cL$z-NH_2	1277.63	639.82	1278.71

【０４５６】

【表１２－４】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
128	Ac-F$r8AY6clWEAc3cL$A-NH_2	1348.66	-	1350.72
129	Ac-NlePRF$r8NY6clWRLL$QN-NH_2	1986.08	994.04	994.64
130	Ac-AF$r8AAWALA$A-NH_2	1223.71	-	1224.71
131	Ac-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	1395.80	698.90	399.04
132	Pr-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	1409.82	705.91	706.04
133	Ac-QSQQTF%r8NLWRNleL%QN-NH_2	2110.17	1056.09	1056.22
134	Ac-LTF%r8HYWAQL%SA-NH_2	1670.92	836.46	836.58
135	Ac-NlePRF%r8NYWRLL%QN-NH_2	1954.13	978.07	978.19
136	Ac-NlePRF%r8NY6clWRLL%QN-NH_2	1988.09	995.05	995.68
137	Ac-LTF%r8HY6clWAQL%S-NH_2	1633.84	817.92	817.93
138	Ac-QS%QTF%StNLWRLL%s8QN-NH_2	2149.24	1075.62	1075.65
139	Ac-LTF%r8HY6clWRQL%S-NH_2	1718.91	860.46	860.54
140	Ac-QSQQTF%r8NL6clWRLL%QN-NH_2	2144.13	1073.07	1073.64
141	Ac-%r8SQQTFS%LWRLLAibQN-NH_2	2040.15	1021.08	1021.13
142	Ac-LTF%r8HYWAQL%S-NH_2	1599.88	800.94	801.09
143	Ac-TSF%r8QYWNLL%P-NH_2	1602.88	802.44	802.58
147	Ac-LTFEHYWAQLTS-NH_2	1535.74	768.87	769.5
152	Ac-F$er8AY6clWEAc3cL$e-NH_2	1277.63	639.82	1278.71
153	Ac-AF$r8AAWALA$A-NH_2	1277.63	639.82	1277.84
154	Ac-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	1395.80	698.90	699.04
155	Pr-TF$r8AAWRLA$Q-NH_2	1409.82	705.91	706.04
156	Ac-LTF$er8HYWAQL$eS-NH_2	1597.87	799.94	800.44
159	Ac-CCPGCCBaQSQQTF$r8NLWRLL$QN-NH_2	2745.30	1373.65	1372.99
160	Ac-CCPGCCBaQSQQTA$r8NLWRLL$QN-NH_2	2669.27	1335.64	1336.09
161	Ac-CCPGCCBaNlePRF$r8NYWRLL$QN-NH_2	2589.26	1295.63	1296.2
162	Ac-LTF$/r8HYWAQL$/S-NH_2	1625.90	813.95	814.18
163	Ac-F%r8HY6clWRAc3cL%-NH_2	1372.72	687.36	687.59
164	Ac-QTF%r8HWWSQL%S-NH_2	1653.87	827.94	827.94
165	Ac-LTA$r8HYWRQL$S-NH_2	1606.90	804.45	804.66
166	Ac-Q$r8QQTFSN$WRLLAibQN-NH_2	2080.12	1041.06	1041.61
167	Ac-QSQQ$r8FSNLWR$LAibQN-NH_2	2066.11	1034.06	1034.58
168	Ac-F$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	1314.70	658.35	1315.88
169	Ac-F$r8AYWEAc3cL$S-NH_2	1330.70	666.35	1331.87
170	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Q-NH_2	1371.72	686.86	1372.72
171	Ac-F$r8AYWEAibL$S-NH_2	1332.71	667.36	1334.83
172	Ac-F$r8AYWEAL$S-NH_2	1318.70	660.35	1319.73
173	Ac-F$r8AYWEQL$S-NH_2	1375.72	688.86	1377.53
174	Ac-F$r8HYWEQL$S-NH_2	1441.74	721.87	1443.48
175	Ac-F$r8HYWAQL$S-NH_2	1383.73	692.87	1385.38
176	Ac-F$r8HYWAAc3cL$S-NH_2	1338.71	670.36	1340.82

【０４５７】

【表１２－５】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
177	Ac-F$r8HYWRAc3cL$S-NH_2	1423.78	712.89	713.04
178	Ac-F$r8AYWEAc3cL#A-$NH_2$	1300.69	651.35	1302.78
179	Ac-NlePTF%r8NYWRLL%QN-NH_2	1899.08	950.54	950.56
180	Ac-TF$r8AAWRAL$Q-NH_2	1395.80	698.90	699.13
181	Ac-TSF%r8HYWAQL%S-NH_2	1573.83	787.92	787.98
184	Ac-F%r8AY6clWEAc3cL%A-NH_2	1350.68	676.34	676.91
185	Ac-LTF$r8HYWAQI$S-NH_2	1597.87	799.94	800.07
186	Ac-LTF$r8HYWAQNle$S-NH_2	1597.87	799.94	800.07
187	Ac-LTF$r8HYWAQL$A-NH_2	1581.87	791.94	792.45
188	Ac-LTF$r8HYWAQL$Abu-NH_2	1595.89	798.95	799.03
189	Ac-LTF$r8HYWAbuQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807.47
190	Ac-LTF$er8AYWAQL$eS-NH_2	1531.84	766.92	766.96
191	Ac-LAF$r8HYWAQL$S-NH_2	1567.86	784.93	785.49
192	Ac-LAF$r8AYWAQL$S-NH_2	1501.83	751.92	752.01
193	Ac-LTF$er8AYWAQL$eA-NH_2	1515.85	758.93	758.97
194	Ac-LAF$r8AYWAQL$A-NH_2	1485.84	743.92	744.05
195	Ac-LTF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1550.92	776.46	776.61
196	Ac-LTF$r8NLWANleL$A-NH_2	1493.90	747.95	1495.6
197	Ac-LTF$r8ALWANleL$Q-NH_2	1507.92	754.96	755
198	Ac-LAF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1520.91	761.46	761.96
199	Ac-LAF$r8ALWANleL$A-NH_2	1420.89	711.45	1421.74
200	Ac-A$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	1238.67	620.34	1239.65
201	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AA-NH_2	1385.74	693.87	1386.64
202	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Abu-NH_2	1328.72	665.36	1330.17
203	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Nle-NH_2	1356.75	679.38	1358.22
204	Ac-F$r5AYWEAc3cL$s8A-NH_2	1314.70	658.35	1315.51
205	Ac-F$AYWEAc3cL$r8A-NH_2	1314.70	658.35	1315.66
206	Ac-F$r8AYWEAc3cI$A-NH_2	1314.70	658.35	1316.18
207	Ac-F$r8AYWEAc3cNle$A-NH_2	1314.70	658.35	1315.66
208	Ac-F$r8AYWEAmlL$A-NH_2	1358.76	680.38	1360.21
209	Ac-F$r8AYWENleL$A-NH_2	1344.75	673.38	1345.71
210	Ac-F$r8AYWQAc3cL$A-NH_2	1313.72	657.86	1314.7
211	Ac-F$r8AYWAAc3cL$A-NH_2	1256.70	629.35	1257.56
212	Ac-F$r8AYWAbuAc3cL$A-NH_2	1270.71	636.36	1272.14
213	Ac-F$r8AYWNleAc3cL$A-NH_2	1298.74	650.37	1299.67
214	Ac-F$r8AbuYWEAc3cL$A-NH_2	1328.72	665.36	1329.65
215	Ac-F$r8NleYWEAc3cL$A-NH_2	1356.75	679.38	1358.66
216	5-FAM-BaLTFEHYWAQLTS-NH_2	1922.82	962.41	962.87
217	5-FAM-BaLTF%r8HYWAQL%S-NH_2	1986.96	994.48	994.97
218	Ac-LTF$r8HYWAQhL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
219	Ac-LTF$r8HYWAQTle$S-NH_2	1597.87	799.94	799.97
220	Ac-LTF$r8HYWAQAdm$S-NH_2	1675.91	838.96	839.09

【０４５８】

【表１２－６】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
221	Ac-LTF$r8HYWAQhCha$S-NH_2	1651.91	826.96	826.98
222	Ac-LTF$r8HYWAQCha$S-NH_2	1637.90	819.95	820.02
223	Ac-LTF$r8HYWAc6cQL$S-NH_2	1651.91	826.96	826.98
224	Ac-LTF$r8HYWAc5cQL$S-NH_2	1637.90	819.95	820.02
225	Ac-LThF$r8HYWAQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
226	Ac-LTIgl$r8HYWAQL$S-NH_2	1625.90	813.95	812.99
227	Ac-LTF$r8HYWAQChg$S-NH_2	1623.88	812.94	812.99
228	Ac-LTF$r8HYWAQF$S-NH_2	1631.85	816.93	816.99
229	Ac-LTF$r8HYWAQIgl$S-NH_2	1659.88	830.94	829.94
230	Ac-LTF$r8HYWAQCba$S-NH_2	1609.87	805.94	805.96
231	Ac-LTF$r8HYWAQCpg$S-NH_2	1609.87	805.94	805.96
232	Ac-LTF$r8HhYWAQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
233	Ac-F$r8AYWEAc3chL$A-NH_2	1328.72	665.36	665.43
234	Ac-F$r8AYWEAc3cTle$A-NH_2	1314.70	658.35	1315.62
235	Ac-F$r8AYWEAc3cAdm$A-NH_2	1392.75	697.38	697.47
236	Ac-F$r8AYWEAc3chCha$A-NH_2	1368.75	685.38	685.34
237	Ac-F$r8AYWEAc3cCha$A-NH_2	1354.73	678.37	678.38
238	Ac-F$r8AYWEAc6cL$A-NH_2	1356.75	679.38	679.42
239	Ac-F$r8AYWEAc5cL$A-NH_2	1342.73	672.37	672.46
240	Ac-hF$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	1328.72	665.36	665.43
241	Ac-Igl$r8AYWEAc3cL$A-NH_2	1342.73	672.37	671.5
243	Ac-F$r8AYWEAc3cF$A-NH_2	1348.69	675.35	675.35
244	Ac-F$r8AYWEAc3cIgl$A-NH_2	1376.72	689.36	688.37
245	Ac-F$r8AYWEAc3cCba$A-NH_2	1326.70	664.35	664.47
246	Ac-F$r8AYWEAc3cCpg$A-NH_2	1326.70	664.35	664.39
247	Ac-F$r8AhYWEAc3cL$A-NH_2	1328.72	665.36	665.43
248	Ac-F$r8AYWEAc3cL$Q-NH_2	1371.72	686.86	1372.87
249	Ac-F$r8AYWEAibL$A-NH_2	1316.72	659.36	1318.18
250	Ac-F$r8AYWEAL$A-NH_2	1302.70	652.35	1303.75
251	Ac-LAF$r8AYWAAL$A-NH_2	1428.82	715.41	715.49
252	Ac-LTF$r8HYWAAc3cL$S-NH_2	1552.84	777.42	777.5
253	Ac-NleTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1597.87	799.94	800.04
254	Ac-VTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1583.85	792.93	793.04
255	Ac-FTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1631.85	816.93	817.02
256	Ac-WTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1670.86	836.43	836.85
257	Ac-RTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1640.88	821.44	821.9
258	Ac-KTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1612.88	807.44	807.91
259	Ac-LNleF$r8HYWAQL$S-NH_2	1609.90	805.95	806.43
260	Ac-LVF$r8HYWAQL$S-NH_2	1595.89	798.95	798.93
261	Ac-LFF$r8HYWAQL$S-NH_2	1643.89	822.95	823.38
262	Ac-LWF$r8HYWAQL$S-NH_2	1682.90	842.45	842.55
263	Ac-LRF$r8HYWAQL$S-NH_2	1652.92	827.46	827.52

【０４５９】

【表１２－７】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
264	Ac-LKF$r8HYWAQL$S-NH_2	1624.91	813.46	813.51
265	Ac-LTF$r8NleYWAQL$S-NH_2	1573.89	787.95	788.05
266	Ac-LTF$r8VYWAQL$S-NH_2	1559.88	780.94	780.98
267	Ac-LTF$r8FYWAQL$S-NH_2	1607.88	804.94	805.32
268	Ac-LTF$r8WYWAQL$S-NH_2	1646.89	824.45	824.86
269	Ac-LTF$r8RYWAQL$S-NH_2	1616.91	809.46	809.51
270	Ac-LTF$r8KYWAQL$S-NH_2	1588.90	795.45	795.48
271	Ac-LTF$r8HNleWAQL$S-NH_2	1547.89	774.95	774.98
272	Ac-LTF$r8HVWAQL$S-NH_2	1533.87	767.94	767.95
273	Ac-LTF$r8HFWAQL$S-NH_2	1581.87	791.94	792.3
274	Ac-LTF$r8HWWAQL$S-NH_2	1620.88	811.44	811.54
275	Ac-LTF$r8HRWAQL$S-NH_2	1590.90	796.45	796.52
276	Ac-LTF$r8HKWAQL$S-NH_2	1562.90	782.45	782.53
277	Ac-LTF$r8HYWNleQL$S-NH_2	1639.91	820.96	820.98
278	Ac-LTF$r8HYWVQL$S-NH_2	1625.90	813.95	814.03
279	Ac-LTF$r8HYWFQL$S-NH_2	1673.90	837.95	838.03
280	Ac-LTF$r8HYWWQL$S-NH_2	1712.91	857.46	857.5
281	Ac-LTF$r8HYWKQL$S-NH_2	1654.92	828.46	828.49
282	Ac-LTF$r8HYWANleL$S-NH_2	1582.89	792.45	792.52
283	Ac-LTF$r8HYWAVL$S-NH_2	1568.88	785.44	785.49
284	Ac-LTF$r8HYWAFL$S-NH_2	1616.88	809.44	809.47
285	Ac-LTF$r8HYWAWL$S-NH_2	1655.89	828.95	829
286	Ac-LTF$r8HYWARL$S-NH_2	1625.91	813.96	813.98
287	Ac-LTF$r8HYWAQL$Nle-NH_2	1623.92	812.96	813.39
288	Ac-LTF$r8HYWAQL$V-NH_2	1609.90	805.95	805.99
289	Ac-LTF$r8HYWAQL$F-NH_2	1657.90	829.95	830.26
290	Ac-LTF$r8HYWAQL$W-NH_2	1696.91	849.46	849.5
291	Ac-LTF$r8HYWAQL$R-NH_2	1666.94	834.47	834.56
292	Ac-LTF$r8HYWAQL$K-NH_2	1638.93	820.47	820.49
293	Ac-Q$r8QQTFSN$WRLLAibQN-NH_2	2080.12	1041.06	1041.54
294	Ac-QSQQ$r8FSNLWR$LAibQN-NH_2	2066.11	1034.06	1034.58
295	Ac-LT2Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1598.86	800.43	800.49
296	Ac-LT3Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1598.86	800.43	800.49
297	Ac-LT4Pal$r8HYWAQL$S-NH_2	1598.86	800.43	800.49
298	Ac-LTF2CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1665.85	833.93	834.01
299	Ac-LTF2CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1622.86	812.43	812.47
300	Ac-LTF2Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
301	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1631.83	816.92	816.99
302	Ac-LTF4CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1665.85	833.93	833.94
303	Ac-LTF4tBu$r8HYWAQL$S-NH_2	1653.93	827.97	828.02
304	Ac-LTF5F$r8HYWAQL$S-NH_2	1687.82	844.91	844.96
305	Ac-LTF$r8HY3BthAAQL$S-NH_2	1614.83	808.42	808.48

【０４６０】

【表１２－８】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
306	Ac-LTF2Br$r8HYWAQL$S-NH_2	1675.78	838.89	838.97
307	Ac-LTF4Br$r8HYWAQL$S-NH_2	1675.78	838.89	839.86
308	Ac-LTF2Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1631.83	816.92	816.99
309	Ac-LTF4Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1631.83	816.92	817.36
310	Ac-LTF3CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1622.86	812.43	812.47
311	Ac-LTF4CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1622.86	812.43	812.47
312	Ac-LTF34Cl2$r8HYWAQL$S-NH_2	1665.79	833.90	833.94
313	Ac-LTF34F2$r8HYWAQL$S-NH_2	1633.85	817.93	817.95
314	Ac-LTF35F2$r8HYWAQL$S-NH_2	1633.85	817.93	817.95
315	Ac-LTDip$r8HYWAQL$S-NH_2	1673.90	837.95	838.01
316	Ac-LTF2F$r8HYWAQL$S-NH_2	1615.86	808.93	809
317	Ac-LTF3F$r8HYWAQL$S-NH_2	1615.86	808.93	809
318	Ac-LTF4F$r8HYWAQL$S-NH_2	1615.86	808.93	809
319	Ac-LTF4I$r8HYWAQL$S-NH_2	1723.76	862.88	862.94
320	Ac-LTF3Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807.07
321	Ac-LTF4Me$r8HYWAQL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
322	Ac-LT1Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1647.88	824.94	824.98
323	Ac-LT2Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1647.88	824.94	825.06
324	Ac-LTF3CF3$r8HYWAQL$S-NH_2	1665.85	833.93	834.01
325	Ac-LTF4NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1642.85	822.43	822.46
326	Ac-LTF3NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1642.85	822.43	822.46
327	Ac-LTF$r82ThiYWAQL$S-NH_2	1613.83	807.92	807.96
328	Ac-LTF$r8HBipWAQL$S-NH_2	1657.90	829.95	830.01
329	Ac-LTF$r8HF4tBuWAQL$S-NH_2	1637.93	819.97	820.02
330	Ac-LTF$r8HF4CF3WAQL$S-NH_2	1649.86	825.93	826.02
331	Ac-LTF$r8HF4ClWAQL$S-NH_2	1615.83	808.92	809.37
332	Ac-LTF$r8HF4MeWAQL$S-NH_2	1595.89	798.95	799.01
333	Ac-LTF$r8HF4BrWAQL$S-NH_2	1659.78	830.89	830.98
334	Ac-LTF$r8HF4CNWAQL$S-NH_2	1606.87	804.44	804.56
335	Ac-LTF$r8HF4NO2WAQL$S-NH_2	1626.86	814.43	814.55
336	Ac-LTF$r8H1NalWAQL$S-NH_2	1631.89	816.95	817.06
337	Ac-LTF$r8H2NalWAQL$S-NH_2	1631.89	816.95	816.99
338	Ac-LTF$r8HWAQL$S-NH_2	1434.80	718.40	718.49
339	Ac-LTF$r8HY1NalAQL$S-NH_2	1608.87	805.44	805.52
340	Ac-LTF$r8HY2NalAQL$S-NH_2	1608.87	805.44	805.52
341	Ac-LTF$r8HYWAQI$S-NH_2	1597.87	799.94	800.07
342	Ac-LTF$r8HYWAQNle$S-NH_2	1597.87	799.94	800.44
343	Ac-LTF$er8HYWAQL$eA-NH_2	1581.87	791.94	791.98
344	Ac-LTF$r8HYWAQL$Abu-NH_2	1595.89	798.95	799.03
345	Ac-LTF$r8HYWAbuQL$S-NH_2	1611.88	806.94	804.47
346	Ac-LAF$r8HYWAQL$S-NH_2	1567.86	784.93	785.49
347	Ac-LTF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1550.92	776.46	777.5

【０４６１】

【表１２－９】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
348	Ac-LTF$r8ALWANleL$Q-NH_2	1507.92	754.96	755.52
349	Ac-LAF$r8NLWANleL$Q-NH_2	1520.91	761.46	762.48
350	Ac-F$r8AYWAAc3cL$A-NH_2	1256.70	629.35	1257.56
351	Ac-LTF$r8AYWAAL$S-NH_2	1474.82	738.41	738.55
352	Ac-LVF$r8AYWAQL$S-NH_2	1529.87	765.94	766
353	Ac-LTF$r8AYWAbuQL$S-NH_2	1545.86	773.93	773.92
354	Ac-LTF$r8AYWNleQL$S-NH_2	1573.89	787.95	788.17
355	Ac-LTF$r8AbuYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	773.99
356	Ac-LTF$r8AYWHQL$S-NH_2	1597.87	799.94	799.97
357	Ac-LTF$r8AYWKQL$S-NH_2	1588.90	795.45	795.53
358	Ac-LTF$r8AYWOQL$S-NH_2	1574.89	788.45	788.5
359	Ac-LTF$r8AYWRQL$S-NH_2	1616.91	809.46	809.51
360	Ac-LTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1547.84	774.92	774.96
361	Ac-LTF$r8AYWRAL$S-NH_2	1559.89	780.95	780.95
362	Ac-LTF$r8AYWRQL$A-NH_2	1600.91	801.46	801.52
363	Ac-LTF$r8AYWRAL$A-NH_2	1543.89	772.95	773.03
364	Ac-LTF$r5HYWAQL$s8S-NH_2	1597.87	799.94	799.97
365	Ac-LTF$HYWAQL$r8S-NH_2	1597.87	799.94	799.97
366	Ac-LTF$r8HYWAAL$S-NH_2	1540.84	771.42	771.48
367	Ac-LTF$r8HYWAAbuL$S-NH_2	1554.86	778.43	778.51
368	Ac-LTF$r8HYWALL$S-NH_2	1582.89	792.45	792.49
369	Ac-F$r8AYWHAL$A-NH_2	1310.72	656.36	656.4
370	Ac-F$r8AYWAAL$A-NH_2	1244.70	623.35	1245.61
371	Ac-F$r8AYWSAL$A-NH_2	1260.69	631.35	1261.6
372	Ac-F$r8AYWRAL$A-NH_2	1329.76	665.88	1330.72
373	Ac-F$r8AYWKAL$A-NH_2	1301.75	651.88	1302.67
374	Ac-F$r8AYWOAL$A-NH_2	1287.74	644.87	1289.13
375	Ac-F$r8VYWEAc3cL$A-NH_2	1342.73	672.37	1343.67
376	Ac-F$r8FYWEAc3cL$A-NH_2	1390.73	696.37	1392.14
377	Ac-F$r8WYWEAc3cL$A-NH_2	1429.74	715.87	1431.44
378	Ac-F$r8RYWEAc3cL$A-NH_2	1399.77	700.89	700.95
379	Ac-F$r8KYWEAc3cL$A-NH_2	1371.76	686.88	686.97
380	Ac-F$r8ANleWEAc3cL$A-NH_2	1264.72	633.36	1265.59
381	Ac-F$r8AVWEAc3cL$A-NH_2	1250.71	626.36	1252.2
382	Ac-F$r8AFWEAc3cL$A-NH_2	1298.71	650.36	1299.64
383	Ac-F$r8AWWEAc3cL$A-NH_2	1337.72	669.86	1338.64
384	Ac-F$r8ARWEAc3cL$A-NH_2	1307.74	654.87	655
385	Ac-F$r8AKWEAc3cL$A-NH_2	1279.73	640.87	641.01
386	Ac-F$r8AYWVAc3cL$A-NH_2	1284.73	643.37	643.38
387	Ac-F$r8AYWFAc3cL$A-NH_2	1332.73	667.37	667.43
388	Ac-F$r8AYWWAc3cL$A-NH_2	1371.74	686.87	686.97
389	Ac-F$r8AYWRAc3cL$A-NH_2	1341.76	671.88	671.94

【０４６２】

【表１２－１０】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
390	Ac-F$r8AYWKAc3cL$A-NH_2	1313.75	657.88	657.88
391	Ac-F$r8AYWEVL$A-NH_2	1330.73	666.37	666.47
392	Ac-F$r8AYWEFL$A-NH_2	1378.73	690.37	690.44
393	Ac-F$r8AYWEWL$A-NH_2	1417.74	709.87	709.91
394	Ac-F$r8AYWERL$A-NH_2	1387.77	694.89	1388.66
395	Ac-F$r8AYWEKL$A-NH_2	1359.76	680.88	1361.21
396	Ac-F$r8AYWEAc3cL$V-NH_2	1342.73	672.37	1343.59
397	Ac-F$r8AYWEAc3cL$F-NH_2	1390.73	696.37	1392.58
398	Ac-F$r8AYWEAc3cL$W-NH_2	1429.74	715.87	1431.29
399	Ac-F$r8AYWEAc3cL$R-NH_2	1399.77	700.89	700.95
400	Ac-F$r8AYWEAc3cL$K-NH_2	1371.76	686.88	686.97
401	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AV-NH_2	1413.77	707.89	707.91
402	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AF-NH_2	1461.77	731.89	731.96
403	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AW-NH_2	1500.78	751.39	751.5
404	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AR-NH_2	1470.80	736.40	736.47
405	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AK-NH_2	1442.80	722.40	722.41
406	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AH-NH_2	1451.76	726.88	726.93
407	Ac-LTF2NO2$r8HYWAQL$S-NH_2	1642.85	822.43	822.54
408	Ac-LTA$r8HYAAQL$S-NH_2	1406.79	704.40	704.5
409	Ac-LTF$r8HYAAQL$S-NH_2	1482.82	742.41	742.47
410	Ac-QSQQTF$r8NLWALL$AN-NH_2	1966.07	984.04	984.38
411	Ac-QAibQQTF$r8NLWALL$AN-NH_2	1964.09	983.05	983.42
412	Ac-QAibQQTF$r8ALWALL$AN-NH_2	1921.08	961.54	961.59
413	Ac-AAAATF$r8AAWAAL$AA-NH_2	1608.90	805.45	805.52
414	Ac-F$r8AAWRAL$Q-NH_2	1294.76	648.38	648.48
415	Ac-TF$r8AAWAAL$Q-NH_2	1310.74	656.37	1311.62
416	Ac-TF$r8AAWRAL$A-NH_2	1338.78	670.39	670.46
417	Ac-VF$r8AAWRAL$Q-NH_2	1393.82	697.91	697.99
418	Ac-AF$r8AAWAAL$A-NH_2	1223.71	612.86	1224.67
420	Ac-TF$r8AAWKAL$Q-NH_2	1367.80	684.90	684.97
421	Ac-TF$r8AAWOAL$Q-NH_2	1353.78	677.89	678.01
422	Ac-TF$r8AAWSAL$Q-NH_2	1326.73	664.37	664.47
423	Ac-LTF$r8AAWRAL$Q-NH_2	1508.89	755.45	755.49
424	Ac-F$r8AYWAQL$A-NH_2	1301.72	651.86	651.96
425	Ac-F$r8AWWAAL$A-NH_2	1267.71	634.86	634.87
426	Ac-F$r8AWWAQL$A-NH_2	1324.73	663.37	663.43
427	Ac-F$r8AYWEAL$-NH_2	1231.66	616.83	1232.93
428	Ac-F$r8AYWAAL$-NH_2	1173.66	587.83	1175.09
429	Ac-F$r8AYWKAL$-NH_2	1230.72	616.36	616.44
430	Ac-F$r8AYWOAL$-NH_2	1216.70	609.35	609.48
431	Ac-F$r8AYWQAL$-NH_2	1230.68	616.34	616.44
432	Ac-F$r8AYWAQL$-NH_2	1230.68	616.34	616.37

【０４６３】

【表１２－１１】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
433	Ac-F$r8HYWDQL$S-NH_2	1427.72	714.86	714.86
434	Ac-F$r8HFWEQL$S-NH_2	1425.74	713.87	713.98
435	Ac-F$r8AYWHQL$S-NH_2	1383.73	692.87	692.96
436	Ac-F$r8AYWKQL$S-NH_2	1374.77	688.39	688.45
437	Ac-F$r8AYWOQL$S-NH_2	1360.75	681.38	681.49
438	Ac-F$r8HYWSQL$S-NH_2	1399.73	700.87	700.95
439	Ac-F$r8HWWEQL$S-NH_2	1464.76	733.38	733.44
440	Ac-F$r8HWWAQL$S-NH_2	1406.75	704.38	704.43
441	Ac-F$r8AWWHQL$S-NH_2	1406.75	704.38	704.43
442	Ac-F$r8AWWKQL$S-NH_2	1397.79	699.90	699.92
443	Ac-F$r8AWWOQL$S-NH_2	1383.77	692.89	692.96
444	Ac-F$r8HWWSQL$S-NH_2	1422.75	712.38	712.42
445	Ac-LTF$r8NYWANleL$Q-NH_2	1600.90	801.45	801.52
446	Ac-LTF$r8NLWAQL$Q-NH_2	1565.90	783.95	784.06
447	Ac-LTF$r8NYWANleL$A-NH_2	1543.88	772.94	773.03
448	Ac-LTF$r8NLWAQL$A-NH_2	1508.88	755.44	755.49
449	Ac-LTF$r8AYWANleL$Q-NH_2	1557.90	779.95	780.06
450	Ac-LTF$r8ALWAQL$Q-NH_2	1522.89	762.45	762.45
451	Ac-LAF$r8NYWANleL$Q-NH_2	1570.89	786.45	786.5
452	Ac-LAF$r8NLWAQL$Q-NH_2	1535.89	768.95	769.03
453	Ac-LAF$r8AYWANleL$A-NH_2	1470.86	736.43	736.47
454	Ac-LAF$r8ALWAQL$A-NH_2	1435.86	718.93	719.01
455	Ac-LAF$r8AYWAAL$A-NH_2	1428.82	715.41	715.41
456	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AAib-NH_2	1399.75	700.88	700.95
457	Ac-F$r8AYWAQL$AA-NH_2	1372.75	687.38	687.78
458	Ac-F$r8AYWAAc3cL$AA-NH_2	1327.73	664.87	664.84
459	Ac-F$r8AYWSAc3cL$AA-NH_2	1343.73	672.87	672.9
460	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AS-NH_2	1401.73	701.87	701.84
461	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AT-NH_2	1415.75	708.88	708.87
462	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AL-NH_2	1427.79	714.90	714.94
463	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AQ-NH_2	1442.76	722.38	722.41
464	Ac-F$r8AFWEAc3cL$AA-NH_2	1369.74	685.87	685.93
465	Ac-F$r8AWWEAc3cL$AA-NH_2	1408.75	705.38	705.39
466	Ac-F$r8AYWEAc3cL$SA-NH_2	1401.73	701.87	701.99
467	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NH_2	1373.74	687.87	687.93
468	Ac-F$r8AYWENleL$AA-NH_2	1415.79	708.90	708.94
469	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AbuA-NH_2	1399.75	700.88	700.95
470	Ac-F$r8AYWEAc3cL$NleA-NH_2	1427.79	714.90	714.86
471	Ac-F$r8AYWEAibL$NleA-NH_2	1429.80	715.90	715.97
472	Ac-F$r8AYWEAL$NleA-NH_2	1415.79	708.90	708.94
473	Ac-F$r8AYWENleL$NleA-NH_2	1457.83	729.92	729.96
474	Ac-F$r8AYWEAibL$Abu-NH_2	1330.73	666.37	666.39

【０４６４】

【表１２－１２】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
475	Ac-F$r8AYWENleL$Abu-NH_2	1358.76	680.38	680.39
476	Ac-F$r8AYWEAL$Abu-NH_2	1316.72	659.36	659.36
477	Ac-LTF$r8AFWAQL$S-NH_2	1515.85	758.93	759.12
478	Ac-LTF$r8AWWAQL$S-NH_2	1554.86	778.43	778.51
479	Ac-LTF$r8AYWAQI$S-NH_2	1531.84	766.92	766.96
480	Ac-LTF$r8AYWAQNle$S-NH_2	1531.84	766.92	766.96
481	Ac-LTF$r8AYWAQL$SA-NH_2	1602.88	802.44	802.48
482	Ac-LTF$r8AWWAQL$A-NH_2	1538.87	770.44	770.89
483	Ac-LTF$r8AYWAQI$A-NH_2	1515.85	758.93	759.42
484	Ac-LTF$r8AYWAQNle$A-NH_2	1515.85	758.93	759.42
485	Ac-LTF$r8AYWAQL$AA-NH_2	1586.89	794.45	794.94
486	Ac-LTF$r8HWWAQL$S-NH_2	1620.88	811.44	811.47
487	Ac-LTF$r8HRWAQL$S-NH_2	1590.90	796.45	796.52
488	Ac-LTF$r8HKWAQL$S-NH_2	1562.90	782.45	782.53
489	Ac-LTF$r8HYWAQL$W-NH_2	1696.91	849.46	849.5
491	Ac-F$r8AYWAbuAL$A-NH_2	1258.71	630.36	630.5
492	Ac-F$r8AbuYWEAL$A-NH_2	1316.72	659.36	659.51
493	Ac-NlePRF%r8NYWRLL%QN-NH_2	1954.13	978.07	978.54
494	Ac-TSF%r8HYWAQL%S-NH_2	1573.83	787.92	787.98
495	Ac-LTF%r8AYWAQL%S-NH_2	1533.86	767.93	768
496	Ac-HTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1621.84	811.92	811.96
497	Ac-LHF$r8HYWAQL$S-NH_2	1633.88	817.94	818.02
498	Ac-LTF$r8HHWAQL$S-NH_2	1571.86	786.93	786.94
499	Ac-LTF$r8HYWHQL$S-NH_2	1663.89	832.95	832.38
500	Ac-LTF$r8HYWAHL$S-NH_2	1606.87	804.44	804.48
501	Ac-LTF$r8HYWAQL$H-NH_2	1647.89	824.95	824.98
502	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHPr	1639.91	820.96	820.98
503	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHsBu	1653.93	827.97	828.02
504	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiBu	1653.93	827.97	828.02
505	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHBn	1687.91	844.96	844.44
506	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHPe	1700.92	851.46	851.99
507	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHChx	1679.94	840.97	841.04
508	Ac-ETF$r8AYWAQL$S-NH_2	1547.80	774.90	774.96
509	Ac-STF$r8AYWAQL$S-NH_2	1505.79	753.90	753.94
510	Ac-LEF$r8AYWAQL$S-NH_2	1559.84	780.92	781.25
511	Ac-LSF$r8AYWAQL$S-NH_2	1517.83	759.92	759.93
512	Ac-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1589.85	795.93	795.97
513	Ac-LTF$r8SYWAQL$S-NH_2	1547.84	774.92	774.96
514	Ac-LTF$r8AYWEQL$S-NH_2	1589.85	795.93	795.9
515	Ac-LTF$r8AYWAEL$S-NH_2	1532.83	767.42	766.96
516	Ac-LTF$r8AYWASL$S-NH_2	1490.82	746.41	746.46
517	Ac-LTF$r8AYWAQL$E-NH_2	1573.85	787.93	787.98

【０４６５】

【表１２－１３】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
518	Ac-LTF2CN$r8HYWAQL$S-NH_2	1622.86	812.43	812.47
519	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$S-NH_2	1631.83	816.92	816.99
520	Ac-LTDip$r8HYWAQL$S-NH_2	1673.90	837.95	838.01
521	Ac-LTF$r8HYWAQTle$S-NH_2	1597.87	799.94	800.04
522	Ac-F$r8AY6clWEAL$A-NH_2	1336.66	669.33	1338.56
523	Ac-F$r8AYdl6brWEAL$A-NH_2	1380.61	691.31	692.2
524	Ac-F$r8AYdl6fWEAL$A-NH_2	1320.69	661.35	1321.61
525	Ac-F$r8AYdl4mWEAL$A-NH_2	1316.72	659.36	659.36
526	Ac-F$r8AYdl5clWEAL$A-NH_2	1336.66	669.33	669.35
527	Ac-F$r8AYdl7mWEAL$A-NH_2	1316.72	659.36	659.36
528	Ac-LTF%r8HYWAQL%A-NH_2	1583.89	792.95	793.01
529	Ac-LTF$r8HCouWAQL$S-NH_2	1679.87	840.94	841.38
530	Ac-LTFEHCouWAQLTS-NH_2	1617.75	809.88	809.96
531	Ac-LTA$r8HCouWAQL$S-NH_2	1603.84	802.92	803.36
532	Ac-F$r8AYWEAL$AbuA-NH_2	1387.75	694.88	694.88
533	Ac-F$r8AYWEAI$AA-NH_2	1373.74	687.87	687.93
534	Ac-F$r8AYWEANle$AA-NH_2	1373.74	687.87	687.93
535	Ac-F$r8AYWEAmlL$AA-NH_2	1429.80	715.90	715.97
536	Ac-F$r8AYWQAL$AA-NH_2	1372.75	687.38	687.48
537	Ac-F$r8AYWAAL$AA-NH_2	1315.73	658.87	658.92
538	Ac-F$r8AYWAbuAL$AA-NH_2	1329.75	665.88	665.95
539	Ac-F$r8AYWNleAL$AA-NH_2	1357.78	679.89	679.94
540	Ac-F$r8AbuYWEAL$AA-NH_2	1387.75	694.88	694.96
541	Ac-F$r8NleYWEAL$AA-NH_2	1415.79	708.90	708.94
542	Ac-F$r8FYWEAL$AA-NH_2	1449.77	725.89	725.97
543	Ac-LTF$r8HYWAQhL$S-NH_2	1611.88	806.94	807
544	Ac-LTF$r8HYWAQAdm$S-NH_2	1675.91	838.96	839.04
545	Ac-LTF$r8HYWAQIgl$S-NH_2	1659.88	830.94	829.94
546	Ac-F$r8AYWAQL$AA-NH_2	1372.75	687.38	687.48
547	Ac-LTF$r8ALWAQL$Q-NH_2	1522.89	762.45	762.52
548	Ac-F$r8AYWEAL$AA-NH_2	1373.74	687.87	687.93
549	Ac-F$r8AYWENleL$AA-NH_2	1415.79	708.90	708.94
550	Ac-F$r8AYWEAibL$Abu-NH_2	1330.73	666.37	666.39
551	Ac-F$r8AYWENleL$Abu-NH_2	1358.76	680.38	680.38
552	Ac-F$r8AYWEAL$Abu-NH_2	1316.72	659.36	659.36
553	Ac-F$r8AYWEAc3cL$AbuA-NH_2	1399.75	700.88	700.95
554	Ac-F$r8AYWEAc3cL$NleA-NH_2	1427.79	714.90	715.01
555	H-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1489.83	745.92	745.95
556	mdPEG3-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1679.92	840.96	840.97
557	mdPEG7-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1856.02	929.01	929.03
558	Ac-F$r8ApmpEt6clWEAL$A-NH_2	1470.71	736.36	788.17
559	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQL$S-NH_2	1565.81	783.91	809.18

【０４６６】

【表１２－１４】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
560	Ac-LTF3Cl$r8HYWAQL$A-NH_2	1615.83	808.92	875.24
561	Ac-LTF3Cl$r8HYWWQL$S-NH_2	1746.87	874.44	841.65
562	Ac-LTF3Cl$r8AYWWQL$S-NH_2	1680.85	841.43	824.63
563	Ac-LTF$r8AYWWQL$S-NH_2	1646.89	824.45	849.98
564	Ac-LTF$r8HYWWQL$A-NH_2	1696.91	849.46	816.67
565	Ac-LTF$r8AYWWQL$A-NH_2	1630.89	816.45	776.15
566	Ac-LTF4F$r8AYWAQL$S-NH_2	1549.83	775.92	776.15
567	Ac-LTF2F$r8AYWAQL$S-NH_2	1549.83	775.92	776.15
568	Ac-LTF3F$r8AYWAQL$S-NH_2	1549.83	775.92	785.12
569	Ac-LTF34F2$r8AYWAQL$S-NH_2	1567.83	784.92	785.12
570	Ac-LTF35F2$r8AYWAQL$S-NH_2	1567.83	784.92	1338.74
571	Ac-F3Cl$r8AYWEAL$A-NH_2	1336.66	669.33	705.28
572	Ac-F3Cl$r8AYWEAL$AA-NH_2	1407.70	704.85	680.11
573	Ac-F$r8AY6clWEAL$AA-NH_2	1407.70	704.85	736.83
574	Ac-F$r8AY6clWEAL$-NH_2	1265.63	633.82	784.1
575	Ac-LTF$r8HYWAQLSt/S-$NH_2$	16.03	9.02	826.98
576	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHsBu	1653.93	827.97	828.02
577	Ac-STF$r8AYWAQL$S-NH_2	1505.79	753.90	753.94
578	Ac-LTF$r8AYWAEL$S-NH_2	1532.83	767.42	767.41
579	Ac-LTF$r8AYWAQL$E-NH_2	1573.85	787.93	787.98
580	mdPEG3-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1679.92	840.96	840.97
581	Ac-LTF$r8AYWAQhL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.31
583	Ac-LTF$r8AYWAQCha$S-NH_2	1571.88	786.94	787.3
584	Ac-LTF$r8AYWAQChg$S-NH_2	1557.86	779.93	780.4
585	Ac-LTF$r8AYWAQCba$S-NH_2	1543.84	772.92	780.13
586	Ac-LTF$r8AYWAQF$S-NH_2	1565.83	783.92	784.2
587	Ac-LTF4F$r8HYWAQhL$S-NH_2	1629.87	815.94	815.36
588	Ac-LTF4F$r8HYWAQCha$S-NH_2	1655.89	828.95	828.39
589	Ac-LTF4F$r8HYWAQChg$S-NH_2	1641.87	821.94	821.35
590	Ac-LTF4F$r8HYWAQCba$S-NH_2	1627.86	814.93	814.32
591	Ac-LTF4F$r8AYWAQhL$S-NH_2	1563.85	782.93	782.36
592	Ac-LTF4F$r8AYWAQCha$S-NH_2	1589.87	795.94	795.38
593	Ac-LTF4F$r8AYWAQChg$S-NH_2	1575.85	788.93	788.35
594	Ac-LTF4F$r8AYWAQCba$S-NH_2	1561.83	781.92	781.39
595	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQhL$S-NH_2	1579.82	790.91	790.35
596	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCha$S-NH_2	1605.84	803.92	803.67
597	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQChg$S-NH_2	1591.82	796.91	796.34
598	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCba$S-NH_2	1577.81	789.91	789.39
599	Ac-LTF$r8AYWAQhF$S-NH_2	1579.84	790.92	791.14
600	Ac-LTF$r8AYWAQF3CF3$S-NH_2	1633.82	817.91	818.15
601	Ac-LTF$r8AYWAQF3Me$S-NH_2	1581.86	791.93	791.32
602	Ac-LTF$r8AYWAQ1Nal$S-NH_2	1615.84	808.92	809.18

【０４６７】

【表１２－１５】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
603	Ac-LTF$r8AYWAQBip$S-NH_2	1641.86	821.93	822.13
604	Ac-LTF$r8FYWAQL$A-NH_2	1591.88	796.94	797.33
605	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHAm	1667.94	834.97	835.92
606	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiAm	1667.94	834.97	835.55
607	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr3Ph	1715.94	858.97	859.79
608	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu3,3Me	1681.96	841.98	842.49
610	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr	1639.91	820.96	821.58
611	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnEt2Ch	1707.98	854.99	855.35
612	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHHex	1681.96	841.98	842.4
613	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NHmdPeg2	1633.91	817.96	818.35
614	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg2	1617.92	809.96	810.3
615	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg4	1705.97	853.99	854.33
616	Ac-F$r8AYdl4mWEAL$A-NH_2	1316.72	659.36	659.44
617	Ac-F$r8AYdl5clWEAL$A-NH_2	1336.66	669.33	669.43
618	Ac-LThF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.11
619	Ac-LT2Nal$r8AYWAQL$S-NH_2	1581.86	791.93	792.43
620	Ac-LTA$r8AYWAQL$S-NH_2	1455.81	728.91	729.15
621	Ac-LTF$r8AYWVQL$S-NH_2	1559.88	780.94	781.24
622	Ac-LTF$r8HYWAAL$A-NH_2	1524.85	763.43	763.86
623	Ac-LTF$r8VYWAQL$A-NH_2	1543.88	772.94	773.37
624	Ac-LTF$r8IYWAQL$S-NH_2	1573.89	787.95	788.17
625	Ac-FTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1609.85	805.93	806.22
626	Ac-ITF$r8FYWAQL$S-NH_2	1607.88	804.94	805.2
627	Ac-2NalTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1659.87	830.94	831.2
628	Ac-ITF$r8LYWSQL$S-NH_2	1589.89	795.95	796.13
629	Ac-FTF$r8FYWAQL$S-NH_2	1641.86	821.93	822.13
630	Ac-WTF$r8VYWAQL$S-NH_2	1632.87	817.44	817.69
631	Ac-WTF$r8WYWAQL$S-NH_2	1719.88	860.94	861.36
632	Ac-VTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1533.82	767.91	768.19
633	Ac-WTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1696.87	849.44	849.7
634	Ac-FTF$r8IYWAQL$S-NH_2	1607.88	804.94	805.2
635	Ac-WTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1648.87	825.44	824.8
636	Ac-FTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1623.87	812.94	812.8
637	Ac-YTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1673.85	837.93	837.8
638	Ac-LTF$r8AY6clWEAL$A-NH_2	1550.79	776.40	776.14
639	Ac-LTF$r8AY6clWSQL$S-NH_2	1581.80	791.90	791.68
640	Ac-F$r8AY6clWSAL$A-NH_2	1294.65	648.33	647.67
641	Ac-F$r8AY6clWQAL$AA-NH_2	1406.72	704.36	703.84
642	Ac-LHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1567.86	784.93	785.21
643	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1531.84	766.92	767.17
644	Ac-LTF$r8AHWAQL$S-NH_2	1505.84	753.92	754.13
645	Ac-LTF$r8AYWAHL$S-NH_2	1540.84	771.42	771.61

【０４６８】

【表１２－１６】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
646	Ac-LTF$r8AYWAQL$H-NH_2	1581.87	791.94	792.15
647	H-LTF$r8AYWAQL$A-NH_2	1473.84	737.92	737.29
648	Ac-HHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1591.83	796.92	797.35
649	Ac-aAibWTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1804.96	903.48	903.64
650	Ac-AibWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1755.91	878.96	879.4
651	Ac-AibAWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1826.95	914.48	914.7
652	Ac-fWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1817.93	909.97	910.1
653	Ac-AibWWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1941.99	972.00	972.2
654	Ac-WTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1662.88	832.44	832.8
655	Ac-WTF$r8NleYWSQL$S-NH_2	1662.88	832.44	832.6
656	Ac-LTF$r8AYWSQL$a-NH_2	1531.84	766.92	767.2
657	Ac-LTF$r8EYWARL$A-NH_2	1601.90	801.95	802.1
658	Ac-LTF$r8EYWAHL$A-NH_2	1582.86	792.43	792.6
659	Ac-aTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1489.80	745.90	746.08
660	Ac-AibTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1503.81	752.91	753.11
661	Ac-AmfTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1579.84	790.92	791.14
662	Ac-AmwTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1618.86	810.43	810.66
663	Ac-NmLTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.11
664	Ac-LNmTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.11
665	Ac-LSarF$r8AYWAQL$S-NH_2	1501.83	751.92	752.18
667	Ac-LGF$r8AYWAQL$S-NH_2	1487.82	744.91	745.15
668	Ac-LTNmF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.2
669	Ac-TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1418.76	710.38	710.64
670	Ac-ETF$r8AYWAQL$A-NH_2	1531.81	766.91	767.2
671	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-NH_2	1573.85	787.93	788.1
672	Ac-LT2Nal$r8AYWSQL$S-NH_2	1597.85	799.93	800.4
673	Ac-LTF$r8AYWAAL$S-NH_2	1474.82	738.41	738.68
674	Ac-LTF$r8AYWAQhCha$S-NH_2	1585.89	793.95	794.19
675	Ac-LTF$r8AYWAQChg$S-NH_2	1557.86	779.93	780.97
676	Ac-LTF$r8AYWAQCba$S-NH_2	1543.84	772.92	773.19
677	Ac-LTF$r8AYWAQF3CF3$S-NH_2	1633.82	817.91	818.15
678	Ac-LTF$r8AYWAQ1Nal$S-NH_2	1615.84	808.92	809.18
679	Ac-LTF$r8AYWAQBip$S-NH_2	1641.86	821.93	822.32
680	Ac-LT2Nal$r8AYWAQL$S-NH_2	1581.86	791.93	792.15
681	Ac-LTF$r8AYWVQL$S-NH_2	1559.88	780.94	781.62
682	Ac-LTF$r8AWWAQL$S-NH_2	1554.86	778.43	778.65
683	Ac-FTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1609.85	805.93	806.12
684	Ac-ITF$r8FYWAQL$S-NH_2	1607.88	804.94	805.2
685	Ac-ITF$r8LYWSQL$S-NH_2	1589.89	795.95	796.22
686	Ac-FTF$r8FYWAQL$S-NH_2	1641.86	821.93	822.41
687	Ac-VTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1533.82	767.91	768.19
688	Ac-LTF$r8AHWAQL$S-NH_2	1505.84	753.92	754.31

【０４６９】

【表１２－１７】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
689	Ac-LTF$r8AYWAQL$H-NH_2	1581.87	791.94	791.94
690	Ac-LTF$r8AYWAHL$S-NH_2	1540.84	771.42	771.61
691	Ac-aAibWTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1804.96	903.48	903.9
692	Ac-AibWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1755.91	878.96	879.5
693	Ac-AibAWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1826.95	914.48	914.7
694	Ac-fWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1817.93	909.97	910.2
695	Ac-AibWWTF$r8HYWAQL$S-NH_2	1941.99	972.00	972.7
696	Ac-WTF$r8LYWSQL$S-NH_2	1662.88	832.44	832.7
697	Ac-WTF$r8NleYWSQL$S-NH_2	1662.88	832.44	832.7
698	Ac-LTF$r8AYWSQL$a-NH_2	1531.84	766.92	767.2
699	Ac-LTF$r8EYWARL$A-NH_2	1601.90	801.95	802.2
700	Ac-LTF$r8EYWAHL$A-NH_2	1582.86	792.43	792.6
701	Ac-aTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1489.80	745.90	746.1
702	Ac-AibTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1503.81	752.91	753.2
703	Ac-AmfTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1579.84	790.92	791.2
704	Ac-AmwTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1618.86	810.43	810.7
705	Ac-NmLTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.1
706	Ac-LNmTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1545.86	773.93	774.4
707	Ac-LSarF$r8AYWAQL$S-NH_2	1501.83	751.92	752.1
708	Ac-TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1418.76	710.38	710.8
709	Ac-ETF$r8AYWAQL$A-NH_2	1531.81	766.91	767.4
710	Ac-LTF$r8EYWAQL$A-NH_2	1573.85	787.93	788.2
711	Ac-WTF$r8VYWSQL$S-NH_2	1648.87	825.44	825.2
713	Ac-YTF$r8FYWSQL$S-NH_2	1673.85	837.93	837.3
714	Ac-F$r8AY6clWSAL$A-NH_2	1294.65	648.33	647.74
715	Ac-ETF$r8EYWVQL$S-NH_2	1633.84	817.92	817.36
716	Ac-ETF$r8EHWAQL$A-NH_2	1563.81	782.91	782.36
717	Ac-ITF$r8EYWAQL$S-NH_2	1589.85	795.93	795.38
718	Ac-ITF$r8EHWVQL$A-NH_2	1575.88	788.94	788.42
719	Ac-ITF$r8EHWAQL$S-NH_2	1563.85	782.93	782.43
720	Ac-LTF4F$r8AYWAQCba$S-NH_2	1561.83	781.92	781.32
721	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQhL$S-NH_2	1579.82	790.91	790.64
722	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCha$S-NH_2	1605.84	803.92	803.37
723	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQChg$S-NH_2	1591.82	796.91	796.27
724	Ac-LTF3Cl$r8AYWAQCba$S-NH_2	1577.81	789.91	789.83
725	Ac-LTF$r8AY6clWSQL$S-NH_2	1581.80	791.90	791.75
726	Ac-LTF4F$r8HYWAQhL$S-NH_2	1629.87	815.94	815.36
727	Ac-LTF4F$r8HYWAQCba$S-NH_2	1627.86	814.93	814.32
728	Ac-LTF4F$r8AYWAQhL$S-NH_2	1563.85	782.93	782.36
729	Ac-LTF4F$r8AYWAQChg$S-NH_2	1575.85	788.93	788.35
730	Ac-ETF$r8EYWVAL$S-NH_2	1576.82	789.41	788.79
731	Ac-ETF$r8EHWAAL$A-NH_2	1506.79	754.40	754.8

【０４７０】

【表１２－１８】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
732	Ac-ITF$r8EYWAAL$S-NH_2	1532.83	767.42	767.75
733	Ac-ITF$r8EHWVAL$A-NH_2	1518.86	760.43	760.81
734	Ac-ITF$r8EHWAAL$S-NH_2	1506.82	754.41	754.8
735	Pam-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1786.07	894.04	894.48
736	Pam-ETF$r8EYWAQL$S-NH_2	1802.03	902.02	902.34
737	Ac-LTF$r8AYWLQL$S-NH_2	1573.89	787.95	787.39
738	Ac-LTF$r8EYWLQL$S-NH_2	1631.90	816.95	817.33
739	Ac-LTF$r8EHWLQL$S-NH_2	1605.89	803.95	804.29
740	Ac-LTF$r8VYWAQL$S-NH_2	1559.88	780.94	781.34
741	Ac-LTF$r8AYWSQL$S-NH_2	1547.84	774.92	775.33
742	Ac-ETF$r8AYWAQL$S-NH_2	1547.80	774.90	775.7
743	Ac-LTF$r8EYWAQL$S-NH_2	1589.85	795.93	796.33
744	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHAm	1667.94	834.97	835.37
745	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHiAm	1667.94	834.97	835.27
746	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr3Ph	1715.94	858.97	859.42
747	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu3,3Me	1681.96	841.98	842.67
748	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnBu	1653.93	827.97	828.24
749	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnPr	1639.91	820.96	821.31
750	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHnEt2Ch	1707.98	854.99	855.35
751	Ac-LTF$r8HYWAQL$S-NHHex	1681.96	841.98	842.4
752	Ac-LTF$r8AYWAQL$S-NHmdPeg2	1633.91	817.96	855.35
753	Ac-LTF$r8AYWAQL$A-NHmdPeg2	1617.92	809.96	810.58
754	Ac-LTF$r5AYWAAL$s8S-NH_2	1474.82	738.41	738.79
755	Ac-LTF$r8AYWCouQL$S-NH_2	1705.88	853.94	854.61
756	Ac-LTF$r8CouYWAQL$S-NH_2	1705.88	853.94	854.7
757	Ac-CouTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1663.83	832.92	833.33
758	H-LTF$r8AYWAQL$A-NH_2	1473.84	737.92	737.29
759	Ac-HHF$r8AYWAQL$S-NH_2	1591.83	796.92	797.72
760	Ac-LT2Nal$r8AYWSQL$S-NH_2	1597.85	799.93	800.68
761	Ac-LTF$r8HCouWAQL$S-NH_2	1679.87	840.94	841.38
762	Ac-LTF$r8AYWCou2QL$S-NH_2	1789.94	895.97	896.51
763	Ac-LTF$r8Cou2YWAQL$S-NH_2	1789.94	895.97	896.5
764	Ac-Cou2TF$r8AYWAQL$S-NH_2	1747.90	874.95	875.42
765	Ac-LTF$r8ACou2WAQL$S-NH_2	1697.92	849.96	850.82
766	Dmaac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1574.89	788.45	788.82
767	Hexac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1587.91	794.96	795.11
768	Napac-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1657.89	829.95	830.36
769	Pam-LTF$r8AYWAQL$S-NH_2	1728.06	865.03	865.45
770	Ac-LT2Nal$r8HYAAQL$S-NH_2	1532.84	767.42	767.61
771	Ac-LT2Nal$/r8HYWAQL$/S-NH_2	1675.91	838.96	839.1
772	Ac-LT2Nal$r8HYFAQL$S-NH_2	1608.87	805.44	805.9
773	Ac-LT2Nal$r8HWAAQL$S-NH_2	1555.86	778.93	779.08

【０４７１】

【表１２－１９】

SP	配列	正確な質量	M+2	観測質量(m/e)
774	Ac-LT2Nal$r8HYAWQL$S-NH_2	1647.88	824.94	825.04
775	Ac-LT2Nal$r8HYAAQW$S-NH_2	1605.83	803.92	804.05
776	Ac-LTW$r8HYWAQL$S-NH_2	1636.88	819.44	819.95
777	Ac-LT1Nal$r8HYWAQL$S-NH_2	1647.88	824.94	825.41

【０４７２】
[0398]表２ｃは、Ｄアミノ酸を含む架橋および非架橋ポリペプチドの例を示す。
【０４７３】
【表１３】

表 2c

SP	配列		異性体	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
765	Ac-tawyanfekllr-NH_2	1490			777.46			
766	Ac-tawyanf4CF3ekllr-NH_2	1491			811.41			

【０４７４】
実施例３
[0399]トリアゾール架橋されたペプチド模倣大環状分子の合成
[0400]１，４－トリアゾール基を含むペプチド模倣大環状分子（例えば、ＳＰ１５３）の調製の典型的な例では、４０ｍｌガラスバイアル中のペプチド樹脂（０．５ｍｍｏｌ）にＤＭＦ中２０％（ｖ／ｖ）２，６－ルチジンを添加し、１０分間振盪した。次いでアスコルビン酸ナトリウム（０．２５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２２ｍｌ、１．２５ｍｍｏｌ）、その後ヨウ化銅（Ｉ）（０．２４ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を周囲温度で１６時間機械的に振盪した。
【０４７５】
[0401]１，５－トリアゾール基を含むペプチド模倣大環状分子（ＳＰ９３２、ＳＰ９３３）の調製の典型的な例では、ペプチド樹脂（０．２５ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭで洗浄した。樹脂をマイクロ波バイアルに装填した。容器を排気し、窒素でパージした。クロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（ＩＩ）、１０％装填（Ｓｔｒｅｍ４４－０１１７）を添加した。無水トルエンを反応容器に添加した。次に、反応物をマイクロ波に装填し、９０℃で１０分間保持した。反応は、完了までそれ以降の時間も推し進めなければならない場合がある。その他の場合、クロロ（１，５－シクロオクタジエン）（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ルテニウム（「Ｃｐ＊ＲｕＣｌ（ｃｏｄ）」）を、例えばトルエンを含む溶媒中で室温で使用してもよい。
【０４７６】
[0402]ヨード置換トリアゾール基を含むペプチド模倣大環状分子（例えば、ＳＰ４５７）の調製の典型的な例では、４０ｍｌガラスバイアル中のペプチド樹脂（０．０５ｍｍｏｌ）にＴＨＦ（２ｍｌ）を添加し、１０分間振盪した。次いでＮ－ブロモスクシミド（０．０４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０４ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を周囲温度で１６時間機械的に振盪した。ヨード－トリアゾール架橋剤を、例えばボロン酸を用いたカップリング反応によってさらに置換し、ＳＰ４６５などのペプチド模倣大環状分子を生じてもよい。典型的な例では、４０ｍｌガラスバイアル中のヨード－トリアゾールペプチド樹脂（０．１ｍｍｏｌ）にＤＭＦ（３ｍｌ）を添加し、１０分間振盪した。次いでフェニルボロン酸（０．０４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．００６ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．０８３ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で１６時間機械的に振盪した。ヨード－トリアゾール架橋剤を、例えば末端アルキンを用いたカップリング反応（例えば、薗頭カップリング）によってさらに置換し、ＳＰ４６８などのペプチド模倣大環状分子を生じてもよい。典型的な例では、４０ｍｌガラスバイアル中のヨード－トリアゾールペプチド樹脂（０．１ｍｍｏｌ）に２：１のＴＨＦ：トリエチルアミン（３ｍｌ）を添加し、１０分間振盪した。Ｎ－ＢＯＣ－４－ペンチン－ｌ－アミン（０．０４ｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウ

ム（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加して５分間振盪した。次いでヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で１６時間機械的に振盪した。

【０４７７】

[0403]トリアゾール環化樹脂結合ペプチドを脱保護し、ＴＦＡ／H_2O／ＴＩＳ（９５／５／５ｖ／ｖ）で室温で２．５時間処理することにより固体支持体から切断した。樹脂の濾過後、ＴＦＡ溶液を冷ジエチルエーテルで沈殿させて遠心分離し、所望の生成物を固体として得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。例えば、架橋された化合物の精製を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）（Ｖａｒｉａｎ　ＰｒｏＳｔａｒ）によって逆相Ｃ１８カラム（Ｖａｒｉａｎ）で達成し、純粋な化合物を得る。純粋な生成物の化学組成は、ＬＣ／ＭＳ質量分析（Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００ＨＰＬＣシステムとインターフェースしたＭｉｃｒｏｍａｓｓ　ＬＣＴ）およびアミノ酸分析（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、モデル４２０Ａ）によって確認する。

【０４７８】

[0404]表３および表３Ａは、式Ｉのペプチド模倣大環状分子のリストを示す。

【０４７９】

【表１４－１】

表 3

SP-	配列
778	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAA-NH2
779	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAibA-NH2
780	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SANle-NH2
781	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAL-NH2
782	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAM-NH2
783	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAhL-NH2
784	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAF-NH2
785	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAI-NH2
786	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAChg-NH2
787	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAAib-NH2
788	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAA-NH2
789	Ac-LTF$4rn6AYWA$4a5LSNle-NH2
790	Ac-LTF$4rn6AYWA$4a5LSA-NH2
791	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AANle-NH2
792	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAL-NH2
793	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAM-NH2
794	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAhL-NH2
795	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAF-NH2
796	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAI-NH2
797	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAChg-NH2
798	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AACha-NH2
799	Ac-F$4rn6AYWEAc3cL$4a5AAAib-NH2
800	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAibV-NH2
801	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAibV-NH2
802	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAibAA-NH2
803	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAibAA-NH2
804	Ac-HLTF$4rn6HHWHQL$4a5AANleNle-NH2
805	Ac-DLTF$4rn6HHWHQL$4a5RRLV-NH2
806	Ac-HHTF$4rn6HHWHQL$4a5AAML-NH2
807	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5RRDCha-NH2
808	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5HRFV-NH2
809	Ac-HLTF$4rn6HHWHQL$4a5AAhLA-NH2
810	Ac-DLTF$4rn6HHWHQL$4a5RRChgl-NH2
811	Ac-DLTF$4rn6HHWHQL$4a5RRChgl-NH2
812	Ac-HHTF$4rn6HHWHQL$4a5AAChav-NH2
813	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5RRDa-NH2
814	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5HRAibG-NH2
815	Ac-F$4rn6AYWAQL$4a5HHNleL-NH2
816	Ac-F$4rn6AYWSAL$4a5HQANle-NH2

【０４８０】

【表１４－２】

SP-	配列
817	Ac-F$4rn6AYWVQL$4a5QHChgl-NH2
818	Ac-F$4rn6AYWTAL$4a5QQNlev-NH2
819	Ac-F$4rn6AYWYQL$4a5HAibAa-NH2
820	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5HHLa-NH2
821	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5HHLa-NH2
822	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5HQNlev-NH2
823	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5HQNlev-NH2
824	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5QQMl-NH2
825	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5QQMl-NH2
826	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5HAibhLV-NH2
827	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AHFA-NH2
828	Ac-HLTF$4rn6HHWHQL$4a5AANlel-NH2
829	Ac-DLTF$4rn6HHWHQL$4a5RRLa-NH2
830	Ac-HHTF$4rn6HHWHQL$4a5AAMv-NH2
831	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5RRDA-NH2
832	Ac-F$4rn6HHWHQL$4a5HRFCha-NH2
833	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHAm
834	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHiAm
835	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHnPr3Ph
836	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHnBu33Me
837	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHnPr
838	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHnEt2Ch
839	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHnEt2Cp
840	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AA-NHHex
841	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIA-NH2
842	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIA-NH2
843	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAMA-NH2
844	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAMA-NH2
845	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIa-NH2
846	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIa-NH2
847	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAMa-NH2
848	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAMa-NH2
849	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAIv-NH2
850	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAIv-NH2
851	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAMv-NH2
852	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AANlev-NH2
853	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AANlev-NH2
854	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIl-NH2
855	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAIl-NH2
856	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAMl-NH2
857	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANlel-NH2

【０４８１】

【表１４－３】

SP-	配列
858	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANlel-NH2
859	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAMA-NH2
860	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AANleA-NH2
861	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAIa-NH2
862	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAMa-NH2
863	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AANlea-NH2
864	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAIv-NH2
865	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAMv-NH2
866	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AANlev-NH2
867	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAIl-NH2
868	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AAMl-NH2
869	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AANlel-NH2
870	Ac-F$4rn6AYWEAL$4a5AANlel-NH2
871	Ac-LTF$4rn6AY6clWAQL$4a5SAA-NH2
872	Ac-LTF$4rn6AY6clWAQL$4a5SAA-NH2
873	Ac-WTF$4rn6FYWSQL$4a5AVAa-NH2
874	Ac-WTF$4rn6FYWSQL$4a5AVAa-NH2
875	Ac-WTF$4rn6VYWSQL$4a5AVA-NH2
876	Ac-WTF$4rn6VYWSQL$4a5AVA-NH2
877	Ac-WTF$4rn6FYWSQL$4a5SAAa-NH2
878	Ac-WTF$4rn6FYWSQL$4a5SAAa-NH2
879	Ac-WTF$4rn6VYWSQL$4a5AVAaa-NH2
880	Ac-WTF$4rn6VYWSQL$4a5AVAaa-NH2
881	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AVG-NH2
882	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AVG-NH2
883	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AVQ-NH2
884	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AVQ-NH2
885	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAa-NH2
886	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAa-NH2
887	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5SAA-NH2
888	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5SAA-NH2
889	Ac-LTF$4rn6AYWEQLStSA$4a5-NH2
890	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SLA-NH2
891	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SLA-NH2
892	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SWA-NH2
893	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SWA-NH2
894	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SVS-NH2
895	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SAS-NH2
896	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5SVG-NH2
897	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SAa-NH2
898	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SAA-NH2

【０４８２】

【表１４－４】

SP-	配列
899	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SVA-NH2
900	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SLA-NH2
901	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SWA-NH2
902	Ac-ETF$4rn6KYWAQL$4a5SWA-NH2
903	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SVS-NH2
904	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SAS-NH2
905	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SVG-NH2
906	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SSa-NH2
907	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SSa-NH2
908	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SNa-NH2
909	Ac-ETF$4rn6VYWAQL$4a5SNa-NH2
910	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SAa-NH2
911	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVA-NH2
912	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVA-NH2
913	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SWA-NH2
914	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVS-NH2
915	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVS-NH2
916	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SAS-NH2
917	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SAS-NH2
918	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVG-NH2
919	Ac-LTF$4rn6VYWAQL$4a5SVG-NH2
920	Ac-LTF$4rn6EYWAQCha$4a5SAA-NH2
921	Ac-LTF$4rn6EYWAQCha$4a5SAA-NH2
922	Ac-LTF$4rn6EYWAQCpg$4a5SAA-NH2
923	Ac-LTF$4rn6EYWAQCpg$4a5SAA-NH2
924	Ac-LTF$4rn6EYWAQF$4a5SAA-NH2
925	Ac-LTF$4rn6EYWAQF$4a5SAA-NH2
926	Ac-LTF3Cl$4rn6EYWAQL$4a5SAA-NH2
927	Ac-LTF3Cl$4rn6EYWAQL$4a5SAA-NH2
928	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQL$4a5SAA-NH2
929	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQL$4a5SAA-NH2
930	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
931	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
932	Ac-ETF$4rn6EYWAQL$4a5SAA-NH2
933	Ac-LTF$4rn6AYWVQL$4a5SAA-NH2
934	Ac-LTF$4rn6AHWAQL$4a5SAA-NH2
935	Ac-LTF$4rn6AEWAQL$4a5SAA-NH2
936	Ac-LTF$4rn6ASWAQL$4a5SAA-NH2
937	Ac-LTF$4rn6AEWAQL$4a5SAA-NH2
938	Ac-LTF$4rn6ASWAQL$4a5SAA-NH2
939	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQL$4a5SAA-NH2

【０４８３】

【表１４－５】

SP-	配列
940	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQL$4a5SAA-NH2
941	Ac-LTF$4rn6AHWAQL$4a5AAIa-NH2
942	Ac-ITF$4rn6FYWAQL$4a5AAIa-NH2
943	Ac-ITF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
944	Ac-ITF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
945	Ac-ETF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
946	Ac-ETF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
947	Ac-LTF$4rn6AHWVQL$4a5AAIa-NH2
948	Ac-ITF$4rn6FYWVQL$4a5AAIa-NH2
949	Ac-ITF$4rn6EYWVQL$4a5AAIa-NH2
950	Ac-ITF$4rn6EHWVQL$4a5AAIa-NH2
951	Ac-LTF$4rn6AEWAQL$4a5AAIa-NH2
952	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQL$4a5AAIa-NH2
953	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQL$4a5AAIa-NH2
954	Ac-LTF$4rn6AHWAQL$4a5AHFA-NH2
955	Ac-ITF$4rn6FYWAQL$4a5AHFA-NH2
956	Ac-ITF$4rn6FYWAQL$4a5AHFA-NH2
957	Ac-ITF$4rn6FHWAQL$4a5AEFA-NH2
958	Ac-ITF$4rn6FHWAQL$4a5AEFA-NH2
959	Ac-ITF$4rn6EHWAQL$4a5AHFA-NH2
960	Ac-ITF$4rn6EHWAQL$4a5AHFA-NH2
961	Ac-LTF$4rn6AHWVQL$4a5AHFA-NH2
962	Ac-ITF$4rn6FYWVQL$4a5AHFA-NH2
963	Ac-ITF$4rn6EYWVQL$4a5AHFA-NH2
964	Ac-ITF$4rn6EHWVQL$4a5AHFA-NH2
965	Ac-ITF$4rn6EHWVQL$4a5AHFA-NH2
966	Ac-ETF$4rn6EYWAAL$4a5SAA-NH2
967	Ac-LTF$4rn6AYWVAL$4a5SAA-NH2
968	Ac-LTF$4rn6AHWAAL$4a5SAA-NH2
969	Ac-LTF$4rn6AEWAAL$4a5SAA-NH2
970	Ac-LTF$4rn6AEWAAL$4a5SAA-NH2
971	Ac-LTF$4rn6ASWAAL$4a5SAA-NH2
972	Ac-LTF$4rn6ASWAAL$4a5SAA-NH2
973	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAIa-NH2
974	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAIa-NH2
975	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AHFA-NH2
976	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AHIa-NH2
977	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AHIa-NH2
978	Ac-LTF$4rn6AHWAQL$4a5AHIa-NH2
979	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AHIa-NH2
980	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAFa-NH2

【０４８４】

【表１４－６】

SP-	配列
981	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAFa-NH2
982	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAWa-NH2
983	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAVa-NH2
984	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAVa-NH2
985	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AALa-NH2
986	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AALa-NH2
987	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAIa-NH2
988	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAIa-NH2
989	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAFa-NH2
990	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAFa-NH2
991	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAVa-NH2
992	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAVa-NH2
993	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
994	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AAIa-NH2
995	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AAWa-NH2
996	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AAWa-NH2
997	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AALa-NH2
998	Ac-LTF$4rn6EHWAQL$4a5AALa-NH2
999	Ac-ETF$4rn6EHWVQL$4a5AALa-NH2
1000	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAa-NH2
1001	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAa-NH2
1002	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAibA-NH2
1003	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAibA-NH2
1004	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAAa-NH2
1005	Ac-LTF$r5AYWAQL$4a5s8AAIa-NH2
1006	Ac-LTF$r5AYWAQL$4a5s8SAA-NH2
1007	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5AANleA-NH2
1008	Ac-ETF$4rn6AYWAQCba$4a5AANleA-NH2
1009	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AANleA-NH2
1010	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5AWNleA-NH2
1011	Ac-ETF$4rn6AYWAQCba$4a5AWNleA-NH2
1012	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AWNleA-NH2
1013	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAFA-NH2
1014	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQCba$4a5SANleA-NH2
1015	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5SANleA-NH2
1016	Ac-LTF$4rn6EYWSQCba$4a5SANleA-NH2
1017	Ac-LTF$4rn6EYWWQCba$4a5SANleA-NH2
1018	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AAIa-NH2
1019	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQCba$4a5AAIa-NH2
1020	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5AAIa-NH2
1021	Pam-ETF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2

【０４８５】

【表１４－７】

SP-	配列
1022	Ac-LThF$4rn6EFWAQCba$4a5SAA-NH2
1023	Ac-LTF$4rn6EYAAQCba$4a5SAA-NH2
1024	Ac-LTF$4rn6EY2NalAQCba$4a5SAA-NH2
1025	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5SAA-NH2
1026	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAF-NH2
1027	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAFa-NH2
1028	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5SAF-NH2
1029	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQCba$4a5SAF-NH2
1030	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQCba$4a5SAF-NH2
1031	Ac-LTF$4rn6EY6clWAQCba$4a5SAF-NH2
1032	Ac-LTF$4rn6AYWSQCba$4a5SAF-NH2
1033	Ac-LTF$4rn6AYWWQCba$4a5SAF-NH2
1034	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5AAIa-NH2
1035	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQCba$4a5AAIa-NH2
1036	Ac-LTF$4rn6AY6clWAQCba$4a5AAIa-NH2
1037	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQCba$4a5AAIa-NH2
1038	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AAFa-NH2
1039	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AAFa-NH2
1040	Ac-ETF$4rn6AYWAQCba$4a5AWNlea-NH2
1041	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AWNlea-NH2
1042	Ac-ETF$4rn6EYWAQCba$4a5AWNlea-NH2
1043	Ac-ETF$4rn6EYWAQCba$4a5AWNlea-NH2
1044	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5SAFa-NH2
1045	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5SAFa-NH2
1046	Ac-ETF$4rn6AYWAQL$4a5AWNlea-NH2
1047	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AWNlea-NH2
1048	Ac-ETF$4rn6EYWAQL$4a5AWNlea-NH2
1049	Dmaac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1050	Hexac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1051	Napac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1052	Decac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1053	Admac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1054	Tmac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1055	Pam-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1056	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5AANleA-NH2
1057	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQCba$4a5AAIa-NH2
1058	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1059	Ac-LTF34F2$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1060	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5SAA-NH2
1061	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5SAA-NH2
1062	Ac-LTF$4rn6EYWSQCba$4a5SAA-NH2

【０４８６】

【表１４－８】

SP-	配列
1063	Ac-LTF$4rn6EYWSQCba$4a5SAA-NH2
1064	Ac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1065	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5SAF-NH2
1066	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5SAF-NH2
1067	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQhL$4a5SAA-NH2
1068	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQhL$4a5SAA-NH2
1069	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQhL$4a5SAA-NH2
1070	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQhL$4a5SAA-NH2
1071	Ac-LTF$4rn6AYWSQhL$4a5SAA-NH2
1072	Ac-LTF$4rn6AYWSQhL$4a5SAA-NH2
1073	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1074	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1075	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQL$4a5AANleA-NH2
1076	Ac-LTF$4rn6AYWSQL$4a5AANleA-NH2
1077	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQhL$4a5AANleA-NH2
1078	Ac-LTF34F2$4rn6AYWAQhL$4a5AANleA-NH2
1079	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQhL$4a5AANleA-NH2
1080	Ac-LTF$4rn6AF4coohWAQhL$4a5AANleA-NH2
1081	Ac-LTF$4rn6AYWSQhL$4a5AANleA-NH2
1082	Ac-LTF$4rn6AYWSQhL$4a5AANleA-NH2
1083	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5AAAAa-NH2
1084	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5AAAAa-NH2
1085	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAAAAa-NH2
1086	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAAAAa-NH2
1087	Ac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5AANleA-NH2
1088	Ac-AATF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1089	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAA-NH2
1090	Ac-ALTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAA-NH2
1091	Ac-LTF$4rn6AYWAQCba$4a5AANleAA-NH2
1092	Ac-LTF$4rn6AYWAQhL$4a5AANleAA-NH2
1093	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAA-NH2
1094	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAA-NH2
1095	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAA-NH2
1096	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAA-NH2
1097	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1098	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAA-NH2
1099	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1100	Ac-LTF$4rn6EY6clWAQCba$4a5SAA-NH2
1101	Ac-LTF$4rn6EF4cooh6clWAQCba$4a5SANleA-NH2
1102	Ac-LTF$4rn6EF4cooh6clWAQCba$4a5SANleA-NH2
1103	Ac-LTF$4rn6EF4cooh6clWAQCba$4a5AAIa-NH2

【０４８７】

【表１４－９】

SP-	配列
1104	Ac-LTF$4rn6EF4cooh6clWAQCba$4a5AAIa-NH2
1105	Ac-LTF$4rn6AY6clWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1106	Ac-LTF$4rn6AY6clWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1107	Ac-F$4rn6AY6clWEAL$4a5AAAAAAa-NH2
1108	Ac-ETF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1109	Ac-ETF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1110	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAAa-NH2
1111	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAAa-NH2
1112	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAAa-NH2
1113	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAAa-NH2
1114	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AAAAAa-NH2
1115	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AAAAAa-NH2
1116	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5AAAAAa-NH2
1117	Ac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5AAAAAa-NH2
1118	Ac-LTF$4rn6EYWSQCba$4a5AAAAAa-NH2
1119	Ac-LTF$4rn6EYWSQCba$4a5AAAAAa-NH2
1120	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAa-NH2
1121	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAa-NH2
1122	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAa-NH2
1123	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAa-NH2
1124	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAa-NH2
1125	Ac-ALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAa-NH2
1126	Ac-AALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAa-NH2
1127	Ac-AALTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAAAa-NH2
1128	Ac-RTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1129	Ac-LRF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1130	Ac-LTF$4rn6EYWRQCba$4a5SAA-NH2
1131	Ac-LTF$4rn6EYWARCba$4a5SAA-NH2
1132	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5RAA-NH2
1133	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SRA-NH2
1134	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAR-NH2
1135	5-FAM-BaLTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1136	Ac-LAF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1137	Ac-ATF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1138	Ac-AAF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1139	Ac-AAAF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1140	Ac-AAAAF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1141	Ac-AATF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1142	Ac-AALTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1143	Ac-AAALTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleA-NH2
1144	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleAA-NH2

【０４８８】

【表１４－１０】

SP-	配列
1145	Ac-ALTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleAA-NH2
1146	Ac-AALTF$4rn6EYWAQL$4a5AANleAA-NH2
1147	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5AANleAA-NH2
1148	Ac-LTF$4rn6EYWAQhL$4a5AANleAA-NH2
1149	Ac-ALTF$4rn6EYWAQhL$4a5AANleAA-NH2
1150	Ac-LTF$4rn6ANmYWAQL$4a5AANleA-NH2
1151	Ac-LTF$4rn6ANmYWAQL$4a5AANleA-NH2
1152	Ac-LTF$4rn6AYNmWAQL$4a5AANleA-NH2
1153	Ac-LTF$4rn6AYNmWAQL$4a5AANleA-NH2
1154	Ac-LTF$4rn6AYAmwAQL$4a5AANleA-NH2
1155	Ac-LTF$4rn6AYAmwAQL$4a5AANleA-NH2
1156	Ac-LTF$4rn6AYWAibQL$4a5AANleA-NH2
1157	Ac-LTF$4rn6AYWAibQL$4a5AANleA-NH2
1158	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAibNleA-NH2
1159	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAibNleA-NH2
1160	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5ASarNleA-NH2
1161	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5ASarNleA-NH2
1162	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAib-NH2
1163	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAib-NH2
1164	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleNmA-NH2
1165	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleNmA-NH2
1166	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleSar-NH2
1167	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleSar-NH2
1168	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAAib-NH2
1169	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAAib-NH2
1170	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleANmA-NH2
1171	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleANmA-NH2
1172	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAa-NH2
1173	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleAa-NH2
1174	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleASar-NH2
1175	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleASar-NH2
1176	Ac-LTF$4rn6Cou4YWAQL$4a5AANleA-NH2
1177	Ac-LTF$4rn6Cou4YWAQL$4a5AANleA-NH2
1178	Ac-LTF$4rn6AYWCou4QL$4a5AANleA-NH2
1179	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5Cou4ANleA-NH2
1180	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5Cou4ANleA-NH2
1181	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5ACou4NleA-NH2
1182	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5ACou4NleA-NH2
1183	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-OH
1184	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-OH
1185	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHnPr

【０４８９】

【表１４－１１】

SP-	配列
1186	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHnPr
1187	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHnBu33Me
1188	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHnBu33Me
1189	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHHex
1190	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NHHex
1191	Ac-LTA$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1192	Ac-LThL$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1193	Ac-LTF$4rn6AYAAQL$4a5AANleA-NH2
1194	Ac-LTF$4rn6AY2NalAQL$4a5AANleA-NH2
1195	Ac-LTF$4rn6EYWCou4QCba$4a5SAA-NH2
1196	Ac-LTF$4rn6EYWCou7QCba$4a5SAA-NH2
1197	Dmaac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2
1198	Dmaac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1199	Dmaac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAa-NH2
1200	Dmaac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5AAIa-NH2
1201	Dmaac-LTF$4rn6EF4coohWAQCba$4a5AAIa-NH2
1202	Dmaac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2
1203	Cou6BaLTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1204	Cou8BaLTF$4rn6EYWAQhL$4a5SAA-NH2
1205	Ac-LTF4I$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAa-NH2

【０４９０】

【表１５－１】

表 3A

SP	配列	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
1206	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AANleA-NH2	1812.01	907.89	1813.02	907.01	605.01
1207	Ac-LTF$4rn6AYWAQL$4a5AAAAAa-NH2	1912.04	957.75	1913.05	957.03	638.35
1208	Ac-LTF$4rn6EYWAQL$4a5AAAAAa-NH2	1970.04	986.43	1971.05	986.03	657.69
1209	Ac-LTF$5rn6AYWAQL$5a5AAAAAa-NH2	1912.04	957.38	1913.05	957.03	638.35
1210	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2	1784.93	894.38	1785.94	893.47	595.98
1211	Ac-LTF$4rn4EYWAQCba$4a5SAA-NH2	1756.89	880.05	1757.9	879.45	586.64
1212	Ac-LTF$4rn5EYWAQCba$4a5SAA-NH2	1770.91	887.08	1771.92	886.46	591.31
1213	Ac-LTF$5rn6EYWAQCba$5a5SAA-NH2	1784.92	894.11	1785.93	893.47	595.98
1214	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5I-$4a5SAA-NH2	1910.82	957.01	1911.83	956.42	637.95
1215	Ac-LTA$5rn6EYWAQCba$5a5SAA-NH2	1708.89	856	1709.9	855.45	570.64
1216	Ac-LTA$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2	1708.89	856	1709.9	855.45	570.64
1217	5-FAM-BaLTF$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2	2172	1087.81	2173.01	1087.01	725.01
1218	5-FAM-BaLTA$4rn6EYWAQCba$4a5SAA-NH2	2095.97	1049.79	2096.98	1048.99	699.66
1219	5-FAM-BaLTF$5rn6EYWAQCba$5a5SAA-NH2	2172	1087.53	2173.01	1087.01	725.01
1220	5-FAM-BaLTA$5rn6EYWAQCba$5a5SAA-NH2	2095.97	1049.98	2096.98	1048.99	699.66
1221	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5Ph-$4a5SAA-NH2	1675.87	932.31	1676.88	931.48	559.63

【０４９１】

【表１５－２】

SP	配列	正確な質量	実測質量	計算値 (M+1)/1	計算値 (M+2)/2	計算値 (M+3)/3
1222	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5Prp-$4a5SAA-NH2	1675.87	914.46	1676.88	913.48	559.63
1223	Ac-LTF$4rn6AYWAAL$4a5AAAAAa-NH2	1855.01		1856.02	928.51	619.34
1224	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5penNH2-$4a5SAA-NH2	1675.87		1676.88	838.94	559.63
1225	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5BnzNH2-$4a5SAA-NH2	1675.87		1676.88	838.94	559.63
1226	Ac-LTF$4rn6EYWAQCba5prpOMe-$4a5SAA-NH2		929.17		928.48	
1227	Ac-LTF$5rn6EYWAQL4Me$5a5AAAAAa-NH2	1926.05		1927.06	964.03	643.02
1228	Ac-LTF$5rn6EYWAQL4Ph$5a5AAAAAa-NH2	1988.07		1989.07	995.04	663.70
1229	Ac-LTF$5rn6EYWAQCba4Me$5a5SAA NH2	1740.93		1741.94	871.48	581.32
1230	Ac-LTF$5rn6EYWAQCba4Ph$5a5SAANH2	1802.95		1803.96	902.48	601.99

【０４９２】

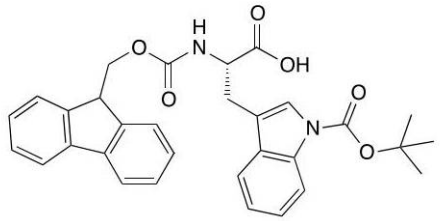
実施例４

Ｂｏｃ保護されたアミノ酸を使用したペプチド模倣大環状分子の調製

[0405]位置「ｉ」にＲ８アミノ酸、および位置「ｉ＋７」にＳ５アミノ酸を含むペプチド模倣大環状分子前駆体を調製した。位置「ｉ＋３」のアミノ酸は、固相合成時に取り込まれたＢｏｃ保護されたトリプトファンであった。特に、以下に示されるＢｏｃ保護されたトリプトファンアミノ酸が固相合成時に使用された：

【０４９３】

【化３７】



【０４９４】

[0406]切断および脱保護ステップ前にルテニウム触媒を使用してメタセシスを実施した。環化後に得られた組成物をＨＰＬＣ分析によって決定し、トランスオレフィン（Ｅ立体配置の二重結合を含む「ｉｓｏ２」）を含む架橋剤を有するペプチド模倣大環状分子を主に含有することが見出された。予想外に、トランスおよびシス生成物に対してそれぞれ９

０：１０の比が観察された。

【０４９５】

実施例５

ペプチド模倣大環状分子の溶解度

[0407]ペプチド模倣大環状分子を、まずニートＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）に溶解し、２０～１４０ｍｇ／ｍＬの濃度範囲にわたって２０Ｘストック溶液を作製した。ＤＭＡストック溶液を、２％Ｓｏｌｕｔｏｌ－ＨＳ－１５、２５ｍＭのヒスチジンおよび４５ｍｇ／ｍＬのマンニトールを含有する水性ビヒクル中で２０倍希釈し、５％ＤＭＡ、２％Ｓｏｌｕｔｏｌ－ＨＳ－１５、２５ｍＭのヒスチジンおよび４５ｍｇ／ｍＬのマンニトール中１～７ｍｇ／ｍＬの最終濃度のペプチド模倣大環状分子を得た。最終溶液を繰り返しのピペッティングまたは軽いボルテックスによって穏やかに混合した。最終溶液を、超音波水浴中室温で１０分間超音波処理した。７ｘ視覚拡大鏡を使用してフード光下で注意深く目視を行い、沈殿物がフラスコの底部にまたは懸濁液として存在するか決定した。必要な場合さらなる濃度範囲を試験し、各ペプチド模倣大環状分子について最大溶解度限界を決定した。

【０４９６】

実施例６

ＭＤＭＸとの複合体中のペプチド模倣大環状分子のＸ線共結晶学

[0408]ペプチド４６（表２ｂ）との共結晶化のために、ＤＭＳＯ中１００ｍＭストック溶液からの化学量論量の化合物をゼブラフィッシュＭＤＭＸタンパク質溶液に添加した。溶液を４℃で一晩放置し、その後結晶化実験を開始した。タンパク質（残基１５～１２９、Ｌ４６Ｖ／Ｖ９５Ｌ）をｐＥＴ１５ｂベクターを使用してＥ．ｃｏｌｉ　ＢＬ２１（ＤＥ３）発現系から得た。細胞を３７℃で成長させ、１ｍＭのＩＰＴＧを用いて０．７のＯＤ６００で誘導した。細胞を２３℃でさらに１８時間成長させた。タンパク質を５０ｍＭ　ＮａＰＯ４、ｐＨ８．０、１５０ｍＭ　ＮａＣｌおよび２ｍＭ　ＴＣＥＰで緩衝化したＮｉ－ＮＴアガロース、その後Ｓｕｐｅｒｄｅｘ７５を使用して精製し、２４ｍｇ／ｍｌに濃縮した。結晶化実験のために、緩衝液を２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０、５０ｍＭ　ＮａＣｌおよび２ｍＭ　ＤＴＴに交換した。初晶はＮｅｘｔａｌ　ＡＭＳスクリーン＃９４を用いて得られ、最終的な最適化リザーバは２．６Ｍ　ＡＭＳ、７５ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、ｐＨ７．５であった。結晶は薄板として４℃で日常的に成長し、濃縮（３．４Ｍ）マロネートを含有する溶液を通して結晶を引くことによって凍結保護し、その後液体窒素中でフラッシュ冷却し、保管して移送した。

【０４９７】

[0409]ＡＰＳにおいてビームライン３１－ＩＤ（ＳＧＸ－ＣＡＴ）で、１００°Ｋおよび波長０．９７９２９Åでデータ収集を行った。ビームラインはＲａｙｏｎｉｘ　２２５－ＨＥ検出器を備えた。データ収集のために、結晶を０．８秒の露光時間を使用して１°刻みで１８０°回転させた。データを空間群Ｃ２（単位セル：ａ＝１０９．２７８６、ｂ＝８１．０８３６、ｃ＝３０．９０５８Å、α＝９０、β＝８９．８５７７、γ＝９０°）でＭｏｓｆｌｍ／ｓｃａｌａ（ＣＣＰ４）を使用して処理および縮小した。構造のＭＤＭＸ成分を用いてプログラムＭｏｌｒｅｐ（ＣＣＰ４）による分子置換を行い、非対称単位で２つの分子を特定した。プログラムＲｅｆｍａｃ（ＣＣＰ４）によるゼブラフィッシュＭＤＭＸの２つの分子のみの初期精密化により、０．３４２４のＲ因子（Ｒｆｒｅｅ＝０．３７１２）ならびに結合（０．０１８Å）および角度（１．６９８°）のｒｍｓｄ値が得られた。Ｇｌｎ１９から開始して全脂肪族ステープルを含むステープルペプチド成分の電子密度は、非常に鮮明であった。データを使用したＣＮＸによる２．３Å分解能までのさらなる精密化により、良好に精密化された（Ｒｆ＝０．２６０１、Ｒｆｒｅｅ＝０．３１６２、ｒｍｓｄ結合＝０．００７Åおよびｒｍｓｄ角度＝０．９１６°）モデル（ＭＤＭＸからの１４４８個の原子、ステープルペプチドからの２７２個の原子、および４６個の水分子からなる）が得られた。

【０４９８】

実施例７

アルファヘリシティの円二色性（ＣＤ）分析

[0410]ペプチド溶液を、分光偏光計測装置を使用してＣＤ分光法によって分析した。温度コントローラーを使用して光学セルの温度制御を管理した。結果は、式［θ］＝θｏｂｓ・ＭＲＷ／１０＊ｌ＊ｃ（式中、θｏｂｓはミリ度単位の観測された楕円率であり、ＭＲＷはペプチドの平均残基重量（ペプチドの分子量／残基の数）であり、ｌはセンチメートル単位のセルの光路長であり、ｃはｍｇ／ｍｌ単位のペプチド濃度である）から計算される平均モル楕円率［θ］（ｄｅｇ　ｃｍ^{2}　ｄｍｏｌ$^{-1}$）として表される。ペプチド濃度をアミノ酸分析によって決定した。ペプチドのストック溶液を温和なＣＤ緩衝液（２０ｍＭリン酸、ｐＨ２）中で調製した。ストック溶液を使用して、１０ｍｍ路長セルでの分析のために、温和なＣＤ緩衝液または５０％トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）を含むＣＤ緩衝液のいずれか中の０．０５ｍｇ／ｍｌのペプチド溶液を調製した。ペプチド溶液の様々な波長測定を、４℃で０．２ｎｍ刻みで１９５～２５０ｎｍまで、１分当たり走査速度５０ｎｍで走査した。６回の走査の平均を報告する。

【０４９９】

[0411]表４は、選択されたペプチド大環状分子のＣＤデータを示す：

【０５００】

【表１６】

表 4

SP#	モル楕円率 温和 (0%TFE 中 222)	モル楕円率 50%TFE (50%TFE 中 222)	モル楕円率 TFE-モル楕円率 温和	50%TEF 親と比較した%ヘリックス 50%TFE(CD)	50%TEF 親と比較した%ヘリックス 温和(CD)
7	124	-19921.4	-20045.4	137.3	-0.9
11	-398.2	-16623.4	16225.2	106.1	2.5
41	-909	-21319.4	20410.4	136	5.8
43	-15334.5	-18247.4	2912.9	116.4	97.8
69	-102.6	-21509.7	-21407.1	148.2	0.7
71	-121.2	-17957	-17835.9	123.7	0.8
154	-916.2	-30965.1	-30048.9	213.4	6.3
230	-213.2	-17974	-17760.8	123.9	1.5
233	-477.9	-19032.6	-18554.7	131.2	3.3

【０５０１】

実施例８

[0412]蛍光偏光（ＦＰ）によるＭＤＭ２の直接結合アッセイ

[0413]以下の一般的プロトコールに従ってアッセイを実施した：

１．ＭＤＭ２（社内、４１ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）に希釈し、１０μＭの作業ストック溶液を作製する。

２．１０μＭのタンパク質ストック溶液３０μｌを、９６ウェル黒色ＨＥマイクロプレート（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）のＡ１およびＢ１ウェルに添加する。

３．３０μｌのＦＰ緩衝液をカラムＡ２～Ａ１２、Ｂ２～Ｂ１２、Ｃ１～Ｃ１２およびＤ１～Ｄ１２に充填する。

４．Ａ１、Ｂ１からＡ２、Ｂ２；Ａ２、Ｂ２からＡ３、Ｂ３；．．．のタンパク質ストックの２または３倍段階希釈を、最後の希釈点で１桁のｎＭ濃度に到達するまで行う。

５．１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識された直鎖ペプチドを、ＤＭＳＯで１００μＭに希釈する（希釈１：１０）。次いで、１００μＭから１０μＭまで水で希釈し（希釈１：１０）、その後１０μＭから４０ｎＭまでＦＰ緩衝液で希釈する（希釈１：２５

０）。これは、ウェル中１０ｎＭの濃度の作業溶液である（希釈１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを使用まで暗所で保管する。
６．１０ｎＭのＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェルに添加してインキュベートし、異なる時点で読み取った。５－ＦＡＭ－ＢａＬＴＦＥＨＹＷＡＱＬＴＳ－ＮＨ$_2$（配列番号１９４７）とのＫ$_D$は、約１３．３８ｎＭである。
【０５０２】
実施例９
ＭＤＭ２に対する競合蛍光偏光アッセイ
[0414]ＭＤＭ２（４１ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）に希釈し、８４ｎＭ（２Ｘ）の作業ストック溶液を作製した。８４ｎＭ（２Ｘ）のタンパク質ストック溶液２０μｌを９６ウェル黒色マイクロプレートの各ウェルに添加した。１ｍＭのＦＡＭ標識された直鎖ペプチド（１００％ＤＭＳＯ中）をＤＭＳＯで１００μＭに希釈した（希釈１：１０）。次いで、希釈された溶液を１００μＭから１０μＭまで水でさらに希釈し（希釈１：１０）、１０μＭから４０ｎＭまでＦＰ緩衝液で再び希釈した（希釈１：２５０）。得られた作業溶液は、各ウェル中１０ｎＭの濃度になった（希釈１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを使用まで暗所で保管した。
【０５０３】
[0415]未標識ペプチド用量プレートを、１μＭ（最終）のペプチドから開始してＦＰ緩衝液を用いて調製した。以下の希釈スキームを使用し、６点の５倍段階希釈物を作製した。１０ｍＭの溶液（１００％ＤＭＳＯ中）をＤＭＳＯで５ｍＭまで（希釈１：２）；Ｈ$_2$Ｏで５ｍＭから５００μＭに希釈（希釈１：１０）；およびＦＰ緩衝液で５００μＭから２０μＭに希釈（希釈１：２５）。４μＭ（４Ｘ）から６点の５倍段階希釈物を作製した。段階希釈された未標識ペプチド１０μｌを、８４ｎＭのタンパク質２０μｌが充填された各ウェルに移した。１０ｎＭ（４Ｘ）のＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェルに添加し、ウェルを３時間インキュベートして読み取った。
【０５０４】
実施例１０
蛍光偏光（ＦＰ）によるＭＤＭＸの直接結合アッセイ
[0416]ＭＤＭＸ（４０ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液－２００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）に希釈し、１０μＭの作業ストック溶液を作製した。１０μＭのタンパク質ストック溶液３０μｌを９６ウェル黒色マイクロプレートのＡ１およびＢ１ウェルに添加した。３０μｌのＦＰ緩衝液をカラムＡ２～Ａ１２、Ｂ２～Ｂ１２、Ｃ１～Ｃ１２およびＤ１～Ｄ１２に添加した。Ａ１、Ｂ１からＡ２、Ｂ２；Ａ２、Ｂ２からＡ３、Ｂ３；．．．のタンパク質ストックの２倍または３倍段階希釈物を、最後の希釈点で１桁のｎＭ濃度に到達するまで作出した。１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識された直鎖ペプチドをＤＭＳＯで１００μＭに希釈した（希釈１：１０）。得られた溶液を１００μＭから１０μＭまで水で希釈し（希釈１：１０）、１０μＭから４０ｎＭまでＦＰ緩衝液で再び希釈した（希釈１：２５０）。作業溶液は、各ウェル中１０ｎＭの濃度になった（希釈１：４）。ＦＡＭ標識ペプチドを使用まで暗所で保管した。１０ｎＭのＦＡＭ標識ペプチド１０μｌを各ウェルに添加し、プレートをインキュベートして異なる時点で読み取った。５－ＦＡＭ－ＢａＬＴＦＥＨＹＷＡＱＬＴＳ－ＮＨ$_2$（配列番号１９４７）とのＫ$_D$は約５１ｎＭであった。
【０５０５】
実施例１１
ＭＤＭＸに対する競合蛍光偏光アッセイ
[0417]ＭＤＭＸ（４０ｋＤ）をＦＰ緩衝液（高塩緩衝液　２００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＣＨＡＰＳ、ｐＨ７．５）に希釈し、３００ｎＭ（２Ｘ）の作業ストック溶液を作製した。３００ｎＭ（２Ｘ）のタンパク質ストック溶液２０μｌを９６ウェル黒色マイクロプレートの各ウェルに添加した。１ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）のＦＡＭ標識された直鎖

ペプチドをＤＭＳＯで１００μＭの濃度に希釈した（希釈１：１０）。溶液を１００μＭから１０μＭまで水で希釈し（希釈１：１０）、１０μＭから４０ｎＭまでＦＰ緩衝液でさらに希釈した（希釈１：２５０）。最終作業溶液は、ウェル当たり１０ｎＭの濃度になった（希釈１：４）。希釈されたＦＡＭ標識ペプチドを使用まで暗所で保管した。未標識ペプチド用量プレートを、５μＭ（最終）の濃度のペプチドから開始してＦＰ緩衝液を用いて調製した。以下の希釈スキームを使用し、６点の５倍段階希釈物を調製した。１０ｍＭ（１００％ＤＭＳＯ中）の溶液をＤＭＳＯで希釈して５ｍＭ（希釈１：２）溶液を調製した。溶液をH_2Oで５ｍＭから５００μＭに希釈し（希釈１：１０）、ＦＰ緩衝液で５００μＭから２０μＭにさらに希釈した（希釈１：２５）。２０μＭ（４Ｘ）から６点の５倍段階希釈物を調製した。段階希釈された未標識ペプチド１０μｌを、３００ｎＭのタンパク質溶液２０μｌが充填された各ウェルに添加した。１０ｎＭ（４Ｘ）のＦＡＭ標識ペプチド溶液１０μｌを各ウェルに添加し、ウェルを３時間インキュベートして読み取った。

【０５０６】

[0418]実施例８～実施例１１からの結果を表５に示す。以下の尺度を使用する：「＋」は１０００ｎＭより高い値を表し、「＋＋」は１００より高く１０００ｎＭ以下の値を表し、「＋＋＋」は１０ｎＭより高く１００ｎＭ以下の値を表し、「＋＋＋＋」は１０ｎＭ以下の値を表す。

【０５０７】

【表１７－１】

表 5

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
3	++	++	+++	+++
4	+++	++	++++	+++
5	+++	++	++++	+++
6	++	++	+++	+++
7	+++	+++	++++	+++
8	++	++	+++	+++
9	++	++	+++	+++
10	++	++	+++	+++
11	+++	++	++++	+++
12	+	+	+++	++
13	++	++	+++	++
14	+++	+++	++++	++++
15	+++	++	+++	+++
16	+++	+++	++++	+++
17	+++	+++	++++	+++
18	+++	+++	++++	++++
19	++	+++	+++	+++
20	++	++	+++	+++
21	++	+++	+++	+++
22	+++	+++	++++	+++
23	++	++	+++	+++
24	+++	++	++++	+++
26	+++	++	++++	+++
28	+++	+++	++++	+++
30	++	++	+++	+++
32	+++	++	++++	+++
38	+	++	++	+++
39	+	++	++	++
40	++	++	++	+++
41	++	+++	+++	+++
42	++	++	+++	++
43	+++	+++	++++	+++
45	+++	+++	++++	++++
46	+++	+++	++++	+++
47	++	++	+++	+++
48	++	++	+++	+++
49	++	++	+++	+++
50	+++	++	++++	+++
52	+++	+++	++++	++++

【０５０８】

【表１７－２】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
54	++	++	+++	+++
55	+	+	++	++
65	+++	++	++++	+++
68	++	++	+++	+++
69	+++	++	++++	+++
70	++	++	++++	+++
71	+++	++	++++	+++
75	+++	++	++++	+++
77	+++	++	++++	+++
80	+++	++	++++	+++
81	++	++	+++	+++
82	++	++	+++	+++
85	+++	++	++++	+++
99	++++	++	++++	+++
100	++	++	++++	+++
101	+++	++	++++	+++
102	++	++	++++	+++
103	++	++	++++	+++
104	+++	++	++++	+++
105	+++	++	++++	+++
106	++	++	+++	+++
107	++	++	+++	+++
108	+++	++	++++	+++
109	+++	++	++++	+++
110	++	++	++++	+++
111	++	++	++++	+++
112	++	++	+++	+++
113	++	++	+++	+++
114	+++	++	++++	+++
115	++++	++	++++	+++
116	+	+	++	++
118	++++	++	++++	+++
120	+++	++	++++	+++
121	++++	++	++++	+++
122	++++	++	++++	+++
123	++++	++	++++	+++
124	++++	++	++++	+++
125	++++	++	++++	+++
126	++++	++	++++	+++
127	++++	++	++++	+++
128	++++	++	++++	+++

【０５０９】

【表１７－３】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
129	++++	++	++++	+++
130	++++	++	++++	+++
133	++++	++	++++	+++
134	++++	++	++++	+++
135	++++	++	++++	+++
136	++++	++	++++	+++
137	++++	++	++++	+++
139	++++	++	++++	+++
142	++++	+++	++++	+++
144	++++	++	++++	+++
146	++++	++	++++	+++
148	++++	++	++++	+++
150	++++	++	++++	+++
153	++++	+++	++++	+++
154	++++	+++	++++	++++
156	++++	++	++++	+++
158	++++	++	++++	+++
160	++++	++	++++	+++
161	++++	++	++++	+++
166	++++	++	++++	+++
167	+++	++	++++	++
169	++++	+++	++++	+++
170	++++	++	++++	+++
173	++++	++	++++	+++
175	++++	++	++++	+++
177	+++	++	++++	+++
180	+++	++	++++	+++
182	++++	++	++++	+++
185	+++	+	++++	++
186	+++	++	++++	+++
189	+++	++	++++	+++
192	+++	++	++++	+++
194	+++	++	++++	++
196	+++	++	++++	+++
197	++++	++	++++	+++
199	+++	++	++++	++
201	+++	++	++++	++
203	+++	++	++++	+++
204	+++	++	++++	+++
206	+++	++	++++	+++
207	++++	++	++++	+++

【０５１０】

【表１７－４】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
210	++++	++	++++	+++
211	++++	++	++++	+++
213	++++	++	++++	+++
215	+++	++	++++	+++
217	++++	++	++++	+++
218	++++	++	++++	+++
221	++++	+++	++++	+++
227	++++	++	++++	+++
230	++++	+++	++++	++++
232	++++	++	++++	+++
233	++++	+++	++++	+++
236	+++	++	++++	+++
237	+++	++	++++	+++
238	+++	+++	++++	+++
239	+++	++	+++	+++
240	+++	++	++++	+++
241	+++	++	++++	+++
242	+++	++	++++	+++
243	+++	+++	++++	+++
244	+++	+++	++++	++++
245	+++	+++	++++	+++
246	+++	++	++++	+++
247	+++	+++	++++	+++
248	+++	+++	++++	+++
249	+++	+++	++++	++++
250	++	+	++	+
252	++	+	++	+
254	+++	++	++++	+++
255	+++	+++	++++	+++
256	+++	+++	++++	+++
257	+++	+++	++++	+++
258	+++	++	++++	+++
259	+++	+++	++++	+++
260	+++	+++	++++	+++
261	+++	++	++++	+++
262	+++	++	++++	+++
263	+++	++	++++	+++
264	+++	+++	++++	+++
266	+++	++	++++	+++
267	+++	+++	++++	++++
270	++++	+++	++++	+++

【０５１１】

【表１７－５】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
271	++++	+++	++++	++++
272	++++	+++	++++	++++
276	+++	+++	++++	++++
277	+++	+++	++++	++++
278	+++	+++	++++	++++
279	++++	+++	++++	+++
280	+++	++	++++	+++
281	+++	+	+++	++
282	++	+	+++	+
283	+++	++	+++	++
284	+++	++	++++	+++
289	+++	+++	++++	+++
291	+++	+++	++++	++++
293	++++	+++	++++	+++
306	++++	++	++++	+++
308	++	++	+++	+++
310	+++	+++	++++	+++
312	+++	++	+++	+++
313	++++	++	++++	+++
314	++++	+++	++++	++++
315	+++	+++	++++	+++
316	++++	++	++++	+++
317	+++	++	+++	+++
318	+++	++	+++	+++
319	+++	++	+++	++
320	+++	++	+++	++
321	+++	++	++++	+++
322	+++	++	+++	++
323	+++	+	+++	++
328	+++	+++	++++	+++
329	+++	+++	++++	+++
331	++++	+++	++++	++++
332	++++	+++	++++	++++
334	++++	+++	++++	++++
336	++++	+++	++++	++++
339	++++	++	++++	+++
341	+++	+++	++++	++++
343	+++	+++	++++	++++
347	+++	+++	++++	+++
349	++++	+++	++++	++++
351	++++	+++	++++	++++

【０５１２】

【表１７－６】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
353	++++	+++	++++	++++
355	++++	+++	++++	++++
357	++++	+++	++++	++++
359	++++	+++	++++	+++
360	++++	++++	++++	++++
363	+++	+++	++++	++++
364	+++	+++	++++	++++
365	+++	+++	++++	++++
366	+++	+++	++++	+++
369	++	++	+++	+++
370	+++	+++	++++	+++
371	++	++	+++	+++
372	++	++	+++	+++
373	+++	+++	+++	+++
374	+++	+++	++++	++++
375	+++	+++	++++	++++
376	+++	+++	++++	++++
377	+++	+++	++++	+++
378	+++	+++	++++	+++
379	+++	+++	++++	+++
380	+++	+++	++++	+++
381	+++	+++	++++	+++
382	+++	+++	++++	++++
384	++	+	++	+
386	++	+	++	+
388	++	+++	+++	++++
390	+++	+++	++++	+++
392	+++	+++	++++	++++
394	++++	+++	++++	++++
396	++++	++++	++++	++++
398	+++	+++	++++	+++
402	++++	++++	++++	++++
404	+++	+++	++++	++++
408	+++	+++	++++	+++
410	++++	++++	++++	++++
411	++	+	++	+
412	++++	+++	++++	++++
415	++++	++++	++++	++++
416	+++	+++	++++	+++
417	+++	+++	++++	+++
418	++++	+++	++++	++++

【０５１３】

【表１７－７】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
419	+++	+++	+++	++++
421	++++	++++	++++	++++
423	+++	+++	++++	+++
425	+++	+++	+++	+++
427	++	++	+++	+++
432	++++	+++	++++	++++
434	+++	+++	++++	+++
435	++++	+++	++++	++++
437	+++	+++	++++	+++
439	++++	+++	++++	++++
441	++++	++++	++++	++++
443	+++	+++	++++	+++
445	+++	++	++++	+++
446	+++	+	++++	+
447	++	+	++	+
551	N/A	N/A	++++	+++
555	N/A	N/A	++++	+++
556	N/A	N/A	++++	+++
557	N/A	N/A	+++	+++
558	N/A	N/A	+++	+++
559	N/A	N/A	+++	+++
560	N/A	N/A	+	+
561	N/A	N/A	++++	+++
562	N/A	N/A	+++	+++
563	N/A	N/A	+++	+++
564	N/A	N/A	++++	+++
565	N/A	N/A	+++	+++
566	N/A	N/A	++++	+++
567	N/A	N/A	++++	+++
568	N/A	N/A	++++	++++
569	N/A	N/A	++++	+++
570	N/A	N/A	++++	+++
571	N/A	N/A	++++	+++
572	N/A	N/A	+++	+++
573	N/A	N/A	+++	+++
574	N/A	N/A	++++	+++
575	N/A	N/A	++++	+++
576	N/A	N/A	++++	+++
577	N/A	N/A	++++	+++
578	N/A	N/A	++++	+++
585	N/A	N/A	+++	+++

【０５１４】

【表１７－８】

SP#	IC_{50} (MDM2)	IC_{50} (MDMX)	Ki (MDM2)	Ki (MDMX)
586	N/A	N/A	++++	+++
587	N/A	N/A	++++	++++
589	N/A	N/A	++++	
594	N/A	N/A	++++	++++
596	N/A	N/A	++++	+++
597	N/A	N/A	++++	+++
598	N/A	N/A	++++	+++
600	N/A	N/A	++++	++++
602	N/A	N/A	++++	++++
603	N/A	N/A	++++	++++
604	N/A	N/A	+++	+++
608	N/A	N/A	++++	+++
609	N/A	N/A	++++	+++
610	N/A	N/A	++++	+++
611	N/A	N/A	++++	+++
612	N/A	N/A	++++	+++
613	N/A	N/A	++++	+++
615	N/A	N/A	++++	++++
433	N/A	N/A	++++	+++
686	N/A	N/A	++++	+++
687	N/A	N/A	++	++
595	N/A	N/A	+	N/A
665	N/A	N/A	+++	N/A
708	N/A	N/A	+++	+++
710	N/A	N/A	+++	+++
711	N/A	N/A	+++	++
712	N/A	N/A	++++	++++
713	N/A	N/A	++++	++++
716	N/A	N/A	++++	++++
765	+	+		
766	+++	+		
752	++	+		
753	+++	+		
754	++	+		
755	++++	+		
756	+++	+		
757	++++	+		
758	+++	+		

【０５１５】

実施例１２

ＭＤＭ２およびＭＤＭＸに対する競合結合ＥＬＩＳＡアッセイ

[0419]ｐ５３－Ｈｉｓ６タンパク質（配列番号１９４８として開示される「Ｈｉｓ６」）（３０ｎＭ／ウェル）を、９６ウェルプレートのウェル中室温で一晩コーティングした。実験日、自動化ＥＬＩＳＡプレート洗浄機を使用して１Ｘ　ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ　２０（０．０５％）でプレートを洗浄し、ＥＬＩＳＡマイクロウェルブロッキング緩衝液を用いて室温で３０分間ブロッキングした。プレートを１Ｘ　ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ　２０（０．０５％）で洗浄することにより過剰なブロッキング剤を洗い落とした。ペプチドを、滅

菌水を使用して１０ｍＭのＤＭＳＯストック溶液から５００μＭの作業ストック溶液まで希釈した。０．５％ＤＭＳＯ中でさらなる希釈を行い、ＤＭＳＯの濃度を試料間で一定に保った。ペプチド溶液を所望の濃度の２Ｘで５０μＬの体積でウェルに添加し、その後希釈されたＧＳＴ－ＭＤＭ２またはＧＳＴ－ＨＭＤＸタンパク質（最終濃度：１０ｎＭ）を添加した。試料を室温で２時間インキュベートし、プレートをＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ ２０（０．０５％）で洗浄した後、ＨＲＰ安定化緩衝液中で０．５μｇ／ｍｌに希釈されたＨＲＰコンジュゲート抗ＧＳＴ抗体１００μＬを添加した。プレートを検出抗体と共に３０分間インキュベートし、プレートを洗浄し、ウェル当たり１００μＬのＴＭＢ－Ｅ基質溶液と共に最大３０分間インキュベートした。１Ｍ ＨＣＬを使用して反応を停止し、マイクロプレートリーダーを使用して４５０ｎｍの吸光度を測定した。Ｇｒａｐｈ Ｐａｄ ＰＲＩＳＭソフトウェアを使用してデータを分析した。

【０５１６】

実施例１３

細胞生存率アッセイ

[0420]細胞をトリプシン処理して計数し、細胞生存率アッセイを行う１日前に所定の密度で９６ウェルプレートに播種した。各細胞系に以下の細胞密度を使用した：ＳＪＳＡ－１：細胞７５００個／ウェル；ＲＫＯ：細胞５０００個／ウェル；ＲＫＯ－Ｅ６：細胞５０００個／ウェル；ＨＣＴ－１１６：細胞５０００個／ウェル；ＳＷ－４８０：細胞２０００個／ウェル；およびＭＣＦ７：細胞５０００個／ウェル。細胞生存率アッセイ日、培地を室温の１１％ＦＢＳを含有する新鮮な培地（アッセイ培地）と交換した。１８０μＬのアッセイ培地を各ウェルに添加した。細胞を含まない対照ウェルを調製し、対照ウェルに２００μＬの培地を与えた。

【０５１７】

[0421]室温でペプチド希釈を行い、希釈されたペプチド溶液を室温で細胞に添加した。ＤＭＳＯ中でペプチドの１０ｍＭストック溶液を調製した。ストック溶液を１：３希釈スキームを使用して段階希釈し、ＤＭＳＯ中１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭおよび０．０１ｍＭ溶液を得た。ＤＭＳＯで段階希釈されたペプチドを滅菌水を使用して３３．３倍希釈し、１０Ｘの範囲の作業ストック溶液を得た。ＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）溶液を対照ウェルに使用するために調製した。作業ストック溶液濃度の範囲は３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭであった。マルチチャネルピペットを使用し、溶液を各希釈ステップで十分に混合した。

【０５１８】

[0422]プレートのＨ行は対照を含有した。ウェルＨ１～Ｈ３に２０μＬのアッセイ培地を付与した。Ｈ４～Ｈ９行に２０μＬの３％ＤＭＳＯ－水ビヒクルを付与した。ウェルＨ１０～Ｈ１２に細胞を含まない培地単独の対照を付与した。ＭＤＭ２小分子阻害剤Ｎｕｔｌｉｎ－３ａ（１０ｍＭ）を陽性対照として使用した。Ｎｕｔｌｉｎ－３ａを、ペプチドに使用したものと同じ希釈スキームを使用して希釈した。

【０５１９】

[0423]２０μＬの１０Ｘ濃度のペプチドストック溶液を適切なウェルに添加し、各ウェル中２００μＬで最終濃度を達成した。例えば２０μＬの３００μＭペプチド溶液＋培地中１８０μＬの細胞＝ウェル中２００μＬの体積中３０μＭの最終濃度である。ピペットを使用して溶液を数回穏やかに混合した。最終濃度範囲は３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ、０．１μＭ、０．０３μＭおよび０μＭであった。有力なペプチドにさらなる希釈を使用した。対照は、ペプチドを付与されないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有するウェルおよび細胞を含有しないウェルを含んだ。プレートを加湿された５％CO_2雰囲気中３７℃で７２時間インキュベートした。

【０５２０】

[0424]細胞の生存率をＭＴＴ試薬を使用して決定した。ＳＪＳＡ－１、ＲＫＯ、ＲＫＯ－Ｅ６、ＨＣＴ－１１６細胞の生存率を３日目に決定した。ＭＣＦ７細胞の生存率を５日

目に決定した。ＳＷ－４８０細胞の生存率を６日目に決定した。指定されたインキュベーション時間の終了時にプレートを室温まで冷却した。８０μＬのアッセイ培地を各ウェルから取り出した。次に、１５μＬの解凍されたＭＴＴ試薬を各ウェルに添加した。プレートを加湿された５％CO_2雰囲気中３７℃で２時間インキュベートした。１００μＬの可溶化試薬を各ウェルに添加した。プレートを室温で１時間撹拌しながらインキュベートし、マルチプレートリーダーを使用して５７０ｎｍの吸光度を読み取った。細胞生存率をＤＭＳＯ対照に対して分析した。

【０５２１】

[0425]細胞生存率アッセイからの結果を表６および表７に示す。「＋」は３０μＭより高い値を表し、「＋＋」は１５μＭより高く３０μＭ以下の値を表し、「＋＋＋」は５μＭより高く１５μＭ以下の値を表し、「＋＋＋＋」は５μＭ以下の値を表す。「ＩＣ５０比」は、ｐ５３＋／＋細胞における平均ＩＣ５０のｐ５３－／－細胞における平均ＩＣ５０に対する比を表す。

【０５２２】

【表１８－１】

表 6

SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)
3	+++	170	++++	295	+++	443	++++
4	+++	171	++	296	++++	444	+++
5	++++	173	+++	297	+++	445	++++
6	++	174	++++	298	++++	449	++++
7	++++	175	+++	300	++++	551	++++
8	+++	176	+++	301	++++	552	++++
9	+++	177	++++	302	++++	554	+
10	+++	179	+++	303	++++	555	++++
11	++++	180	+++	304	++++	586	++++
12	++	181	+++	305	++++	587	++++
13	+++	182	++++	306	++++	588	++++
14	+	183	++++	307	+++	589	+++
15	++	184	+++	308	++++	432	++++
16	+	185	+++	309	+++	672	+
17	+	186	++	310	++++	673	++
18	+	188	++	312	++++	682	+
19	++	190	++++	313	++++	686	+
20	+	192	+++	314	++++	557	++++
21	+	193	++	315	++++	558	++++
22	+	194	+	316	++++	560	+
24	+++	195	++++	317	++++	561	++++
26	++++	196	++++	318	++++	562	++++
28	+	197	++++	319	++++	563	++++
29	+	198	++	320	++++	564	++++
30	+	199	+++	321	++++	566	++++
32	++	200	+++	322	++++	567	++++
38	+	201	++++	323	++++	568	+++
39	+	202	+++	324	++++	569	++++
40	+	203	++++	326	++++	571	++++
41	+	204	++++	327	++++	572	++++
42	+	205	++	328	++++	573	++++
43	++	206	++	329	++++	574	++++
45	+	207	+++	330	++++	575	++++
46	+	208	+++	331	++++	576	++++
47	+	209	++++	332	++++	577	++++
48	+	210	+++	333	++	578	++++
49	+++	211	++++	334	+++	585	++++

【０５２３】

【表１８－２】

SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)
50	++++	213	++++	335	++++	687	+
52	+	214	++++	336	++++	662	++++
54	+	215	++++	337	++++	663	++++
55	+	216	++++	338	++++	553	+++
65	++++	217	++++	339	++++	559	++++
68	++++	218	++++	340	++++	579	++++
69	++++	219	++++	341	++++	581	++++
70	++++	220	+++	342	++++	582	++
71	++++	221	++++	343	++++	582	++++
72	++++	222	+++	344	++++	584	+++
74	++++	223	++++	345	++++	675	++++
75	++++	224	++	346	++++	676	++++
77	++++	225	+++	347	++++	677	+
78	++	226	++	348	++++	679	++++
80	++++	227	+++	349	++++	700	+++
81	+++	228	++++	350	++++	704	+++
82	+++	229	++++	351	++++	591	+
83	+++	230	++++	352	++++	706	++
84	+	231	++++	353	++++	695	++
85	+++	232	++++	355	++++	595	++++
99	++++	233	++++	357	++++	596	++++
102	+++	234	++++	358	++++	597	+++
103	+++	235	++++	359	++++	598	+++
104	+++	236	++++	360	++++	599	++++
105	+++	237	++++	361	+++	600	++++
108	+++	238	++++	362	++++	601	+++
109	+++	239	+++	363	++++	602	+++
110	+++	240	++	364	++++	603	+++
111	++	241	+++	365	+++	604	+++
114	++++	242	++++	366	++++	606	++++
115	++++	243	++++	367	++++	607	++++
118	++++	244	++++	368	+	608	++++
120	++++	245	++++	369	++++	610	++++
121	++++	246	+++	370	++++	611	++++
122	++++	247	++++	371	++++	612	++++
123	++++	248	++++	372	+++	613	+++
124	+++	249	++++	373	+++	614	+++
125	++++	250	++	374	++++	615	++++
126	++++	251	+	375	++++	618	++++

【０５２４】

【表１８－３】

SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)	SP#	SJSA-1 EC50 (72 時間)
127	++++	252	+	376	++++	619	++++
128	+++	253	+	377	++++	707	++++
129	++	254	+++	378	++++	620	++++
130	++++	255	+++	379	++++	621	++++
131	+++	256	++	380	++++	622	++++
132	++++	257	+++	381	++++	623	++++
133	+++	258	+++	382	++++	624	++++
134	+++	259	++	386	+++	625	++++
135	+++	260	++	388	++	626	+++
136	++	261	++	390	++++	631	++++
137	+++	262	+++	392	+++	633	++++
139	++++	263	++	394	+++	634	++++
142	+++	264	++++	396	+++	635	+++
144	++++	266	+++	398	+++	636	+++
147	++++	267	++++	402	+++	638	+
148	++++	270	++	404	+++	641	+++
149	++++	271	++	408	++++	665	++++
150	++++	272	++	410	+++	708	++++
152	+++	276	++	411	+++	709	+++
153	++++	277	++	412	+	710	+
154	++++	278	++	421	+++	711	++++
155	++	279	++++	423	++++	712	++++
156	+++	280	+++	425	++++	713	++++
157	+++	281	++	427	++++	714	+++
158	+++	282	++	434	+++	715	+++
160	++++	283	++	435	++++	716	++++
161	++++	284	++++	436	++++	765	+
162	+++	289	++++	437	++++	753	+
163	+++	290	+++	438	++++	754	+
166	++	291	++++	439	++++	755	+
167	+++	292	++++	440	++++	756	+
168	++	293	++++	441	++++	757	++++
169	++++	294	++++	442	++++	758	+++

【０５２５】

【表１９－１】

表 7

SP#	HCT-116 EC50 (72 時間)	RKO EC_{50} (72 時間)	RKO-E6 EC_{50} (72 時間)	SW480 EC50 (6 日)	IC_{50} Ratio
4	++++	++++	+++	++++	
5	++++	++++	+++	++++	
7	++++	++++	+++	++++	
10	++++	+++	+++	+++	
11	++++	++++	++	+++	
50	++++	++++	++	+++	
65	+++	+++	+++	+++	
69	++++	++++	+	++++	
70	++++	++++	++	+++	
71	++++	++++	+++	+++	
81	+++	+++	+++	+++	
99	++++	++++	+++	++++	
109	++++	++++	++	+++	
114		+++	+	+++	
115		+++	+	+++	1-29
118	+++	++++	+	++++	
120	++++	++++	+	++++	
121	++++	++++	+	++++	
122		+++	+	+++	1-29
125	+++	+++	+	+	
126	+	+	+	+	
148		++	+	+	
150		++	+	+	
153	+++		+		
154	+++	+++	+	+	30-49
158	+	+	+	+	
160	+++	+	+	+	1-29
161	+++	+	+	+	
175	+	+	+	+	
196	++++	++++	+++	++++	
219	++++	+++	+	+	1-29
233	++++				
237	++++		+	+	
238	++++		+	+	
243	++++		+	+	
244	++++		+	+	≥50
245	++++		+	+	
247	++++		+	+	

【０５２６】

【表１９－２】

SP#	HCT-116 EC50 (72 時間)	RKO EC_{50} (72 時間)	RKO-E6 EC_{50} (72 時間)	SW480 EC50 (6 日)	IC_{50} Ratio
249	++++	++++	+	+	≥50
255	++++		+		
291			+		
293	+++		+		
303	+++		+		1-29
305			+		
306	++++		+		
310	++++		+		
312	++++				
313	++++		++		
314			+		
315	++++	++++	++	++++	≥50
316	++++	++++	+	+++	≥50
317	+++		+	++	
321	++++		+		
324	+++		+		
325	+++				
326	+++		+		
327	+++		+		
328	+++		++		
329	++++		+		
330			+		
331	++++	++++	+	+	≥50
338	++++	++++	++	+++	
341	+++	++	+	+	
343	+++		+	+	
346	++++		+	+	
347	+++		+	+	
349	++++	+++	+	+	30-49
350	++++		+	+	
351	++++	+++	+	+	30-49
353	++	++	+	+	
355	++++	++	+	+	1-29
357	++++	++++	+	+	
358	++++	++	+	+	
359	++++	++	+	+	
367	++++		+	+	30-49
386	++++	++++	++++	++++	
388	++	++	+	+++	1-29
390	++++	++++	+++	++++	

【０５２７】

【表１９－３】

SP#	HCT-116 EC50 (72 時間)	RKO EC_{50} (72 時間)	RKO-E6 EC_{50} (72 時間)	SW480 EC50 (6 日)	IC_{50} Ratio
435	+++	++	+		
436	++++	++++	++		
437	++++	++++	++	++++	30-49
440	++	++	+		
442	++++	++++	++		
444	++++	++++	+++		
445	++++	+++	+	+	≥50
555					≥50
557					≥50
558					30-49
562					30-49
564					30-49
566					30-49
567					≥50
572					≥50
573					30-49
578					30-49
662					≥50
379					1-29
375					1-29
559					≥50
561					1-29
563					1-29
568					1-29
569					1-29
571					1-29
574					1-29
575					1-29
576					1-29
577					30-49
433					1-29
551					30-49
553					1-29
710				+	
711				+	
712				++	
713				++	
714				+++	
715				+++	
716				+	

【０５２８】

実施例１４

ｐ２１ＥＬＩＳＡアッセイ

[0426]ＳＪＳＡ－１細胞をトリプシン処理して計数し、アッセイを行う１日前に細胞７５００個／１００μＬ／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。アッセイ日、培地を新鮮なＲＰＭＩ－１１％ＦＢＳアッセイ培地と交換した。９０μＬのアッセイ培地を各ウェルに添加した。対照ウェルは細胞を含有せず、１００μＬのアッセイ培地が付与された。

【０５２９】

[0427]ＤＭＳＯ中１０ｍＭのペプチドのストック溶液を調製した。ストック溶液を１：３希釈スキームを使用して段階希釈し、ＤＭＳＯ中１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭおよび０．０１ｍＭ溶液を得た。溶液を滅菌水を使用して３３．３倍段階希釈し、１０Ｘの範囲の作業ストック溶液を得た。ＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）溶液を対照ウェルに使用するために調製した。作業ストック溶液濃度の範囲は、３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭであった。マルチチャネルピペットを使用し、各溶液を各希釈ステップで十分に混合した。Ｈ行は対照ウェルを含有した。ウェルＨ１～Ｈ３に１０μＬのアッセイ培地を付与した。ウェルＨ４～Ｈ９に１０μＬの３％ＤＭＳＯ－水溶液を付与した。ウェルＨ１０～Ｈ１２は培地単独を付与され、細胞を含有しなかった。ＭＤＭ２小分子阻害剤Ｎｕｔｌｉｎ－３ａ（１０ｍＭ）を陽性対照として使用した。Ｎｕｔｌｉｎ－３ａを、ペプチドに使用したものと同じ希釈スキームを使用して希釈した。

【０５３０】

[0428]１０μＬの１０Ｘペプチド溶液を適切なウェルに添加し、１００μＬの体積で最終濃度を達成した。例えば、１０μＬの３００μＭペプチド＋培地中９０μＬの細胞＝ウェル中１００μＬの体積中３０μＭの最終濃度である。使用された最終濃度範囲は、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭであった。対照ウェルは、ペプチドを付与されないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有するウェルおよび細胞を含有しないウェルを含んだ。

【０５３１】

[0429]インキュベーションから２０時間後、培地をウェルから吸引した。細胞を１ＸＰＢＳ（Ｃａ＋＋／Ｍｇ＋＋無し）で洗浄し、氷上の６０μＬの１Ｘ細胞溶解緩衝液（１Ｘまで希釈され、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤が補充された１０Ｘ緩衝液）中で３０分間溶解した。プレートを５０００ｒｐｍで４℃で８分間遠心分離した。清澄な上清を収集し、さらなる使用まで－８０℃で凍結した。ライセートの全タンパク質含有量を、ＢＣＡタンパク質検出キットおよびＢＳＡ標準を使用して測定した。各ウェルに約６～７μｇのタンパク質を与えた。ウェル当たり５０μＬのライセートを使用し、ｐ２１ＥＬＩＳＡアッセイを準備した。ヒトの全ｐ２１ＥＬＩＳＡアッセイのために各ウェルに５０μＬのライセートを使用し、各ウェルは三連で準備した。

【０５３２】

実施例１５

カスパーゼ３検出アッセイ

[0430]ＳＪＳＡ－１細胞をトリプシン処理して計数し、アッセイを行う１日前に細胞７５００個／１００μＬ／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。アッセイ日、培地を新鮮なＲＰＭＩ－１１％ＦＢＳアッセイ培地と交換した。１８０μＬのアッセイ培地を各ウェルに添加した。対照ウェルは細胞を含有せず、２００μＬのアッセイ培地が付与された。

【０５３３】

[0431]ＤＭＳＯ中１０ｍＭのペプチドのストック溶液を調製した。ストック溶液を１：３希釈スキームを使用して段階希釈し、ＤＭＳＯ中１０ｍＭ、３．３ｍＭ、１．１ｍＭ、０．３３ｍＭ、０．１１ｍＭ、０．０３ｍＭおよび０．０１ｍＭ溶液を得た。溶液を滅菌水を使用して３３．３倍段階希釈し、１０Ｘの範囲の作業ストック溶液を得た。ＤＭＳＯ／滅菌水（３％ＤＭＳＯ）溶液を対照ウェルに使用するために調製した。作業ストック溶液の濃度範囲は３００μＭ、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭであった。マルチチャネルピペットを使用し、各ウェルを各希釈ステップで十分に混合した。２０μＬの１０Ｘ作業ストック溶液を適切なウェルに添加した。プレートのＨ行は対照ウェルを有した。ウェルＨ１～Ｈ３に２０μＬのアッセイ培地を付与した。ウェルＨ４～Ｈ９に２０μＬの３％ＤＭＳＯ－水溶液を付与した。ウェルＨ１０～Ｈ１２は培地を付与され、細胞を有さなかった。ＭＤＭ２小分子阻害剤Ｎｕｔｌｉｎ－３ａ（１０ｍＭ）を陽性対照として使用した。Ｎｕｔｌｉｎ－３ａを、ペプチドと同じ希釈

スキームを使用して希釈した。

【０５３４】

[0432]１０μＬの１０Ｘストック溶液を適切なウェルに添加し、１００μＬの総体積で最終濃度を達成した。例えば、１０μＬの３００μＭペプチド＋培地中９０μＬの細胞＝ウェル中１００μＬの体積中３０μＭの最終濃度である。使用された最終濃度範囲は３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭおよび０μＭであった。対照ウェルは、ペプチドを含有しないがペプチドを含有するウェルと同じ濃度のＤＭＳＯを含有し、かつ細胞を含有しないウェルを含有した。インキュベーションから４８時間後、各ウェルから８０μＬの培地を吸引した。各ウェルに１００μＬのカスパーゼ３／７Ｇｌｏアッセイ試薬を添加した。プレートを穏やかに振盪しながら１時間室温でインキュベートし、マルチプレートリーダーを使用して発光を読み取った。データをＤＭＳＯで処置された細胞に対するカスパーゼ３の活性化として分析した。実施例１４および実施例１５からの結果を表８に示す。

【０５３５】

【表２０－１】

表 8

SP#	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1 μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
4			9	37	35			317	3049	3257
7	0.93	1.4	5.08	21.7	23.96		18	368	1687	2306
8			1	19	25			34	972	2857
10	1		1	17	32		10	89	970	2250
11	1		5	23	33.5		140	350	2075.5	3154
26	1		1	3	14					
50			8	29	29		44	646	1923	1818
65	1		6	28	34	-69	-24	122	843	1472
69	4.34	9.51	16.39	26.59	26.11	272	458.72	1281.39	2138.88	1447.22
70			1	9	26		-19	68	828	1871
71	0.95	1.02	3.68	14.72	23.52		95	101	1204	2075
72	1		1	4	10	-19	57	282	772	1045
77	1		2	19	23					
80	1		2	13	20					
81	1		1	6	21		0	0	417	1649
99	1		7	31	33	-19	117	370	996	1398
109			4	16	25		161	445	1221	1680
114	1		6	28	34	-21	11	116	742	910
115	1		10	26	32	-10	36	315	832	1020
118	1		2	18	27	-76	-62	-11	581	1270
120	2		11	20	30	-4	30	164	756	1349
121	1		5	19	30	9	33	81	626	1251
122	1		2	15	30	-39	-18	59	554	1289
123	1		1	6	14					
125	1		3	9	29	50	104	196	353	1222
126	1		1	6	30	-47	-10	90	397	1443
127	1		1	4	13					
130	1		2	6	17					
139	1		2	9	18					
142	1		2	15	20					
144	1		4	10	16					
148	1		11	23	31	-23	55	295	666	820
149	1		2	4	10	35	331	601	1164	1540
150	2		11	19	35	-37	24	294	895	906
153	2		10	15	20					
154	2.68	4	13.93	19.86	30.14	414.04	837.45	1622.42	2149.51	2156.98
158	1		1.67	5	16.33	-1.5	95	209.5	654	1665.5
160	2		10	16	31	-43	46	373	814	1334

【０５３６】

【表２０－２】

SP#	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1 μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
161	2		8	14	22	13	128	331	619	1078
170	1		1	16	20					
175	1		5	12	21	-65	1	149	543	1107
177	1		1	8	20					
183	1		1	4	8	-132	-119	-14	1002	818
196	1		4	33	26	-49	-1	214	1715	687
197	1		1	10	20					
203	1		3	12	10	77	329	534	1805	380
204	1		4	10	10	3	337	928	1435	269
218	1		2	8	18					
219	1		5	17	34	28	53	289	884	1435
221	1		3	6	12	127	339	923	1694	1701
223	1		1	5	18					
230	1		2	3	11	245.5	392	882	1549	2086
233	6	8	17	22	23	2000	2489	3528	3689	2481
237	1		5	9	15	0	0	2	284	421
238	1		2	4	21	0	149	128	825	2066
242	1		4	5	18	0	0	35	577	595
243	1		2	5	23	0	0	0	456	615
244	1		2	7	17	0	178	190	708	1112
245	1		3	9	16	0	0	0	368	536
247	1		3	11	24	0	0	49	492	699
248						0	50	22	174	1919
249	2		5	11	23	0	0	100	907	1076
251						0	0	0	0	0
252						0	0	0	0	0
253						0	0	0	0	0
254	1	3	7	14	22	118	896	1774	3042	3035
286	1	4	11	20	22	481	1351	2882	3383	2479
287	1	1	3	11	23	97	398	986	2828	3410
315	11	14.5	25.5	32	34	2110	2209	2626	2965	2635
316	6.5	10.5	21	32	32.5	1319	1718	2848	2918	2540
317	3	4	9	26	35	551	624	776	1367	1076
331	4.5	8	11	14.5	30.5	1510	1649	2027	2319	2509
338	1	5	23	20	29	660.37	1625.38	3365.87	2897.62	2727
341	3	8	11	14	21	1325.62	1873	2039.75	2360.75	2574
343	1	1	2	5	29	262	281	450	570	1199
346						235.86	339.82	620.36	829.32	1695.78
347	2	3	5	8	29	374	622	659	905	1567
349	1	8	11	16	24	1039.5	1598.88	1983.75	2191.25	2576.38

【０５３７】

【表２０－３】

SP#	カスパーゼ 0.3μM	カスパーゼ 1μM	カスパーゼ 3μM	カスパーゼ 10μM	カスパーゼ 30μM	p21 0.3μM	p21 1μM	p21 3μM	p21 10μM	p21 30μM
351	3	9	13	15	24	1350.67	1710.67	2030.92	2190.67	2668.54
353	1	2	5	7	30	390	490	709	931	1483
355	1	4	11	13	30	191	688	1122	1223	1519
357	2	7	11	15	23	539	777	1080	1362	1177
358	1	2	3	6	24	252	321	434	609	1192
359	3	9	11	13	23	1163.29	1508.79	1780.29	2067.67	2479.29
416						33.74	39.82	56.57	86.78	1275.28
417						0	0	101.13	639.04	2016.58
419						58.28	97.36	221.65	1520.69	2187.94
432						54.86	68.86	105.11	440.28	1594.4

【０５３８】

実施例１６

ペプチド模倣大環状分子による細胞溶解

[0433]ＳＪＳＡ－１細胞を、１日前に清潔な平底プレートに、細胞７５００個／ウェルの密度で１００μＬ／ウェルの増殖培地と共にプレートアウトした。Ｈ行１０～１２列は、培地単独で処理するために空のままにした。アッセイ日、培地をＲＰＭＩ１％ＦＢＳアッセイ培地と交換し、ウェル当たり９０μＬの培地を得た。１００％ＤＭＳＯ中１０ｍＭのペプチド模倣大環状分子のストック溶液を調製した。ペプチド模倣大環状分子を１００％ＤＭＳＯ中で段階的に希釈し、滅菌水中でさらに２０倍希釈し、５％ＤＭＳＯ／水中の作業ストック溶液を調製した。ペプチド模倣大環状分子の濃度は５００μＭ～６２．５μＭの範囲であった。

【０５３９】

[0434]１０μＬの各化合物溶液を９０μＬのＳＪＳＡ－１細胞に添加し、０．５％ＤＭＳＯを含有する培地中５０μＭ～６．２５μＭの最終濃度を得た。陰性対照（非溶解試料）は０．５％のＤＭＳＯ単独であった。陽性対照（溶解）試料は、１０μＭのＭｅｌｉｔｔｉｎおよび１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００を含んだ。細胞プレートを３７℃で１時間インキュベートした。１時間のインキュベーション後、細胞の形態を顕微鏡によって検査した。次に、プレートを１２００ｒｐｍで５分間室温で遠心分離した。各ペプチド模倣大環状分子および対照試料の４０μＬの上清を清潔なアッセイプレートに移した。ＬＤＨ細胞傷害性アッセイキットを使用してＬＤＨ放出を測定した。細胞溶解アッセイの結果を表９に示す。

【０５４０】

【表２１－１】

表 9

SP#	6.25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	12.5 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	50 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)
3	1	0	1	3
4	-2	1	1	2
6	1	1	1	1
7	0	0	0	0
8	-1	0	1	1
9	-3	0	0	2
11	-2	1	2	3
15	1	2	2	5
18	0	1	2	4
19	2	2	3	21
22	0	-1	0	0
26	2	5	-1	0
32	0	0	2	0
39	0	-1	0	3
43	0	0	-1	-1
55	1	5	9	13
65	0	0	0	2
69	1	0.5	-0.5	5
71	0	0	0	0
72	2	1	0	3
75	-1	3	1	1
77	-2	-2	1	-1
80	0	1	1	5
81	1	1	0	0
82	0	0	0	1
99	1.5	3	2	3.5
108	0	0	0	1
114	3	-1	4	9
115	0	1	-1	6
118	4	2	2	4
120	0	-1	0	6
121	1	0	1	7
122	1	3	0	6
123	-2	2	5	3
125	0	1	0	2
126	1	2	1	1
130	1	3	0	-1

【０５４１】

【表２１－２】

SP#	6.25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	12.5 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	50 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)
139	-2	-3	-1	-1
142	1	0	1	3
144	1	2	-1	2
147	8	9	16	55
148	0	1	-1	0
149	6	7	7	21
150	-1	-2	0	2
153	4	3	2	3
154	-1	-1.5	-1	-1
158	0	-6	-2	
160	-1	0	-1	1
161	1	1	-1	0
169	2	3	3	7
170	2	2	1	-1
174	5	3	2	5
175	3	2	1	0
177	-1	-1	0	1
182	0	2	3	6
183	2	1	0	3
190	-1	-1	0	1
196	0	-2	0	3
197	1	-4	-1	-2
203	0	-1	2	2
204	4	3	2	0
211	5	4	3	1
217	2	1	1	2
218	0	-3	-4	1
219	0	0	-1	2
221	3	3	3	11
223	-2	-2	-4	-1
230	0.5	-0.5	0	3
232	6	6	5	5
233	2.5	4.5	3.5	6
237	0	3	7	55
243	4	23	39	64
244	0	1	0	4
245	1	14	11	56
247	0	0	0	4

【０５４２】

【表２１－３】

SP#	6.25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	12.5 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	25 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)	50 μM 溶解された細胞% (1 時間の LDH)
249	0	0	0	0
254	11	34	60	75
279	6	4	5	6
280	5	4	6	18
284	5	4	5	6
286	0	0	0	0
287	0	6	11	56
316	0	1	0	1
317	0	1	0	0
331	0	0	0	0
335	0	0	0	1
336	0	0	0	0
338	0	0	0	1
340	0	2	0	0
341	0	0	0	0
343	0	1	0	0
347	0	0	0	0
349	0	0	0	0
351	0	0	0	0
353	0	0	0	0
355	0	0	0	0
357	0	0	0	0
359	0	0	0	0
413	5	3	3	3
414	3	3	2	2
415	4	4	2	2

【０５４３】

実施例１７

ペプチド模倣大環状分子の骨髄保存剤としての機構的根拠

[0435]一部の化学療法剤（例えば、トポイソメラーゼ阻害剤）の細胞傷害性は、活発に分裂していない細胞で低減される。野生型ｐ５３を有する細胞では、ペプチド模倣大環状分子の投与によるｐ５３活性化により、図２に示されるように一過性の用量依存性細胞周期停止を誘導することができる。細胞周期停止の誘導により、化学療法誘導性細胞傷害性に対する感受性を低減させることができる。図３に示されるように、ｐ５３突然変異がん細胞の細胞周期はペプチド模倣大環状分子による影響を受けず、細胞は化学療法の細胞傷害効果に脆弱になる。

【０５４４】

[0436]図４は、ｐ５３野生型細胞対ｐ５３突然変異細胞におけるＡＰ－１の効果を示すデータを表す。種々の細胞系をＲＰＭＩ１６４０、１０％ＦＢＳ、２ｍＭのＬ－アラニル－Ｌ－グルタミン、１ｍＭのピルビン酸Ｎａまたは特別な培地中、５％ＣＯ２の加湿された雰囲気中３７℃で成長させた。細胞を３８４ウェルプレートに播種し、ＡＰ－１を播種の２４時間後に細胞に添加した。ＡＰ－１を３．１６倍段階希釈し、１０の濃度にわたってアッセイした。１６ビットのＴＩＦＦ画像を４Ｘの対物レンズで収集した。非線形回帰を使用し、データをシグモイド４ポイント４パラメーター１部位用量応答モデル（ここで

ｙ（フィット）＝Ａ＋［（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／ｘ）＾Ｄ））］である）にフィットさせ、ＥＣ５０値を計算した。図４に見ることができるように、ＡＰ－１のＥＣ５０は野生型ｐ５３を有する細胞系と比較してｐ５３突然変異細胞系で増加した。

【０５４５】

実施例１８

ｐ５３－ＷＴ　ＭＯＬＭ１３細胞におけるＡＰ－１の細胞死および細胞周期停止の効果

[0437]ＭＯＬＭ１３細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養し、ビヒクル対照または種々の濃度のＡＰ－１で２４時間処理した。処理期間後、ＡＰ－１の細胞周期停止およびアポトーシスに対する効果を、ヨウ化プロピジウムおよびアネキシンＶ染色でそれぞれ分析した。図５に見ることができるように、ＡＰ－１は用量依存性アポトーシスを誘発した。細胞を１μＭのＡＰ－１で処理した場合、細胞において細胞周期停止が誘導された。

【０５４６】

実施例１９

ＣＤ３４＋骨髄細胞におけるＡＰ－１による細胞周期停止の誘導

[0438]ＣＤ３４＋骨髄細胞を培養し、種々の濃度のＡＰ－１で処理した。ＤＮＡ合成およびＳ期にある細胞のパーセンテージを、フローサイトメトリーによって測定される細胞のＥｄＵ染色によって検出した。結果が図６に示され、ＡＰ－１による処理がＤＮＡ合成およびＳ期にある細胞のパーセンテージをビヒクル対照と比較して減少させたことを示す。

【０５４７】

実施例２０

骨髄ＣＤ３４＋細胞におけるＡＰ－１誘導性細胞周期停止の可逆性

[0439]２つの群の骨髄ＣＤ３４＋細胞を、１μＭのＡＰ－１またはビヒクル対照と共にｉｎ　ｖｉｔｒｏで２４時間インキュベートした。細胞周期停止を、骨髄ＣＤ３４＋細胞の１つの群（第１群）でＡＰ－１インキュベーションの直後、および２つ目の群（第２群）では、ＡＰ－１を洗い落とした２４時間後にＥｄＵ染色およびフローサイトメトリーによって評価した。図７に見ることができるように、ＥｄＵ染色およびフローサイトメトリーによって測定して、第１群の細胞についてビヒクル対照と比較してＳ期にある細胞のパーセンテージの減少が観察されたが、第２群の細胞では観察されなかった。これらの結果は、ＡＰ－１がヒトの骨髄細胞において一過性の可逆性の細胞周期停止を誘導することを示す。

【０５４８】

実施例２１

トポテカン誘導性ＤＮＡ損傷に対する保護。

[0440]骨髄ＣＤ３４＋細胞を、１μＭのＡＰ－１またはビヒクル対照でｉｎ　ｖｉｔｒｏで２４時間処理した。ＡＰ－１またはビヒクルによる処理後、細胞を洗浄して１μＭのトポテカンで２４時間処理した。次に、トポテカンとインキュベートされた細胞のＤＮＡ損傷をγ－Ｈ２ＡＸの測定によって評価した。図８に見ることができるように、ＡＰ－１による前処理は、γ－Ｈ２ＡＸの減少によって示されるようにトポテカン誘導性ＤＮＡ損傷をビヒクル対照で前処理された細胞と比較して低減させた。

【０５４９】

実施例２２

ｉｎ　ｖｉｖｏでのｐ２１発現の誘導。

[0441]薬物投与後０、４、８、１６および２４時間目に、２．４ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１のいずれかで処置されるマウスからの全骨髄試料からｍＲＮＡを抽出した。次に、マウスｐ２１（ｐ５３依存性細胞周期停止の下流メディエーター）、Ｎｏｘａ（アポトーシスのマーカー）およびアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現をリアルタイムＰＣＲによって評価した。図９に見ることができるように、結果はＡＰ－１処置後のｐ２１、ＮｏｘａおよびＰＵＭＡ　ｍＲＮＡ発現の増加を示した。２．４ｍｇ／ｋｇの用量では、ｐ２１発現の増加はＰＵＭＡおよびＮｏｘａ

発現の増加より高かったが、一方で１０ｍｇ／ｋｇの用量で、ｐ２１発現の増加はＰＵＭＡ発現の増加より高かったもののＮｏｘａ発現の増加より高くなかった。

【０５５０】

実施例２３

ｉｎ　ｖｉｖｏでの骨髄における細胞周期停止の誘導。

[0442]　Ｃ５７ＢＬ／６マウスを１０ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１で処置した。ＥｄＵで処置された動物からの骨髄をＡＰ－１の投与後の既定の時点（４、８、１６時間目）に収集し、その後造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）におけるＤＮＡ合成のフローサイトメトリー分析を行った。図１０に見ることができるように、ＡＰ－１の投与から４時間以内にＤＮＡ合成の阻害が観察され、８時間目に最下点に到達し、その後ベースラインまで戻った。

【０５５１】

[0443]追加のマウスを５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇまたは２０ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１で処置した。次に、系列陰性、Ｋｉｔ陽性の造血幹前駆細胞におけるＥｄＵ取り込みを使用し、処置前（処置後０時間）ならびに処置後４時間、８時間、１６時間および２４時間目にマウスの骨髄における細胞周期停止をフローサイトメトリーによって測定した。図１１に見ることができるように、処置後０～８時間でＥｄＵ＋細胞のパーセンテージの減少が観察された。減少は、処置後８～２４時間で逆転した。これらの結果は、ＡＰ－１がｉｎ　ｖｉｖｏでマウスの骨髄細胞における細胞周期停止を可逆的に誘導したことを示す。

【０５５２】

実施例２４

ＡＰ－１処置後のＭＩＣ－１レベル。

[0444]図１２は、２．４ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇの用量のＡＰ－１での処置前（時間０）または処置後のマウスの血清中のＭＩＣ－１、ｐ５３活性化の臨床バイオマーカーのレベルを示す。結果は、ＥＬＩＳＡによって測定されるマウスＭＩＣ－１レベルが、ＡＰ－１による処置後４～８時間の間にピークに達したことを示し、これは図１１によって示されるｉｎ　ｖｉｖｏでの細胞周期阻害と相関する。

【０５５３】

実施例２５

ＭＣＦ－腫瘍における細胞周期停止の誘導。

[0445]ＭＣＦ－７腫瘍を有するマウスに、ＡＰ－１の２０ｍｇ／ｋｇの単一用量を静脈内投与した。腫瘍試料を用量の１６時間後に収集し、細胞増殖の指標となるｐ５３、ｐ２１、ＰＡＲＰおよびブロモデオキシウリジン（ＢｒｄＵ）について染色した。図１３に見ることができるように、ＡＰ－１処置はｐ５３およびｐ２１発現を増加させると同時に、ＢｒｄＵ染色の減少によって示される細胞周期停止も引き起こした。さらに、ＡＰ－１処置によってＰＡＲＰ染色の増加が見られた。用量後１６、２４および４８時間目におけるｐ５３、ｐ２１、ＰＡＲＰおよびＢｒｄＵ染色の定量化が図１４に示される。

【０５５４】

実施例２６

ＭＣＦ－７．１マウスモデルのＡＰ－１とＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）による併用処置。

【０５５５】

[0446]樹立された皮下ＭＣＦ－７．１腫瘍を有する雌の胸腺欠損ヌードマウスを、５ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１、１５ｍｇ／ｋｇのＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）、５ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１および１５ｍｇ／ｋｇのＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）またはビヒクル対照で静脈内処置した。Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標）は１週間に１回（ｑｗｋ）投薬されたが、ビヒクルおよびＡＰ－１は１週間に２回投薬された。併用処置群では、ＡＰ－１はＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）の投与の２４時間前に投与された。図１５に見ることができるように、ＭＣＦ－７．１腫瘍体積はＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）またはＡｂｒａｘａｎｅ（登録商標）とＡＰ－１の併用処置によって減少した。

【０５５６】

実施例２７
トポテカン誘導性好中球減少に対する保護。
[0447]雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、処置期間の１～５日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置した。最初のトポテカン用量の２４時間前に、マウスを２．４ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１またはビヒクル対照（群当たりマウスｎ＝５）で処置した。次に、各後続のトポテカン用量の３０分前に、マウスを２．４ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１またはビヒクル対照で処置した。図１６Ａに見ることができるように、ＡＰ－１で前処置されたマウスは、ビヒクル対照で前処置されたマウスと比較して高い好中球数を有した。図１６Ｂに示されるように、群当たりｎ＝７のマウスを用いて実験を繰り返した場合に同様の結果が達成された。結果は、ＡＰ－１のトポテカン誘導性好中球減少に対する保護効果を示す。
【０５５７】
[0448]一部の実施形態では、２つの処置群の好中球レベルの分析に基づいて前臨床的または臨床的結論を引き出すことができる。例えば、前臨床的結論は、図１６Ｃまたは図１６Ｄに示される群Ａおよび群Ｂにおける好中球レベルの分析に基づいてもよく、ここで群Ａは処置期間の１～５日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂは処置期間の１～５日目にトポテカンで、さらに最初のトポテカン用量の２４時間前かつ各後続のトポテカン用量の３０分前にＡＰ－１で処置されるマウスからなる。
【０５５８】
実施例２８
ｐ５３突然変異マウスがんモデルにおけるトポテカンの抗腫瘍活性に対するＡＰ－１の効果。
【０５５９】
[0449]樹立された同系ＭＣ３８結腸がん腫瘍を有するＣ５７ＢＬ／６マウス、または樹立されたＨ６９もしくはＨ２１１異種移植腫瘍を有するｎｕ／ｎｕマウスを１～５日目にトポテカンで、さらに０～４日目にＡＰ－１またはビヒクルのいずれかで処置した。腫瘍体積中央値およびマウス生存を評価した。図１７Ａ、図１７Ｂおよび図１７Ｃに見ることができるように、トポテカン処置は腫瘍体積の減少および生存の増加をもたらした。トポテカンの抗腫瘍活性は、ＡＰ－１による前処置によって減少されなかった。ＭＣ３８およびＨ６９モデルにおいて、ＡＰ－１による前処置はマウス生存のわずかな増強をもたらした。
【０５６０】
実施例２９
カルボプラチン／パクリタキセル誘導性好中球減少に対する保護。
[0450]マウスを６つの処置群に分け、ビヒクル対照、ＡＰ－１単独、カルボプラチンとパクリタキセルの組合せ、またはＡＰ－１、カルボプラチンおよびパクリタキセルの組合せを投与した。カルボプラチンおよびパクリタキセルに対するＡＰ－１の投与時間は変動し、カルボプラチン／パクリタキセルの投与時間は時間０時間と示される。正の時間（例えば時間＋８時間）は、カルボプラチン／パクリタキセルによる処置後に行われるＡＰ－１処置を示し、負の時間（例えば－１時間）は、カルボプラチン／パクリタキセル投与前のＡＰ－１処置を示す。ＡＰ－１およびパクリタキセルは静脈内投与し、カルボプラチンは腹腔内注射によって投与した。
【０５６１】
[0451]第１群はビヒクル対照で処置した。第２群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にＡＰ－１（２．４ｍｇ／ｋｇ）で処置した（ＡＰ－１@－８時間、－１時間、＋８時間）。第３群は、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した（Ｃ＋Ｐ）。第４群は、時間－２４時間および－１時間目にＡＰ－１で処置し、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した（Ｃ＋Ｐ＋ＡＰ－１@－２４時間、－１時間）。第５群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にＡＰ－１で処置し、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置し

た（Ｃ＋Ｐ＋ＡＰ－１@－８時間、－１時間、＋８時間）。第６群は、時間－８時間および－１時間目にＡＰ－１で処置し、時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した（Ｃ＋Ｐ＋ＡＰ－１@－８時間、－１時間）。処置後、マウスから採血を行い血中好中球レベルを決定した。カルボプラチンおよびパクリタキセル処置から４日後の各処置群のマウスの好中球レベルの結果が図１８Ａに示される。

【０５６２】

[0452]一部の実施形態では、２つの処置群の好中球レベルの分析に基づいて前臨床的または臨床的結論を引き出すことができる。例えば、前臨床的結論は、図１８Ｂに示される群Ａおよび群Ｂにおける好中球レベルの分析に基づいてもよく、ここで群Ａは時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置されるマウスからなり、群Ｂは、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にＡＰ－１で、さらに時間０時間目にカルボプラチン（２５ｍｇ／ｋｇ）およびパクリタキセル（５ｍｇ／ｋｇ）で処置されるマウスからなる。

【０５６３】

実施例３０

ドセタキセル誘導性好中球減少に対するペプチド模倣大環状分子の効果。

[0453]マウスを４つの処置群に分け、ビヒクル対照、ＡＰ－１単独、ドセタキセル、またはＡＰ－１とドセタキセルの組合せを投与した。ドセタキセルに対するＡＰ－１の投与時間は変動し、ドセタキセルの投与時間は時間０時間と示される。正の時間（例えば時間＋８時間）は、ドセタキセルによる処置後に行われるＡＰ－１処置を示し、負の時間（例えば－１時間）は、ドセタキセル投与前のＡＰ－１処置を示す。ＡＰ－１およびドセタキセルは静脈内投与した。

【０５６４】

[0454]第１群はビヒクル対照で処置した。第２群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にＡＰ－１（２．４ｍｇ／ｋｇ）で処置した（ＡＰ－１@－８時間、－１時間、＋８時間）。第３群は、時間０時間目にドセタキセル（１０ｍｇ／ｋｇ）で処置した。第４群は、時間－８時間、－１時間および＋８時間目にＡＰ－１で処置し、時間０時間目にドセタキセル（１０ｍｇ／ｋｇ）で処置した（ドセタキセル　ＡＰ－１@－８時間、－１時間、＋８時間）。処置後、マウスから採血を行い血中好中球レベルを決定した。ドセタキセル処置から４日後の各処置群のマウスの好中球レベルの結果が図１９に示される。

【０５６５】

実施例３１

化学療法誘導性骨髄抑制の予防に関するＡＰ－１の第１ｂ／２相試験。

第１ｂ相試験の目的：

[0455]試験の主要目的は、

・セカンドライン処置としてトポテカンを受けているＴＰ－５３突然変異進展型（ＥＤ）小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を有する患者に投与された場合のＡＰ－１の安全性および耐容性を評価し、第２相推奨用量（ＲＰ２Ｄ）を決定すること

である。

【０５６６】

[0456]試験の副次目的は、

・トポテカンによるセカンドライン処置を受けているＴＰ５３突然変異ＥＤ　ＳＣＬＣを有する患者に投与された場合の、ＡＰ－１の予備的な骨髄保存効果を評価すること。

・ＡＰ－１による支持処置を受けているＴＰ５３突然変異ＥＤ　ＳＣＬＣを有する患者にセカンドライン処置として投与された場合のトポテカンの有効性を評価すること。

・トポテカンと共に投与された場合のＡＰ－１の薬物動態（ＰＫ）プロファイルを評価すること

である。

【０５６７】

[0457]試験の探索目的は、血中の薬力学的（ＰＤ）バイオマーカーを評価し、臨床応答との相関を評価することである。
第１ｂ相試験の評価項目：
[0458]第１ｂ相試験の主要評価項目は、国立がん研究所（ＮＣＩ）有害事象共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）グレード３／４の治療薬投与下の有害事象（ＴＥＡＥ）を有する患者の割合を含む。副次評価項目は、
・毒性による計画された処置サイクルの遅延の割合。
・固形腫瘍効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１による奏功率（ＯＲＲ）。
・無増悪生存期間（ＰＦＳ）。
・全生存期間（ＯＳ）。
・ＡＰ－１のＰＫパラメーター（例えば、曲線下面積［ＡＵＣ］、最大濃度［Ｃｍａｘ］、Ｃｍａｘ到達時間［ｔｍａｘ］、半減期［ｔ１／２］）
を含む。
【０５６８】
[0459]探索的評価項目は、
・血中マクロファージ阻害性サイトカイン－１（ＭＩＣ－１）レベル対骨髄保存パラメーターの用量応答曲線。
・末梢血単核球（ＰＢＭＣ）におけるｐ２１　ＲＮＡレベルおよびｐ５３誘導性細胞停止の他の下流の指標
を含む。
【０５６９】
第２相試験の目的：
[0460]第２相試験の主要目的は、トポテカンによるセカンドライン処置を受けているＴＰ－５３突然変異ＥＤ　ＳＣＬＣを有する患者にＲＰ２Ｄで投与された場合のＡＰ－１の骨髄保存効果を評価することである。
【０５７０】
[0461]第２相試験の副次目的は、
・トポテカンによる処置間の支持治療としてのＡＰ－１の安全性および耐容性をさらに評価すること。
・ＡＰ－１による支持処置を受けているＴＰ５３突然変異ＥＤ　ＳＣＬＣを有する患者にセカンドライン処置として投与された場合のトポテカンの有効性をさらに評価すること。
・トポテカンと共に投与された場合のＡＰ－１のＰＫプロファイルをさらに評価することである。
【０５７１】
[0462]第２相試験の探索目的は、ＰＤバイオマーカーを評価し、ＰＤバイオマーカーと臨床応答の相関を評価することである。
第２相試験の評価項目：
[0463]第２相試験の主要評価項目は、サイクル１におけるグレード≧３の好中球減少症を有する患者の割合である。第２相試験の副次評価項目は、
・ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード３／４のＴＥＡＥを有する患者の割合
・毒性による計画された処置サイクルの遅延の割合
・ＯＲＲ
・ＰＦＳ
・ＯＳ
・ＡＰ－１のＰＫパラメーター（例えば、ＡＵＣ、Ｃｍａｘ、ｔｍａｘ、ｔ１／２）
である。
【０５７２】
[0464]第２相試験の探索的評価項目は、
・血中ＭＩＣ－１レベル対骨髄保存パラメーターの用量応答曲線。
・ＰＢＭＣにおけるｐ２１　ＲＮＡレベルおよびｐ５３誘導性細胞停止の他の下流の指標

である。
【０５７３】
試験設計／説明：
[0465]小細胞肺がん：試験の第１ｂ相用量最適化期の間、ＡＰ－１およびトポテカンは１または複数の処置サイクルの一部として投与される。処置サイクルは、０日目に開始し２１日目に終了すると示される。トポテカンは、処置サイクルの１～５日目に慣例に従って投与される。患者を、各サイクルの０～４日目に、各計画されたトポテカン用量のおよそ２４時間前に投与される２つの初期ＡＰ－１用量レベルのうちの１つを受けるようにランダム化する。両方の薬物が投与される日（１～４日目）、ＡＰ－１はトポテカン注入の完了後に投与される。処置サイクルの６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０および２１日目は、トポテカンもＡＰ－１も投与されない。
【０５７４】
[0466]ＳＣＬＣの第１ｂ相用量最適化試験設計の概略図が図２０に示される。
[0467]ＡＰ－１がトポテカンの６時間前に投与される、第１ｂ相スケジュール最適化および拡大期も含まれる。
【０５７５】
[0468]安全性および骨髄保存活性のための所定の基準が満たされ、かつＡＰ－１のＲＰ２Ｄが特定された場合、ＳＣＬＣ患者における試験のランダム化第１ｂ相拡大部分および第２相部分が開始される。
【０５７６】
[0469]ランダム化第１ｂ相拡大期では、トポテカンによるセカンドライン処置を必要とするｐ５３機能喪失変異を保有するＥＤ　ＳＣＬＣを有する２０名の患者を、サイクル１および２の間の２つの処置シーケンスのうちの１つにクロスオーバー方式で１：１でランダム化する：
・シーケンスＡにランダム化された患者は、上記で概説されたようにサイクル１でトポテカン＋ＡＰ－１、およびサイクル２でトポテカン単独による処置を受ける。すべての後続の処置サイクル（サイクル≧３）で、シーケンスＡの患者はトポテカン＋ＡＰ－１による処置を受ける。
・シーケンスＢにランダム化された患者は、サイクル１でトポテカン単独、およびサイクル２でトポテカン＋ＡＰ－１による処置を受ける。すべての後続の処置サイクル（サイクル≧３）で、シーケンスＢの患者はトポテカン＋ＡＰ－１による処置を受ける。
【０５７７】
[0470]ＳＣＬＣの第１ｂ相用量拡大試験設計の概略図が図２１に示される。
[0471]血液学的毒性を、第１ｂ相用量最適化について記載されたようにモニタリングする。
【０５７８】
[0472]第２相では、トポテカンによるセカンドライン処置を必要とするＥＤ　ＳＣＬＣを有する患者をトポテカン単独（対照アーム）または支持ＡＰ－１処置を伴うトポテカン（実験アーム）のいずれかを受けるように１：１でランダム化する。血液学的毒性のモニタリングは、第１ｂ相の通り進行する。ＳＣＬＣの第２相試験設計の概略図が図２２に示される。
【０５７９】
試験集団：
[0473]ＳＣＬＣの組み入れ基準は、
１．再発した、または標準的な白金ベースの化学療法もしくは免疫化学療法による１ラインの処置に難治性であったＥＤ　ＳＣＬＣの病理組織学的確認。白金ベースの化学療法の後に免疫療法を受けた患者は依然として適格である
を含む。
【０５８０】

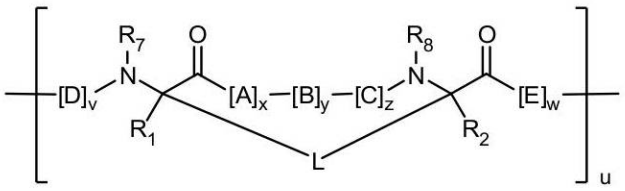
[0474]ＳＣＬＣの除外基準は、
１．ＥＤ　ＳＣＬＣに対する１ラインより多くの以前の化学療法
を含む。
【０５８１】
処置レジメン：
[0475]ＳＣＬＣ：ＡＰ－１およびトポテカンは、処置サイクルの一部として投与される。処置サイクルは、０日目に開始し２１日目に終了すると示される。トポテカンは、すべての処置サイクルの１～５日目に、１．５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で３０分にわたって静脈内（ＩＶ）注入として投与される。ＡＰ－１は、すべての処置サイクルの０～４日目に１時間にわたってＩＶ注入として投与される。ＡＰ－１の最初の用量（０日目）は、トポテカンの最初の用量（１日目）のおよそ２４時間前に投与される。両方の薬物が投与される日（１～４日目）、ＡＰ－１はトポテカン注入の完了後に投与される。処置サイクルの６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０および２１日目は、トポテカンもＡＰ－１も投与されない。
【０５８２】
[0476]第１ｂ相用量最適化の間、患者を初期ＡＰ－１用量レベルにランダムに割り当てる。予備的な安全性および有効性データの精査後、代替的な用量レベルがさらに評価されてもよい。代替的な用量レベルは、新たな安全性、耐容性および骨髄保存活性ならびに以前の用量レベルからのＰＫ／ＰＤデータに基づいて決定される。
【０５８３】
[0477]第１ｂ相用量拡大の間、患者をシーケンスＡまたはシーケンスＢにランダムに割り当てる。両方の処置アームのすべての患者は、各処置サイクルの１～５日目に１．５ｍｇ／ｍ^{2}の用量のトポテカンを受ける。シーケンスＡにランダム化された患者は、ＡＰ－１をサイクル１の０～４日目にＲＰ２Ｄで１時間にわたるＩＶ注入として、サイクル２でトポテカンを単独で、およびサイクル≧３すべてでＡＰ－１＋トポテカンを受ける。シーケンスＢにランダム化された患者は、サイクル１でトポテカンを単独で、サイクル２の０～４日目およびすべての後続の処置サイクル（サイクル≧３）で、ＡＰ－１をＲＰ２Ｄで１時間にわたるＩＶ注入として受ける。処置サイクルの６～２１日目は、トポテカンもＡＰ－１も投与されない。
【０５８４】
[0478]第２相では、実験アームにランダムに割り当てられた患者は、すべてのサイクルの０～４日目にＡＰ－１をＲＰ２Ｄで１時間にわたるＩＶ注入として、およびトポテカンを各サイクルの１～５日目に１．５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で受ける。処置サイクルの６～２１日目は、トポテカンもＡＰ－１も投与されない。対照アームにランダムに割り当てられた患者は、同じ用量およびスケジュールに従ってトポテカンを受けるが、ＡＰ－１の投与を受けない。
【０５８５】
骨髄保存活性の評価：
[0479]第１ｂ相および第２相の両方において、個々の患者の処置の血液学的効果は現地検査室の結果に基づく。
【０５８６】
安全性評価：
[0480]他の安全性評価は、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ（バージョン５．０）を使用した有害事象（ＡＥ）の評価、臨床検査評価（化学、血液学）、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数および体温）、１２誘導心電図（ＥＣＧ）測定および身体診察を含む。
【０５８７】
[0481]ＳＣＬＣ：第１ｂ相用量最適化期の各用量レベルにおいて６名の患者を最初に登録および評価し、その後その用量レベルで追加の患者を登録してコホートを完了させる。安全性または耐容性の懸念が生じた場合、より低い用量レベルからの安全性情報を使用してより高い用量レベルでのさらなる登録に関して決定を行ってもよい。代替的な用量レベ

ルが探索されてもよい。
【０５８８】
ＰＫ／ＰＤ評価：
[0482]第１ｂ相用量最適化および用量拡大において登録された患者（ＳＣＬＣコホートのシーケンスＢにランダム化された患者を除く）および第２相の実験アームにランダム化された患者について、ＡＰ－１のＰＫ評価のための血液試料をサイクル１で取集する。ＳＣＬＣ拡大コホートのシーケンスＢにランダム化された患者に関して、ＡＰ－１のＰＫ評価のための血液試料はサイクル２で収集する。
【０５８９】
腫瘍応答の評価：
[0483]トポテカンおよびドセタキセルの有効性に対するＡＰ－１の潜在的な影響を評価するために、患者は２サイクル毎に処置に対するｘ線撮影応答が評価された。応答は、ＲＥＣＩＳＴ（１．１）による調査者評価に基づく。
【０５９０】
処置の継続期間：
[0484]患者は、許容されない毒性、疾患進行、死亡または同意の撤回のいずれかが最初に生じるまでトポテカンまたはトポテカンと支持ＡＰ－１（ＳＣＬＣ）を継続して受ける。
【０５９１】
実施例３２
トポテカン誘導性粘膜炎に対する化学防御。
[0485]Ｃ５７ＢＬ／６マウス（群当たりｎ＝１０）を４つの処置群に分けた。第１群はビヒクル対照で処置した。第２群は０、１、２、３、および４日目（０～４）に２．４ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１で処置した。第３群は１日目、２日目、３日目、４日目および５日目（１～５）に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置した。第４群は０～４日目に２．４ｍｇ／ｋｇのＡＰ－１で処置し、１～５日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置した。トポテカンとＡＰ－１が同時投与された日は、ＡＰ－１はトポテカンの３０分前に投与された。処置後７および９日目にマウスから腸試料を採取し、肥大および過形成を評価した。単剤トポテカンで処置されるマウスからの腸試料の病理組織学的分析は、顕著な上皮肥大／過形成、中等度の粘膜固有層の増大（図２３の黒矢印）および中等度から重度の陰窩損失（図２３上パネルの白矢印）を示した。トポテカンの前にＡＰ－１で処置された動物の腸組織は、より狭い範囲の肥大／過形成および軽度の陰窩損失（図２３の下パネルの白矢印）を示した。画像および腸組織ならびに病理学的スコアの定量化は図２４Ａに見ることができる。
【０５９２】
[0486]一部の実施形態では、２つの処置群の定量化病理学スコアの分析に基づいて前臨床的または臨床的結論を引き出すことができる。例えば、前臨床的結論は、図２４Ｂに示される群Ａおよび群Ｂにおける定量化病理学スコアの分析に基づいてもよく、ここで群Ａは処置期間の１～５日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂは処置期間の１～５日目にトポテカンで、さらに最初のトポテカン用量の２４時間前かつ各後続のトポテカン用量の３０分前にＡＰ－１で処置されるマウスからなる。
【０５９３】
実施形態
[0487]以下の非限定的な実施形態は、本明細書に開示される方法の例示的な例を提供するが、本開示の範囲を限定しない。
【０５９４】
[0488]実施形態１．腫瘍の処置を必要とする対象で腫瘍を処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象の非がん性組織で細胞周期停止を誘導し；

－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍で細胞周期停止を誘導せず；
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍でアポトーシスを誘導しない、
方法。
【０５９５】
[0489]実施形態２．非がん性組織が骨髄である、実施形態１に記載の方法。
[0490]実施形態３．非がん性組織が消化管組織である、実施形態１に記載の方法。
[0491]実施形態４．腫瘍がｐ５３不活性化突然変異を有する、実施形態１から３のいずれか１つに記載の方法。
【０５９６】
[0492]実施形態５．ｐ５３不活性化突然変異を検出するステップをさらに含む、実施形態４の方法。
[0493]実施形態６．非がん性組織が機能性ｐ５３タンパク質を含む、実施形態１から５のいずれか１つに記載の方法。
【０５９７】
[0494]実施形態７．機能性ｐ５３タンパク質の存在を確認するステップをさらに含む、実施形態６に記載の方法。
[0495]実施形態８．ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象が第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する副作用を発症する可能性を低減する、実施形態１から７のいずれか１つに記載の方法。
【０５９８】
[0496]実施形態９．ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象での副作用のレベルを低減し、副作用が、第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する、実施形態１から８のいずれか１つに記載の方法。
【０５９９】
[0497]実施形態１０．副作用が骨髄抑制に関連する、実施形態８に記載の方法。
[0498]実施形態１１．副作用が消化組織に関連する、実施形態８に記載の方法。
[0499]実施形態１２．副作用が好中球減少症である、実施形態８に記載の方法。
【０６００】
[0500]実施形態１３．副作用が血小板減少症である、実施形態８に記載の方法。
[0501]実施形態１４．副作用が粘膜炎である、実施形態８に記載の方法。
[0502]実施形態１５．副作用が骨髄抑制に関連する、実施形態９に記載の方法。
【０６０１】
[0503]実施形態１６．副作用が消化組織に関連する、実施形態９に記載の方法。
[0504]実施形態１７．副作用が好中球減少症である、実施形態９に記載の方法。
[0505]実施形態１８．副作用が血小板減少症である、実施形態９に記載の方法。
【０６０２】
[0506]実施形態１９．副作用が粘膜炎である、実施形態９に記載の方法。
[0507]実施形態２０．ペプチド模倣大環状分子の投与が、第１の追加の医薬活性剤の最大耐量を増大する、実施形態９に記載の方法。
【０６０３】
[0508]実施形態２１．第１の追加の医薬活性剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態１から２０のいずれか１つに記載の方法。
[0509]実施形態２２．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態２１に記載の方法。
【０６０４】
[0510]実施形態２３．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態２１に記載の方法。
[0511]実施形態２４．トポイソメラーゼ阻害剤がトポテカンである、実施形態２１に記載の方法。
【０６０５】

[0512]実施形態２５．トポイソメラーゼ阻害剤がルビテカンである、実施形態２１に記載の方法。
[0513]実施形態２６．トポイソメラーゼ阻害剤がベロテカンである、実施形態２１に記載の方法。
【０６０６】
[0514]実施形態２７．トポイソメラーゼ阻害剤がエトポシドである、実施形態２１に記載の方法。
[0515]実施形態２８．トポイソメラーゼ阻害剤がテニポシドである、実施形態２１に記載の方法。
【０６０７】
[0516]実施形態２９．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約１．５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態２１に記載の方法。
[0517]実施形態３０．第１の追加の医薬活性剤が微小管分解ブロッカーである、実施形態１から２０のいずれか１つに記載の方法。
【０６０８】
[0518]実施形態３１．微小管分解ブロッカーがドセタキセルである、実施形態３０に記載の方法。
[0519]実施形態３２．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約７５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態３０に記載の方法。
【０６０９】
[0520]実施形態３３．第１の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態１から２０のいずれか１つに記載の方法。
[0521]実施形態３４．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態３３に記載の方法。
【０６１０】
[0522]実施形態３５．第１の追加の医薬活性剤がタキサンである、実施形態１から２０のいずれか１つに記載の方法。
[0523]実施形態３６．タキサンがパクリタキセルである、実施形態３５に記載の方法。
【０６１１】
[0524]実施形態３７．治療有効量の第２の追加の医薬活性剤を投与するステップをさらに含む、実施形態１から３６のいずれか１つに記載の方法。
[0525]実施形態３８．第１の追加の医薬活性剤がタキサンであり、第２の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態３７に記載の方法。
【０６１２】
[0526]実施形態３９．タキサンがパクリタキセルである、実施形態３８に記載の方法。
[0527]実施形態４０．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態３８または３９に記載の方法。
【０６１３】
[0528]実施形態４１．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態３７に記載の方法。
[0529]実施形態４２．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態３７に記載の方法。
【０６１４】
[0530]実施形態４３．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態１から４２のいずれか１つに記載の方法。
[0531]実施形態４４．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態１から４２のいずれか１つに記載の方法。
【０６１５】
[0532]実施形態４５．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約１２時間前から約３６時間前に投与される、実施形態１から４２または４４のいずれか１

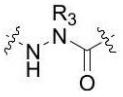
つに記載の方法。
【０６１６】
[0533]実施形態４６．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約２４時間前に投与される、実施形態４５に記載の方法。
[0534]実施形態４７．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されない、
実施形態１から４６のいずれか１つに記載の方法。
【０６１７】
[0535]実施形態４８．ペプチド模倣大環状分子の各投与が、第１の追加の医薬活性剤の各投与の約１２時間前から約３６時間前に行われる、実施形態４７に記載の方法。
[0536]実施形態４９．
－　ペプチド模倣大環状分子が、３日間の１日目、２日目、および３日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の２日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の１日目または３日目に投与されない、
実施形態１から４６のいずれか１つに記載の方法。
【０６１８】
[0537]実施形態５０．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２に結合する、実施形態１から４９のいずれか１つに記載の方法。
[0538]実施形態５１．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭＸに結合する、実施形態１から５０のいずれか１つに記載の方法。
【０６１９】
[0539]実施形態５２．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２およびＭＤＭＸに結合する、実施形態１から４９のいずれか１つに記載の方法。
[0540]実施形態５３．ペプチド模倣大環状分子が、非がん性組織でｐ５３依存性の細胞周期停止を誘導する、実施形態１から５２のいずれか１つに記載の方法。
【０６２０】
[0541]実施形態５４．ペプチド模倣大環状分子の治療有効量が、対象の非がん性組織でアポトーシスを誘導するのに必要なペプチド模倣大環状分子の量未満である、実施形態１から５３のいずれか１つに記載の方法。
【０６２１】
[0542]実施形態５５．ペプチド模倣大環状分子が、式：
【０６２２】
【化３８】



式(I)

【０６２３】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、アミノ酸であり；
－　各Ｂは、独立して、アミノ酸、

【０６２４】
【化３９】



【０６２５】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、前記Ｄもしくは Ｅのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ1－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各Ｒ８は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各ｖは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　各ｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　ｕは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｎは、独立して、１、２、３、４、もしくは５である）
のもの、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１から５４のいずれか１つに記載の方法。
【０６２６】
[0543]実施形態５６．ｖが３～１０である、実施形態５５に記載の方法。
[0544]実施形態５７．ｖが３である、実施形態５５に記載の方法。

[0545]実施形態５８．ｗが３～１０である、実施形態５５から５７のいずれか１つに記載の方法。
【０６２７】
[0546]実施形態５９．ｗが６である、実施形態５５から５７のいずれか１つに記載の方法。
[0547]実施形態６０．ｘ＋ｙ＋ｚ＝６である、実施形態５５から５９のいずれか１つに記載の方法。
【０６２８】
[0548]実施形態６１．各Ｌ１およびＬ２が、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである、実施形態５５から６０のいずれか１つに記載の方法。
【０６２９】
[0549]実施形態６２．各Ｌ１およびＬ２が、独立して、アルキレンまたはアルケニレンである、実施形態５５から６０のいずれか１つに記載の方法。
[0550]実施形態６３．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、非置換またはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、実施形態５５から６２のいずれか１つに記載の方法。
【０６３０】
[0551]実施形態６４．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、水素である、実施形態５５から６２のいずれか１つに記載の方法。
[0552]実施形態６５．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、アルキルである、実施形態５５から６２のいずれか１つに記載の方法。
【０６３１】
[0553]実施形態６６．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、メチルである、実施形態５５から６２のいずれか１つに記載の方法。
[0554]実施形態６７．ｕが１である、実施形態５５から６５のいずれか１つに記載の方法。
【０６３２】
[0555]実施形態６８．各Ｅが、ＳｅｒもしくはＡｌａ、またはｄ－Ａｌａである、実施形態５５から６７のいずれか１つに記載の方法。
[0556]実施形態６９．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態１から６８のいずれか１つに記載の方法。
【０６３３】
[0557]実施形態７０．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態１から６８のいずれか１つに記載の方法。
【０６３４】
[0558]実施形態７１．対象がヒトである、実施形態１から７０のいずれか１つに記載の方法。
[0559]実施形態７２．対照試験で、２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、マウスの群に投与される場合、マウスの群の骨髄での
（ｉ）平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現；
（ｉｉ）平均のアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現；および
（ｉｉｉ）平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現
の変化が、図９に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。

【０６３５】
[0560]実施形態７３．対照試験で、５ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第１の群に投与され、１０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第２の群に投与され、２０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第３の群に投与される場合、第１の群、第２の群、および第３の群でＥｄＵ＋である系列陰性、Ｋｉｔ陽性、造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）のパーセンテージの変化が、図１１に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。

【０６３６】
[0561]実施形態７４．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｄに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。

【０６３７】
[0562]実施形態７５．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｃに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。

【０６３８】
[0563]実施形態７６．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合が、図２４Ｂに示す通り、群Ａのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合と比較して改変される、
実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。
【０６３９】
[0564]実施形態７７．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスの約８０％のマウス由来の消化管組織試料が、２の肥大／過形成スコアを有し、群Ａの約７０％のマウス由来の消化管組織試料が、３の肥大／過形成スコアを有する、
実施形態１から７１のいずれか１つに記載の方法。
【０６４０】
[0565]実施形態７８．
－　ペプチド模倣大環状分子の第１の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第２の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の１時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第３の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間後に行われ；
－　対照試験で、

（ｉ）群Ａが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセルで処置されるマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル、ならびに第２の時点、第３の時点、および第４の時点で２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置されるマウスからなり；
（ｉｉｉ）第２の時点が、第１の時点の約８時間前であり、第３の時点が、第１の時点の約１時間前であり、第４の時点が、第１の時点の約８時間後である場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１８Ｂに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態３７に記載の方法。

【０６４１】

[0566]実施形態７９．がんの処置を必要とする対象でがんを処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、
－　がんがｐ５３不活性化突然変異を有し；
－　対象の非がん性組織が機能性ｐ５３タンパク質を含み；
－　非がん性組織が骨髄または消化管組織である、
方法。

【０６４２】

[0567]実施形態８０．ｐ５３不活性化突然変異を検出するステップをさらに含む、実施形態７９に記載の方法。
[0568]実施形態８１．非がん性組織が骨髄である、実施形態７９または８０に記載の方法。

【０６４３】

[0569]実施形態８２．非がん性組織が消化管組織である、実施形態７９または８０に記載の方法。
[0570]実施形態８３．ペプチド模倣大環状分子の投与が、非がん性組織で細胞周期停止を誘導する、実施形態７９から８２のいずれか１つに記載の方法。

【０６４４】

[0571]実施形態８４．ペプチド模倣大環状分子の投与が、がんで細胞周期停止またはアポトーシスを誘導しない、実施形態７９から８３のいずれか１つに記載の方法。
[0572]実施形態８５．ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象が第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する副作用を発症する可能性を低減する、実施形態７９から８４のいずれか１つに記載の方法。

【０６４５】

[0573]実施形態８６．ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象での副作用のレベルを低減し、副作用が、第１の追加の医薬活性剤の投与に関連する、実施形態７９から８５のいずれか１つに記載の方法。

【０６４６】

[0574]実施形態８７．副作用が骨髄抑制に関連する、実施形態８５に記載の方法。
[0575]実施形態８８．副作用が消化組織に関連する、実施形態８５に記載の方法。
[0576]実施形態８９．副作用が好中球減少症である、実施形態８５に記載の方法。

【０６４７】

[0577]実施形態９０．副作用が血小板減少症である、実施形態８５に記載の方法。
[0578]実施形態９１．副作用が粘膜炎である、実施形態８５に記載の方法。
[0579]実施形態９２．副作用が骨髄抑制に関連する、実施形態８６に記載の方法。

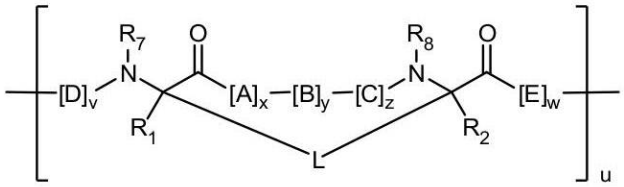
【０６４８】

[0580]実施形態９３．副作用が消化組織に関連する、実施形態８６に記載の方法。
[0581]実施形態９４．副作用が好中球減少症である、実施形態８６に記載の方法。
[0582]実施形態９５．副作用が血小板減少症である、実施形態８６に記載の方法。

【０６４９】
[0583]実施形態９６．副作用が粘膜炎である、実施形態８６に記載の方法。
[0584]実施形態９７．ペプチド模倣大環状分子の投与が、第１の追加の医薬活性剤の最大耐量を増大する、実施形態７９から９６のいずれか１つに記載の方法。
【０６５０】
[0585]実施形態９８．第１の追加の医薬活性剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態７９から９７のいずれか１つに記載の方法。
[0586]実施形態９９．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態９８に記載の方法。
【０６５１】
[0587]実施形態１００．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態９８に記載の方法。
[0588]実施形態１０１．トポイソメラーゼ阻害剤がトポテカンである、実施形態９８に記載の方法。
【０６５２】
[0589]実施形態１０２．トポイソメラーゼ阻害剤がルビテカンである、実施形態９８に記載の方法。
[0590]実施形態１０３．トポイソメラーゼ阻害剤がベロテカンである、実施形態９８に記載の方法。
【０６５３】
[0591]実施形態１０４．トポイソメラーゼ阻害剤がエトポシドである、実施形態９８に記載の方法。
[0592]実施形態１０５．トポイソメラーゼ阻害剤がテニポシドである、実施形態９８に記載の方法。
【０６５４】
[0593]実施形態１０６．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約１．５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態９８に記載の方法。
[0594]実施形態１０７．第１の追加の医薬活性剤が微小管分解ブロッカーである、実施形態７９から９７のいずれか１つに記載の方法。
【０６５５】
[0595]実施形態１０８．微小管分解ブロッカーがドセタキセルである、実施形態１０７に記載の方法。
[0596]実施形態１０９．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約７５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態１０７に記載の方法。
【０６５６】
[0597]実施形態１１０．第１の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態７９から９７のいずれか１つに記載の方法。
[0598]実施形態１１１．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態１１０に記載の方法。
【０６５７】
[0599]実施形態１１２．第１の追加の医薬活性剤がタキサンである、実施形態７９から９７のいずれか１つに記載の方法。
[0600]実施形態１１３．タキサンがパクリタキセルである、実施形態１１２に記載の方法。
【０６５８】
[0601]実施形態１１４．治療有効量の第２の追加の医薬活性剤を投与するステップをさらに含む、実施形態７９から１１３のいずれか１つに記載の方法。
[0602]実施形態１１５．第１の追加の医薬活性剤がタキサンであり、第２の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態１１４に記載の方法。
【０６５９】

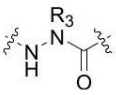
[0603]実施形態１１６．タキサンがパクリタキセルである、実施形態１１５に記載の方法。
[0604]実施形態１１７．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態１１５または１１６に記載の方法。
【０６６０】
[0605]実施形態１１８．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態１１４に記載の方法。
[0606]実施形態１１９．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態１１４に記載の方法。
【０６６１】
[0607]実施形態１２０．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態７９から１１９のいずれか１つに記載の方法。
[0608]実施形態１２１．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態７９から１１９のいずれか１つに記載の方法。
【０６６２】
[0609]実施形態１２２．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約１２時間前から約３６時間前に投与される、実施形態７９から１１９または１２１のいずれか１つに記載の方法。
【０６６３】
[0610]実施形態１２３．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約２４時間前に投与される、実施形態１２２に記載の方法。
[0611]実施形態１２４．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されない、
実施形態７９から１２３のいずれか１つに記載の方法。
【０６６４】
[0612]実施形態１２５．ペプチド模倣大環状分子の各投与が、第１の追加の医薬活性剤の各投与の約１２時間前から約３６時間前に行われる、実施形態１２４に記載の方法。
[0613]実施形態１２６．
－　ペプチド模倣大環状分子が、３日間の１日目、２日目、および３日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の２日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の１日目または３日目に投与されない、
実施形態７９から１２３のいずれか１つに記載の方法。
【０６６５】
[0614]実施形態１２７．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２に結合する、実施形態７９から１２６のいずれか１つに記載の方法。
[0615]実施形態１２８．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭＸに結合する、実施形態７９から１２７のいずれか１つに記載の方法。
【０６６６】
[0616]実施形態１２９．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２およびＭＤＭＸに結合する、実施形態７９から１２６のいずれか１つに記載の方法。
[0617]実施形態１３０．ペプチド模倣大環状分子が、非がん性組織でｐ５３依存性の細胞周期停止を誘導する、実施形態７９から１２９のいずれか１つに記載の方法。
【０６６７】
[0618]実施形態１３１．ペプチド模倣大環状分子の治療有効量が、対象の非がん性組織でアポトーシスを誘導するのに必要なペプチド模倣大環状分子の量未満である、実施形態

７９から１３０のいずれか１つに記載の方法。
【０６６８】
[0619]実施形態１３２．ペプチド模倣大環状分子が、式：
【０６６９】
【化４０】



式(I)

【０６７０】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、アミノ酸であり；
－　各Ｂは、独立して、アミノ酸、
【０６７１】
【化４１】



【０６７２】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、前記Ｄもしくはアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり；
－　各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－　各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ６は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－　各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル

、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各Ｒ８は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－　各ｖは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　各ｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－　ｕは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－　各ｎは、独立して、１、２、３、４、もしくは５である）
のもの、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態７９から１３１のいずれか１つに記載の方法。

【０６７３】

[0620]実施形態１３３．ｖが３～１０である、実施形態１３２に記載の方法。

[0621]実施形態１３４．ｖが３である、実施形態１３２に記載の方法。

[0622]実施形態１３５．ｗが３～１０である、実施形態１３２から１３４のいずれか１つに記載の方法。

【０６７４】

[0623]実施形態１３６．ｗが６である、実施形態１３２から１３４のいずれか１つに記載の方法。

[0624]実施形態１３７．各$Ｌ_1$および$Ｌ_2$が、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである、実施形態１３２から１３６のいずれか１つに記載の方法。

【０６７５】

[0625]実施形態１３８．各$Ｌ_1$および$Ｌ_2$が、独立して、アルキレンまたはアルケニレンである、実施形態１３２から１３６のいずれか１つに記載の方法。

[0626]実施形態１３９．各$Ｌ_1$および$Ｌ_2$が、独立して、アルキレンまたはアルケニレンである、実施形態１３２から１３６のいずれか１つに記載の方法。

【０６７６】

[0627]実施形態１４０．各$Ｒ_1$および$Ｒ_2$が、独立して、非置換またはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、実施形態１３２から１３９のいずれか１つに記載の方法。

【０６７７】

[0628]実施形態１４１．各$Ｒ_1$および$Ｒ_2$が、独立して、水素である、実施形態１３２から１３９のいずれか１つに記載の方法。

[0629]実施形態１４２．各$Ｒ_1$および$Ｒ_2$が、独立して、アルキルである、実施形態１３２から１３９のいずれか１つに記載の方法。

【０６７８】

[0630]実施形態１４３．各$Ｒ_1$および$Ｒ_2$が、独立して、メチルである、実施形態１３２から１３９のいずれか１つに記載の方法。

[0631]実施形態１４４．ｕが１である、実施形態１３２から１４３のいずれか１つに記載の方法。

【０６７９】

[0632]実施形態１４５．各Ｅが、ＳｅｒもしくはＡｌａ、またはｄ－Ａｌａである、実施形態１３２から１４４のいずれか１つに記載の方法。

[0633]実施形態１４６．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態７９から１４５のいずれか１つに記載の方法。
【０６８０】
[0634]実施形態１４７．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態７９から１４５のいずれか１つに記載の方法。
【０６８１】
[0635]実施形態１４８．対象がヒトである、実施形態７９から１４７のいずれか１つに記載の方法。
[0636]実施形態１４９．対照試験で、２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、マウスの群に投与される場合、マウスの群の骨髄での
（ｉ）平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現；
（ｉｉ）平均のアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現；および
（ｉｉｉ）平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現
の変化が、図９に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８２】
[0637]実施形態１５０．対照試験で、５ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第１の群に投与され、１０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第２の群に投与され、２０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第３の群に投与される場合、第１の群、第２の群、および第３の群でＥｄＵ＋である系列陰性、Ｋｉｔ陽性、造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）のパーセンテージの変化が、図１１に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８３】
[0638]実施形態１５１．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｄに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８４】
[0639]実施形態１５２．

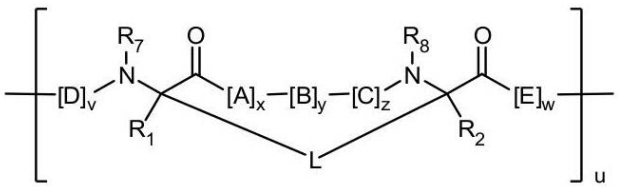
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｃに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８５】
[0640]実施形態１５３．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合が、図２４Ｂに示す通り、群Ａのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合と比較して改変される、
実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８６】
[0641]実施形態１５４．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；

（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスの約８０％のマウス由来の消化管組織試料が、２の肥大／過形成スコアを有し、群Ａの約７０％のマウス由来の消化管組織試料が、３の肥大／過形成スコアを有する、
実施形態７９から１４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６８７】
[0642]実施形態１５５．
－　ペプチド模倣大環状分子の第１の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第２の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の１時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第３の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間後に行われ；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセルで処置されるマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル、ならびに第２の時点、第３の時点、および第４の時点で２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置されるマウスからなり；
（ｉｉｉ）第２の時点が、第１の時点の約８時間前であり、第３の時点が、第１の時点の約１時間前であり、第４の時点が、第１の時点の約８時間後である場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１８Ｂに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１１４に記載の方法。
【０６８８】
[0643]実施形態１５６．腫瘍の処置を必要とする対象で腫瘍を処置する方法であって、対象に治療有効量のペプチド模倣大環状分子および治療有効量の第１の追加の医薬活性剤を投与するステップを含み、
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍で細胞周期停止を誘導せず；
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、腫瘍でアポトーシスを誘導せず；
－　治療有効量の第１の追加の医薬活性剤が、副作用に関連し；
－　ペプチド模倣大環状分子の投与が、対象が副作用を発症する可能性を低減する、
方法。
【０６８９】
[0644]実施形態１５７．対象がヒトである、実施形態１５６に記載の方法。
[0645]実施形態１５８．ペプチド模倣大環状分子の投与が、非がん性組織で細胞周期停止を誘導する、実施形態１５６または１５７に記載の方法。
【０６９０】
[0646]実施形態１５９．腫瘍がｐ５３不活性化突然変異を有する、実施形態１５６から１５８のいずれか１つに記載の方法。
[0647]実施形態１６０．ｐ５３不活性化突然変異を検出するステップをさらに含む、実施形態１５９に記載の方法。
【０６９１】
[0648]実施形態１６１．ペプチド模倣大環状分子の投与が、副作用のレベルを低減する、実施形態１５６から１６０のいずれか１つに記載の方法。
[0649]実施形態１６２．副作用が骨髄抑制に関連する、実施形態１５６から１６１のい

ずれか１つに記載の方法。
【０６９２】
[0650]実施形態１６３．副作用が消化管組織に関連する、実施形態１５６から１６１のいずれか１つに記載の方法。
[0651]実施形態１６４．副作用が好中球減少症である、実施形態１５６から１６２のいずれか１つに記載の方法。
【０６９３】
[0652]実施形態１６５．副作用が血小板減少症である、実施形態１５６から１６２のいずれか１つに記載の方法。
[0653]実施形態１６６．副作用が粘膜炎である、実施形態１５６から１６１または１６３のいずれか１つに記載の方法。
【０６９４】
[0654]実施形態１６７．ペプチド模倣大環状分子の投与が、第１の追加の医薬活性剤の最大耐量を増大する、実施形態１５６から１６６のいずれか１つに記載の方法。
[0655]実施形態１６８．第１の追加の医薬活性剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態１５６から１６７のいずれか１つに記載の方法。
【０６９５】
[0656]実施形態１６９．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態１６８に記載の方法。
[0657]実施形態１７０．トポイソメラーゼ阻害剤がクラスＩＩのトポイソメラーゼ阻害剤である、実施形態１６８に記載の方法。
【０６９６】
[0658]実施形態１７１．トポイソメラーゼ阻害剤がトポテカンである、実施形態１６８に記載の方法。
[0659]実施形態１７２．トポイソメラーゼ阻害剤がルビテカンである、実施形態１６８に記載の方法。
【０６９７】
[0660]実施形態１７３．トポイソメラーゼ阻害剤がベロテカンである、実施形態１６８に記載の方法。
[0661]実施形態１７４．トポイソメラーゼ阻害剤がエトポシドである、実施形態１６８に記載の方法。
【０６９８】
[0662]実施形態１７５．トポイソメラーゼ阻害剤がテニポシドである、実施形態１６８に記載の方法。
[0663]実施形態１７６．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約１．５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態１６８に記載の方法。
【０６９９】
[0664]実施形態１７７．第１の追加の医薬活性剤が微小管分解ブロッカーである、実施形態１５６から１６７のいずれか１つに記載の方法。
[0665]実施形態１７８．微小管分解ブロッカーがドセタキセルである、実施形態１７７に記載の方法。
【０７００】
[0666]実施形態１７９．第１の追加の医薬活性剤の治療有効量が約７５ｍｇ／ｍ^{2}である、実施形態１７７に記載の方法。
[0667]実施形態１８０．第１の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態１５６から１６７のいずれか１つに記載の方法。
【０７０１】
[0668]実施形態１８１．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態１８０に記載の方法。
[0669]実施形態１８２．第１の追加の医薬活性剤がタキサンである、実施形態１５６か

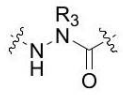
ら１６７のいずれか１つに記載の方法。
【０７０２】
[0670]実施形態１８３．タキサンがパクリタキセルである、実施形態１８２に記載の方法。
[0671]実施形態１８４．治療有効量の第２の追加の医薬活性剤を投与するステップをさらに含む、実施形態１５６から１８３のいずれか１つに記載の方法。
【０７０３】
[0672]実施形態１８５．第１の追加の医薬活性剤がタキサンであり、第２の追加の医薬活性剤がアルキル化様剤である、実施形態１８４に記載の方法。
[0673]実施形態１８６．タキサンがパクリタキセルである、実施形態１８５に記載の方法。
【０７０４】
[0674]実施形態１８７．アルキル化様剤がカルボプラチンである、実施形態１８５または１８６に記載の方法。
[0675]実施形態１８８．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態１８４から１８７のいずれか１つに記載の方法。
【０７０５】
[0676]実施形態１８９．第１の追加の医薬活性剤および第２の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態１８４から１８７のいずれか１つに記載の方法。
[0677]実施形態１９０．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が同時に投与される、実施形態１５６から１８９のいずれか１つに記載の方法。
【０７０６】
[0678]実施形態１９１．ペプチド模倣大環状分子および第１の追加の医薬活性剤が逐次的に投与される、実施形態１５６から１８９のいずれか１つに記載の方法。
[0679]実施形態１９２．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約１２時間前から約３６時間前に投与される、実施形態１５６から１８９または１９１のいずれか１つに記載の方法。
【０７０７】
[0680]実施形態１９３．ペプチド模倣大環状分子が、第１の追加の医薬活性剤の投与の約２４時間前に投与される、実施形態１９２に記載の方法。
[0681]実施形態１９４．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されない、
実施形態１５６から１９３のいずれか１つに記載の方法。
【０７０８】
[0682]実施形態１９５．ペプチド模倣大環状分子の各投与が、第１の追加の医薬活性剤の各投与の約１２時間前から約３６時間前に行われる、実施形態１９４に記載の方法。
[0683]実施形態１９６．
－　ペプチド模倣大環状分子が、３日間の１日目、２日目、および３日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の２日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、３日間の１日目または３日目に投与されない、
実施形態１５６から１９３のいずれか１つに記載の方法。
【０７０９】
[0684]実施形態１９７．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２に結合する、実施形態１５６から１９６のいずれか１つに記載の方法。
[0685]実施形態１９８．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭＸに結合する、実施形態１５

６から１９７のいずれか１つに記載の方法。
【０７１０】
[0686]実施形態１９９．ペプチド模倣大環状分子がＭＤＭ２およびＭＤＭＸに結合する、実施形態１５６から１９６のいずれか１つに記載の方法。
[0687]実施形態２００．ペプチド模倣大環状分子が、非がん性組織でｐ５３依存性の細胞周期停止を誘導する、実施形態１５６から１９９のいずれか１つに記載の方法。
【０７１１】
[0688]実施形態２０１．ペプチド模倣大環状分子の治療有効量が、対象の非がん性組織でアポトーシスを誘導するのに必要なペプチド模倣大環状分子の量未満である、実施形態１５６から２００のいずれか１つに記載の方法。
【０７１２】
[0689]実施形態２０２．ペプチド模倣大環状分子が、式：
【０７１３】
【化４２】



式(I)

【０７１４】
（式中、
－　各Ａ、Ｃ、Ｄ、およびＥは、独立して、アミノ酸であり；
－　各Ｂは、独立して、アミノ酸、
【０７１５】
【化４３】



【０７１６】
、［－ＮＨ－Ｌ３－ＣＯ－］、［－ＮＨ－Ｌ３－ＳＯ２－］、または［－ＮＨ－Ｌ３－］であり；
－　各Ｒ１およびＲ２は、独立して、非置換もしくはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルであり；または、前記Ｄもしくは Ｅのアミノ酸の１つのアルファ位に接続された大環状分子形成リンカーＬ’を形成し；
－　各Ｒ３は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
－　各ＬおよびＬ’は、独立して、式－Ｌ１－Ｌ２－の大環状分子形成リンカーであり；
－　各Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または［－Ｒ４－Ｋ－Ｒ４－］ｎであり、各々は、必要に応じてＲ５で置換され；
－　各Ｒ４は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンで

あり；
－ 各Ｋは、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＣＯ、ＣＯ２、またはＣＯＮＲ３であり；
－ 各Ｒ５は、独立して、ハロゲン、アルキル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＲ６、－ＳＯＲ６、－ＳＯ２Ｒ６、－ＣＯ２Ｒ６、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－ 各Ｒ６は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、または治療剤であり；
－ 各Ｒ７は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＤ残基を有する環状構造体の一部であり；
－ 各Ｒ８は、独立して、必要に応じてＲ５で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール、またはＥ残基を有する環状構造体の一部であり；
－ 各ｖは、独立して、１～１０００の整数であり；
－ 各ｗは、独立して、１～１０００の整数であり；
－ ｕは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－ 各ｘ、ｙ、およびｚは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
－ 各ｎは、独立して、１、２、３、４、もしくは５である）
のもの、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１５６から２０１のいずれか１つに記載の方法。

【０７１７】

[0690]実施形態２０３．ｖが３～１０である、実施形態２０２に記載の方法。

[0691]実施形態２０４．ｖが３である、実施形態２０２に記載の方法。

[0692]実施形態２０５．ｗが３～１０である、実施形態２０２から２０４のいずれか１つに記載の方法。

【０７１８】

[0693]実施形態２０６．ｗが６である、実施形態２０２から２０４のいずれか１つに記載の方法。

[0694]実施形態２０７．ｘ＋ｙ＋ｚ＝６である、実施形態２０２から２０６のいずれか１つに記載の方法。

【０７１９】

[0695]実施形態２０８．各Ｌ１およびＬ２が、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである、実施形態２０２から２０７のいずれか１つに記載の方法。

【０７２０】

[0696]実施形態２０９．各Ｌ１およびＬ２が、独立して、アルキレンまたはアルケニレンである、実施形態２０２から２０７のいずれか１つに記載の方法。

[0697]実施形態２１０．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、非置換またはハロ－で置換された、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、実施形態２０２から２０９のいずれか１つに記載の方法。

【０７２１】

[0698]実施形態２１１．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、水素である、実施形態２０２から２０９のいずれか１つに記載の方法。

[0699]実施形態２１２．各Ｒ１およびＲ２が、独立して、アルキルである、実施形態２

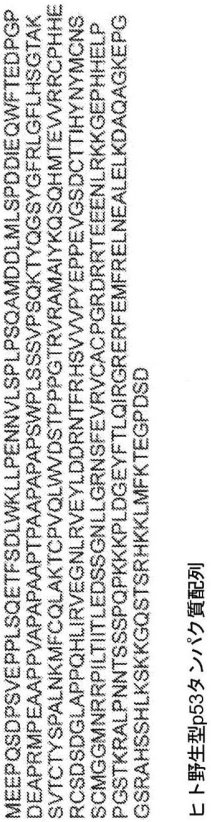
０２から２０９のいずれか１つに記載の方法。
【０７２２】
[0700]実施形態２１３．各R_1およびR_2が、独立して、メチルである、実施形態２０２から２０９のいずれか１つに記載の方法。
[0701]実施形態２１４．ｕが１である、実施形態２０２から２１３のいずれか１つに記載の方法。
【０７２３】
[0702]実施形態２１５．各Ｅが、ＳｅｒもしくはＡｌａ、またはｄ－Ａｌａである、実施形態２０２から２１４のいずれか１つに記載の方法。
[0703]実施形態２１６．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態１５６から２１５のいずれか１つに記載の方法。
【０７２４】
[0704]実施形態２１７．ペプチド模倣大環状分子が、表１、表１ａ、表１ｂ、表１ｃ、表２ａ、表２ｂ、表３、または表３ａに列挙したアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態１５６から２１５のいずれか１つに記載の方法。
【０７２５】
[0705]実施形態２１８．対照試験で、２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、マウスの群に投与される場合、マウスの群の骨髄での
（ｉ）平均のｐ２１　ｍＲＮＡ発現；
（ｉｉ）平均のアポトーシスのｐ５３上方制御モジュレーター（ＰＵＭＡ）ｍＲＮＡ発現；および
（ｉｉｉ）平均のＮｏｘａ　ｍＲＮＡ発現
の変化が、図９に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７２６】
[0706]実施形態２１９．対照試験で、５ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第１の群に投与され、１０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第２の群に投与され、２０ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子が、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ）で処置したマウスの第３の群に投与される場合、第１の群、第２の群、および第３の群でＥｄＵ＋である系列陰性、Ｋｉｔ陽性、造血幹前駆細胞（ＨＳＰＣ）のパーセンテージの変化が、図１１に示す対応する線から３０％以下の逸脱を伴って起こる、実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７２７】
[0707]実施形態２２０．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマ

ウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｄに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７２８】
[0708]実施形態２２１．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１６Ｃに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７２９】
[0709]実施形態２２２．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合が、図２４Ｂに示す通り、群Ａのマウスでの消化管組織の肥大／過形成の度合と比較して改変される、
実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７３０】
[0710]実施形態２２３．
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に投与され；
－　ペプチド模倣大環状分子が、６日間の６日目に投与されず；

－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に投与され；
－　第１の追加の医薬活性剤が、６日間の１日目に投与されず；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置され、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されないマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、６日の試験処置期間の１日目、２日目、３日目、４日目、および５日目に２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子、ならびに６日の試験処置期間の２日目、３日目、４日目、５日目、および６日目に１．５ｍｇ／ｋｇのトポテカンで処置されるマウスからなり、群Ｂのマウスが、６日の試験処置期間の６日目にペプチド模倣大環状分子で処置されず、６日の試験処置期間の１日目にトポテカンで処置されない場合、
群Ｂのマウスの約８０％のマウス由来の消化管組織試料が、２の肥大／過形成スコアを有し、群Ａの約７０％のマウス由来の消化管組織試料が、３の肥大／過形成スコアを有する、
実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７３１】
[0711]実施形態２２４．
－　ペプチド模倣大環状分子の第１の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第２の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の１時間前に行われ；
－　ペプチド模倣大環状分子の第３の投与が、第１の追加の医薬活性剤の投与の８時間後に行われ；
－　対照試験で、
（ｉ）群Ａが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセルで処置されるマウスからなり；
（ｉｉ）群Ｂが、第１の時点で２５ｍｇ／ｋｇのカルボプラチンおよび５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル、ならびに第２の時点、第３の時点、および第４の時点で２．４ｍｇ／ｋｇのペプチド模倣大環状分子で処置されるマウスからなり；
（ｉｉｉ）第２の時点が、第１の時点の約８時間前であり、第３の時点が、第１の時点の約１時間前であり、第４の時点が、第１の時点の約８時間後である場合、
群Ｂのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数が、図１８Ｂに示す通り、群Ａのマウスで血液１μＬ当たりに存在する好中球の数と比較して増加する、
実施形態１５６から２１７のいずれか１つに記載の方法。
【０７３２】
[0712]実施形態２２５．第１の追加の医薬活性剤が化学療法剤である、実施形態１から２２または４３から７８のいずれか１つに記載の方法。
[0713]実施形態２２６．第１の追加の医薬活性剤が抗新生物剤である、実施形態１から２２または４３から７８のいずれか１つに記載の方法。
【０７３３】
[0714]実施形態２２７．第１の追加の医薬活性剤が化学療法剤である、実施形態７９から９７または１２０から１５５のいずれか１つに記載の方法。
[0715]実施形態２２８．第１の追加の医薬活性剤が抗新生物剤である、実施形態７９から９７または１２０から１５５のいずれか１つに記載の方法。
【０７３４】
[0716]実施形態２２９．第１の追加の医薬活性剤が化学療法剤である、実施形態１５６から１６７または１９０から２２４のいずれか１つに記載の方法。
[0717]実施形態２３０．第１の追加の医薬活性剤が抗新生物剤である、実施形態１５６から１６７または１９０から２２４のいずれか１つに記載の方法。

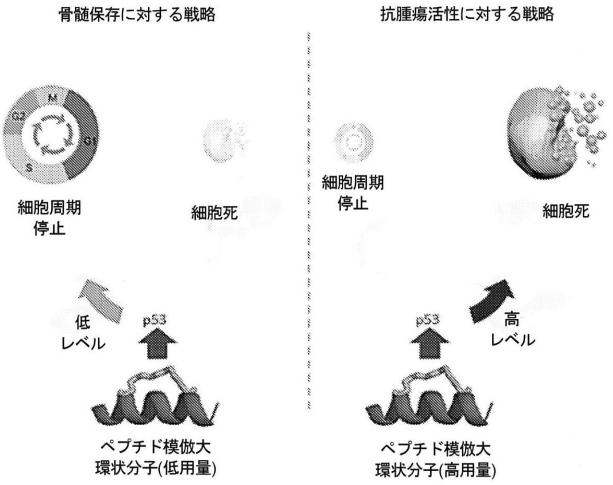
【図面】

【図１】

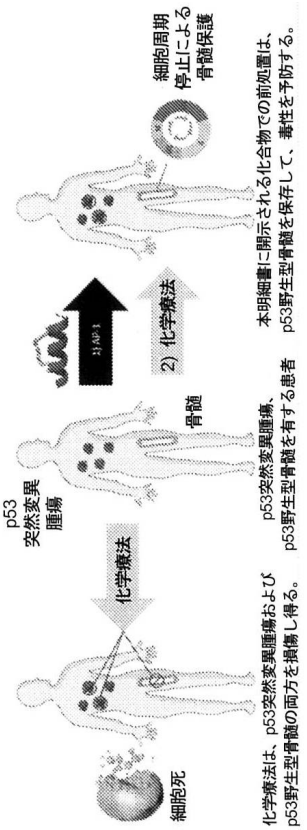


ヒト野生型p53タンパク質配列

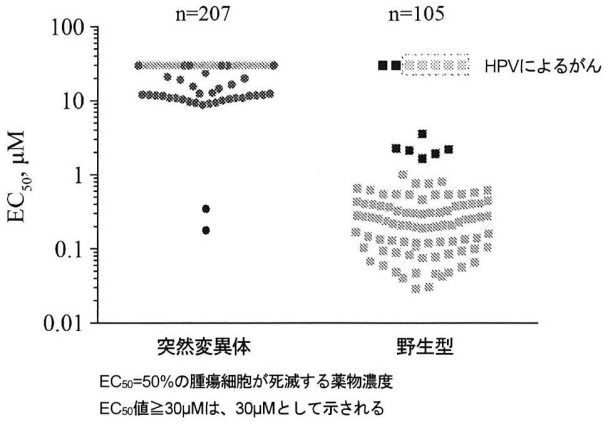
【図２】



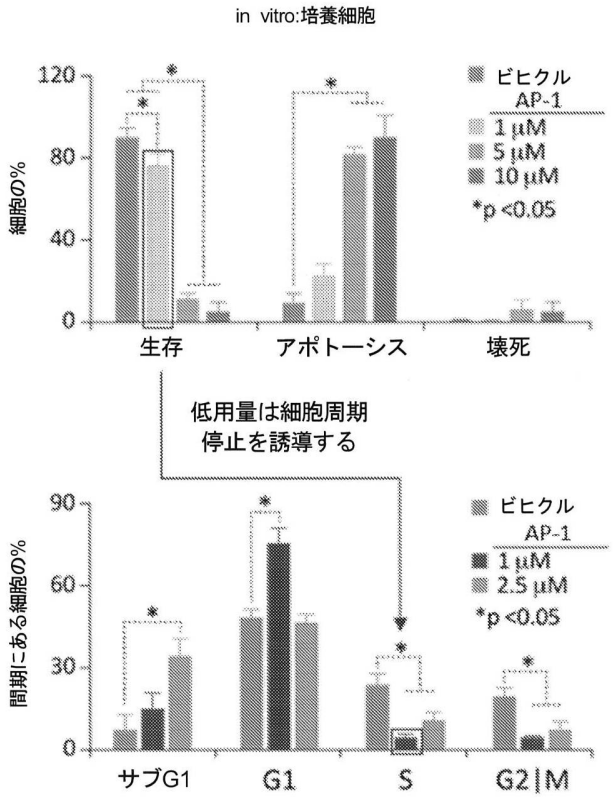
【図３】



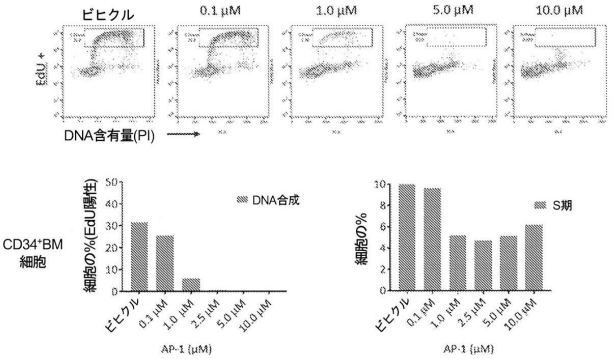
【図４】



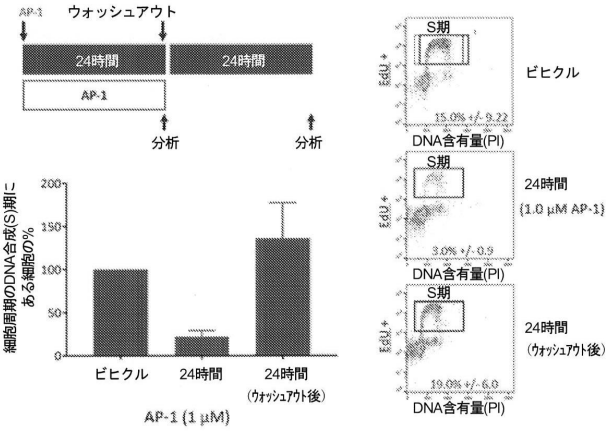
【図５】


in vitro:培養細胞
細胞の%
ビヒクル
AP-1
1 μM
5 μM
10 μM
*p <0.05
生存
アポトーシス
壊死
低用量は細胞周期
停止を誘導する
間期にある細胞の%
ビヒクル
AP-1
1 μM
2.5 μM
*p <0.05
サブG1
G1
S
G2|M

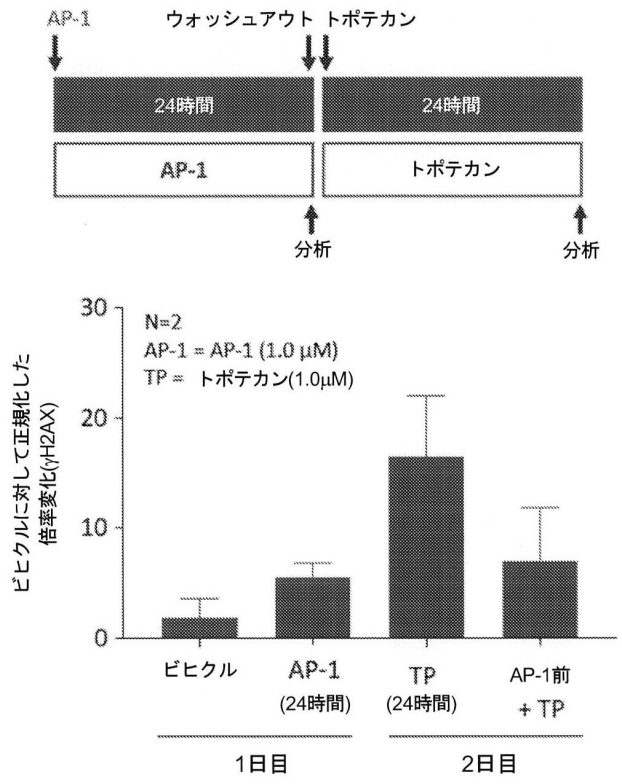
【図６】


ビヒクル
0.1 μM
1.0 μM
5.0 μM
10.0 μM
EdU +
DNA含有量(PI)
CD34+BM
細胞
DNA合成
細胞の%(EdU陽性)
S期
細胞の%
AP-1 (μM)

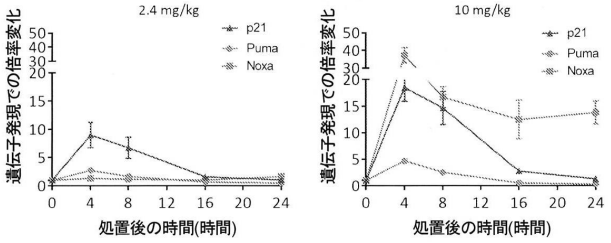
【図７】


AP-1
ウォッシュアウト
24時間
24時間
AP-1
分析
分析
細胞周期のDNA合成(S)期にある細胞の%
ビヒクル
24時間
24時間
(ウォッシュアウト後)
AP-1 (1 μM)
S期
ビヒクル
15.0% +/- 9.22
DNA含有量(PI)
24時間
(1.0 μM AP-1)
3.0% +/- 0.9
24時間
(ウォッシュアウト後)
19.0% +/- 6.0

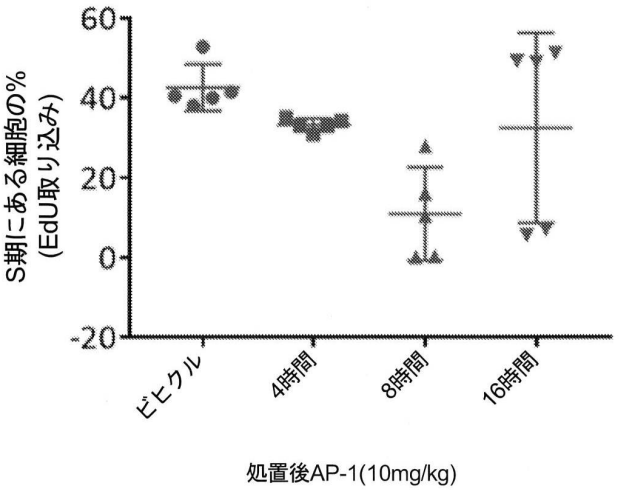
【図８】


AP-1
ウォッシュアウト トポテカン
24時間
24時間
AP-1
トポテカン
分析
分析
N=2
AP-1 = AP-1 (1.0 μM)
TP = トポテカン(1.0μM)
ビヒクルに対して正規化した
倍率変化(γH2AX)
ビヒクル
AP-1
(24時間)
TP
(24時間)
AP-1前
+ TP
1日目
2日目

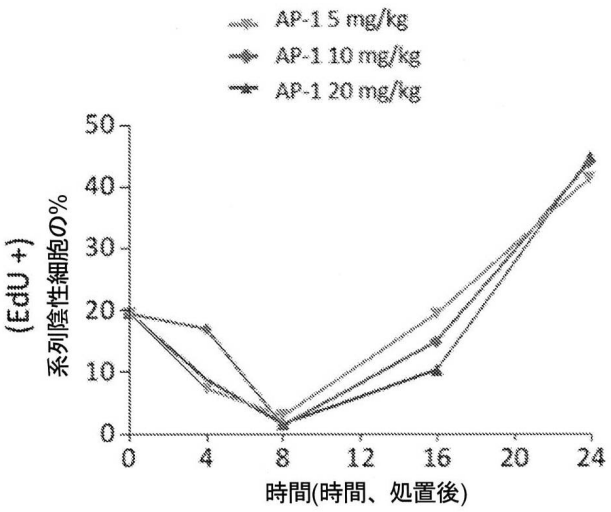
【図９】



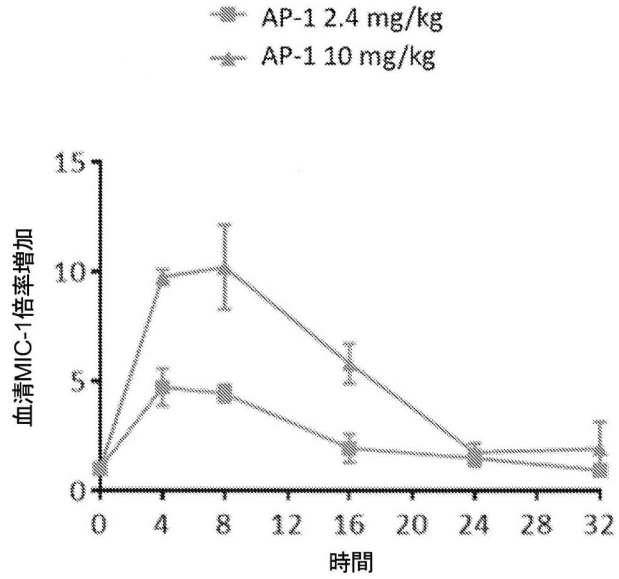
【図１０】



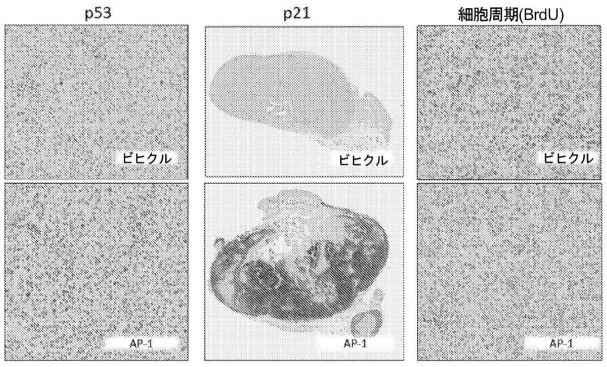
【図１１】



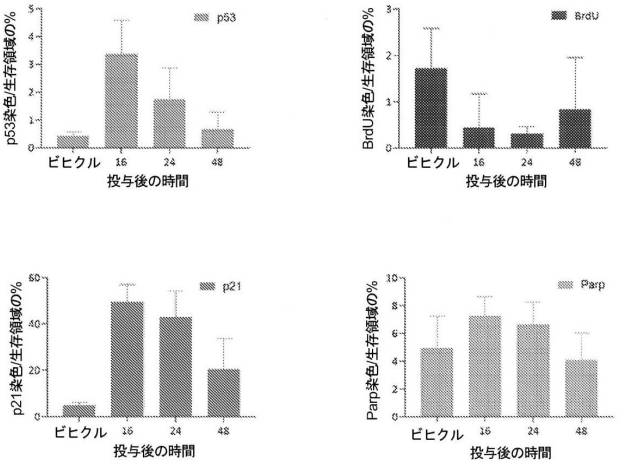
【図１２】



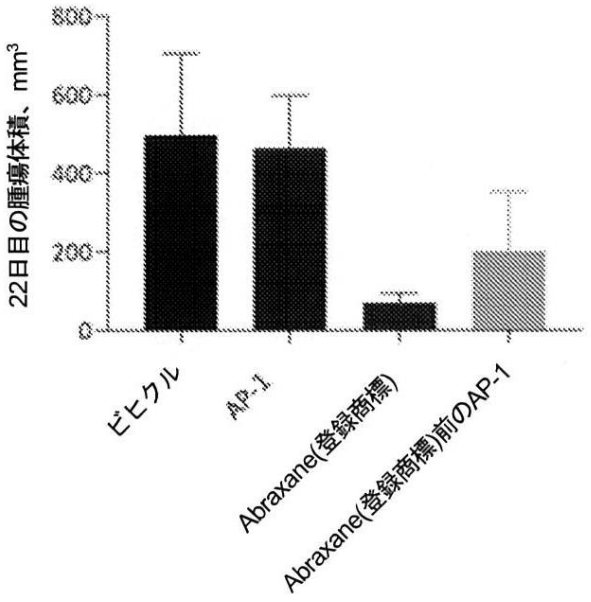
【図１３】



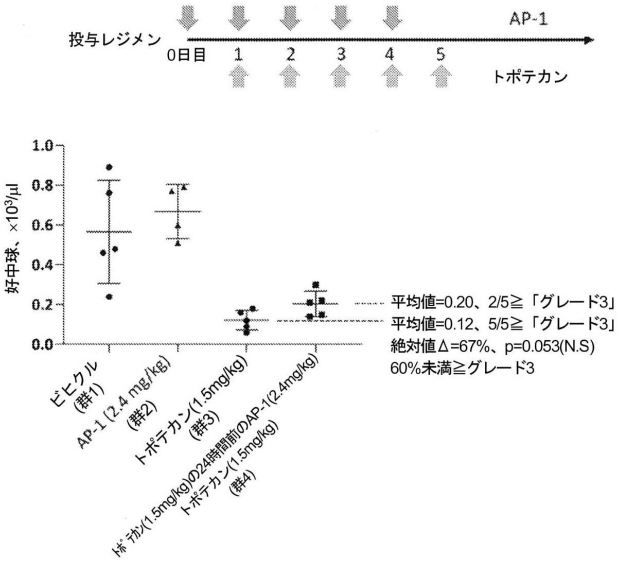
【図１４】



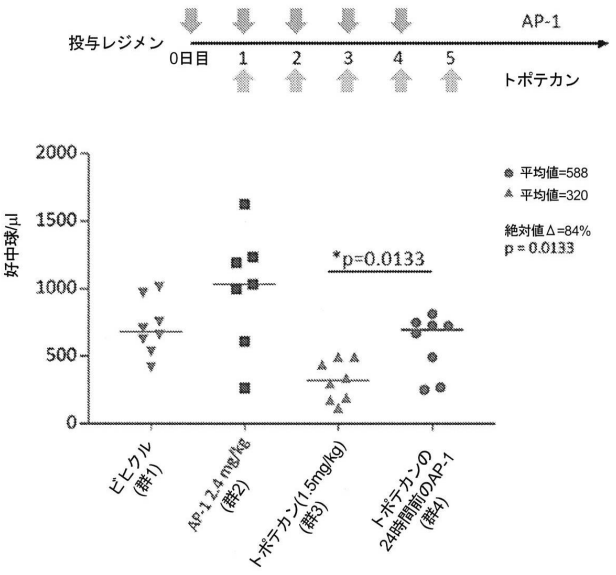
【図１５】



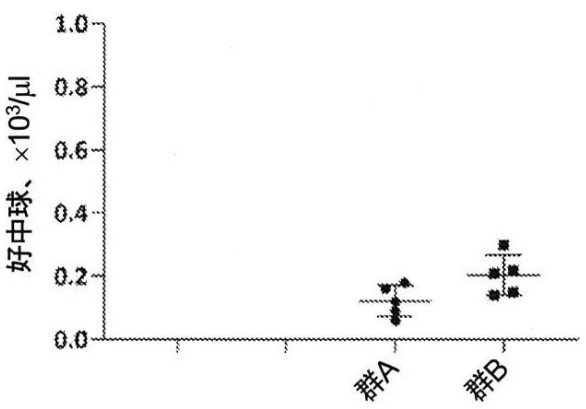
【図１６Ａ】



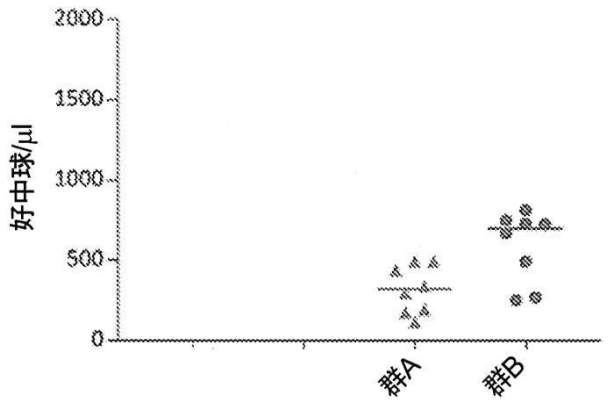
【図１６Ｂ】



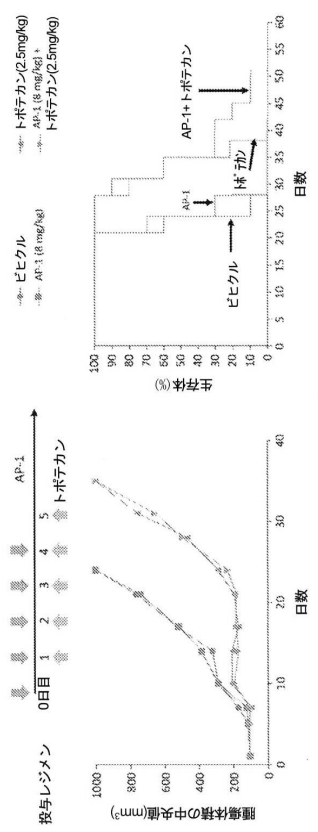
【図１６Ｃ】



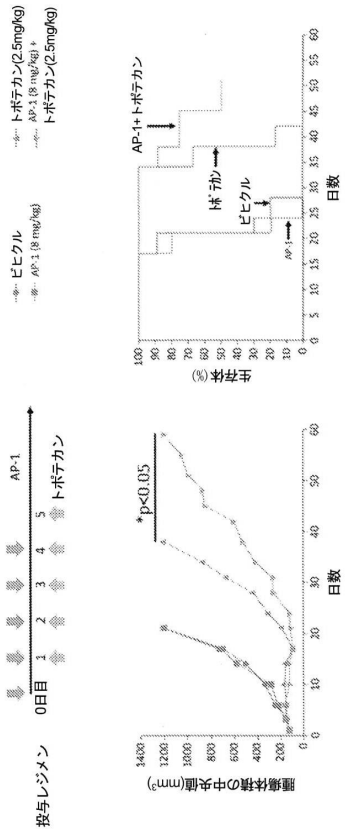
【図１６Ｄ】



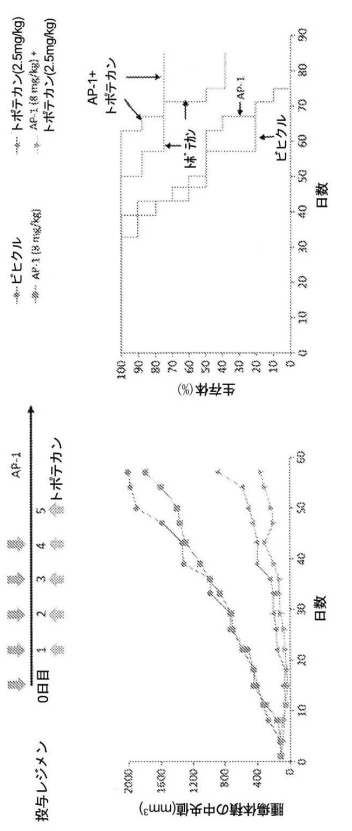
【図１７Ａ】



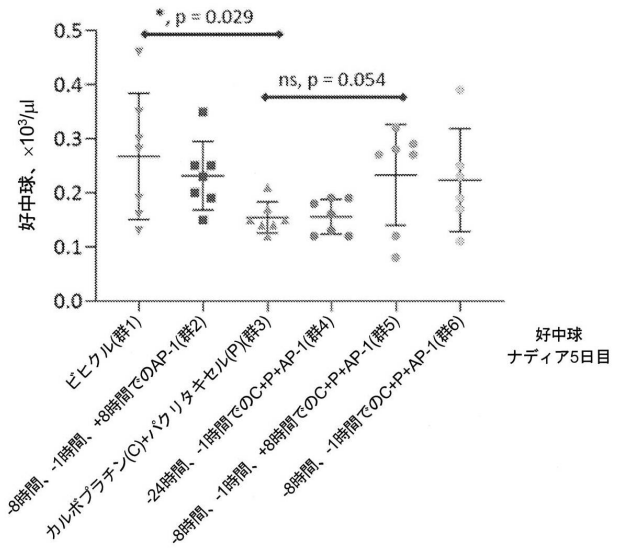
【図１７Ｂ】



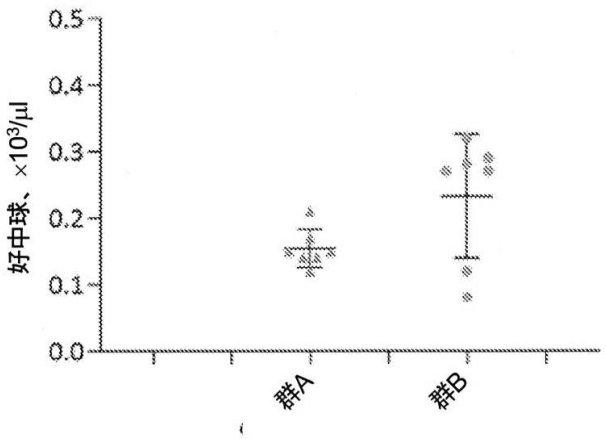
【図１７Ｃ】



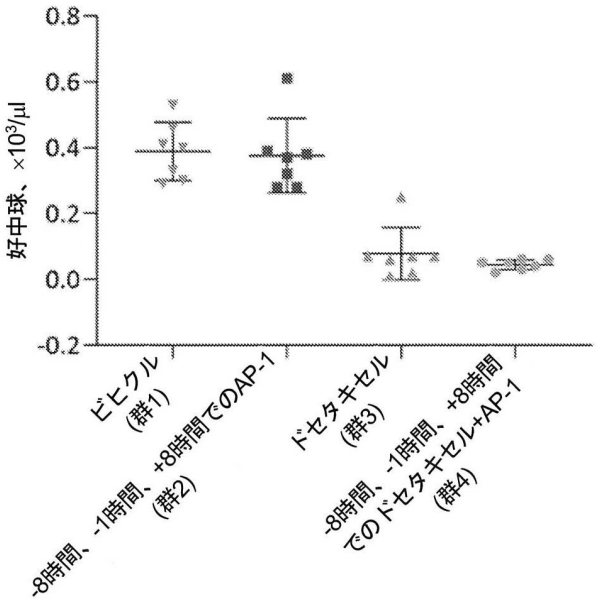
【図１８Ａ】



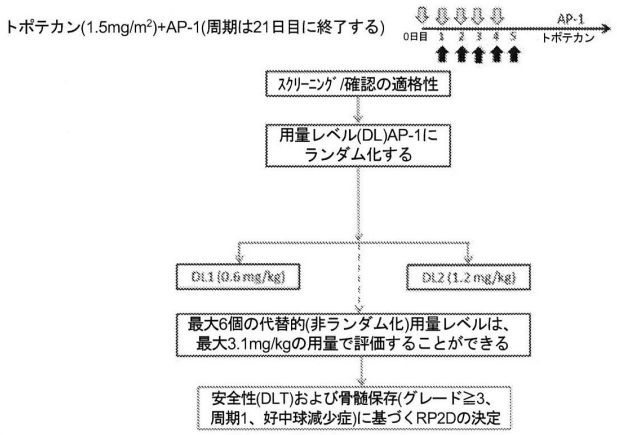
【図１８Ｂ】



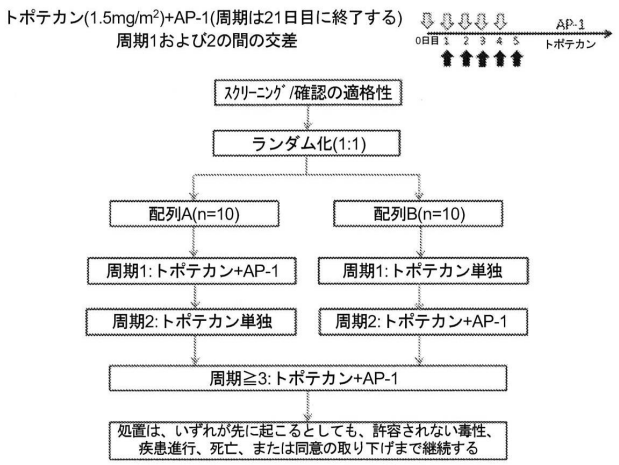
【図１９】



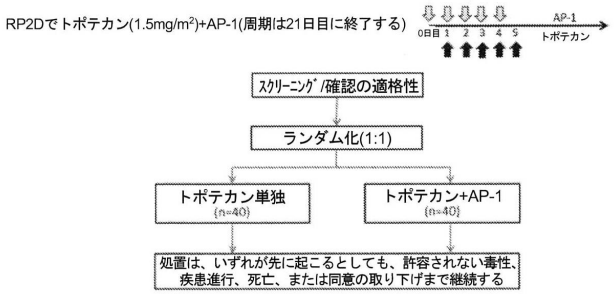
【図２０】



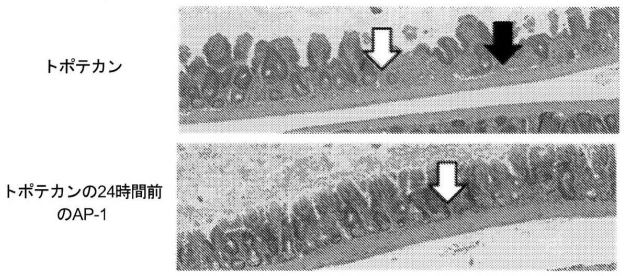
【図２１】



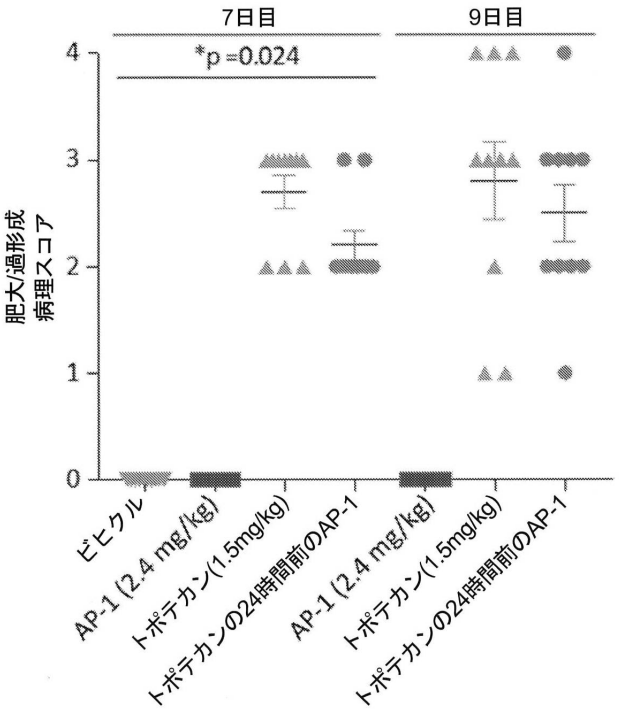
【図２２】



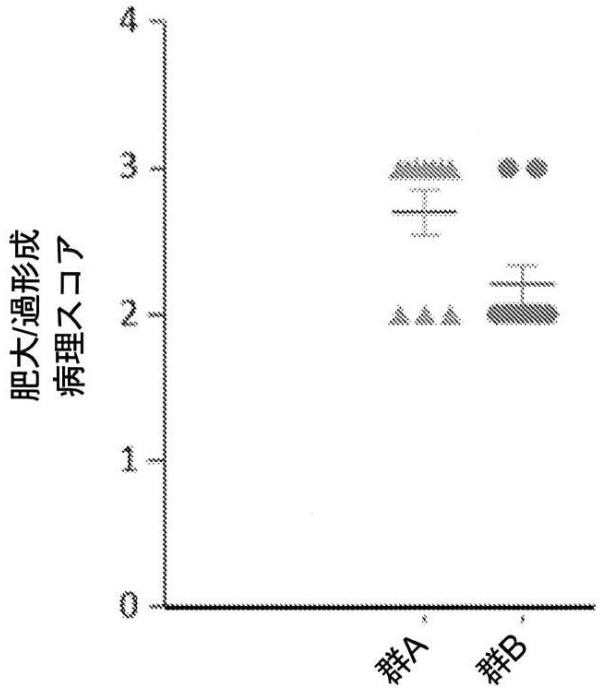
【図２３】



【図２４Ａ】



【図２４Ｂ】



【配列表】

2022525416000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/22682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61P 35/00; A61K 38/10, 38/12; C07K 7/02, 7/04 (2020.01)

CPC - A61P 35/00; A61K 38/10, 38/12; C07K 7/02, 7/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2016/0333049 A1 (AILERON THERPAUETICS, INC.) 17 November 2016; paragraphs [0003], [0005]-[0006], [0050], [0056]-[0057], [0174], [0185], [0195], [0207], [0282], [0326]-[0331], [0328], [0331], [0333], [0335]	1-2, 4-6, 11, 16-18, 28, 31-33 -- 19
X	WO 2017/040990 A1 (AILERON THERAPEUTICS, INC.) 9 March 2017; paragraphs [0003], [0015], [0021], [00148]-[00161], [00323], [00328], [00333], [00348], [00350], [00629], [00637]-[00641]; Claim 20	1, 24-27, 33
X	US 2016/0257716 A1 (AILERON THERAPEUTICS, INC.) 8 September 2016; paragraphs [0008]-[0010], [0012]-[0013], [0018]-[0023], [0041], [0120], [0153], [0193], [0196]-[0198], [0205], Claims 25, 40	1, 33-35
Y	(GARST, J et al.) Topotecan: An evolving option in the treatment of relapsed small cell lung cancer. Therapeutics and clinical risk management. December 2007, Vol. 3, No. 6, pages 1087-1095; abstract	19

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 July 2020 (09.07.2020)	20 AUG 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/22682

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-43; bone marrow (non-cancerous tissue); myelosuppression (side effect); topoisomerase inhibitor (first additional pharmaceutically-active agent); MDM2 (peptidomimetic macrocycle target); peptidomimetic macrocycle of formula I, wherein each A, C, D, and E is independently an amino acid; B is independently an amino acid, each R1 and R2 is independently hydrogen; - each L and is independently a macrocycle-forming linker of the formula -L1-L2-; each L1 and L2 is independently alkylene; each R7 is independently hydrogen; each R8 is independently hydrogen; each v is 1; each w is 1; u is 1; each x, y and z is independently 1; each n is independently 1 (peptidomimetic macrocycle structure); and SEQ ID NO: 1 (amino acid sequence) are directed to methods of using peptidomimetic macrocycles in combination with an additional therapy to treat a condition, for example, cancer.

-***-Continued on Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-2, 4-6, 11, 16-19, 24-28, 31-32, 33-35; bone marrow, myelosuppression, topoisomerase inhibitor, MDM2, Formula I where in each A-E is an amino acid, each of R1-R2 & R7-R8 is H, each L is a linker -L1-L2-, each L1 and L2 is alkylene, each of n and u-z is 1, and SEQ ID NO: 1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/22682

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/22682

-***-Continued from Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

The methods and peptidomimetic macrocycle will be searched to the extent they encompass bone marrow (first exemplary non-cancerous tissue); myelosuppression (first exemplary side effect); topoisomerase inhibitor (first exemplary first additional pharmaceutically-active agent); MDM2 (first exemplary peptidomimetic macrocycle target); a peptidomimetic macrocycle of formula I, wherein each A, C, D, and E is independently an amino acid; B is independently an amino acid, each R1 and R2 is independently hydrogen; - each L and is independently a macrocycle-forming linker of the formula -L1-L2-; each L1 and L2 is independently alkylene; each R7 is independently hydrogen; each R8 is independently hydrogen; each v is 1; each w is 1; u is 1; each x, y and z is independently 1; each n is independently 1 (first exemplary peptidomimetic macrocycle structure); and SEQ ID NO: 1 (first exemplary amino acid sequence). Applicant is invited to elect additional non-cancerous tissue(s), side effect(s), first additional pharmaceutically-active agent(s), peptidomimetic macrocycle target(s), peptidomimetic macrocycle structure(s) and/or amino acid sequence(s), with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), to be searched. Additional non-cancerous tissue(s), side effect(s), first additional pharmaceutically-active agent(s), peptidomimetic macrocycle target(s), peptidomimetic macrocycle structure(s) and/or amino acid sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-2, 4-6, 11, 16-19, 24-28, 31-32, 33-35 (each in-part) and 36-42 encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass bone marrow (non-cancerous tissue); myelosuppression (side effect); topoisomerase inhibitor (first additional pharmaceutically-active agent); MDM2 (peptidomimetic macrocycle target); peptidomimetic macrocycle of formula I, wherein each A, C, D, and E is independently an amino acid; B is independently an amino acid, each R1 and R2 is independently hydrogen; - each L and is independently a macrocycle-forming linker of the formula -L1-L2-; each L1 and L2 is independently alkylene; each R7 is independently hydrogen; each R8 is independently hydrogen; each v is 1; each w is 1; u is 1; each x, y and z is independently 1; each n is independently 1 (peptidomimetic macrocycle structure); and SEQ ID NO: 1 (amino acid sequence). Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected non-cancerous tissue(s), side effect(s), first additional pharmaceutically-active agent(s), peptidomimetic macrocycle target(s), peptidomimetic macrocycle structure(s) and/or amino acid sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be digestive tract tissue (non-cancerous tissue); digestive tissue side effect (side effect); alkylating-like agent (first additional pharmaceutically-active agent); MDMX (peptidomimetic macrocycle target); peptidomimetic macrocycle of formula I, wherein each A, C, D, and E is independently an amino acid; B is independently an amino acid, each R1 and R2 is independently hydrogen; - each L and is independently a macrocycle-forming linker of the formula -L1-L2-; each L1 and L2 is independently alkylene; each R7 is independently hydrogen; each R8 is independently hydrogen; each v is 2; each w is 2; u is 2; each x, y and z is independently 2; each n is independently 2 (peptidomimetic macrocycle structure); SEQ ID NO: 2 (amino acid sequence).

No technical features are shared between the non-cancerous tissues, side effects, first additional pharmaceutically-active agents, peptidomimetic macrocycle targets, peptidomimetic macrocycle structures and amino acid sequences, of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: a method of treating a tumor in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a peptidomimetic macrocycle and a therapeutically effective amount of a first additional pharmaceutically-active agent, wherein: - the administration of the peptidomimetic macrocycle induces cell cycle arrest in a noncancerous tissue in the subject; - the administration of the peptidomimetic macrocycle does not induce cell cycle arrest in the tumor; and - the administration of the peptidomimetic macrocycle does not induce apoptosis in the tumor; these shared technical features are previously disclosed by WO 2016/049359 A1 (AILERON THERAPEUTICS, INC.) (hereinafter 'Aileron') in view of the publication entitled 'The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression' (CHEN).

Aileron discloses a method of treating a tumor in a subject in need thereof (a method of treating a tumor in a subject in need thereof; abstract), the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a peptidomimetic macrocycle (the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a peptidomimetic macrocycle; abstract; paragraph [0003]) and a therapeutically effective amount of a first additional pharmaceutically-active agent (a therapeutically effective amount of a first additional pharmaceutically-active agent; paragraph [0045]).

Aileron does not disclose wherein: - the administration of the peptidomimetic macrocycle induces cell cycle arrest in a noncancerous tissue in the subject; - the administration of the peptidomimetic macrocycle does not induce cell cycle arrest in the tumor; and - the administration of the peptidomimetic macrocycle does not induce apoptosis in the tumor.

Chen discloses wherein the treatment induces cell cycle arrest in a noncancerous tissue (wherein the MDM2 inhibitor induces cell cycle arrest in a noncancerous cells; page 10, second column, second paragraph); - the treatment does not induce cell cycle arrest in the tumor (the MDM2 inhibitor does not induce cell cycle arrest in the tumor; page 10, second column, second paragraph); and - the treatment does not induce apoptosis in the tumor (leaving their p53-defective tumors open to attack by the S/M phase-specific cancer drugs (the treatment does not induce apoptosis in the tumor); page 10, second column, second paragraph).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the disclosure of Aileron, to include wherein: - the treatment induces cell cycle arrest in a noncancerous tissue; - the treatment does not induce cell cycle arrest in the tumor; and - the treatment does not induce apoptosis, as disclosed by Chen, in order to provide a superior method for protecting normal cells against the lethality of chemotherapy.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by a combination of the Aileron and Chen references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　宮脇 薫

(72)発明者　ブコビッチ，ボイスラフ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ　４９０

(72)発明者　カルバハル，ルイス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ　４９０

(72)発明者　アニス，デビッド・アレン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ　４９０

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA03 BA01 BA10 BA16 BA17 BA18 BA25 CA59 MA02
NA05 NA14 ZB26 ZC75

4C086　AA01 AA02 BA02 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75

4H045　AA10 AA20 AA30 BA13 BA14 BA15 BA16 BA17 BA31 BA56
CA40 EA20 EA28 FA10 GA21