

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 10 月 21 日 (2021.10.21)

【公表番号】特表 2020-534276 (P2020-534276A)

【公表日】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-048

【出願番号】特願 2020-515154 (P2020-515154)

【国際特許分類】

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 38/17   | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/574  | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/566  | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/536  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 7/06    | (2006.01) |
| C 0 7 K | 7/08    | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/435  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/65   | (2017.01) |
| A 6 1 K | 45/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/337  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/68   | (2017.01) |
| A 6 1 K | 47/61   | (2017.01) |
| A 6 1 K | 38/43   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/7088 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/711  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/7105 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 48/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 49/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 51/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 49/06   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/60   | (2017.01) |
| A 6 1 K | 31/395  | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/113  | (2010.01) |
| C 1 2 N | 15/12   | (2006.01) |

【 F I 】

|         |        |   |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 38/17  |   |
| G 0 1 N | 33/574 | D |
| G 0 1 N | 33/566 |   |
| G 0 1 N | 33/536 | A |
| C 0 7 K | 7/06   |   |
| C 0 7 K | 7/08   |   |
| C 0 7 K | 14/435 |   |
| A 6 1 P | 35/00  |   |
| A 6 1 P | 9/00   |   |
| A 6 1 K | 47/65  |   |
| A 6 1 K | 45/00  |   |
| A 6 1 K | 31/337 |   |
| A 6 1 K | 47/68  |   |

|         |         |         |
|---------|---------|---------|
| A 6 1 K | 47/61   |         |
| A 6 1 K | 38/43   |         |
| A 6 1 K | 31/7088 |         |
| A 6 1 K | 31/711  |         |
| A 6 1 K | 31/7105 |         |
| A 6 1 K | 48/00   |         |
| A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1   |
| A 6 1 K | 49/00   |         |
| A 6 1 K | 51/00   | 2 0 0   |
| A 6 1 K | 49/06   |         |
| A 6 1 K | 47/60   |         |
| A 6 1 K | 31/395  |         |
| C 1 2 N | 15/113  | Z N A Z |
| C 1 2 N | 15/12   |         |

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月7日(2021.9.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、クロロトキシシン薬剤を含み、前記方法は、ニューロピリン 1 を発現する腫瘍を有する対象に前記組成物を投与するステップを含む組成物。

【請求項 2】

前記クロロトキシシン薬剤が、クロロトキシシンポリペプチドであるか、またはクロロトキシシンポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、複合体化のための部位として利用可能なリジンの含有上限数が 1 である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、配列番号 1 との全配列同一性が少なくとも 85 % である、請求項 2 または請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記リジンが、配列番号 1 の位置 15、配列番号 1 の位置 23、及び配列番号 1 の位置 27 からなる群から選択される位置に対応する位置に存在する、請求項 3 または請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記リジンが、配列番号 1 の位置 27 に対応する位置に存在する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

配列番号 1 の位置 15、位置 23、及び位置 27 に対応するアミノ酸残基の少なくとも 1 つがリジンではない、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

配列番号 1 の位置 15、位置 23、及び位置 27 に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸残基がアラニンである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

配列番号 1 の位置 1 5、位置 2 3、及び位置 2 7 に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸残基がアルギニンである、請求項 7 または請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記クロロトキシンポリペプチドが、配列番号 1 の位置 1 5、位置 2 3、または位置 2 7 に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸を含まない、請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含む、請求項 2 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記クロロトキシンポリペプチドが、リジン残基を有さない、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記クロロトキシンポリペプチドが、共有結合で結び付いたペンダント部分を少なくとも 1 つ含む、請求項 2 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記ペンダント部分が、P E G（ポリエチレングリコール）、P E G 二酸、P E G チオール酸、P E G マレイミド酸、ジペプチド、アミド、ジメチル基、トリメチル基、アルキル基、ブチル基、プロピル基、及びエチル基のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記クロロトキシンポリペプチドが、アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を含む、請求項 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記クロロトキシン薬剤が、クロロトキシンポリペプチド断片であるか、またはクロロトキシンポリペプチド断片を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記クロロトキシンポリペプチド断片のアミノ酸配列が、5 ~ 2 5 個のアミノ酸の長さを有し、配列番号 1 における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも 8 5 % である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、少なくとも 1 つのペンダント部分を含む、請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記ペンダント部分が、P E G（ポリエチレングリコール）、P E G 二酸、P E G チオール酸、P E G マレイミド酸、ジペプチド、アミド、ジメチル基、トリメチル基、アルキル基、ブチル基、プロピル基、及びエチル基のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を含む、請求項 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記投与が、異常な血管新生によって特徴付けられる疾患もしくは病状を有するか、ま

たはその疑いのある対象への投与を含み、その結果、前記クロロトキシシン薬剤が、血管新生の程度を低減する、請求項 1 ~ 2 2のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記対象が、抗がん治療を受けている、請求項 1 ~ 2 3のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記対象が受けている前記抗がん治療が、前記クロロトキシシン薬剤を使用せずに前記抗がん治療を施すための参照レジメンと比較して低減された投薬レジメンに従うものである、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記投与が、前記組成物及び抗がん治療を施すことを含む、請求項 1 ~ 2 5のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記投与が、前記クロロトキシシン薬剤を送達する組成物を投与することを含む、請求項 1 ~ 2 6のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記対象から得られる試料における検出によって、前記腫瘍がニューロピリン 1 を発現することが決定されている、請求項 1 ~ 2 7のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記試料が、組織試料、血漿試料、タンパク質試料、または核酸試料である、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記クロロトキシシン薬剤またはクロロトキシシンポリペプチド断片が、ペイロードと結び付けられる、請求項 1 ~ 2 9のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、前記ペイロードと直接的に共有結合で結び付けられるか、または

前記クロロトキシシンポリペプチドが、リンカーを介して前記ペイロードと共有結合で結び付けられる、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記単一のリジン残基を介して前記クロロトキシシンポリペプチドと直接的に共有結合で結び付けられる、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記単一のリジン残基を介して前記クロロトキシシンポリペプチドとリンカーを介して共有結合で結び付けられる、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記クロロトキシシンポリペプチドの N 末端を介して前記クロロトキシシンポリペプチドと直接的に共有結合で結び付けられる、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記クロロトキシシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記クロロトキシシンポリペプチドの N 末端を介して前記クロロトキシシンポリペプチドとリンカーを介して共有結合で結び付けられる、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記ペイロードが、治療部分であるか、または治療部分を含む、請求項 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記治療部分が、抗がん薬剤であるか、または抗がん薬剤を含む、請求項 3 6 に記載の

組成物。

【請求項 38】

前記抗がん薬剤が、BCNU、シスプラチン、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、パクリタキセル、テモゾロミド、トポテカン、フルオロウラシル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、プロカルバジン、デカルバジン (decarbazine)、アルトレタミン、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、リン酸フルダラビン、クラドリビン、ペントスタチン、シタラビン、アザシチジン、エトポシド、テニポシド、イリノテカン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、イダルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、プレオマイシン、タモキシフェン、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、アミノグルテチミド、アナストロゾール、アムサクリン、アスバラギナーゼ、ミトキサントロン、ミトタン、アミホスチン、オフアツムマブ、ペバシズマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、リツキシマブ、パニツムマブ、イブリツモマブチウキセタン、及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記抗がん薬剤が、がん細胞に対する選択性 / 特異性が不十分な抗がん薬剤、がん細胞による取り込みが不十分な抗がん薬剤、がん細胞における保持が不十分な抗がん薬剤、難水溶性を示す抗がん薬剤、がん細胞において早期に不活性化される抗がん薬剤、がん細胞において活性化が弱められる抗がん薬剤、細胞で多大な分解を受ける抗がん薬剤、及び薬物抵抗性と結び付く抗がん薬剤からなる群のメンバーである、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記抗がん薬剤が、難水溶性を示し、及び / または

前記抗がん薬剤が、タキサンである、請求項 37 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記治療部分が、放射性同位体、酵素、プロドラッグ活性化酵素、放射線増感剤、核酸分子、干渉 RNA、スーパー抗原、抗血管新生薬剤、アルキル化薬剤、プリンアンタゴニスト、ピリミジンアンタゴニスト、植物アルカロイド、挿入抗生物質、アロマターゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗ホルモン剤、及び抗アンドロゲン剤からなる群のメンバーである、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記核酸分子が、DNA、酵素 RNA、RNA : DNA ハイブリッド、三本鎖 DNA、ssRNA、dsRNA、tRNA、mRNA、rRNA、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記ペイロードが、標的化部分であるか、または標的化部分を含む、請求項 30 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記標的化部分が、抗体または抗体断片を含む、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記標的化部分が、ポリペプチド、糖、及び核酸からなる群から選択される、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記クロロトキシンポリペプチドが、画像化部分または検出可能部分とさらに結び付けられる、請求項 36 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 48】

前記ペイロードが、画像化部分もしくは検出可能部分であるか、または画像化部分もしくは検出可能部分を含む、請求項 30～35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 49】

前記画像化部分または検出可能部分が、蛍光標識、放射性または常磁性の同位体またはイオン、リガンド、化学発光薬剤、生物発光薬剤、光増感剤、量子ドット、微粒子、金属ナノ粒子、ナノクラスター、酵素、比色標識、ハプテン、モレキュラービーコン、アプタマービーコン、ビオチン、及びジオキシゲニン (dioxigenin) からなる群から選択される、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 50】

前記画像化部分または検出可能部分が、蛍光標識であるか、または蛍光標識を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 51】

前記画像化部分または検出可能部分が、放射性同位体であるか、または放射性同位体を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 52】

前記画像化部分または検出可能部分が、常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または常磁性の同位体もしくはイオンを含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 53】

前記画像化部分または検出可能部分が、アクリジニウムエステル及び安定化ジオキセタンからなる群から選択される化学発光薬剤であるか、または前記化学発光薬剤を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 54】

前記画像化部分または検出可能部分が、ポルフィリン、ポルフィリン誘導体、メタロポルフィリン、メタロフタロシアニン、アンゲリシン、カルコゲナピリリウム (chalcogenapyrillium) 色素、クロロフィル、フラビン、アロキサジン、リボフラビン、フラレン、フェオホルバイド、ピロフェオホルバイド、フェオフィチン、サフィリン、テキサフィリン、プルプリン、ポルフィセン、フェノチアジニウム、メチレンブルー誘導体、ナフタルイミド、ナイルブルー誘導体、キノン、ペリレンキノン、ソラレン、レチノイド、チオフェン、バーディン (verdin)、キサンテン色素、ポルフィリン二量体、ポルフィリンオリゴマー、及び 5 - アミノレブリン酸からなる群から選択される光増感剤であるか、または前記光増感剤を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 55】

前記画像化部分または検出可能部分が、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、銅ナノ粒子、及び白金ナノ粒子からなる群から選択される金属ナノ粒子であるか、または前記金属ナノ粒子を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 56】

前記画像化部分または検出可能部分が、色素及び金コロイドからなる群から選択される比色標識であるか、または前記比色標識を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 57】

前記画像化部分または検出可能部分が、水素の同位体、炭素の同位体、フッ素の同位体、リンの同位体、銅の同位体、ガリウムの同位体、イットリウムの同位体、テクネチウムの同位体、インジウムの同位体、ヨウ素の同位体、レニウムの同位体、タリウムの同位体、ビスマスの同位体、アスタチンの同位体、サマリウムの同位体、及びルテチウムの同位体からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体であるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体を含む、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 58】

前記画像化部分または検出可能部分が、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99\text{M}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{135}\text{I}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{187}\text{Re}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{211}$

A t、 $^{153}\text{Sm}$ 、及び $^{177}\text{Lu}$ からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 59】

前記画像化部分または検出可能部分が、ヨウ素 - 131 ( $^{131}\text{I}$ )、ヨウ素 - 125 ( $^{125}\text{I}$ )、ビスマス - 212 ( $^{212}\text{Bi}$ )、ビスマス - 213 ( $^{213}\text{Bi}$ )、アスタチン - 221 ( $^{221}\text{At}$ )、銅 - 67 ( $^{67}\text{Cu}$ )、銅 - 64 ( $^{64}\text{Cu}$ )、レニウム - 186 ( $^{186}\text{Re}$ )、レニウム - 188 ( $^{188}\text{Re}$ )、リン - 32 ( $^{32}\text{P}$ )、サマリウム - 153 ( $^{153}\text{Sm}$ )、テクネチウム - 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、ガリウム - 67 ( $^{67}\text{Ga}$ )、及びタリウム - 201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 60】

前記画像化部分または検出可能部分が、ガドリニウム III ( $\text{Gd}^{3+}$ )、クロム II ( $\text{Cr}^{3+}$ )、ジスプロシウム III ( $\text{Dy}^{3+}$ )、鉄 III ( $\text{Fe}^{3+}$ )、マンガン II ( $\text{Mn}^{2+}$ )、及びイッテルビウム III ( $\text{Yb}^{3+}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 61】

前記画像化部分または検出可能部分が、炭素 - 13 ( $^{13}\text{C}$ ) 及びフッ素 - 19 ( $^{19}\text{F}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記画像化部分または検出可能部分が、ルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の同位体であるか、またはルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の同位体を含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 63】

ルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の前記同位体が、ルテチウム - 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) であるか、またはルテチウム - 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) を含む、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 64】

前記画像化部分または検出可能部分が、インジウム ( $\text{In}$ ) の同位体であるか、またはインジウム ( $\text{In}$ ) の同位体を含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 65】

インジウム ( $\text{In}$ ) の前記同位体が、インジウム - 111 ( $^{111}\text{In}$ ) であるか、またはインジウム - 111 ( $^{111}\text{In}$ ) を含む、請求項 64 に記載の組成物。

【請求項 66】

前記画像化部分または検出可能部分が、フルオレセイン色素、ローダミン色素、クマリן色素、OREGON GREEN (登録商標) 色素、シアニン色素、ALEXA FLUOR (登録商標) 色素、BODIPY (登録商標) 色素、IRDYE (登録商標)、スチリル色素、オキソノール色素、カルボシアニン、メロシアニン、フィコエリトリン、エリスロシン、エオシン、TEXAS RED (登録商標)、TEXAS RED (登録商標) - X、SPECTRUM RED (商標)、及び SPECTRUM GREEN (商標) からなる群から選択される蛍光標識であるか、または前記蛍光標識を含む、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 67】

前記蛍光標識が、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアニン、ナフトフルオレセイン、4', 5' - ジクロロ - 2', 7' - ジメトキシフルオレセイン、及び 6 - カルボキシフルオレセインからなる群から選択されるフルオレセイン色素であるか、または前記フルオレセイン色素を含む、請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

前記蛍光標識が、カルボキシテトラメチル - ロードミンもしくは T A M R A ( 商 標 ) 、カルボキシロードミン 6 G、カルボキシ - X - ロードミン ( R O X ( 商 標 ) ) 、リサミンロードミン B、ロードミン 6 G、ロードミングリーン、ロードミンレッド、及びテトラメチルロードミンからなる群から選択されるロードミン色素であるか、または前記ロードミン色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

前記蛍光標識が、クマリン、メトキシクマリン、ジアルキルアミノクマリン、ヒドロキシクマリン、及びアミノメチルクマリンからなる群から選択されるクマリン色素であるか、または前記クマリン色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 0】

前記蛍光標識が、O R E G O N G R E E N ( 登 録 商 標 ) 4 8 8、O R E G O N G R E E N ( 登 録 商 標 ) 5 0 0、及び O R E G O N G R E E N ( 登 録 商 標 ) 5 1 4 からなる群から選択される O R E G O N G R E E N ( 登 録 商 標 ) 色素であるか、または前記 O R E G O N G R E E N ( 登 録 商 標 ) 色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

前記蛍光標識が、C Y ( 登 録 商 標 ) 3、C Y ( 登 録 商 標 ) 5、C Y ( 登 録 商 標 ) 3 . 5、及び C Y ( 登 録 商 標 ) 5 . 5 からなる群から選択されるシアニン色素であるか、または前記シアニン色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 2】

前記蛍光標識が、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 3 5 0、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 4 8 8、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 5 3 2、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 5 4 6、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 5 6 8、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 5 9 4、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 6 3 3、A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 6 6 0、及び A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 6 8 0 からなる群から選択される A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 色素であるか、または前記 A L E X A F L U O R ( 登 録 商 標 ) 色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 3】

前記蛍光標識が、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) F L、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) R 6 G、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) T M R、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) T R、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 5 3 0 / 5 5 0、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 5 5 8 / 5 6 8、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 5 6 4 / 5 7 0、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 5 7 6 / 5 8 9、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 5 8 1 / 5 9 1、B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 6 3 0 / 6 5 0、及び B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 6 5 0 / 6 6 5 からなる群から選択される B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 色素であるか、または前記 B O D I P Y ( 登 録 商 標 ) 色素を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

前記蛍光標識が、I R D 4 0、I R D 7 0 0、及び I R D 8 0 0 からなる群から選択される I R D Y E ( 登 録 商 標 ) であるか、または前記 I R D Y E ( 登 録 商 標 ) を含む、請求項 6 6 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

前記画像化部分または検出可能部分が、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベータ - ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ - グルクロニダーゼ、ベータ - D - グルコシダーゼ、ウレアーゼ、及びグルコースオキシダーゼからなる群から選択される酵素であるか、または前記酵素を含む、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記画像化部分または検出可能部分が、ホウ素ナノ粒子、ホウ素及び炭素のナノ粒子、炭化ホウ素ナノ粒子、ホウ素を含むポリマー、ホウ素及び炭素を含むポリマー、炭化ホウ素ポリマー、またはこれらのナノ粒子もしくはポリマーのいずれかであって、さらにガドリニウムを含む前記ナノ粒子もしくはポリマーであるか、あるいは前記ナノ粒子またはポリマーを含む、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記画像化部分または検出可能部分が、磁気共鳴画像法（MRI）、核磁気共鳴分光法（MRS）、単一光子放射断層撮影（SPECT）、ガンマカメラによる画像化、または陽電子放射断層撮影（PET）によって検出可能または画像化可能である、請求項４８に記載の組成物。

【請求項７８】

前記画像化部分または検出可能部分が、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電氣的、光学的、または化学的な検出または画像化によって検出可能または画像化可能である、請求項４８に記載の組成物。

【請求項７９】

前記クロロトキシンポリペプチドが、治療部分に共有結合でカップリングされる、請求項４８～７８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８０】

前記クロロトキシンポリペプチドが、標的化部分に共有結合でカップリングされる、請求項４８～７８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８１】

前記方法が、クロロトキシンによって画像化可能な組織を画像化することを含む、請求項４８～８０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８２】

前記方法が、クロロトキシンによって検出可能ながんを診断することを含む、請求項４８～８０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８３】

前記方法が、クロロトキシンによって検出可能な組織を検出すること、及び前記クロロトキシン薬剤によって検出された前記がん性組織を除去すること、を含む、請求項４８～８０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８４】

前記方法が、手術中に腫瘍を検出することを含む、請求項４８～８０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８５】

５～２５個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、配列番号１における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも８５％であるクロロトキシンポリペプチド断片。

【請求項８６】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、請求項８５に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

【請求項８７】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、請求項８５に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

【請求項８８】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化Ｃ末端アルギニン残基またはカルボキシル化Ｃ末端アルギニン残基を含む、請求項８５～８７のいずれか１項に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

【請求項８９】

５～２５個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、配列番号１における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも８５％であるクロロトキシンポリペプチド断片と

、  
ペイロードと、  
を含む複合体。

【請求項９０】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、請求項８９に記載の複合体。

【請求項９１】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、請求項 8 9 に記載の複合体。

【請求項 9 2】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を含む、請求項 8 9 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 9 3】

クロロトキシンポリペプチド断片を送達する医薬組成物であって、前記クロロトキシンポリペプチド断片が、

( i ) アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を有し、

( i i ) 5 ~ 2 5 個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、

( i i i ) 配列番号 1 における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも 8 5 % であるアミノ酸配列を有する前記医薬組成物。

【請求項 9 4】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、請求項 9 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 5】

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、請求項 9 3 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

本発明は、ニューロピリン 1 を発現するがん（例えば、1 つまたは複数の腫瘍）を有する対象に対してクロロトキシン薬剤（例えば、クロロトキシンポリペプチド（C 末端アルギニン残基含有クロロトキシンポリペプチド、リジン残基数低減型クロロトキシンポリペプチド、またはリジン残基数低減型 C 末端アルギニン残基含有クロロトキシンポリペプチドなど））を投与するステップを含む方法を提供し、当該クロロトキシン薬剤は、単独で投与されるか、またはペイロード部分（例えば、検出可能部分（例えば、画像化可能部分）、治療部分、もしくは標的化部分）と結び付けて（例えば、複合体化させて）投与される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目 1）

ニューロピリン 1 を発現する腫瘍を有する対象にクロロトキシン薬剤を投与するステップを含む方法。

（項目 2）

前記クロロトキシン薬剤が、クロロトキシンポリペプチドであるか、またはクロロトキシンポリペプチドを含む、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記クロロトキシンポリペプチドが、複合体化のための部位として利用可能なリジンの含有上限数が 1 である、項目 2 に記載の方法。

（項目 4）

前記クロロトキシンポリペプチドが、配列番号 1 との全配列同一性が少なくとも 8 5 % である、項目 2 または項目 3 に記載の方法。

（項目 5）

前記リジンが、配列番号 1 の位置 1 5、配列番号 1 の位置 2 3、及び配列番号 1 の位置 2 7 からなる群から選択される位置に対応する位置に存在する、項目 3 または項目 4 に記

載の方法。

(項目6)

前記リジンが、配列番号1の位置27に対応する位置に存在する、項目5に記載の方法

。

(項目7)

配列番号1の位置15、位置23、及び位置27に対応するアミノ酸残基の少なくとも1つがリジンではない、項目3～6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

配列番号1の位置15、位置23、及び位置27に対応する少なくとも1つのアミノ酸残基がアラニンである、項目7に記載の方法。

(項目9)

配列番号1の位置15、位置23、及び位置27に対応する少なくとも1つのアミノ酸残基がアルギニンである、項目7または項目8に記載の方法。

(項目10)

前記クロロトキシシンポリペプチドが、配列番号1の位置15、位置23、または位置27に対応する少なくとも1つのアミノ酸を含まない、項目2～9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記クロロトキシシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含む、項目2～10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

前記クロロトキシシンポリペプチドが、リジン残基を有さない、項目2～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

前記クロロトキシシンポリペプチドが、共有結合で結び付いたペンダント部分を少なくとも1つ含む、項目2～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

前記ペンダント部分が、PEG(ポリエチレングリコール)、PEG二酸、PEGチオール酸、PEGマレイミド酸、ジペプチド、アミド、ジメチル基、トリメチル基、アルキル基、ブチル基、プロピル基、及びエチル基のうちの少なくとも1つを含む、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記クロロトキシシンポリペプチドが、アミド化C末端アルギニン残基またはカルボキシル化C末端アルギニン残基を含む、項目2～14のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記クロロトキシシン薬剤が、クロロトキシシンポリペプチド断片であるか、またはクロロトキシシンポリペプチド断片を含む、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記クロロトキシシンポリペプチド断片のアミノ酸配列が、5～25個のアミノ酸の長さを有し、配列番号1における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも85%である、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記クロロトキシシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、項目16または項目17に記載の方法。

(項目19)

前記クロロトキシシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、項目16または項目17に記載の方法。

(項目20)

前記クロロトキシシンポリペプチド断片が、少なくとも1つのペンダント部分を含む、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記ペンダント部分が、PEG (ポリエチレングリコール)、PEG二酸、PEGチオール酸、PEGマレイミド酸、ジペプチド、アミド、ジメチル基、トリメチル基、アルキル基、ブチル基、プロピル基、及びエチル基のうちの少なくとも1つを含む、項目20に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化C末端アルギニン残基またはカルボキシル化C末端アルギニン残基を含む、項目16～21のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 3 )

前記投与が、異常な血管新生によって特徴付けられる疾患もしくは病状を有するか、またはその疑いのある対象への投与を含み、その結果、前記クロロトキシン薬剤が、血管新生の程度を低減する、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記対象が、抗がん治療を受けている、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記対象が受けている前記抗がん治療が、前記クロロトキシン薬剤を使用せずに前記抗がん治療を施すための参照レジメンと比較して低減された投薬レジメンに従うものである、項目24に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記投与が、前記クロロトキシン薬剤及び抗がん治療を施すことを含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記投与が、前記クロロトキシン薬剤を送達する組成物を投与することを含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記対象から得られる試料における検出によって、前記腫瘍がニューロピリン1を発現することが決定されている、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記試料が、組織試料、血漿試料、タンパク質試料、または核酸試料である、項目28に記載の方法。

( 項目 3 0 )

前記クロロトキシン薬剤またはクロロトキシンポリペプチド断片が、ペイロードと結び付けられる、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、前記ペイロードと直接的に共有結合で結び付けられるか、または

前記クロロトキシンポリペプチドが、リンカーを介して前記ペイロードと共有結合で結び付けられる、項目30に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記単一のリジン残基を介して前記クロロトキシンポリペプチドと直接的に共有結合で結び付けられる、項目31に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記単一のリジン残基を介して前記クロロトキシンポリペプチドとリンカーを介して共有結合で結び付けられる、項目31に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記クロロトキシンポリペプチドのN末端を介して前記クロロトキシンポリペプチドと直接的に共有結合で結び付けられる、項目31に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、単一のリジン残基を含み、前記ペイロードが、前記クロロトキシンポリペプチドのN末端を介して前記クロロトキシンポリペプチドとリンカーを介して共有結合で結び付けられる、項目 3 1 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記ペイロードが、治療部分であるか、または治療部分を含む、項目 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記治療部分が、抗がん薬剤であるか、または抗がん薬剤を含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記抗がん薬剤が、BCNU、シスプラチン、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、パクリタキセル、テモゾロミド、トポテカン、フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、プロカルバジン、デカルバジン ( d e c a r b a z i n e )、アルトレタミン、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、リン酸フルダラビン、クラドリビン、ペントスタチン、シタラビン、アザシチジン、エトポシド、テニポシド、イリノテカン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、イダルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、プレオマイシン、タモキシフェン、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、アミノグルテチミド、アナストロゾール、アムサクリン、アスバラギナーゼ、ミトキサントロン、ミトタン、アミホスチン、オフアツムマブ、ベバシズマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、リツキシマブ、パニツムマブ、イブリツモマブチウキセタン、及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記抗がん薬剤が、がん細胞に対する選択性 / 特異性が不十分な抗がん薬剤、がん細胞による取り込みが不十分な抗がん薬剤、がん細胞における保持が不十分な抗がん薬剤、難水溶性を示す抗がん薬剤、がん細胞において早期に不活性化される抗がん薬剤、がん細胞において活性化が弱められる抗がん薬剤、細胞で多大な分解を受ける抗がん薬剤、及び薬物抵抗性と結び付く抗がん薬剤からなる群のメンバーである、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記抗がん薬剤が、難水溶性を示し、及び / または

前記抗がん薬剤が、タキサンである、項目 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、項目 4 0 に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記治療部分が、放射性同位体、酵素、プロドラッグ活性化酵素、放射線増感剤、核酸分子、干渉RNA、スーパー抗原、抗血管新生薬剤、アルキル化薬剤、プリンアンタゴニスト、ピリミジンアンタゴニスト、植物アルカロイド、挿入抗生物質、アロマトラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗ホルモン剤、及び抗アンドロゲン剤からなる群のメンバーである、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記核酸分子が、DNA、酵素RNA、RNA : DNAハイブリッド、三本鎖DNA、ssRNA、dsRNA、tRNA、mRNA、rRNA、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記ペイロードが、標的化部分であるか、または標的化部分を含む、項目 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記標的化部分が、抗体または抗体断片を含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記標的化部分が、ポリペプチド、糖、及び核酸からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記クロトキシニンポリペプチドが、画像化部分または検出可能部分とさらに結び付けられる、項目 3 6 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記ペイロードが、画像化部分もしくは検出可能部分であるか、または画像化部分もしくは検出可能部分を含む、項目 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記画像化部分または検出可能部分が、蛍光標識、放射性または常磁性の同位体またはイオン、リガンド、化学発光薬剤、生物発光薬剤、光増感剤、量子ドット、微粒子、金属ナノ粒子、ナノクラスター、酵素、比色標識、ハプテン、モレキュラービーコン、アプタマービーコン、ビオチン、及びジオキシゲニン ( d i o x i g e n i n ) からなる群から選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記画像化部分または検出可能部分が、蛍光標識であるか、または蛍光標識を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記画像化部分または検出可能部分が、放射性同位体であるか、または放射性同位体を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記画像化部分または検出可能部分が、常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または常磁性の同位体もしくはイオンを含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記画像化部分または検出可能部分が、アクリジニウムエステル及び安定化ジオキセタンからなる群から選択される化学発光薬剤であるか、または前記化学発光薬剤を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記画像化部分または検出可能部分が、ポルフィリン、ポルフィリン誘導体、メタロポルフィリン、メタロフタロシアニン、アングリシン、カルコゲナピリリウム ( c h a l c o g e n a p y r r i l l i u m ) 色素、クロロフィル、フラビン、アロキサジン、リボフラビン、フラレン、フェオホルバイド、ピロフェオホルバイド、フェオフィチン、サフィリン、テキサフィリン、プルプリン、ポルフィセン、フェノチアジニウム、メチレンブルー誘導体、ナフタルイミド、ナイルブルー誘導体、キノン、ペリレンキノン、ソラレン、レチノイド、チオフエン、バーディン ( v e r d i n )、キサンテン色素、ポルフィリン二量体、ポルフィリンオリゴマー、及び 5 - アミノレブリン酸からなる群から選択される光増感剤であるか、または前記光増感剤を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記画像化部分または検出可能部分が、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、銅ナノ粒子、及び白金ナノ粒子からなる群から選択される金属ナノ粒子であるか、または前記金属ナノ粒子を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記画像化部分または検出可能部分が、色素及び金コロイドからなる群から選択される比色標識であるか、または前記比色標識を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記画像化部分または検出可能部分が、水素の同位体、炭素の同位体、フッ素の同位体、リンの同位体、銅の同位体、ガリウムの同位体、イットリウムの同位体、テクネチウムの同位体、インジウムの同位体、ヨウ素の同位体、レニウムの同位体、タリウムの同位体

、ビスマスの同位体、アスタチンの同位体、サマリウム同位体、及びルテチウムの同位体からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体であるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体を含む、項目48に記載の方法。

(項目58)

前記画像化部分または検出可能部分が、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{135}\text{I}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{187}\text{Re}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、及び $^{177}\text{Lu}$ からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、項目48に記載の方法。

(項目59)

前記画像化部分または検出可能部分が、ヨウ素 -  $^{131}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ )、ヨウ素 -  $^{125}\text{I}$  ( $^{125}\text{I}$ )、ビスマス -  $^{212}\text{Bi}$  ( $^{212}\text{Bi}$ )、ビスマス -  $^{213}\text{Bi}$  ( $^{213}\text{Bi}$ )、アスタチン -  $^{221}\text{At}$  ( $^{221}\text{At}$ )、銅 -  $^{67}\text{Cu}$  ( $^{67}\text{Cu}$ )、銅 -  $^{64}\text{Cu}$  ( $^{64}\text{Cu}$ )、レニウム -  $^{186}\text{Re}$  ( $^{186}\text{Re}$ )、レニウム -  $^{188}\text{Re}$  ( $^{188}\text{Re}$ )、リン -  $^{32}\text{P}$  ( $^{32}\text{P}$ )、サマリウム -  $^{153}\text{Sm}$  ( $^{153}\text{Sm}$ )、テクネチウム -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、ガリウム -  $^{67}\text{Ga}$  ( $^{67}\text{Ga}$ )、及びタリウム -  $^{201}\text{Tl}$  ( $^{201}\text{Tl}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、項目48に記載の方法。

(項目60)

前記画像化部分または検出可能部分が、ガドリニウム  $\text{III}$  ( $\text{Gd}^{3+}$ )、クロム  $\text{III}$  ( $\text{Cr}^{3+}$ )、ジスプロシウム  $\text{III}$  ( $\text{Dy}^{3+}$ )、鉄  $\text{III}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ )、マンガン  $\text{II}$  ( $\text{Mn}^{2+}$ )、及びイッテルビウム  $\text{III}$  ( $\text{Yb}^{3+}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、項目48に記載の方法。

(項目61)

前記画像化部分または検出可能部分が、炭素 -  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ ) 及びフッ素 -  $^{19}\text{F}$  ( $^{19}\text{F}$ ) からなる群から選択される放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンであるか、または前記放射性もしくは常磁性の同位体もしくはイオンを含む、項目48に記載の方法。

(項目62)

前記画像化部分または検出可能部分が、ルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の同位体であるか、またはルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の同位体を含む、項目48に記載の方法。

(項目63)

ルテチウム ( $\text{Lu}$ ) の前記同位体が、ルテチウム -  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ) であるか、またはルテチウム -  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ) を含む、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記画像化部分または検出可能部分が、インジウム ( $\text{In}$ ) の同位体であるか、またはインジウム ( $\text{In}$ ) の同位体を含む、項目48に記載の方法。

(項目65)

インジウム ( $\text{In}$ ) の前記同位体が、インジウム -  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ ) であるか、またはインジウム -  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ ) を含む、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記画像化部分または検出可能部分が、フルオレセイン色素、ローダミン色素、クマリン色素、OREGON GREEN (登録商標) 色素、シアニン色素、ALEXA FLUOR (登録商標) 色素、BODIPY (登録商標) 色素、IRDYE (登録商標)、スチリル色素、オキソノール色素、カルボシアニン、メロシアニン、フィコエリトリン、エリスロシン、エオシン、TEXAS RED (登録商標)、TEXAS RED (登録商標) - X、SPECTRUM RED (商標)、及びSPECTRUM GREEN (商標) からなる群から選択される蛍光標識であるか、または前記蛍光標識を含む、項目48

に記載の方法。

(項目67)

前記蛍光標識が、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアニン、ナフトフルオレセイン、4',5'-ジクロロ-2',7'-ジメトキシフルオレセイン、及び6-カルボキシフルオレセインからなる群から選択されるフルオレセイン色素であるか、または前記フルオレセイン色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目68)

前記蛍光標識が、カルボキシテトラメチル-ローダミンもしくはTAMRA(商標)、カルボキシローダミン6G、カルボキシ-X-ローダミン(ROX(商標))、リサミンローダミンB、ローダミン6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、及びテトラメチルローダミンからなる群から選択されるローダミン色素であるか、または前記ローダミン色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目69)

前記蛍光標識が、クマリン、メトキシクマリン、ジアルキルアミノクマリン、ヒドロキシクマリン、及びアミノメチルクマリンからなる群から選択されるクマリン色素であるか、または前記クマリン色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目70)

前記蛍光標識が、OREGON GREEN(登録商標)488、OREGON GREEN(登録商標)500、及びOREGON GREEN(登録商標)514からなる群から選択されるOREGON GREEN(登録商標)色素であるか、または前記OREGON GREEN(登録商標)色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目71)

前記蛍光標識が、CY(登録商標)3、CY(登録商標)5、CY(登録商標)3.5、及びCY(登録商標)5.5からなる群から選択されるシアニン色素であるか、または前記シアニン色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目72)

前記蛍光標識が、ALEXA FLUOR(登録商標)350、ALEXA FLUOR(登録商標)488、ALEXA FLUOR(登録商標)532、ALEXA FLUOR(登録商標)546、ALEXA FLUOR(登録商標)568、ALEXA FLUOR(登録商標)594、ALEXA FLUOR(登録商標)633、ALEXA FLUOR(登録商標)660、及びALEXA FLUOR(登録商標)680からなる群から選択されるALEXA FLUOR(登録商標)色素であるか、または前記ALEXA FLUOR(登録商標)色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目73)

前記蛍光標識が、BODIPY(登録商標)FL、BODIPY(登録商標)R6G、BODIPY(登録商標)TMR、BODIPY(登録商標)TR、BODIPY(登録商標)530/550、BODIPY(登録商標)558/568、BODIPY(登録商標)564/570、BODIPY(登録商標)576/589、BODIPY(登録商標)581/591、BODIPY(登録商標)630/650、及びBODIPY(登録商標)650/665からなる群から選択されるBODIPY(登録商標)色素であるか、または前記BODIPY(登録商標)色素を含む、項目66に記載の方法。

(項目74)

前記蛍光標識が、IRD40、IRD700、及びIRD800からなる群から選択されるIRDYE(登録商標)であるか、または前記IRDYE(登録商標)を含む、項目66に記載の方法。

(項目75)

前記画像化部分または検出可能部分が、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ-グルクロニダーゼ、ベータ-D-グルコシダーゼ、ウレアーゼ、及びグルコースオキシダーゼからなる群から選択される酵素であるか、または前記酵素を含む、項目48に記載の方法。

( 項目 7 6 )

前記画像化部分または検出可能部分が、ホウ素ナノ粒子、ホウ素及び炭素のナノ粒子、炭化ホウ素ナノ粒子、ホウ素を含むポリマー、ホウ素及び炭素を含むポリマー、炭化ホウ素ポリマー、またはこれらのナノ粒子もしくはポリマーのいずれかであって、さらにガドリニウムを含む前記ナノ粒子もしくはポリマーであるか、あるいは前記ナノ粒子またはポリマーを含む、項目 4 8 に記載の方法。

( 項目 7 7 )

前記画像化部分または検出可能部分が、磁気共鳴画像法 ( M R I )、核磁気共鳴分光法 ( M R S )、単一光子放射断層撮影 ( S P E C T )、ガンマカメラによる画像化、または陽電子放射断層撮影 ( P E T ) によって検出可能または画像化可能である、項目 4 8 に記載の方法。

( 項目 7 8 )

前記画像化部分または検出可能部分が、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電氣的、光学的、または化学的な検出または画像化によって検出可能または画像化可能である、項目 4 8 に記載の方法。

( 項目 7 9 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、治療部分に共有結合でカップリングされる、項目 4 8 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 0 )

前記クロロトキシンポリペプチドが、標的化部分に共有結合でカップリングされる、項目 4 8 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 1 )

前記方法が、クロロトキシンによって画像化可能な組織を画像化することを含む、項目 4 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 2 )

前記方法が、クロロトキシンによって検出可能ながんを診断することを含む、項目 4 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 3 )

前記方法が、クロロトキシンによって検出可能な組織を検出すること、及び前記クロロトキシン薬剤によって検出された前記がん性組織を除去すること、を含む、項目 4 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 4 )

前記方法が、手術中に腫瘍を検出することを含む、項目 4 8 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 8 5 )

5 ~ 2 5 個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、配列番号 1 における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも 8 5 % であるクロロトキシンポリペプチド断片。

( 項目 8 6 )

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、項目 8 5 に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

( 項目 8 7 )

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、項目 8 5 に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

( 項目 8 8 )

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を含む、項目 8 5 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載のクロロトキシンポリペプチド断片。

( 項目 8 9 )

5 ~ 2 5 個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、配列番号 1 における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも 8 5 % であるクロロトキシンポリペプチド断片と

、  
ペイロードと、  
を含む複合体。

(項目 90)

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、項目 89 に記載の複合体。

(項目 91)

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、項目 89 に記載の複合体。

(項目 92)

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を含む、項目 89 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の複合体。

(項目 93)

クロロトキシンポリペプチド断片を送達する医薬組成物であって、前記クロロトキシンポリペプチド断片が、

(i) アミド化 C 末端アルギニン残基またはカルボキシル化 C 末端アルギニン残基を有し、

(ii) 5 ~ 25 個のアミノ酸の長さのアミノ酸配列を有し、

(iii) 配列番号 1 における同じ長さの連続アミノ酸区間との同一性が少なくとも 85 % であるアミノ酸配列を有する前記医薬組成物。

(項目 94)

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、単一のリジン残基を有する、項目 93 に記載の医薬組成物。

(項目 95)

前記クロロトキシンポリペプチド断片が、リジン残基を有さない、項目 93 に記載の医薬組成物。