(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-514171
(P2005-514171A)
(43)公表日　平成17年5月19日(2005.5.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61L 27/00	A61L 27/00	P	4C081
	A61L 27/00	U	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 75 頁）

(21)出願番号	特願2003-559568 (P2003-559568)
(86)(22)出願日	平成14年12月30日 (2002.12.30)
(85)翻訳文提出日	平成16年6月25日 (2004.6.25)
(86)国際出願番号	PCT/CA2002/002017
(87)国際公開番号	WO2003/059408
(87)国際公開日	平成15年7月24日 (2003.7.24)
(31)優先権主張番号	60/344,011
(32)優先日	平成13年12月28日 (2001.12.28)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人　504246708
アンジオテック　インターナショナル　アーゲー
スイス国，　６３０４　ツーク，　ブンデスプラッツ　１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生物学的活性薬剤を有する外科用パッチ

(57)【要約】
抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、フィブリン溶解剤、細胞周期阻害剤、および／または抗増殖剤を放出する外科用パッチが記載される。過形成は、数週間で、パッチの管腔表面および隣接脈管上にプラークを形成を引き起こす。これは、処置された血管の管腔面積を減少させ、従って、遠位組織への血流を妨害する。従って、炎症反応、血栓形成、および合成パッチの内膜の過形成を妨げるための手段および方法についての必要性が存在する。本発明は、この必要性を満たし、さらに他の関連する利点を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
外科用パッチであって、該パッチが、抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、フィブリン溶解剤、細胞周期阻害剤、および／または抗増殖剤を放出する、外科用パッチ。
【請求項２】
請求項１に記載の外科用パッチであって、ここで該パッチが、１つ以上の前記薬剤でコーティングされる、外科用パッチ。
【請求項３】
請求項１に記載の外科用パッチであって、ここで該薬剤が、さらにポリマーを含む、外科用パッチ。
【請求項４】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで該パッチが、脈管のパッチである、外科用パッチ。
【請求項５】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで該パッチが、抗炎症剤を放出する、外科用パッチ。
【請求項６】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで前記抗炎症剤が、アスピリン、イブプロフェン、または糖質コルチコイド薬物である、外科用パッチ。
【請求項７】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで前記抗凝固剤が、ヘパリンまたはヒルジンである、外科用パッチ。
【請求項８】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで前記フィブリン溶解剤が、組織プラスミノゲン活性薬、ストレプトキナーゼ、または、ウロキナーゼである、外科用パッチ。
【請求項９】
請求項１、２、３または４に記載の外科用パッチであって、ここで前記細胞周期阻害剤が、タキサン類、ビンカアルカロイド類、カンプトテシン、ポドフィロトキシン、アントラサイクリン、白金化合物、ニトロソ尿素類、ニトロイミダゾール（ｎｉｔｒｏｉｉｄａｚｏｌｅ）、葉酸拮抗薬、シチジンアナログ、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、ナイトロジェンマスタード、ヒドロキシウレア、マイトマイシン、ベンズアミド、またはテトラゼン（ｔｅｔｒａｚｉｎｅ）である、外科用パッチ。
【請求項１０】
請求項９に記載の外科用パッチであって、ここで前記タキサン類が、パクリタキセルである、外科用パッチ。
【請求項１１】
請求項９に記載の外科用パッチであって、ここで前記ビンカアルカロイド類が、ビンブラスチンまたはビンクリスチンである、外科用パッチ。
【請求項１２】
請求項９に記載の外科用パッチであって、ここで前記ポドフィロトキシンが、エトポシドである、外科用パッチ。
【請求項１３】
請求項９に記載の外科用パッチであって、ここで前記アントラサイクリンが、ドキソルビシンまたはミトザントロンである、外科用パッチ。
【請求項１４】
請求項９に記載の外科用パッチであって、ここで前記白金化合物が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、外科用パッチ。
【請求項１５】
請求項１に記載の外科用パッチであって、ここで前記パッチが、前記薬剤の少なくとも２

つ以上を放出する、外科用パッチ。
【請求項１６】
請求項１５に記載の外科用パッチであって、ここで前記パッチが、抗炎症剤、および細胞周期阻害剤の両方を放出する、外科用パッチ。
【請求項１７】
請求項１に記載の外科用パッチであって、ここで前記パッチが、合成材料から構成される、外科用パッチ。
【請求項１８】
請求項１に記載の外科用パッチであって、ここで前記パッチが、生物学的組織から構成される、外科用パッチ。
【請求項１９】
生物学的組織における開口部を閉めるための方法であって、該方法が、請求項１～１８のいずれか１つに記載の外科用パッチを、該開口部に適用する工程を包含する、方法。
【請求項２０】
請求項１９に記載の方法であって、ここで前記外科用パッチが、定位置に縫合される、方法。
【請求項２１】
請求項１９に記載の方法であって、ここで前記外科用パッチが、脈管のパッチである、方法。
【請求項２２】
薬物装填された外科用パッチを作製するための方法であって、該方法が、抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、フィブリン溶解剤、細胞周期阻害剤、および／または抗増殖剤で、外科用パッチのすべてまたは一部をコーティングする工程を包含する、方法。
【請求項２３】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、該パッチ上に前記薬剤を、浸漬または噴霧することによってコーティングされる方法。
【請求項２４】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、１つ以上の前記薬剤でコーティングされる方法。
【請求項２５】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記薬剤が、さらにポリマーを含む、方法。
【請求項２６】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、脈管のパッチである、方法。
【請求項２７】
請求項２２、２３、２４、または２５に記載の方法であって、ここで前記パッチが、抗炎症剤を放出する、方法。
【請求項２８】
請求項２２、２３、２４、または２５に記載の方法であって、ここで前記抗炎症剤が、アスピリン、イブプロフェン、または糖質コルチコイド薬物である、方法。
【請求項２９】
請求項２２、２３、２４、または２５に記載の方法であって、ここで前記抗凝固剤が、ヘパリンまたはヒルジンである、方法。
【請求項３０】
請求項２２、２３、２４、または２５に記載の方法であって、ここで前記フィブリン溶解剤が、組織プラスミノゲン活性薬、ストレプトキナーゼ、または、ウロキナーゼである、方法。
【請求項３１】
請求項２２、２３、２４、または２５に記載の方法であって、ここで前記細胞周期阻害剤が、タキサン類、ビンカアルカロイド類、カンプトテシン、ポドフィロトキシン、アントラサイクリン、白金化合物、ニトロソ尿素類、ニトロイミダゾール（ｎｉｔｒｏｉｉｄａ

ｚｏｌｅ）、葉酸拮抗薬、シチジンアナログ、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、ナイトロジェンマスタード、ヒドロキシウレア、マイトマイシン、ベンズアミド、またはテトラゼン（ｔｅｔｒａｚｉｎｅ）である、方法。
【請求項３２】
請求項３１に記載の方法であって、ここで前記タキサン類が、パクリタキセルである、方法。
【請求項３３】
請求項３１に記載の方法であって、ここで前記ビンカアルカロイド類が、ビンブラスチンまたはビンクリスチンである、外科用パッチ。
【請求項３４】
請求項３１に記載の方法であって、ここで前記ポドフィロトキシンが、エトポシドである、方法。
【請求項３５】
請求項３１に記載の方法であって、ここで前記アントラサイクリンが、ドキソルビシンまたはミトザントロンである、方法。
【請求項３６】
請求項３１に記載の方法であって、ここで前記白金化合物が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、方法。
【請求項３７】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、前記薬剤の少なくとも２つまたはそれ以上を放出する、方法。
【請求項３８】
請求項３７に記載の方法であって、ここで前記パッチが、抗炎症剤、および細胞周期阻害剤の両方を放出する、方法。
【請求項３９】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、合成材料から構成される、方法。
【請求項４０】
請求項２２に記載の方法であって、ここで前記パッチが、生物学的組織から構成される、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の背景）
（発明の分野）
本発明は、パッチに対する有害な組織反応を妨げるための生物学的に活性な薬剤でコーティングされた外科用パッチに関する。
【背景技術】
【０００２】
（関連技術の説明）
一次閉鎖およびパッチ血管形成術は、血管手順後に、外科医によって使用される動脈切開術の閉鎖の２つの技術である。一次閉鎖において、動脈創傷の唇部は、互いに直接縫合されるが、パッチ血管形成術の間、外部ピースの材料が、２つの唇部の間で縫合される。パッチ血管形成術は、修復される血管の手術後の高速度の狭まりを伴う手順（例えば、小頸動脈の動脈血管内膜切除術）の後に好ましい。付加されるピースの材料は、血管の元の直径を維持し、そして好ましい局所的な血行力学を誘導する（そうしなければ、狭窄の再発を導き得る）。
【０００３】
パッチ血管形成術は、自己組織（代表的に、患者の伏在静脈）または合成材料（延伸されたポリテトラフルオロエチレンまたはＤａｃｒｏｎ）を用いて実行され得る。静脈パッ

チは、動脈瘤変性および破裂のような欠点を有する。これらは、関連する罹患状態とともに、静脈を収集するためにさらなる切開を必要とする。患者の静脈は、パッチングに適さないかもしれない。最も重要なことに、患者が後に動脈再構築を必要とする場合、パッチに使用される静脈は、冠状動脈バイパス移植片に利用可能ではない。

【０００４】

しかし、脈管構造に移植された合成材料が、トロンボゲン形成、炎症応答および過剰増殖応答を誘導する。移植直後、血小板は、補綴物の管腔表面に結合し、凝固カスケードを誘発し、そして血栓形成を誘導する。血栓は、遠位虚血を引き起こすほど十分に増大し得る（頸動脈パッチの場合、発作）。

【０００５】

手順の後の日に、炎症細胞（例えば、マクロファージ、リンパ球および好中球）は、補綴物管腔に接着し、補綴物周辺空間内に移動する。これらの細胞は、隣接管腔からパッチの管腔表面上に平滑筋細胞の移動を促進するサイトカインを放出する。細胞は、パッチ上でさらに増殖し、そして細胞外マトリクスを分泌する。パッチ材料の多孔度に依存して、細胞はまた、パッチの孔を通って、周囲の組織から管腔内に移動し得る。両方の場合において、過形成は、数週間で、パッチの管腔表面および隣接脈管上にプラークを形成を引き起こす。これは、処置された血管の管腔面積を減少させ、従って、遠位組織への血流を妨害する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

従って、炎症反応、血栓形成、および合成パッチの内膜の過形成を妨げるための手段および方法についての必要性が存在する。本発明は、この必要性を満たし、さらに他の関連する利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

（発明の要旨）

簡単に述べると、本発明は、炎症反応、血栓形成、および／または内膜過形成を妨げる薬剤を放出する外科用パッチを作製する方法および使用する方法に関する。このような薬剤の代表的な例としては、細胞周期阻害剤（例えば、タキサン、カンプトセシン、ドキソルビシン、免疫抑制薬（ラパマイシン、シクロスポリン）、ブロモクリプチン、ツベルシジン（ｔｕｂｅｒｃｉｄｉｎｅ）、β－ラパコン（ｂｅｔａ－ｌａｐａｃｈｏｎｅ）、糖質コルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、細胞周期インヒビター、カルシウムチャネルブロッカー、カルシウムキレート化剤、マトリクスメタロプロテイナーゼのインヒビター、メトトレキサート、血栓崩壊剤、抗血小板剤および抗凝固剤が挙げられる。パッチ上のこれらの薬剤（単独または組合せ）の存在は、局所的炎症反応を効率的に予防または阻害し、血栓物質がパッチ上に蓄積することを予防し、そしてパッチ上に細胞が増殖することを停止させる。

【０００８】

従って、本発明の１つの局面において、外科用パッチ（例えば、脈管パッチ）が提供され、これは、抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、フィブリン溶解剤、細胞周期インヒビター剤、および／または抗増殖剤を放出する。特定の実施形態において、脈管パッチは、合成パッチ（例えば、Ｄａｃｒｏｎから作製される）である。種々の実施形態において、抗炎症剤は、アスピリン、イブプロフェン、または糖コルチコイド薬であり、抗凝固剤は、ヘパリンまたはヒルジンであり、そしてフィブリン溶解剤は、組織プラスミノゲンアクチベーター、ストレプトキナーゼ、またはウロキナーゼである。他の実施形態において、細胞周期インヒビター剤は、タキサン（例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ））、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチンまたはビンクリスチン）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシンまたはミトザントロン）、または白金化合物（例えば、シスプラチンまたはカ

ルボプラチン）である。

【０００９】

外科用パッチ（例えば、脈管パッチ）を作製するための方法もまた提供され、このパッチは、抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン溶解剤、細胞周期インヒビター剤、および／または抗増殖剤を放出し、この方法は、パッチの少なくとも一部（全てまたは端部のような部分、または１つの側面）を（例えば、噴霧または浸漬によって）上記因子または薬剤の１つをコーティングする工程を包含する。パッチを作製するための代替方法（例えば、コーティングされた糸でパッチを織り合わせること、またはパッチ上に所望の薬剤を吸収させること）は、以下にさらに詳細に記載される。さらなる実施形態において、因子または薬剤は、別の化合物またはキャリア（例えば、ポリマーまたは非ポリマー）と混合され得るかまたはそれらを用いて処方され得る。本発明の１つの実施形態において、パッチの片面のみがコーティングされ、パッチの他の側面および厚みの大部分は未処理のままである。別の実施形態において、パッチの一部分のみ（例えば、縁部）がコーティングされる。

【００１０】

本発明の他の局面において、生物学的組織（例えば、脈管構造）における開口を閉じるための方法が提供され、この方法は、本明細書中に記載されるように、開口に外科用パッチを適用する工程を包含する。特定の実施形態において、化合物または組成物は、単独でまたはキャリア（ポリマーまたは非ポリマーのいずれかであり得る）中で適用され得る。特定の実施形態において、外科用パッチは、適所に縫合される、脈管パッチである。

【００１１】

本発明のこれらおよび他の局面は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照して明らかになる。さらに、特定の手順または組成物（例えば、化合物、タンパク質、ベクター、およびそれらの作製など）をより詳細に記載する種々の参照が本明細書中に記載され、従って、その全体が参考として援用される。ＰＣＴ出願が参照される場合、対応の米国出願もしくは米国特許または引用された米国出願または米国特許もまた、本明細書中に参考として援用されることもまた理解される。

【００１２】

（発明の詳細な説明）

本発明を記載する前に、本明細書中において以後使用される特定の用語の定義を記載することは、本発明の理解の助けとなり得る。

【００１３】

「細胞周期インヒビター」は、本明細書中で使用される場合、分裂する細胞が細胞周期を通じて進行しそして複製する能力を遅れさせるかまたは損なわせる、任意のタンパク質、ペプチド、化学分子または他の分子をいう。細胞周期インヒビター（有糸分裂（Ｍ－相）またはＤＮＡ合成（Ｓ－相）を延長または阻止する）は、放射線の効果に対する分裂する細胞の感受性を増加させるので、本発明の目的のために特に有効である。細胞性ＤＮＡ内容物の一変量分析および多パラメーター分析を含む、細胞周期を阻害する化合物の能力を決定するために種々の方法が利用され得る（実施例を参照のこと）。

【００１４】

（Ｉ．パッチ）

パッチは、裂け目または切断部を修復するか、穴を覆うか、または弱い部位を強化するために使用される小片の材料である。医薬において、外科用パッチは、切開の縁部の間の欠損または生物学的構造（例えば、脈管壁）における隙間を一緒に架橋するために使用される合成材料または生物学的組織の小片である。パッチはまた、修復された肺を強化するために、肺手術の後に使用される。

【００１５】

合成脈管パッチは、医療デバイス会社（例えば、ＩＭＰＲＡ、ＷＬ Ｇｏｒｅ、Ｓｕｌｚｅｒ Ｖａｓｃｕｔｅｋ、Ｓｈｅｌｈｉｇｈ、Ｂｉｏ Ｎｏｖａ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、ＩｎｔｅｒｖａｓｃｕｌａｒおよびＡｅｓｃｕｌａｐ）から入手可能である。

組織ベースの脈管パッチは、ＢｉｏｖａｓｃｕｌａｒおよびＳｔ Ｊｕｄｅ Ｍｅｄｉｃａｌから入手可能である。外科用パッチの代表的な例は、米国特許第５，１００，４２２号；同第５，１０４，４００号；同第５，４３７，９００号；同第５，４５６，７１１号；同第５，６４１，５６６号；同第５，６４５，９１５号；同第６，２９６，６５７号；および同第６，３２２，５９３に記載される。

【００１６】

本明細書中に記載される脈管パッチは、とりわけ、血管を修復するための脈管手術の間に使用され得る。

【００１７】

（ＩＩ．薬剤）

（抗炎症剤）

免疫系の細胞が外来薬剤または抗原に応答して活性化される場合に、炎症は生じる。白血球は、リソソーム酵素を放出する。アラキドン酸が合成され、そしてエイコサノイド、キニン、相補成分およびヒスタミンが放出される。サイトカインは、好酸球、好中球およびマクロファージに対して強力な走化性効果を有する。これらはまた、局所充血および脈管透過性を促進する。スーパーオキシドアニオンが、分子状酸素の還元によって形成され、これは、他の反応性分子（例えば、過酸化水素およびヒドロキシルラジカル）の生成を刺激する。これらの物質とアラキドン酸の相互作用は、より走化性の物質の生成を生じ、従って、炎症プロセスを永続化させる。抗炎症薬は、上記の１つまたはいくつかのプロセスを阻害し、炎症反応を妨害する。

【００１８】

抗炎症薬の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：非ステロイド炎症薬（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドメタシン、スリンダク、メクロフェナメート、メフェナム酸、トルメチン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ジフルニサル　アパゾン　カルプロフェン（ｃａｒｐｒｏｆｅｎ）、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトプロフェン）；遅効性抗炎症薬（例えば、クロロキニーネ（ｃｈｌｏｒｏｑｕｉｎｉｎｅ）、ヒドロキシクロロキニーネ（ｈｙｄｒｏｘｙｃｈｌｏｒｏｑｕｉｎｉｎｅ）、金、ペニシラミン、レバミゾール）；糖質コルチコイド薬（例えば、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、フルオコルトロン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン）；スタチン（例えば、プラバスタチン、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ）、シンバスタチン、ロバスタチン）；トロンボキサンインヒビター（例えば、トリアゾロピリミジン）；免疫抑制剤（例えば、ラパマイシン、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、タクロリムス、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、シクロスポリンＡ）；抗炎症性サイトカイン（例えば、インターロイキン１０）。

【００１９】

薬剤の抗炎症性の能力は、シクロオキシゲナーゼ－１およびシクロオキシゲナーゼ－２のそれらの阻害（Ｅｖｅｒｔｓら，２０００．Ｃｌｉｎ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．１９：３３１－３４３）、ホスホリパーゼ活性およびプロスタグランジン放出のそれらの阻害（Ｓａｍｐｅｙら，Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ Ｉｎｆｌａｍｍ．９：１２５－１３２，２０００）、腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）合成および分泌のそれらの阻害（Ｊｏｙｃｅら，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｒｅｓ．４６：４４７－４５１，１９９７）、血管拡張および微小循環の透過性のそれらの阻害（ＰｅｒｒａｔｔｉおよびＡｈｌｕｗａｌｉａ，２０００ Ｍｉｃｒｏｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ７：１４７－１６１）、トルエンジイソシアネート誘導性肥満細胞増殖および脱顆粒のそれらの阻害、抗ＣＤ－３誘導性Ｔ－リンパ球増殖のそれらの阻害、ＴＮＦ－α誘導性細胞接着分子発現のそれらの阻害、浮腫形成のそれらの阻害、インターロイキン－５（ＩＬ－５）誘導性血液好酸球増加症のそれらの阻害、ＩＬ－５または血小板活性化因子刺激肺好酸球増加症のそれらの阻害（Ｊｏｈｎｓｏｎ，１９９５ Ａｌｌｅｒｇｙ ５０： １１－１４）、好中球活性化アッセイ（Ｊａｃｋｓｏｎら，１９９７ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ９０：５０２－５１０）、サイトカイン遺伝子発現アッセ

イ（Ｗｈｉｔｅら，１９９８ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．４６：１０４－１１２）を研究することによって、評価され得る。

【００２０】

（抗血小板剤）

止血は、損傷した血管からの出血の自発的な停止である。正常な血管内皮は、血管形成性ではなく、循環する血液血小板および凝固因子は、そこに付着しない。しかし、血管の損傷の数秒以内に、血小板は、傷害の部位に接着する。血小板が活性化されるので、これらは、ＡＤＰおよびプロスタグランジン（他の血小板の補充および接着を増強する）のような因子を分泌する。凝集する血小板の生じる増加する血栓は、血流を減少し、そしてフィブリン形成を誘発する。フィブリンネットワークは、最初の血小板栓子を強化し、従って、長期の止血を確実にする。後の段階において、血小板は、損傷血管の治癒を促進する血小板誘導増殖因子のような増殖因子を放出する。

【００２１】

抗血小板剤は、血小板活性化、付着または分泌を妨害する化合物であり、従って、血栓形成を阻害する。抗血小板剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アスピリン（Ａｗｔｒｙ、２０００、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ、１０１：１２０６－１２１８）、ＡＤＰレセプターアンタゴニスト（例えば、クロピドグレル（ｃｌｏｐｉｄｏｇｒｅｌ）、チクロピジンおよびそれらの活性代謝産物）（ＣｏｕｋｅｌｌおよびＭａｒｋｈａｍ、１９９７ Ｄｒｕｇｓ ５４：７４５－７５０；Ｍｕｌｌｅｒら、２０００ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １０１：５９０－５９３；Ｂｅｒｔｒａｎｄら、２０００ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １０２：６２４－６２９；ＱｕｉｎｎおよびＦｉｔｚｇｅｒａｌｄ、１９９９ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １００： １６６７－１６７２）、セロトニンレセプターアンタゴニスト（Ｈｅｒｂｅｒｔら、１９９３ Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔａｓ．６９：２６２－２６７０）、血小板糖タンパク質レセプターアンタゴニスト（例えば、アブシキマブ（ａｂｃｉｘｉｍａｂ）、チロフィバン（ｔｉｒｏｆｉｂａｎ）、エプチフィバチド（ｅｐｔｉｆｉｂａｔｉｄｅ）、ラミフィバン（ｌａｍｉｆｉｂａｎ）、オルボフィバン（ｏｒｂｏｆｉｂａｎ）、ロキシフィバン（ｒｏｘｉｆｉｂａｎ）、シブラフィバン（ｓｉｂｒａｆｉｂａｎ）、レフラダフィバン（ｌｅｆｒａｄａｆｉｂａｎ）、キセミロフィバン（ｘｅｍｉｌｏｆｉｂａｎ）およびそれらの活性代謝産物）（ＤｏｂｅｓｈおよびＬａｔｈａｍ、１９９８ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ １８：６６３－６８５；Ｍａｄａｎら、１９９８ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９８：２６２９－２６３５）、スタチン（例えば、プラバスタチン、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ）、シンバスタチン、ロバスタチン）（Ｉｇａｒａｓｈｉら、１９９７ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １２０：１１７２－１１７８）、ｃＡＭＰ ホスホジエステラーゼインヒビター（例えば、シロスタゾール）（Ｋｉｍｕｒａら、１９８５ Ｄｒｕｇ Ｒｅｓ．３５：１１４４－１１４９）；一酸化窒素（ｎｉｔｒｉｃ ｏｘｙｄｅ）ドナー（例えば、モルシドミン、リンシドミン（ｌｉｎｓｉｄｏｍｉｎｅ）、Ｌ－アルギニン（）、α－アドレナリン作動性アンタゴニスト（例えば、二水素化エルゴペプチン（ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎｅｔｅｄ ｅｒｇｏｐｅｐｔｉｎｅｓ）、フェントラミン、およびヨヒンビン。

【００２２】

薬剤の抗血小板活性は、濁度測定または放射標識血小板を使用するアゴニストによる活性化の後に、インビトロ血小板凝集をモニタリングすることのよってアッセイされ得る。血小板凝集のインビボ定量化は、動静脈シャント、ステント配置、および移植片移植のモデルにおいて放射標識血小板を用いて実施され得る。インビボ血小板活性はまた、血栓形成に対して遠位の動脈温度をモニタリングすること、および出血時間を決定することによって評価され得る（Ｈｅｂｅｒｔら，１９９８ Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．８０：５１２－５１８；Ｈｅｂｅｒｔら，１９９３ Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ａｎｄ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ １３：１１７１－１１７９；Ｈａｒｋｅｒら，１９９８ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９８：２４６１－２４６９；Ｙａｏら，１９９３ Ｔｒａｎｓ．

Ａｓｓｏｃｉａ．ＡＵ Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ １０６：１１０－１１９）。

【００２３】

（抗凝固剤）

血液は、可溶性フィブリノゲンの不溶性フィブリノゲンへの変換によって凝固する。１ダースより多くの循環するタンパク質が、カスケードシリーズ（ｃａｓｃａｄｉｎｇ ｓｅｒｉｅｓ）のタンパク質分解反応において相互作用する。各工程において、不活性な凝固因子は、タンパク質分解切断を受け、そして活性なプロテアーゼになる。このプロテアーゼは、次の凝固因子を活性化する。凝固カスケードの最終産物は、固体フィブリンクロットの形成である。

【００２４】

抗凝固剤は、凝固カスケードと相互作用し、そしてフィブリンの形成を阻害する薬剤である。抗凝固剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ワルファリンおよびクマリン抗凝固剤、組織因子経路インヒビター、活性部位不活化因子ＶＩＩａ（ＤＥＧＲ－ＶＩＩａ）、マダニ（ｔｉｃｋ）抗凝固剤ペプチド、抗トロンビン剤（例えば、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、ビバリルジン（ｂｉｖａｌｉｒｕｄｉｎ））（Ｊａｎｇら，１９９５ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９２：３０４１－３０５０）、レチノイド（例えば、オール－トランス－レチン酸）。

【００２５】

薬剤の抗凝固活性は、活性化部分トロンボプラスチン時間およびプロトロンビン時間を測定することによってアッセイされ得る。（Ｆｒｅｕｎｄら，１９９３ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈｅｍｏｓｔａｓｉｓ ６９：５１５－５２１；Ｊａｎｇら，１９９５ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９２：３０４１－３０５０）。

【００２６】

（フィブリン溶解剤）

フィブリン溶解は、一旦治癒が生じると、必要でない凝固を除去する天然に存在するプロセスである。この系の重要な工程は、プラスミノゲンの、プラスミン（タンパク質消化酵素）への変換である。プラスミンは、フィブリンを溶解することによって血栓を溶解する。

【００２７】

フィブリン溶解薬は、プラスミンの形成を促進する。フィブリン溶解剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：組織プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、スタフィロキナーゼ、アニストレプラーゼ（ａｎｉｓｔｒｅｐｌａｓｅ）、レテプラーゼ（ｒｅｔｅｐｌａｓｅ）、ラノプラーゼ（ｌａｎｏｔｅｐｌａｓｅ）（Ｖａｌｊｉ，２０００ ＪＶＩＲ １１：４１１－４２０）レチノイド（例えば、オール－トランス－レチン酸）。

【００２８】

薬剤のフィブリン溶解活性は、放射活性フィブリンで標識された血栓の溶解をモニタリングすることによってアッセイされ得る（Ｈｅｒｂｅｒｔら，１９９３ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ ６９：２６８－２７１）。

【００２９】

（細胞周期インヒビター）

簡単に述べると、幅広い種々の細胞周期阻害剤が、過剰増殖性疾患を処置または予防するために、キャリア（例えば、ポリマーまたは軟膏またはベクター）とともにか、または伴わないかのいずれかで、利用され得る。このような薬剤の代表的な例としては、以下が挙げられる：タキサン（例えば、パクリタキセル（以下により詳細に考察される）およびドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ））（Ｓｃｈｉｆｆら，Ｎａｔｕｒｅ ２７７：６６５－６６７，１９７９；ＬｏｎｇおよびＦａｉｒｃｈｉｌｄ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５４ ：４３５５－４３６１，１９９４；ＲｉｎｇｅｌおよびＨｏｒｗｉｔｚ，Ｊ．Ｎａｔ’ｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８３（４）：２８８－２９１，１９９１；Ｐａｚｄｕｒら，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｖ．１９（４０）：３５１－３８６，１

９９３）、エタニダゾール（Ｅｔａｎｉｄａｚｏｌｅ）、ニモラゾール（Ｎｉｍｏｒａｚｏｌｅ）（Ｂ．Ａ．ＣｈａｂｎｅｒおよびＤ．Ｌ．Ｌｏｎｇｏ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ－Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９６，ｐ．５５４）、高圧酸素を伴う過フルオロ化合物、輸液、エリトロポイエチン、ＢＷ１２Ｃ、ニコチンアミド、ヒドララジン、ＢＳＯ、ＷＲ－２７２１、ＩｕｄＲ、ＤＵｄＲ、エタニダゾール（ｅｔａｎｉｄａｚｏｌｅ）、ＷＲ－２７２１、ＢＳＯ、一置換ケト－アルデヒド化合物（Ｌ．Ｇ．Ｅｇｙｕｄ．Ｋｅｔｏ－ａｌｄｅｈｙｄｅ－ａｍｉｎｅ ａｄｄｉｔｉｏｎ ｐｒｏｄｕｃｔｓ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｍａｋｉｎｇ ｓａｍｅ．米国特許第４，０６６，６５０号，１月３日，１９７８）、ニトロイミダゾール（Ｋ．Ｃ．ＡｇｒａｗａｌおよびＭ．Ｓａｋａｇｕｃｈｉ．Ｎｉｔｒｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ ｆｏｒ Ｈｙｐｏｘｉｃ ｔｕｍｏｒ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｔｈｅｒｅｏｆ．米国特許第４，４６２，９９２号，７月３１日、１９８４）、５－置換－４－ニトロイミダゾール（Ａｄａｍｓら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｒａｄｉａｔ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｌａｔ．Ｓｔｕｄ．Ｐｈｙｓ．，Ｃｈｅｍ．Ｍｅｄ．４０（２）：１５３－６１，１９８１）、ＳＲ－２５０８（Ｂｒｏｗｎら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｒａｄｉａｔ．Ｏｎｃｏｌ．，Ｂｉｏｌ．Ｐｈｙｓ．７（６）：６９５－７０３，１９８１）、２Ｈ－イソインドールジオン（Ｊ．Ａ．Ｍｙｅｒｓ、２Ｈ－Ｉｓｏｉｎｄｏｌｅｄｉｏｎｅｓ，ｔｈｅｉｒ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ．特許第４，４９４，５４７号，１月２２日，１９８５）、キラル［［（２－ブロモエチル）－アミノ］メチル］－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール－１－エタノール（Ｖ．Ｇ．Ｂｅｙｌｉｎら，Ｐｒｏｃｅｓｓ ｆｏｒ ｐｒｅｐａｒｉｎｇ ｃｈｉｒａｌ［［（２－ｂｒｏｍｏｅｔｈｙｌ）－ａｍｉｎｏ］ｍｅｔｈｙｌ］－ｎｉｔｒｏ－１Ｈ－ｉｍｉｄａｚｏｌｅ－１－ｅｔｈａｎｏｌ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．米国特許第５，５４３，５２７号，８月６日，１９９６；米国特許第４，７９７，３９７号；１月１０日，１９８９；米国特許第５，３４２，９５９号，８月３０日，１９９４），ニトロアニリン誘導体（Ｗ．Ａ．Ｄｅｎｎｙら、Ｎｉｔｒｏａｎｉｌｉｎｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｕｓｅ ａｓ ａｎｔｉ－ｔｕｍｏｒ ａｇｅｎｔｓ．米国特許第５，５７１，８４５号，１１月５日，１９９６）、ＤＮＡ親和性ヒポキシア選択的細胞毒（ＤＮＡ－ａｆｆｉｎｉｃ ｈｙｐｏｘｉａ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｔｏｔｏｘｉｎｓ）（Ｍ．Ｖ．Ｐａｐａｄｏｐｏｕｌｏｕ－Ｒｏｓｅｎｚｗｅｉｇ．ＤＮＡ－ａｆｆｉｎｉｃ ｈｙｐｏｘｉａ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｔｏｔｏｘｉｎｓ．米国特許第５，６０２，１４２号，２月１１日，１９９７）、ハロゲン化ＤＮＡリガンド（Ｒ．Ｆ．Ｍａｒｔｉｎ．Ｈａｌｏｇｅｎａｔｅｄ ＤＮＡ ｌｉｇａｎｄ ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ ｆｏｒ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｙ．米国特許第５，６４１，７６４号，１月２４日，１９９７）、１，２，４ ベンゾトリアジンオキシド（Ｗ．Ｗ．Ｌｅｅら、１，２，４－ｂｅｎｚｏｔｒｉａｚｉｎｅ ｏｘｉｄｅｓ ａｓ ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ ａｇｅｎｔｓ．米国特許第５，６１６，５８４号，４月１日，１９９７；米国特許第５，６２４，９２５号，４月２９日，１９９７；Ｐｒｏｃｅｓｓ ｆｏｒ Ｐｒｅｐａｒｉｎｇ １，２，４ Ｂｅｎｚｏｔｒｉａｚｉｎｅ ｏｘｉｄｅｓ．米国特許第５，１７５，２８７号，１２月２９日，１９９２），一酸化窒素（Ｊ．Ｂ．Ｍｉｔｃｈｅｌｌら，Ｕｓｅ ｏｆ Ｎｉｔｒｉｃ ｏｘｉｄｅ ｒｅｌｅａｓｉｎｇ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｓ ｈｙｐｏｘｉｃ ｃｅｌｌ ｒａｄｉａｔｉｏｎ ｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ．米国特許第５，６５０，４４２号，７月２２日，１９９７）、２－ニトロイミダゾール誘導体（Ｍ．Ｊ．Ｓｕｔｏら、２－Ｎｉｔｒｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ｕｓｅｆｕｌ ａｓ ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｅｒｓ ｆｏｒ ｈｙｐｏｘｉｃ ｔｕｍｏｒ ｃｅｌｌｓ．米国特許第４，７９７，３９７号，１月１０日，１９８９；Ｔ．Ｓｕｚｕｋｉ．２－Ｎｉｔｒｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅ，ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｈｅｒｅｏｆ，ａｎｄ ｒａｄｉｏｓｅ

nsitizer containing the same as active ingredient. 米国特許第5，270，330号，12月14日，1993；T. Suzukiら. 2－Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 米国特許第5，270，330号，12月14日，1993；T. Suzuki. 2－Nitroimidazole derivative, production thereof and radiosensitizer containing the same as active ingredient；EP特許0 513 351 Bl，1月24日，1991）、フッ素含有ニトロアゾール誘導体（T. Kagiya. Fluorine－containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 米国特許第4，927，941号，5月22日，1990）、銅（M. J. Abrams. Copper Radiosensitizers. 米国特許第5，100，885号，3月31日，1992）、組合せ様式癌治療（D. H. Pickerら、Combination modality cancer therapy. 米国特許第4，681，091号，7月21日，1987）、5－CldCまたは（d）H_4 Uまたは5－ハロ－2'－ハロ－2'－デオキシ－シチジンまたは－ウリジン誘導体（S. B. Greer. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. 米国特許第4，894，364号1月16日，1990），白金錯体（K. A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 米国特許第4，921，963号. 5月1日，1990；K. A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. EP特許0 287 317 A3）、フッ素含有ニトロアゾール誘導体（T. Kagiya，ら、Fluorine－containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 米国特許第4，927，941号. 5月22日，1990）、ベンズアミド（W. W. Lee. Substituted Benzamide Radiosensitizers. 米国特許第5，032，617号，7月16日，1991）、オートバイオティクス（autobiotics）（L. G. Egyud. Autobiotics and their use in eliminating nonself cells in vivo. 米国特許第5，147，652号. 9月15日，1992）、ベンズアミドおよびニコチンアミド（W. W. Leeら、Benzamide and Nictoinamide Radiosensitizers. 米国特許第5，215，738号，1月1日、1993）、アクリジン－インターカレーター（M. Papadopoulou－Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. 米国特許第5，294，715号，3月15日，1994），フッ素含有ニトロイミダゾール（T. Kagiyaら、Fluorine containing nitroimidazole compounds. 米国特許第5，304，654号，4月19日，1994）、ヒドロキシル化テキサフィリン（texaphyrins）（J. L. Sesslerら、Hydroxylated texaphrins. 米国特許第5，457，183号，10月10日，1995）、ヒドロキシル化化合物誘導体（T. Suzukiら. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as active ingredient. 公開番号01110 6775 A（日本），10月22日，1987；T. Suzukiら、Heterocyclic compound derivative, production the

reof and radiosensitizer, antiviral agent and anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. 公開番号01139596 A（日本）, 11月25日, 1987；S. Sakaguchiら、Heterocyclic compound derivative, its production and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient；公開番号63170375 A（日本）, 1月7日, 1987）, フッ素含有3－ニトロ－1, 2, 4－トリアゾール（T. Kagitaniら、Novel fluorine－containing 3－nitro－1, 2, 4－triazole and radiosensitizer containing same compound. 公開番号02076861 A（日本）, 3月31日, 1988）、5－チオトレトラゾール（thiotretrazole）誘導体またはその塩（E. Kanoら、Radiosensitizer for Hypoxic cell. 公開番号61010511 A（日本）, 1月26日, 1984）、ニトロチアゾール（T. Kagitaniら Radiation－sensitizing agent. 公開番号 61167616 A（日本）1月22日, 1985）、イミダゾール誘導体（S. Inaymaら、Imidazole derivative. 公開番号 62037 67 A（日本）8月1日, 1985；公開番号62030768 A（日本）8月1日, 1985；公開番号62030777 A（日本）8月1日, 1985）、4－ニトロ－1, 2, 3－トリアゾール（T. Kagitaniら、Radiosensitizer. 公開番号62039525 A（日本）, 8月15日, 1985）, 3－ニトロ－1, 2, 4－トリアゾール（T. Kagitaniら. Radiosensitizer. 公開番号62138427 A（日本）, 12月12日, 1985）、制癌作用調節剤（H. Amagase. Carcinostatic action regulator. 公開番号63099017 A（日本）, 11月21日, 1986）、4, 5－ジニトロイミダゾール誘導体（S. Inayama. 4, 5－Dinitroimidazole derivative. 公開番号63310873 A（日本）6月9日, 1987）、ニトロトリアゾール化合物（T. Kagitanil. Nitrotriazole Compound. 公開番号07149737 A（日本）1月22日, 1993）、シスプラチン、ドキソルビン（doxorubin）、ミソニダゾール、マイトマイシン、チリパザミン（tiripazamine）、ニトロソ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルオロウラシル、ブレオマイシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エピルビシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、エトポシド（I. F. Tannock. Review Article：Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. Journal of Clinical Oncology 14（12）：3156－3174, 1996）、カンプトセシン（Ewend M. G.ら. Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. Cancer Research 56（22）：5217－5223, 1996）およびパクリタキセル（Tishler R. B.ら、Taxol：a novel radiation sensitizer. International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22（3）：613－617, 1992）。

【0030】

上記の細胞周期インヒビターの多くはまた、広範な種々のアナログおよび誘導体を有し、これらのアナログおよび誘導体としては以下が挙げられる、これらに限定されない；シスプラチン、シクロホスファミド、ミソニダゾール、チリパザミン、ニトロソウレア、メ

ルカプトプリン、メトトレキサート、フルオロウラシル、エピルビシン、ドキソルビシン、ビンデシンおよびエトポシド。アナログおよび誘導体としては、以下が挙げられる；（ＣＰＡ）$_2$Ｐｔ［ＤＯＬＹＭ］シスプラチンおよび（ＤＡＣＨ）Ｐｔ［ＤＯＬＹＭ］シスプラチン（Ｃｈｏｉら，Ａｒｃｈ．Ｐｈａｒｍａｃａｌ Ｒｅｓ．２２（２）：１５１－１５６，１９９９）、シス－［ＰｔＣｌ$_2$（４，７－Ｈ－５－メチル－７－オキソ）１，２，４［トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン］$_2$］（Ｎａｖａｒｒｏら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４１（３）：３３２－３３８，１９９８），［Ｐｔ（シス－１，４－ＤＡＣＨ）（トランス－Ｃｌ$_2$）（ＣＢＤＣＡ）］・ｌ／２ＭｅＯＨシスプラチン（Ｓｈａｍｓｕｄｄｉｎら，Ｉｎｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．３６（２５）：５９６９－５９７１，１９９７）、４－ピリドキサートジアミンヒドロキシ白金（Ｔｏｋｕｎａｇａら，Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．３（７）：３５３－３５６，１９９７）、Ｐｔ（ＩＩ）・・Ｐｔ（ＩＩ）（Ｐｔ$_2$［ＮＨＣＨＮ（Ｃ（ＣＨ$_2$）（ＣＨ$_3$））］$_4$）（Ｎａｖａｒｒｏら，Ｉｎｏｒｇ Ｃｈｅｍ．３５（２６）：７８２９－７８３５，１９９６）、２５４－Ｓシスプラチンアナログ（Ｋｏｇａら，Ｎｅｕｒｏｌ．Ｒｅｓ．１８（３）：２４４－２４７，１９９６）、ｏ－フェニレンジアミンリガンド保有シスプラチンアナログ （Ｋｏｅｃｋｅｒｂａｕｅｒ ＆ Ｂｅｄｎａｒｓｋｉ，Ｊ．Ｉｎｏｒｇ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２（４）：２８１－２９８，１９９６）、トランス，シス－［Ｐｔ（ＯＡｃ）$_2$Ｉ$_2$（エン）］（Ｋｒａｔｏｃｈｗｉｌら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９（１３）：２４９９－２５０７，１９９６）、エストロゲン様１，２－ジアリールエチレンジアミンリガンド（硫黄含有アミノ酸およびグルタチオンを有する）保有シスプラチンアナログ（Ｂｅｄｎａｒｓｋｉ，Ｊ．Ｉｎｏｒｇ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２（１）：７５，１９９６）、シス－１，４－ジアミノシクロヘキサンシスプラチンアナログ（Ｓｈａｍｓｕｄｄｉｎら，Ｊ．Ｉｎｏｒｇ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６１（４）：２９１－３０１，１９９６）、シス－［Ｐｔ（ＮＨ$_3$）（４－アミノＴＥＭＰ－Ｏ）｛ｄ（ＧｐＧ）｝］の５’配向性アイソマー（Ｄｕｎｈａｍ ＆ Ｌｉｐｐａｒｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１７（４３）：１０７０２－１２，１９９５）、キレートジアミン保有シスプラチンアナログ（Ｋｏｅｃｋｅｒｂａｕｅｒ ＆ Ｂｅｄｎａｒｓｋｉ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．８４（７）：８１９－２３，１９９５）、１，２－ジアリールエチレンアミンリガンド－保有シスプラチンアナログ（Ｏｔｔｏら，Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１２１（１）：３１－８，１９９５）、（エチレンジアミン）白金（ＩＩ）複合体（Ｐａｓｉｎｉら，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｄａｌｔｏｎ Ｔｒａｎｓ．４：５７９－８５，１９９５）、ＣＩ－９７３シスプラチンアナログ（Ｙａｎｇら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．５（３）：５９７－６０２，１９９４），シス－ジアミンジクロロ白金（ＩＩ）およびそのアナログシス－１，１－シクロブタンジカルボシレート（２Ｒ）－２－メチル－１，４－ブタンジアミン白金（ｂｕｔａｎｅｄｉａｍ－ｍｉｎｅｐｌａｔｉｎｕｍ）（ＩＩ）およびシス－ジアミン（グリコレート）白金（Ｃｌａｙｃａｍｐ ＆ Ｚｉｍｂｒｉｃｋ，Ｊ．Ｉｎｏｒｇ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２６（４）：２５７－６７，１９８６；Ｆａｎら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４８（１１）：３１３５－９，１９８８；Ｈｅｉｇｅｒ－Ｂｅｒｎａｙｓら，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２９（３６）：８４６１－６，１９９０；Ｋｉｋｋａｗａら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１２（４）：２３３－４０，１９９３；Ｍｕｒｒａｙら，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３１（４７）：１１８１２－１７，１９９２；Ｔａｋａｈａｓｈｉら，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３３（１）：３１－５，１９９３）、シス－アミン－シクロヘキシルアミン－ジクロロ白金（ＩＩ）（Ｙｏｓｈｉｄａら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４８（４）：７９３－９，１９９４）、ｇｅｍ－ジホスホネートシスプラチンアナログ（ＦＲ ２６８３５２９）、（メソ－１，２－ビス（２，６－ジクロロ－４－ヒドロキシプレニル）エチレンジアミン）ジクロロ白金（ＩＩ）（Ｂｅｄｎａｒｓｋｉら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３５（２３）：４４７９－８５，１９９２），つながれたダンシル基を含むシスプラチンアナログ（Ｈａｒｔｗｉｇら，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１４（２１）：８２９２－３，１９９２）、白金（ＩＩ）ポリアミン（Ｓｉｅｇｍａｎｎら，Ｉｎｏｒｇ．Ｍｅｔ．－Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ

Ｐｏｌｙｍ．Ｍａｔｅｒ．，（Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．），３３５－６１，１９９０）、シス－（３Ｈ）ジクロロ（エチレンジアミン）白金（ＩＩ）（Ｅａｓｔｍａｎ，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９７（２）：３１１－１５，１９９１）、トランス－ジアミンジクロロ白金（ＩＩ）およびシス－（Ｐｔ（NH_3）$_2$（N_3－シトシン）Ｃｌ）（Ｂｅｌｌｏｎ　＆　Ｌｉｐｐａｒｄ，Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．３５（２－３）：１７９－８８，１９９０）、３Ｈ－シス－１，２－ジアミノシクロヘキサンジクロロ白金（ＩＩ）および３Ｈ－シス－１，２－ジアミノシクロヘキサン－マロネート白金（ＩＩ）（Ｏｓｗａｌｄら，Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．Ｃｈｅｍ．Ｐａｔｈｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．６４（１）：４１－５８，１９８９）、ジアミノカルボキシレート白金（ＥＰＡ　２９６３２１）、トランス－（Ｄ，１）－１，２－ジアミノシクロヘキサンキャリアリガンド－保有白金アナログ（Ｗｙｒｉｃｋ　＆　Ｃｈａｎｅｙ，Ｊ．Ｌａｂｅｌｌｅｄ　Ｃｏｍｐｄ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２５（４）：３４９－５７，１９８８）、アミノアルキルアミノアントラキノン由来シスプラチンアナログ（Ｋｉｔｏｖら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２３（４）：３８１－３，１９８８）、スピロプラチン（ｓｐｉｒｏｐｌａｔｉｎ）、カルボプラチン、イプロプラチンおよびＪＭ４０白金アナログ（Ｓｃｈｒｏｙｅｎら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２４（８）：１３０９－１２，１９８８）、二座三次ジアミン含有シス白金誘導体（Ｏｒｂｅｌｌら，Ｉｎｏｒｇ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　１５２（２）：１２５－３４，１９８８）、白金（ＩＩ）、白金（ＩＶ）（Ｌｉｕ　＆　Ｗａｎｇ，Ｓｈａｎｄｏｎｇ　Ｙｉｋｅ　Ｄａｘｕｅ　Ｘｕｅｂａｏ　２４（１）：３５－４１，１９８６）、シス－ジアミン（１，１－シクロブタンジカルボキシレート－）白金（ＩＩ）（カルボプラチン、ＪＭ８）およびエチレンジアミン－マロネート白金（ＩＩ）（ＪＭ４０）（Ｂｅｇｇら，Ｒａｄｉｏｔｈｅｒ．Ｏｎｃｏｌ．９（２）：１５７－６５，１９８７）、ＪＭ８およびＪＭ９シスプラチンアナログ（Ｈａｒｓｔｒｉｃｋら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ａｎｄｒｏｌ．１０（１）；１３９－４５，１９８７）、（NPr_4）２（（ＰｔＣＬ４）．シス－（ＰｔＣ１２－（ＮＨ２Ｍｅ）２））（Ｂｒａｍｍｅｒら，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．６：４４３－５，１９８７）、脂肪族トリカルボン酸白金複合体（ＥＰＡ　１８５２２５）、シス－ジクロロ（アミノ酸）（ｔｅｒｔ－ブチルアミン）白金（ＩＩ）複合体（Ｐａｓｉｎｉ　＆　Ｂｅｒｓａｎｅｔｔｉ，Ｉｎｏｒｇ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　１０７（４）：２５９－６７，１９８５）；４－ヒドロペルオキシルコホスファミド（Ｂａｌｌａｒｄら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２６（６）：３９７－４０２，１９９０）、アシクロウリジンシクロホスファミド誘導体（Ｚａｋｅｒｉｎｉａら，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　７３（４）：９１２－１５，１９９０）、１，３，２－ジオキサ－および－オキサザホスホリナン（ｐｈｏｓｐｈｏｒｉｎａｎｅ）シクロホスファミドアナログ（Ｙａｎｇら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　４４（２０）：６３０５－１４，１９８８）、Ｃ５－置換シクロホスファミドアナログ（Ｓｐａｄａ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｒｈｏｄｅ　Ｉｓｌａｎｄ　Ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ，１９８７）、テトラヒドロオキサジンシクロホスファミドアナログ（Ｖａｌｅｎｔｅ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｒｏｃｈｅｓｔｅｒ　Ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ，１９８８）、フェニルケトンシクロホスファミドアナログ（Ｈａｌｅｓら，Ｔｅｒａｔｏｌｏｇｙ　３９（１）：３１－７，１９８９）、フェニルケトホスファミドシクロホスファミドアナログ（Ｌｕｄｅｍａｎら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２９（５）：７１６－２７，１９８６）、ＡＳＴＡ　Ｚ－７５５７シクロホスファミドアナログ（Ｅｖａｎｓら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　３４（６）：８８３－９０，１９８４）、３－（１－オキシ－２，２，６，６－テトラメチル－４－ピペリジニル）シクロホスファミド（Ｔｓｕｉら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２５（９）：１１０６－１０，１９８２）、２－オキソビス（２－β－クロロエチルアミノ）－４－，６－ジメチル－１，３，２－オキサザホスホリナンシクロホスファミド（Ｃａｒｐｅｎｔｅｒら，Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｓｕｌｆｕｒ　１２（３）：２８７－９３，１９８２）、５－フルオロ－および５－クロロシクロホスファミド（Ｆｏｓｔｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２４（１２）：１３９９－４０３，１９８１）、シス－および

トランス－４－フェニルシクロホスファミド（Ｂｏｙｄら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２３（４）：３７２－５，１９８０）、５－ブロモシクロホスファミド、３，５－デヒドロシクロホスファミド（Ｌｕｄｅｍａｎら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２２（２）：１５１－８，１９７９）、４－エトキシカルボニルシクロホスファミドアナログ（Ｆｏｓｔｅｒ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６７（５）：７０９－１０，１９７８）、アリールアミノテトラヒドロ－２Ｈ－１，３，２－オキサザホスホリン２－オキシドシクロホスファミドアナログ（Ｈａｍａｃｈｅｒ，Ａｒｃｈ．Ｐｈａｒｍ．（Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒ．）３１０（５）：Ｊ，４２８－３４，１９７７）、ＮＳＣ－２６２７１シクロホスファミドアナログ（Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙ　＆　Ｓｔｒｕｃｋ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｐ．６０（４）：Ｊ３８１－９３，１９７６）、ベンゾ環状シクロホスファミドアナログ（Ｌｕｄｅｍａｎ　＆　Ｚｏｎ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１８（１２）：Ｊ１２５１－３，１９７５）、６－トリフルオロメチルシクロホスファミド（Ｆａｒｍｅｒ　＆　Ｃｏｘ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１８（１１）：Ｊ１１０６－１０，１９７５）、４－メチルシクロホスファミドおよび６－メチルシクロホスファミドアナログ（Ｃｏｘら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２４（５）：Ｊ５９９－６０６，１９７５）；ＦＣＥ　２３７６２ドキソルビシン誘導体（Ｑｕａｇｌｉａら，Ｊ．Ｌｉｑ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．１７（１８）：３９１１－３９２３，１９９４）、アナマイシン（Ｚｏｕら，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．８２（１１）：１１５１－１１５４，１９９３）、ルボキシル（Ｒａｐｏｐｏｒｔら，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ　５８（２）：１５３－１６２，１９９９）、アントラサイクリンジサッカライドドキソルビシンアナログ（Ｐｒａｔｅｓｉら，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４（１１）：２８３３－２８３９，１９９８）、Ｎ－（トリフルオロアセチル）ドキソルビシンおよび４’－Ｏ－アセチル－Ｎ－（トリフルオロアセチル）ドキソルビシン（Ｂｅｒｕｂｅ　＆　Ｌｅｐａｇｅ，Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．２８（６）：１１０９－１１１６，１９９８）、２－ピロロリノドキソルビシン（Ｎａｇｙら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９５（４）：１７９４－１７９９，１９９８）、ジサッカライドドキソルビシンアナログ（Ａｒｃａｍｏｎｅら，Ｊ．Ｎｅｔ’１　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．８９（１６）：１２１７－１２２３，１９９７）、４－デメトキシ－７－Ｏ－［２，６－ジデオキシ－４－Ｏ－　２，３，６－トリデオキシ－３－アミノ－α－Ｌ－リキソ－ヘキソピラノジル）－α－Ｌ－リキソ－ヘキソピラノジル］アドリアマイシンドキソルビシンジサッカライドアナログ（Ｍｏｎｔｅａｇｕｄｏら，Ｃａｒｂｏｈｙｄｒ．　Ｒｅｓ．３００（１）：１１－１６，１９９７）、２－ピロリノドキソルビシン（Ｎａｇｙら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９４（２）：６５２－６５６，１９９７）、モルホリニルドキソルビシンアナログ（Ｄｕｒａｎら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３８（３）：２１０－２１６，１９９６）、エナミノマロニル－β－アラニンドキソルビシン誘導体（Ｓｅｉｔｚら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．３６（９）：１４１３－１６，１９９５）、セファロスポリンドキソルビシン誘導体（Ｖｒｕｄｈｕｌａら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３８（８）：１３８０－５，１９９５）、ヒドロキシルビシン（Ｓｏｌａｒｙら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　５８（１）：８５－９４，１９９４）、メトキシモルホリノドキソルビシン誘導体（Ｋｕｈｌら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３３（１）：１０－１６，１９９３）、（６－マレイミドカプロイル）ヒドラゾンドキソルビシン誘導体（Ｗｉｌｌｎｅｒら，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．４（６）：５２１－７，１９９３）、Ｎ－（５，５－ジアセトキシペント－１－イル）ドキソルビシン（Ｃｈｅｒｉｆ　＆　Ｆａｒｑｕｈａｒ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３５（１７）：３２０８－１４，１９９２）、ＦＣＥ　２３７６２メトキシモルホリニルドキソルビシン誘導体（Ｒｉｐａｍｏｎｔｉら，Ｂｒ．　Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　６５（５）：７０３－７，１９９２）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステルドキソルビシン誘導体（Ｄｅｍａｎｔら，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ　１１１８（１）：８３－９０，１９９１）ポリデオキシヌクレオチドドキソルビシン誘導体（Ｒｕｇ

gieroら, Biochim. Biophys. Acta 1129（3）：294－302, 1991）、モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA 434960）、ミトキサントロンドキソルビシンアナログ（Krapchoら, J. Med. Chem. 34（8）：2373－80. 1991）、ADl98ドキソルビシンアナログ（Traganosら, Cancer Res. 51（14）：3682－9, 1991）、4－デメトキシ－3’－N－トリフルオロアセチルドキソルビシン（Hortonら, Drug Des. Delivery 6（2）：123－9, 1990）、4’－エピドキソルビシン（Drzewoskiら, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40（2）：159－65, 1988；Weenenら, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20（7）：919－26, 1984）、アルキル化シアノモルホリノドキソルビシン誘導体（Scudderら, J. Nat’l Cancer Inst. 80（16）：1294－8, 1988）、デオキシジヒドロヨードオキソルビシン（EPA 275966）、アドリブラスチン（Kalishevskayaら, Vestn. Mosk. Univ., 16（Biol. 1）：21－7, 1988）、4’－デオキシドキソルビシン（Schoelzelら, Leuk. Res. 10（12）：1455－9, 1986）、4－デメチルオキシ－4’－o－メチルドキソルビシン（Giulianiら, Proc. Int. Congr Chemother. 16：285－70－285－77, 1983）、3’－デアミノ－3’－ヒドロキシドキソルビシン（Hortonら, J. Antibiot. 37（8）：853－8, 1984）、4－デメチルオキシドキソルビシンアナログ（Barbieriら, Drugs Exp. Clin. Res. 10（2）：85－90, 1984）、N－L－ロイシルドキソルビシン誘導体（Trouetら, Anthracy clines（Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.）, 179－81, 1983）、3’－デアミノ－3’－（4－メトキシ－1－ピペリジニル）ドキソルビシン誘導体（4, 314, 054）、3’－デアミノ－3’－（4－モルソリニル）ドキソルビシン誘導体（4, 301, 277）、4’－デオキシドキソルビシンおよび4’－o－メチルドキソルビシン（Giulianiら, Int. J. Cancer 27（1）：5－13, 1981）、アグリコンドキソルビシン誘導体（Chan & Watson, J. Pharm. Sci. 67（12）：1748－52, 1978）、SM 5887（Pharma Japan 1468：20, 1995）、MX－2（Pharma Japan 1420：19, 1994）、4’－デオキシ－13（S）－ジヒドロ－4’－ヨードドキソルビシン（EP 275966）、モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA 434960）、3’－デアミノ－3’－（4－メトキシ－l－ピペリジニル）ドキソルビシン誘導体（4, 314, 054）、ドキソルビシン－14－吉草酸、モルフォリノドキソルビシン（5, 004, 606）、3’－デアミノ－3’－（3’’－シアノ－4’’－モルホリニルドキソルビシン；3’－デアミノ－3’－（3’’－シアノ－4’’－モルホリニル）－13－ジヒドキソルビシン；（3’－デアミノ－3’－（3’’－シアノ－4’’－モルホリニル）ダウノルビシン；3’－デアミノ－3’－（3’’－シアノ－4’’－モルホリニル）－3－ジヒドロダウノルビシン；および3’－デアミノ－3’－（4’’－モルホリニル－5－イミノドキソルビシンおよび誘導体（4, 585, 859）、3’－デアミノ－3’－（4－メトキシ－l－ピペチジニル）ドキソルビシン誘導体（4, 314, 054）および3－デアミノ－3－（4－モルホリニル）ドキソルビシン誘導体（4, 301, 277）；4, 5－ジメチルミソニダゾール（Bornら, Biochem. Pharmacol. 43（6）：1337－44, 1992）、アゾおよびアゾキシミソニダゾール誘導体（Gattavecchia & Tonelli, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 45（5）：469－77, 1984）；RB90740（Wardmanら, Br. J. Cancer, 74 Suppl.（27）：S70－S74, 1996）；6－ブロモおよび6－クロロ－2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾチアジンニトロソウレア誘導体（Raiら, Heterocycl. Commun. 2（6）：587－592, 1996

）、ジアミノ酸ニトロソウレア誘導体（Ｄｕｌｕｄｅら，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．４（２２）：２６９７－７００，１９９４；Ｄｕｌｕｄｅら，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３（２）：１５１－６０，１９９５）、アミノ酸ニトロソウレア誘導体（Ｚｈｅｌｅｖａら，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ５０（１）：２５－６，１９９５）、３’，４’－ジデメトキシ－３’，４’－ジオキソ－４－デオキシポドフィロトキシンニトロソウレア誘導体（Ｍｉｙａｈａｒａら，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ３９（１）：３６１－９，１９９４），ＡＣＮＵ（Ｍａｔｓｕｎａｇａら，Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２３（３）：１９９－２０４，１９９２）、三次ホスフィンオキシドニトロソウレア誘導体（Ｇｕｇｕｖａら，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ ４６（８）：６０３，１９９１）、スルファメリジンおよびスルファメチゾールニトロソウレア誘導体（Ｃｈｉａｎｇら，Ｚｈｏｎｇｈｕａ Ｙａｏｚｕｅ Ｚａｚｈｉ ４３（５）：４０１－６，１９９１）、チミジンニトロソウレアアナログ（Ｚｈａｎｇら，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｏｍｍｕｎ．３（４）：１１９－２６，１９９１）、１，３－ビス（２－クロロエチル）－１－ニトロソウレア（Ａｕｇｕｓｔら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｓ１（６）：１５８６－９０，１９９１）、２，２，６，６－テトラメチル－１－オキソピペリジウニウムニトロソウレア誘導体（Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｒ．１２６１２５３）、２－および４－デオキシ糖ニトロソウレア誘導体（４，９０２，７９１）、ニトロキシルニトロソウレア誘導体（Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｒ．１３３６４８９）、フォテムスチン（ｆｏｔｅｍｕｓｔｉｎｅ）（Ｂｏｕｔｉｎら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２５（９）：１３１１－１６，１９８９）、ピリミジン（ＩＩ）ニトロソウレア誘導体（Ｗｅｉら，Ｃｈｕｎｇ－ｈｕａ Ｙａｏ Ｈｓｕｅｈ Ｔｓａ Ｃｈｉｈ ４１（１）：１９－２６，１９８９）、ＣＧＰ ６８０９（Ｓｃｈｉｅｗｅｃｋら，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２３（６）：３４１－７，１９８９）、Ｂ－３８３９（Ｐｒａｊｄａら，Ｉｎ Ｖｉｖｏ ２（２）：１５１－４，１９８８）、５－ハロゲノシトシンニトロソウレア誘導体（Ｃｈｉａｎｇ ＆ Ｔｓｅｎｇ，Ｔ’ａｉ－ｗａｎ Ｙａｏ Ｈｓｕｅｈ Ｔｓａ Ｃｈｉｈ ３８（１）：３７－４３，１９８６）、１－（２－クロロエチル）－３－イソブチル－３－（β－マルトシル）－１－ニトロソウレア（Ｆｕｊｉｍｏｔｏ ＆ Ｏｇａｗａ，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｂｉｏ－Ｄｙｎ．１０（７）：３４１－５，１９８７）、硫黄含有ニトロソウレア（Ｔａｎｇら，Ｙａｏｘｕｅ Ｘｕｅｂａｏ ２１（７）：５０２－９，１９８６）、スクロース、６－（（（（２－クロロエチル）ニトロソアミノ－）カルボニル）アミノ）－６－デオキシスクロース（ＮＳ－１Ｃ）および６’－（（（（２－クロロエチル）ニトロソアミノ）カルボニル）アミノ）－６’－デオキシスクロース（ＮＳ－１Ｄ）ニトロソウレア誘導体（Ｔａｎｏｈら，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（Ｔｏｋｙｏ）３３（１１）：９６９－７７，１９８５）、ＣＮＣＣ、ＲＦＣＮＵおよびクロロゾトシン（Ｍｅｎａら，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（Ｂａｓｅｌ）３２（２）：１３１－７，１９８６）、ＣＮＵＡ（Ｅｄａｎａｍｉら，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（Ｔｏｋｙｏ）３３（５）：４５５－６１，１９８５）、１－（２－クロロエチル）－３－イソブチル－３－（β－マルトシル）－１－ニトロソウレア（Ｆｕｊｉｍｏｔｏ ＆ Ｏｇａｗａ，Ｊｐｎ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（Ｇａｎｎ）７６（７）：６５１－６，１９８５）、コリン様ニトロソアルキルウレア（Ｂｅｌｙａｅｖら，Ｉｚｖ．Ａｋａｄ．ＮＡＵＫ ＳＳＳＲ，Ｓｅｒ．Ｋｈｉｍ．３：５５３－７，１９８５）、スクロースニトロソウレア誘導体（ＪＰ ８４２１９３００）、スルファ剤ニトロソウレアアナログ（Ｃｈｉａｎｇら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ｓｃｉ．Ｃｏｕｎｃ．，Ｒｅｐｕｂ．Ｃｈｉｎａ，Ｐａｒｔ Ａ ８（１）：１８－２２，１９８４）、ＤＯＮＵ（Ａｓａｎｕｍａら，Ｊ．Ｊｐｎ．Ｓｏｃ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．１７（８）：２０３５－４３，１９８２）、Ｎ，Ｎ’－ビス（Ｎ－（２－クロロエチル）－Ｎ－ニトロソカルバモイル）シスタミン（ＣＮＣＣ）（Ｂｌａｚｓｅｋら，Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ａｐｐｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７４（２）：２５０－７，１９８４）、ジメチルニトロソウレア（Ｋｒｕｔｏｖａら，Ｉｚｖ．Ａｋａｄ．ＮＡＵＫ ＳＳＳＲ，Ｓｅｒ．Ｂｉｏｌ．３：４３９－４５，１９８４）、ＧＡＮＵ（Ｓａｖａ ＆ Ｇｉｒａｌｄｉ，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１

０（３）：１６７－９，１９８３）、ＣＣＮＵ（Ｃａｐｅｌｌｉら，Ｍｅｄ．，Ｂｉｏｌ．，Ｅｎｖｉｒｏｎ．１１（１）：１１１－１６，１９８３）、５－アミノメチル－２’－

デオキシウリジンニトロソウレアアナログ（Ｓｈｉａｕ，Ｓｈｉｈ Ｔａ Ｈｓｕｅｈ Ｐａｏ（Ｔａｉｐｅｉ）２７：６８１－９，１９８２）、ＴＡ－０７７（Ｆｕｊｉｍｏｔｏ ＆ Ｏｇａｗａ，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．９（３）：１３４－９，１９８２）、ゲンチアノースニトロソウレア誘導体（ＪＰ ８２ ８０３９６）、ＣＮＣＣ、ＲＦＣＮＵ、ＲＰＣＮＵおよびクロロゾトシン（ＣＺＴ）（Ｍａｒｚｉｎら，ＩＮＳＥＲＭ Ｓｙｍｐ．，１９（Ｎｉｔｒｏｓｏｕｒｅａｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ．）：１６５－７４，１９８１）、チオコルヒチンニトロソウレアアナログ（Ｇｅｏｒｇｅ，Ｓｈｉｈ Ｔａ Ｈｓｕｅｈ Ｐａｏ（Ｔａｉｐｅｉ）２５：３５５－６２，１９８０）、２－クロロエチル－ニトロソウレア（Ｚｅｌｌｅｒ ＆ Ｅｉｓｅｎｂｒａｎｄ，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３８（１）：３９－４２，１９８１）、ＡＣＮＵ、（１－（４－アミノ－２－メチル－５－ピリミジニル）メチル－３－（２－クロロエチル）－３－ニトロソウレアヒドロクロライド）（Ｓｈｉｂｕｙａら，Ｇａｎ Ｔｏ Ｋａｇａｋｕ Ｒｙｏｈｏ ７（８）：１３９３－４０１，１９８０）、Ｎ－デアセチルメチルチオコルヒチンニトロソウレアアナログ（Ｌｉｎら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２３（１２）：１４４０－２，１９８０）、ピリミジンおよびピペリジンニトロソウレア誘導体（Ｃｒｉｄｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２３（８）：８４８－５１，１９８０）、メチル－ＣＣＮＵ（Ｚｉｍｂｅｒ ＆ Ｐｅｒｋ，Ｒｅｆｕ．Ｖｅｔ．３５（１）：２８，１９７８）、フェンスジミド（ｐｈｅｎｓｕｚｉｍｉｄｅ）ニトロソウレア誘導体（Ｃｒｉｄｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２３（３）：３２４－６，１９８０）、エルゴリンニトロソウレア誘導体（Ｃｒｉｄｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２２（１）：３２－５，１９７９）、グルコピラノースニトロソウレア誘導体（ＪＰ ７８ ９５９１７）、１－（２－クロロエチル）－３－シクロヘキシル－１－ニトロソウレア（Ｆａｒｍｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２１（６）：５１４－２０，１９７８）、４－（３－（２－クロロエチル）－３－ニトロソウレイド－ｏ）－シス－シクロヘキサンカルボン酸（Ｄｒｅｗｉｎｋｏら，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｐ．６１（８）：Ｊ１５１３－１８，１９７７）、ＲＰＣＮＵ（ＩＣＩＧ １１６３）（Ｌａｒｎｉｃｏｌら，Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ ２６（３）：Ｊ１７６－８１，１９７７）、ＩＯＢ－２５２（Ｓｏｒｏｄｏｃら，Ｒｅｖ．Ｒｏｕｍ．Ｍｅｄ．Ｖｉｒｏｌ．２８（１）：Ｊ５５－６１，１９７７）、１，３－ビス（２－クロロエチル）－１－ニトロソウレア（ＢＣＮＵ）（Ｓｉｅｂｅｒｔ ＆ Ｅｉｓｅｎｂｒａｎｄ，Ｍｕｔａｔ．Ｒｅｓ．４２（１）：Ｊ４５－５０，１９７７）、１－テトラヒドロキシシクロペンチル－３－ニトロソ－３－（２－クロロエチル）－ウレア（４，０３９，５７８），ｄ－１－１－（β－クロロエチル）－３－（２－オキソ－３－ヘキサヒドロアゼピニル）－ｌ－ニトロソウレア（３，８５９，２７７）およびゲンチアノースニトロソウレア誘導体（ＪＰ ５７０８０３９６）；６－Ｓ－アミノアシルオキシメチルメルカプトプリン誘導体（Ｈａｒａｄａら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４３（１０）：７９３－６，１９９５）、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）（Ｋａｓｈｉｄａら，Ｂｉｏｌ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．１８（１１）：１４９２－７，１９９５）、７，８－ポリメチレンイミダゾ－１，３，２－ジアザホスホリン（Ｎｉｌｏｖら，Ｍｅｎｄｅｌｅｅｖ Ｃｏｍｍｕｎ．２：６７，１９９５）、アザチオプリン（Ｃｈｉｆｏｔｉｄｅｓら，Ｊ．Ｉｎｏｒｇ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５６（４）：２４９－６４，１９９４）、メチル－Ｄ－グルコピラノシドメルカプトプリン誘導体（Ｄａ Ｓｉｌｖａら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２９（２）：１４９－５２，１９９４）およびｓ－アルキニルメルカプトプリン誘導体（Ｒａｔｓｉｎｏら，Ｋｈｉｍ．－Ｆａｒｍ．Ｚｈ．１５（８）：６５－７，１９８１）；インドリン環および修飾されたオルニチンまたはグルタミン酸保有メトトレキサート誘導体（Ｍａｔｓｕｏｋａら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４５（７）：１１４６－１１５０，１９９７）、アルキル置換ベンゼン環Ｃ保有メトトレキサー

ト誘導体（Ｍａｔｓｕｏｋａら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４４（１２）：２２８７－２２９３，１９９６）、ベンズオキサジンまたはベンゾチチアジン部分保有メトトレキサート誘導体（Ｍａｔｓｕｏｋａら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４０（１）：１０５－１１１，１９９７）、１０－デアザアミノプテリンアナログ（ＤｅＧｒａｗら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４０（３）：３７０－３７６，１９９７）、５－デアザアミノプテリンおよび５，１０－ジデアザアミノプテリンメトトレキサートアナログ（Ｐｉｐｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４０（３）：３７７－３８４，１９９７）、インドリン部分保有メトトレキサート誘導体（Ｍａｔｓｕｏｋａら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４４（７）：１３３２－１３３７，１９９６）、親油性アミドメトトレキサート誘導体（Ｐｉｇｎａｔｅｌｌｏら，Ｗｏｒｌｄ Ｍｅｅｔ．Ｐｈａｒｍ．，Ｂｉｏｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｔｅｃｈｎｏｌ．，５６３－４，１９９５）、Ｌ－スレオ－（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオログルタミン酸およびＤＬ－３，３－ジフルオログルタミン酸含有メトトレキサートアナログ（Ｈａｒｔら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９（１）：５６－６５，１９９６）、メトトレキサートテトラヒドロキナゾリンアナログ（Ｇａｎｇｊｅｅら，Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．３２（１）：２４３－８，１９９５）、Ｎ－（α－アミノアシル）メトトレキサート誘導体（Ｃｈｅｕｎｇら，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ ３（１－２）：１０１－２，１９９２）、ビオチンメトトレキサート誘導体（Ｆａｎら，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ ３（１－２）：１３１－２，１９９２）、Ｄ－グルタミン酸またはＤ－エリトロウ、スレオ－４－フルオログルタミン酸メトトレキサートアナログ（ＭｃＧｕｉｒｅ ｅｔら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４２（１２）：２４００－３，１９９１）、β，γ－メタノメトトレキサートアナログ（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ ２（３）：１３３－９，１９９１）、１０－デアザアミノプテリン（１０－ＥＤＡＭ）アナログ（Ｂｒａａｋｈｕｉｓら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，１０２７－３０，１９８９）、γ－テトラゾールメトトレキサートアナログ（Ｋａｌｍａｎら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，１１５４－７，１９８９）、Ｎ－（Ｌ－α－アミノアシル）メトトレキサート誘導体（Ｃｈｅｕｎｇら，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ２８（２）：７５１－８，１９８９）、アミノプテリンのメタアイソマーおよびオルソアイソマー（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３２（１２）：２５８２，１９８９）、ヒドロキシメチルメトトレキサート（ＤＥ ２６７４９５）、γ－フルオロメトトレキサート（ＭｃＧｕｉｒｅら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４９（１６）：４５１７－２５，１９８９），ポリグルタミルメトトレキサート誘導体（Ｋｕｍａｒら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４６（１０）：５０２０－３，１９８６）、ｇｅｍ－ジホスホネートメトトレキサートアナログ（ＷＯ ８８／０６１５８）、α－およびγ－置換メトトレキサートアナログ（Ｔｓｕｓｈｉｍａら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ４４（１７）：５３７５－８７，１９８８）、５－メチル－５－デアザメトトレキサートアナログ（４，７２５，６８７）、Ｎδ－アシル－Ｎα－（４－アミノ－４－デオキシプテロイル）－Ｌ－オルニチン誘導体（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３１（７）：１３３２－７，１９８８）、８－デアザメトトレキサートアナログ（Ｋｕｅｈｌら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４８（６）：１４８１－８，１９８８）、アシビシン（ａｃｉｖｉｃｉｎ）メトトレキサートアナログ（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３０（８）：１４６３－９，１９８７）、重合プラチノールメトトレキサート誘導体（Ｃａｒｒａｈｅｒら，Ｐｏｌｙｍ．Ｓｃｉ．Ｔｅｃｈｎｏｌ．（Ｐｌｅｎｕｍ）、３５（Ａｄｖ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｐｏｌｙｍ．）：３１１－２４，１９８７）、メトトレキサート－γ－ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（Ｋｉｎｓｋｙら，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ ９１７（２）：２１１－１８，１９８７）、メトトレキサートポリグルタメートアナログ（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．：Ｃｈｅｍ．，Ｂｉｏ

l．Ｃｌｉｎ．Ａｓｐｅｃｔｓ：９８５－８，１９８６）、ポリ－γ－グルタミルメトトレキサート誘導体（Ｋｉｓｌｉｕｋら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．：Ｃｈｅｍ．，Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．Ａｓｐｅｃｔｓ：９８９－９２，１９８６），デオキシウリジレートメトトレキサート誘導体（Ｗｅｂｂｅｒら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．：Ｃｈｅｍ．，Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．Ａｓｐｅｃｔｓ：６５９－６２，１９８６）、ヨードアセチルリジンメトトレキサートアナログ（Ｄｅｌｃａｍｐら，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ，Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．Ｐｔｅｒｉｄｉｎｅｓ Ｆｏｌｉｄ Ａｃｉｄ Ｄｅｒｉｖ．：Ｃｈｅｍ．，Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．Ａｓｐｅｃｔｓ：８０７－９，１９８６）、２，．ω．－ジアミノアルカノイド酸含有メトトレキサートアナログ（ＭｃＧｕｉｒｅら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３５（１５）：２６０７－１３，１９８６）、ポリグルタメートメトトレキサート誘導体（Ｋａｍｅｎ ＆ Ｗｉｎｉｃｋ，ＭｅｔｈｏｄｓＥｎｚｙｍｏｌ．１２２（Ｖｉｔａｍ．Ｃｏｅｎｚｙｍｅｓ，Ｐｔ．Ｇ）：３３９－４６，１９８６）、５－メチル－５－デアザアナログ（Ｐｉｐｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２９（６）：１０８０－７，１９８６）、キナゾリンメトトレキサートアナログ（Ｍａｓｔｒｏｐａｏｌｏら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２９（１）：１５５－８，１９８６）、ピラジンメトトレキサートアナログ（Ｌｅｖｅｒ ＆ Ｖｅｓｔａｌ，Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．２２（１）：５－６，１９８５）、システイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサートアナログ（４，４９０，５２９）、γ－ｔｅｒｔ－ブチルメトトレキサートエステル（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２８（５）：６６０－７，１９８５）、フッ素化メトトレキサートアナログ（Ｔｓｕｓｈｉｍａら，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ２３（１）：４５－９，１９８５）、葉酸メトトレキサートアナログ（Ｔｒｏｍｂｅ，Ｊ．Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ．１６０（３）：８４９－５３，１９８４）、ホスホノグルタミン酸アナログ（Ｓｔｕｒｔｚ ＆ Ｇｕｉｌｌａｍｏｔ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－－Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．１９（３）：２６７－７３，１９８４）、ポリ（Ｌ－リジン）メトトレキサート結合（Ｒｏｓｏｗｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２７（７）：８８８－９３，１９８４）、ジリジンおよびトリリジンメトトレキサート誘導体（Ｆｏｒｓｃｈ ＆ Ｒｏｓｏｗｓｋｙ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．４９（７）：１３０５－９，１９８４

）、７－ヒドロキシメトトレキサート（Ｆａｂｒｅら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４３（１０）：４６４８－５２，１９８３）、ポリ－γ－グルタミルメトトレキサートアナログ（Ｐｉｐｅｒ ＆ Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙ，Ａｄｖ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，１６３（Ｆｏｌｙｌ Ａｎｔｉｆｏｌｙｌ Ｐｏｌｙｇｌｕｔａｍａｔｅｓ）：９５－１００，１９８３）３’，５’－ジクロロメトトレキサート（Ｒｏｓｏｗｓｋｙ ＆ Ｙｕ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２６（１０）：１４４８－５２，１９８３）、ジアゾケトンおよびクロロメチルケトンメトトレキサートアナログ（Ｇａｎｇｊｅｅら，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．７１（６）：７１７－１９，１９８２）、１０－プロパルギルアミノプテリンおよびアルキルメトトレキサートホモログ（Ｐｉｐｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２５（７）：８７７－８０，１９８２）、メトトレキサートのレクチン誘導体（Ｌｉｎら，ＪＮＣＩ ６６（３）：５２３－８，１９８１）、ポリグルタメートメトトレキサート誘導体（Ｇａｌｉｖａｎ，Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１７（１）：１０５－１０，１９８０）、ハロゲン化メトトレキサート誘導体（Ｆｏｘ，ＪＮＣＩ ５８（４）：Ｊ９５５－８，１９７７）、８－アルキル－７，８－ジヒドロアナログ（Ｃｈａｙｋｏｖｓｋｙら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０（１０）：Ｊ１３２３－７，１９７７）、７－メチルメトトレキサート誘導体およびジクロロメトトレキサート（Ｒｏｓｏｗｓｋｙ ＆ Ｃｈｅｎ，Ｊ．Ｍ

ｅｄ．Ｃｈｅｍ．１７（１２）：Ｊ１３０８－１１，１９７４）、親油性メトトレキサート誘導体および３’，５’－ジクロロメトトレキサート（Ｒｏｓｏｗｓｋｙ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１６（１０）：Ｊ１１９０－３，１９７３）、デアザアメトプテリンアナログ（Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙら，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１８６：Ｊ２２７－３４，１９７１）、ＭＸ０６８（Ｐｈａｒｍａ　Ｊａｐａｎ，１６５８：１８，１９９９）およびシステイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサートアナログ（ＥＰＡ　０１４２２２０）；５－フルオロウラシルのＮ３－アルキル化アナログ（Ｋｏｚａｉら，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１（１９）：３１４５－３１４６，１９９８）、１，４－オキサヘテロエパン部分を有する５－フルオロウラシル誘導体（Ｇｏｍｅｚら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　５４（４３）：１３２９５－１３３１２，１９９８）、５－フルオロウラシルおよびヌクレオシドアナログ（Ｌｉ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１７（１Ａ）：２１－２７，１９９７）、シス－およびトランス－５－フルオロ－５，６－ジヒドロ－６－アルコキシウラシル（Ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗｉｌｔら，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　６８（４）：７０２－７，１９９３）、シクロペンタン５－フルオロウラシルアナログ（Ｈｒｏｎｏｗｓｋｉ　＆　Ｓｚａｒｅｋ，Ｃａｎ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．７０（４）：１１６２－９，１９９２）、Ａ－ＯＴ－フルオロウラシル（Ｚｈａｎｇら，Ｚｏｎｇｇｕｏ　Ｙｉｙａｏ　Ｇｏｎｇｙｅ　Ｚａｚｈｉ　２０（１１）：５１３－１５，１９８９）、Ｎ４－トリメトキシベンゾイル－５’－デオキシ－５－フルオロシチジンおよび５’－デオキシ－５－フルオロウリジン（Ｍｉｗａら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．３８（４）：９９８－１００３，１９９０）、１－ヘキシルカルバモイル－５－フルオロウラシル（Ｈｏｓｈｉら，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｂｉｏ－Ｄｕｎ．３（９）：４７８－８１，１９８０；Ｍａｅｈａｒａら，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（Ｂａｓｅｌ）３４（６）：４８４－９，１９８８）、Ｂ－３８３９（Ｐｒａｊｄａら，Ｉｎ　Ｖｉｖｏ　２（２）：１５１－４，１９８８）、ウラシル－１－（２－テトラヒドロフルイル）－５－フルオロウラシル（Ａｎａｉら，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　４５（３）：１４４－７，１９８８）、１－（２’－デオキシ－２’－フルオロ－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－５－フルオロウラシル（Ｓｕｚｕｋｏら，Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３１（３）：３０１－６，１９８７）、ドキシフルリジン（Ｍａｔｕｕｒａら，Ｏｙｏ　Ｙａｋｕｒｉ　２９（５）：８０３－３１，１９８５）、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン（Ｂｏｌｌａｇ　＆　Ｈａｒｔｍａｎｎ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　１６（４）：４２７－３２，１９８０）、１－アセチル－３－Ｏ－トルイル－５－フルオロウラシル（Ｏｋａｄａ，Ｈｉｒｏｓｈｉｍａ　Ｊ．Ｍｅｄ．Ｓｃｉ．２８（１）：４９－６６，１９７９）、５－フルオロウラシル－ｍ－ホルミルベンゼン－スルホネート（ＪＰ　５５０５９１７３）、Ｎ’－（２－フラニジル）－５－フルオロウラシル（ＪＰ　５３１４９９８５）および１－（２－テトラヒドロフルイル）－５－フルオロウラシル（ＪＰ　５２０８９６８０）；４’－エピドキソルビシン（Ｌａｎｉｕｓ，Ａｄｖ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ．Ｃａｎｃｅｒ，（Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．），１５９－６７，１９８４）；Ｎ－置換デアセチルビンブラスチンアミド（ビンデシン）硫酸塩（Ｃｏｎｒａｄら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２２（４）：３９１－４００，１９７９）；およびＣｕ（ＩＩ）－ＶＰ－１６（エトポシド）複合体（Ｔａｗａら，Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．６（７）：１００３－１００８，１９９８）、ピロールカルボキシアミジノ保有エトポシドアナログ（Ｊｉら，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．７（５）：６０７－６１２，１９９７）、４β－アミノエポトシドアナログ（Ｈｕ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｎｏｒｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ　Ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ，１９９２）、γ－ラクトン環修飾アリールアミノエトポシドアナログ（Ｚｈｏｕら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７（２）：２８７－９２，１９９４）、Ｎ－グルコシルエポトシドアナログ（Ａｌｌｅｖｉら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．３４（４５）：７３１３－１６，１９９３）、エポトシドＡ環アナログ（Ｋａｄｏｗら，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２（１）：１７－２２，１９９２）、４’－デヒドロキシ（ｄｅｓｈｙｄｒｏｘｙ）－４’－メチルエトポシド（Ｓａｕｌｎｉｅｒら，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２（１０

）：１２１３－１８，１９９２）、ペンデュラム環エポトシドアナログ（Ｓｉｎｈａら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　２６（５）：５９０－３，１９９０）およびＥ環デオキシエポトシドアナログ（Ｓａｕｌｎｉｅｒら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３２　（７）：１４１８－２０，１９８９）。

【００３１】

本発明の１つの好ましい実施形態において、細胞周期インヒビターは、パクリタキセルのようなタキサンである。簡単には、タキサンは、チューブリンに結合し、異常な紡錘体を形成することにより有糸分裂（Ｍ期）を中断させる化合物であるか、またはそのアナログもしくは誘導体である。パクリタキセル（タキサンファミリーの最も知られているメンバー）は、高度に誘導体化されたジテルペノイドであり（Ｗａｎｉら，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．９３：２３２５，１９７１）、Ｔａｘｕｓ　ｂｒｅｖｉｆｏｌｉａ（Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｙｅｗ）ならびにＰａｃｉｆｉｃ　ＹｅｗのＴａｘｏｍｙｃｅｓ　Ａｎｄｒｅａｎａｅおよびｅｎｄｏｐｈｙｔｉｃ　Ｆｕｎｇｕｓを回収し、そして乾燥した樹皮から得られた（Ｓｔｉｅｒｌｅら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　６０：２１４－２１６，１９９３）。「パクリタキセル」（処方物、プロドラッグ、アナログおよび誘導体（例えば、ＴＡＸＯＬ（商標登録）、ＴＡＸＯＴＥＲＥ（商標登録）、ドセタキセル、パクリタキセルの１０－デスアセチルアナログおよびパクリタキセルの３’Ｎ－デスベンゾイル－３’Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアナログ）を含むと本明細書中で理解されるべきである）は、当業者に公知の技術を用いて、容易に調製され得るか（例えば、Ｓｃｈｉｆｆら，Ｎａｔｕｒｅ　２７７：６６５－６６７，１９７９；Ｌｏｎｇ　ａｎｄ　Ｆａｉｒｃｈｉｌｄ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５４：４３５５－４３６１，１９９４；Ｒｉｎｇｅｌ　ａｎｄ　Ｈｏｒｗｉｔｚ，Ｊ．Ｎａｔ’ｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．８３（４）：２８８－２９１，１９９１；Ｐａｚｄｕｒら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｖ．１９（４）：３５１－３８６，１９９３；ＷＯ　９４／０７８８２；ＷＯ　９４／０７８８１；ＷＯ　９４／０７８８０；ＷＯ　９４／０７８７６；ＷＯ　９３／２３５５５；ＷＯ　９３／１００７６；Ｗ０９４／００１５６；ＷＯ　９３／２４４７６；ＥＰ　５９０２６７；ＷＯ　９４／２００８９；米国特許第５，２９４，６３７号；同第５，２８３，２５３号；同第５，２７９，９４９号；同第５，２７４，１３７号；同第５，２０２，４４８号；同第５，２００，５３４号；同第５，２２９，５２９号；同第５，２５４，５８０号；同第５，４１２，０９２号；同第５，３９５，８５０号；同第５，３８０，７５１号；同第５，３５０，８６６号；同第４，８５７，６５３号；同第５，２７２，１７１号；同第５，４１１，９８４号；同第５，２４８，７９６号；同第５，２４８，７９６号；同第５，４２２，３６４号；同第５，３００，６３８号；同第５，２９４，６３７号；同第５，３６２，８３１号；同第５，４４０，０５６号；同第４，８１４，４７０号；同第５，２７８，３２４号；同第５，３５２，８０５号；同第５，４１１，９８４号；同第５，０５９，６９９号；同第４，９４２，１８４号；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　３５（５２）：９７０９－９７１２，１９９４；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３５：４２３０－４２３７，１９９２；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３４：９９２－９９８，１９９１；Ｊ．Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄ．５７（１０）：１４０４－１４１０，１９９４；Ｊ．Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄ．５７（１１）：１５８０－１５８３，１９９４；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１０：６５５８－６５６０，１９８８）を参照のこと）、または様々な商業的供給源から入手され得る（例えば、Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｉｓｓｏｕｒｉ（Ｔａｘｕｓ　ｂｒｅｖｉｆｏｌｉａに由来するＴ７４０２）が挙げられる）。

【００３２】

パクリタキセルの誘導体またはアナログの代表的な例としては、以下が挙げられる：７－デオキシ－ドセタキソール、７，８－シクロプロパタキサン、Ｎ置換２－アゼチドン、６，７－エポキシパクリタキセル、６，７－修飾パクリタキセル、１０－デスアセトキシタキソール、１０－デスアセチルタキソール（１０－デスアセチルバッカチンＩＩＩ由来）、タキソールのホスホノオキシ誘導体およびカーボネート誘導体、タキソール２’，７

－ジ（ナトリウム１，２－ベンゼンジカルボキシレート、１０－デスアセトキシ－１１，１２－ジヒドロタキソール－１０，１２（１８）－ジエン誘導体、１０－デスアセトキシタキソール、プロタキソール（２’－Ｏ－エステル誘導体および／または７－Ｏ－エステル誘導体）、（２’－Ｏ－カーボネート誘導体および／または７－Ｏ－カーボネート誘導体）、タキソール側鎖の不斉合成、フルオロタキソール、９－デオキソタキサン、（１３－アセチル－９－デオキソバッカチンＩＩＩ，９－デオキソタキソール、７－デオキシ－９－デオキソタキソール、１０－デスアセトキシ－７－デオキシ－９－デオキソタキソール、水素またはアセチル基を含む誘導体、ならびにヒドロキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノを含む誘導体、スルホン化２’－アクリロイルタキソールおよびスルホン化２’－Ｏ－アシル酸タキソール誘導体、スクシニルタキソール、２’－γ－アミノブチリルタキソールホルメート、２’－アセチルタキソール、７－アセチルタキソール、７－グリシンカルバメートタキソール、２’－ＯＨ－７－ＰＥＧ（５０００）カルバメートタキソール、２’－ベンゾイルタキソール誘導体および２’，７－ジベンゾイルタキソール誘導体、他の生成物（２’－アセチルタキソール；２’，７－ジアセチルタキソール；２’スクシニルタキソール；２’－（β－アラニル）－タキソール）；２’γ－アミノブチリルタキソールホルメート；２’－スクシニルタキソールのエチレングリコール誘導体；２’－グルタリルタキソール；２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）タキソール；２’－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオニル）タキソール；２’オルトカルボキシベンゾイルタキソール；タキソールの２’脂肪族カルボン酸誘導体、プロドラッグ｛２’（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノプロピオニル）タキソール、２’（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）タキソール、７（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）タキソール、２’，７－ジ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）タキソール，７（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノプロピオニル）タキソール、２’，７－ジ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノプロピオニル）タキソール、２’－（Ｌ－グリシル）タキソール、７－（Ｌ－グリシル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－グリシル）タキソール、２’－（Ｌ－アラニル）タキソール、７－（Ｌ－アラニル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－アラニル）タキソール、２’－（Ｌ－ロイシル）タキソール、７－（Ｌ－ロイシル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－ロイシル）タキソール、２’－（Ｌ－イソロイシル）タキソール、７－（Ｌ－イソロイシル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－イソロイシル）タキソール、２’－（Ｌ－バリル）タキソール、７－（Ｌ－バリル）タキソール、２’７－ジ（Ｌ－バリル）タキソール、２’－（Ｌ－フェニルアラニル）タキソール、７－（Ｌ－フェニルアラニル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－フェニルアラニル）タキソール、２’－（Ｌ－プロリル）タキソール、７－（Ｌ－プロリル）タキソール，２’，７－ジ（Ｌ－プロリル）タキソール、２’－（Ｌ－リジル）タキソール、７－（Ｌ－リジル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－リジル）タキソール、２’－（Ｌ－グルタミル）タキソール、７－（Ｌ－グルタミル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－グルタミル）タキソール、２’－（Ｌ－アルギニル）タキソール、７－（Ｌ－アルギニル）タキソール、２’，７－ジ（Ｌ－アルギニル）タキソール｝、修飾フェニルイソセリン側鎖を有するタキソールアナログ、タキソテレ（ｔａｘｏｔｅｒｅ）、（Ｎ－デベンゾイル－Ｎ－ｔｅｒｔ－（ブトキシカルボニル（ｂｕｔｏｘｙｃａｒｏｎｙｌ））－１０－デスアセチルタキソール、およびタキサン（例えば、バッカチンＩＩＩ、セファロマンニン（ｃｅｐｈａｌｏｍａｎｎｉｎｅ）、１０－デスアセチルバッカチンＩＩＩ、ブレビフォリオル（ｂｒｅｖｉｆｏｌｉｏｌ）、ユナンタクシン（ｙｕｎａｎｔａｘｕｓｉｎ）およびタクスシン（ｔａｘｕｓｉｎ））；ならびに他のタキサンアナログおよび誘導体（１４－β－ヒドロキシ－１０デアセチルバッカチンＩＩＩ、デベンゾイル－２－アシルパクリタキセル誘導体、ベンゾエートパクリタキセル誘導体、ホスホノオキシパクリタキセル誘導体およびカーボネートパクリタキセル誘導体、スルホン化２’－アクリロイルタキソール；スルホン化２’－Ｏ－アシル酸パクリタキセル誘導体、１８位置換パクリタキセル誘導体、塩素化パクリタキセルアナログ、Ｃ４メトキシエーテルパクリタキセル誘導体、スルフェンアミドタキサン誘導体、臭素化パクリタキセルアナログ、Ｇｉｒａｒｄタキサン誘導体、ニトロフェニルパクリタキセル、１０－デアセチル化置換パクリタキセル誘導体、１４－β－ヒドロ

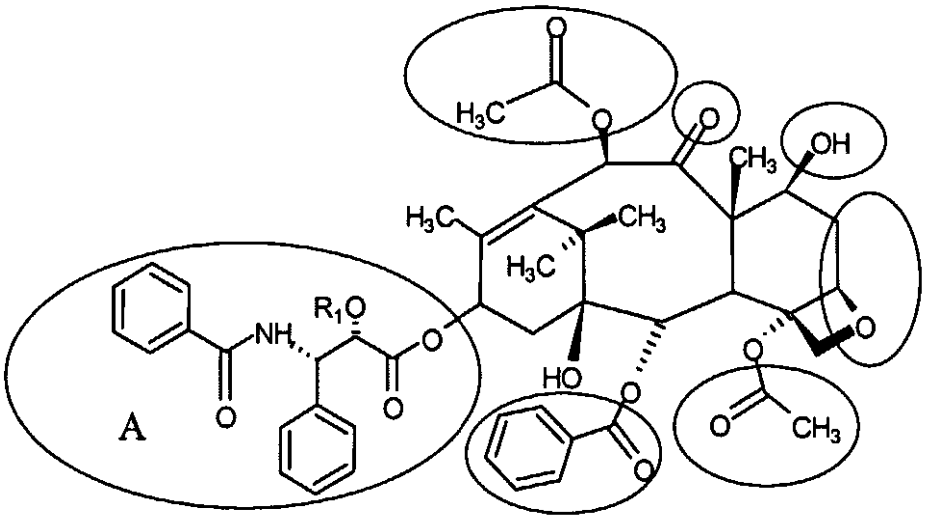
キシ－１０デアセチルバッカチンＩＩＩタキサン誘導体、Ｃ７タキサン誘導体、Ｃ１０タキサン誘導体、２－デベンゾイル－２－アシルタキサン誘導体、２－デベンゾイルパクリタキセル誘導体および２－アシルパクリタキセル誘導体、新たなＣ２官能基およびＣ４官能基を有するバッカチンＩＩＩアナログ、ｎ－アシルパクリタキセルアナログ、１０－デアセチルタキソールＡ、１０－デアセチルタキソールＢ、および１０－デアセチルタキソール由来の１０－デアセチルバッカチンＩＩＩおよび７－保護－１０－デアセチルバッカチンＩＩＩ誘導体；タキソールのベンゾエート誘導体、２－アロイル－４－アシルパクリタキセルアナログ、オルト－エステルパクリタキセルアナログ、２－アロイル－４－アシルパクリタキセルアナログおよび１－デオキシパクリタキセルならびに１－デオキシパクリタキセルアナログが挙げられる）。

【００３３】

１つの局面において、細胞周期インヒビターは、式（Ｃ１）：

【００３４】

【化１】



(C1),

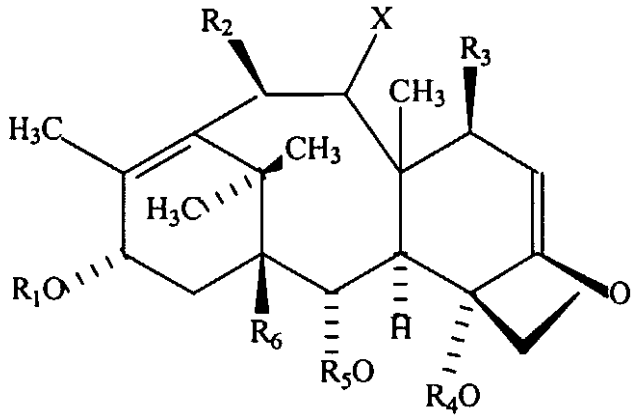
を有するタキサンであり、ここで、灰色で強調された部分は、置換され得、そして強調されていない部分は、タキサンコアである。側鎖（図において「Ａ」で標識されている）は、この化合物が細胞周期インヒビターとして良好な活性を有するように、望ましくは、存在する。この構造を有する化合物の例としては、パクリタキセル（Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘエントリー７１１７）、ドセタキソール（Ｔａｘｏｔｅｒｅ，Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘエントリー３４５８）、および３’－デスフェニル－３’－（４－ニトロフェニル（ｎｔｉｒｏｐｈｅｎｙｌ））－Ｎ－デベンゾイル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－１０－デアセチルタキソールが挙げられる。

【００３５】

１つの局面において、パクリタキセルならびにそのアナログおよび誘導体のような、適切なタキサンは、特許第５，４４０，０５６号において、構造（Ｃ２）：

【００３６】

【化２】

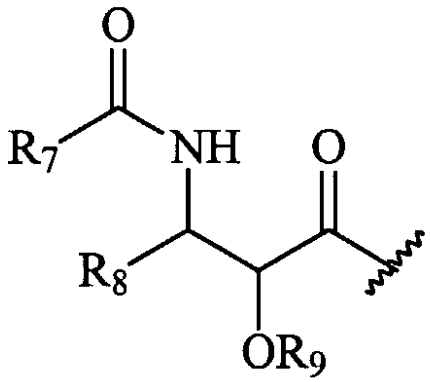


(C2)

を有すると開示されており、ここで、Ｘは、酸素（パクリタキセル）、水素（９－デオキシ誘導体）、チオアシルまたはジヒドロキシ前駆体であり得；Ｒ$_1$は、パクリタキセルまたはタキソテレの側鎖、もしくは式（Ｃ３）：

【００３７】

【化３】



(C3)

のアルカノイルから選択され、ここで、Ｒ$_7$は、水素、アルキル、フェニル、アルコキシ、アミノ、フェノキシ（置換または非置換）から選択され；Ｒ$_8$は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、フェニル（置換または非置換）、α－ナフチルまたはβ－ナフチルから選択され；そしてＲ$_9$は、水素、アルカノイル、置換アルカノイル、およびアミノアルカノイルから選択され；ここで、置換とは、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アラルコキシル、カルボキシル、ハロゲン、チオアルコキシル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、および－ＯＳＯ$_3$Ｈをいい、そして／またはこのような置換を含む基をいい得；Ｒ$_2$は、水素または酸素含有基（例えば、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイルオキシ（ｐｅｐｔｉｄｙａｌｋａｎｏｙｌｏｘｙ））から選択され；Ｒ$_3$は、水素または酸素含有基（例えば、水素、ヒドロキシル、アルコキシル（ａｌｋｏｙｌ）、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイル）から選択され、そしてさらに、シリル含有基または硫黄含有基であり得；Ｒ$_4$は、アシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジルアルカノイルおよびアロイルから選択され；Ｒ$_5$は、アシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジルアルカノイルおよびアロイルから選択され；Ｒ$_6$は、水素または酸素含有基（例えば、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイルオキシ）から選択さ

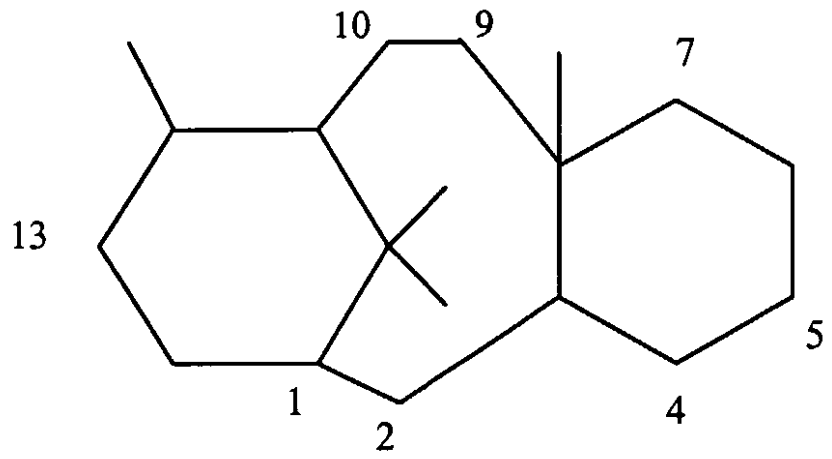
れる。

【００３８】

１つの局面において、本発明における細胞周期インヒビターとして有用なパクリタキセルのアナログおよび誘導体は、ＰＣＴ国際特許出願番号ＷＯ９３／１００７６に開示されている。この公開公報に開示されるように、このアナログまたは誘導体は、タキサンに抗腫瘍活性を与えるために、以下の構造（式Ｃ４）に示されるように、C_{13}においてタキサン核に付着した側鎖を有するべきである。

【００３９】

【化４】



(C4)

ＷＯ９３／１００７６は、タキサン核が任意の位置で、存在するメチル基以外で置換され得ることを開示する。この置換としては、例えば、水素、アルカノイルオキシ、アルケノイルオキシ、アリーロイルオキシが挙げられ得る。さらに、オキソ基が、２、４、９、１０と標識された炭素に付着し得る。同様に、オキサレン環が、炭素４および５に付着し得る。同様に、オキシレン環が、４と標識された炭素に付着し得る。

【００４０】

１つの局面において、本発明において有用な、タキサンベースの細胞周期インヒビターは、米国特許第５，４４０，０５６号に開示され、この特許は、９－デオキソタキサンを開示する。これらは、上に示されるタキサン構造（式Ｃ４）において、９と標識された炭素にてオキソ基を欠く化合物である。タキサン環は、１、７および１０と標識された炭素において（独立して）、Ｈ、ＯＨ、Ｏ－Ｒ、またはＯ－ＣＯ－Ｒで置換され得、ここで、Ｒは、アルキルまたはアミノアルキルである。同様に、このタキサン環は、２および４と標識された炭素において（独立して）、アロイル（ａｒｙｏｌ）基、アルカノイル基、アミノアルカノイル基またはアルキル基で置換され得る。式（Ｃ３）の側鎖は、R_7およびR_8で（独立して）、フェニル環、置換フェニル環、直鎖アルカン／アルケン、およびＨ、ＯまたはＮを含む基で置換され得る。R_9は、Ｈ、または置換もしくは非置換のアルカノイル基で置換され得る。

【００４１】

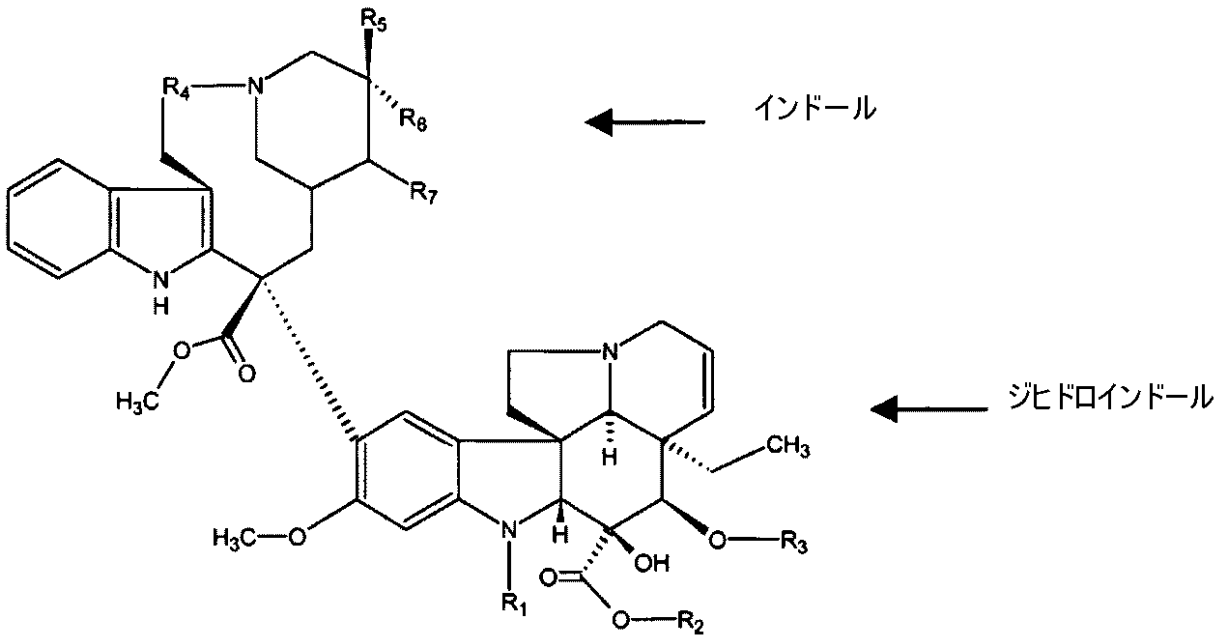
タキサンは一般に、そしてパクリタキセルは特に、抗微小管剤として、そしてより具体的には、安定化剤として働くことによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００４２】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、ビンカアルカロイドである。ビンカアルカロイドは、以下の一般構造を有する。これらは、インドール－ジヒドロインドール二量体である。

【００４３】

【化５】



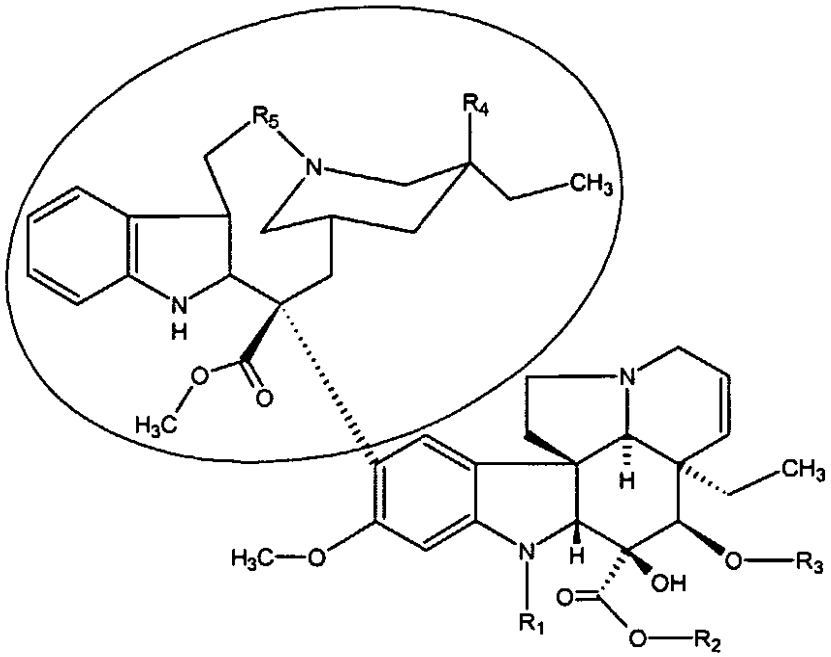
米国特許第４，８４１，０４５号および同第５，０３０，６２０号において開示されるように、R_1は、ホルミル基またはメチル基であり得るか、あるいはＨであり得る。R_1はまた、アルキル基またはアルデヒド置換されたアルキル（例えば、CH_2CHO）であり得る。R_2は、代表的に、CH_3基またはNH_2基である。しかし、これは代替的に、低級アルキルエステルで置換され得るか、またはジヒドロインドールコアへのエステル結合が、Ｃ（Ｏ）－Ｒ、アミノ酸エステルまたはペプチドエステルで置換され得、ここで、Ｒは、NH_2である。R_3は、代表的に、Ｃ（Ｏ）CH_3、CH_3、またはＨである。あるいは、タンパク質フラグメントは、二官能性基（例えば、マレオイルアミノ酸）によって連結され得る。R_3はまた、さらに置換され得るアルキルエステルを形成するように、置換され得る。R_4は、－CH_2－または単結合であり得る。R_5およびR_6は、Ｈ、ＯＨまたは低級アルキル（代表的に、－CH_2CH_3）であり得る。あるいは、R_6およびR_7が一緒になって、オキセタン環を形成し得る。あるいは、R_7は、Ｈであり得る。さらなる置換としては、メチル基が他のアルキル基で置換されており、これによって、不飽和環が側鎖基（例えば、アルカン基、アルケン基、アルキン基、ハロゲン基、エステル基、アミド基またはアミノ基）の付加によって誘導体化され得る分子が挙げられる。

【００４４】

例示的なビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンであり、以下の構造を有する：

【００４５】

【化６】



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ビンブラスチン：	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
ビンクリスチン：	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
ビンデシン　：	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
ビノレルビン　：	CH_3	CH_3	CH_3	H	単結合

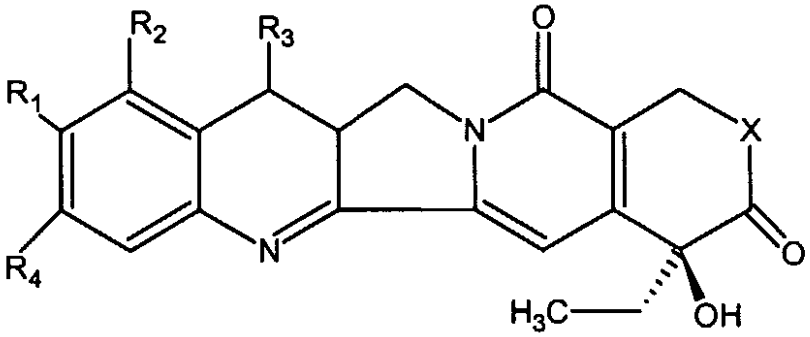
アナログは、代表的に、活性を有するために、側鎖基（影付の領域）を必要とする。これらの化合物は、抗微小管剤として機能することによって、細胞周期インヒビターとして働くと考えられ、そしてより具体的には、重合を阻害すると考えられる。

【００４６】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、カンプトテシン、またはそのアナログもしくは誘導体である。カンプトテシンは、以下の一般構造を有する。

【００４７】

【化７】



この構造において、Ｘは、代表的にＯであるが、他の基（例えば、２１－ラクタム誘導体の場合には、ＮＨ）であり得る。R_1は、代表的に、ＨまたはＯＨであるが、他の基（例えば、末端がヒドロキシル化された$C_{1\sim3}$アルカン）であり得る。R_2は、代表的に、Ｈまたはアミノ含有基（例えば、$(CH_3)_2NHCH_2$）であるが、他の基（例えば

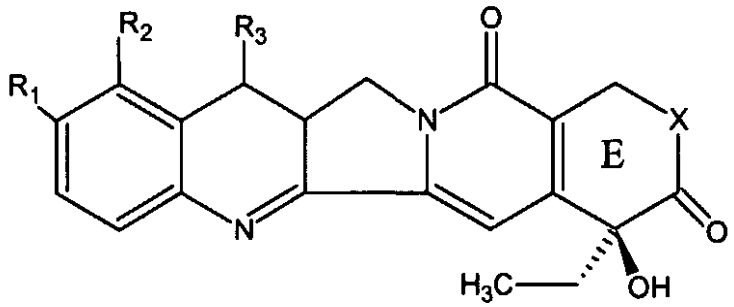
、NO_2、NH_2、ハロゲン（例えば、米国特許第５，５５２，１５６号に開示されるように）、またはこれらの基を含む短いアルカン）であり得る。R_3は、代表的に、Ｈまたは短いアルキル（例えば、C_2H_5）である。R_4は、代表的にＨであり得るが、他の基（例えば、R_1と共にメチレンジオキシ基）であり得る。

【００４８】

例示的なカンプトテシン化合物としては、トポテカン、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）（ＣＰＴ－１１）、９－アミノカンプトテシン、２１－ラクタム－２０（Ｓ）－カンプトテシン、１０，１１－メチレンジオキシカンプトテシン、ＳＮ－３８、９－ニトロカンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシンが挙げられる。例示的な化合物は、以下の構造を有する：

【００４９】

【化８】



	R_1	R_2	R_3
カンプトテシン ：	H	H	H
トポテカン ：	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38:	OH	H	C_2H_5

X: 大部分のアナログについてはO、21-ラクタムアナログについてはNH

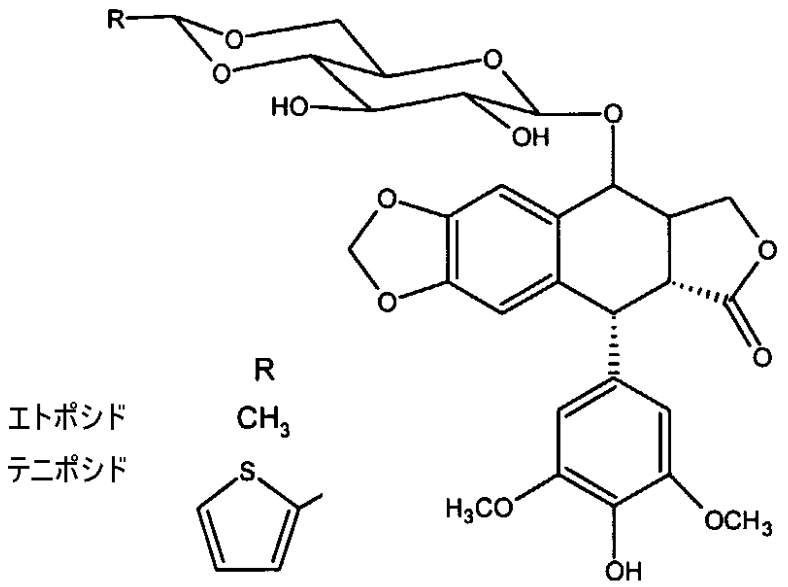
カンプトテシンは、ここに示される５つの環を有する。Ｅと標識された環は、最大の活性および最小の毒性のために、インタクトでなければならない（カルボキシレート形態よりむしろラクトン）。これらの化合物は、細胞周期インヒビターとして有用でありここで、これらは、トポイソメラーゼＩインヒビターおよび／またはＤＮＡ切断剤として機能する。

【００５０】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、ポドフィロトキシンまたはその誘導体もしくはアナログである。この型の例示的な化合物は、エトポシドまたはテニポシドであり、これらは、以下の構造を有する：

【００５１】

【化９】



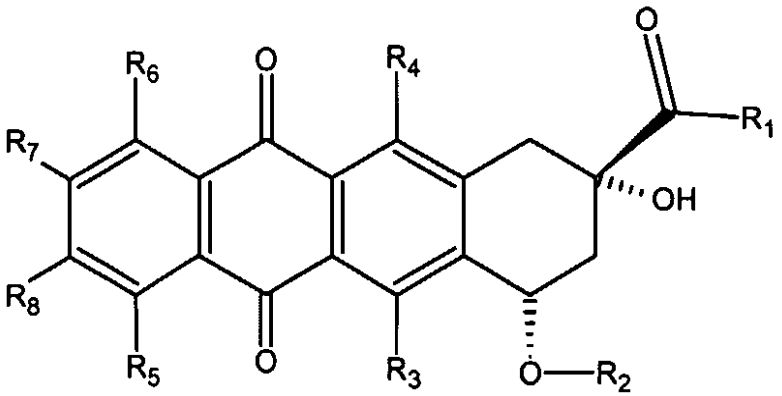
これらの化合物は、トポイソメラーゼＩＩインヒビターであることによって、および／またはＤＮＡ切断剤によって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００５２】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、アントラサイクリンである。アントラサイクリンは、以下の一般構造を有し、ここで、Ｒ基は、種々の有機基であり得る：

【００５３】

【化１０】



米国特許第５，５９４，１５８号によれば、適切なＲ基は、以下である：R_1は、CH_3またはCH_2OHである；R_2は、ダウノサミンまたはＨである；R_3およびR_4は、独立して、ＯＨ、NO_2、NH_2、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、Ｈまたはこれらから誘導される基のうちの１つである；$R_{5\sim7}$は、すべてＨであるか、またはR_5およびR_6がＨであり、そしてR_7およびR_8がアルキルまたはハロゲンであるか、あるいはその逆である：すなわち、R_7およびR_8がＨであり、そしてR_5およびR_6がアルキルまたはハロゲンである。

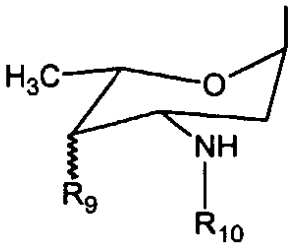
【００５４】

米国特許第５，８４３，９０３号によれば、R_2は、結合体化ペプチドであり得る。米国特許第４，２１５，０６２号および同第４，２９６，１０５号によれば、R_5は、ＯＨまたはエーテル結合したアルキル基であり得る。R_1はまた、Ｃ（Ｏ）以外の基（例えば、末端にＣ（Ｏ）連結部分を有する、アルキル基または分枝鎖アルキル基であり、例えば、$-CH_2CH(CH_2-X)C(O)-R_1$であり、ここで、Ｘは、Ｈまたはアルキル基である（例えば、米国特許第４，２１５，０６２号を参照のこと））によって、アントラサイクリン環に連結し得る。あるいは、R_2は、官能基＝Ｎ－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｙによっ

て連結され得、ここで、Ｙは、フェニル環または置換フェニル環のような基である。あるいは、Ｒ$_3$は、以下の構造：

【００５５】

【化１１】



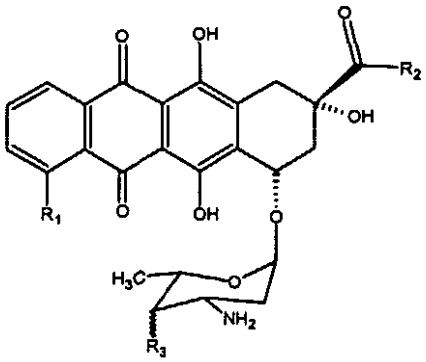
を有し得、ここで、Ｒ$_9$は、環の面内または面外のいずれかのＯＨであるか、あるいはＲ$_3$のような第二の糖部分である。Ｒ$_{10}$は、Ｈであり得るか、または芳香族基、飽和もしくは部分的に飽和の、少なくとも１つの環窒素を有する五員環もしくは六員環の複素環のような基と共に、二級アミンを形成し得る（米国特許第５，８４３，９０３号を参照のこと）。あるいは、Ｒ$_{10}$は、アミノ酸から誘導され得、構造－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨＲ$_{11}$）（Ｒ$_{12}$）を有し、ここで、Ｒ$_{11}$はＨであるか、またはＲ$_{12}$と共にＣ$_{3\sim4}$員のアルキレンを形成する。Ｒ$_{12}$は、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、フェニル、ベンジルまたはメチルチオであり得る（米国特許第４，２９６，１０５号を参照のこと）。

【００５６】

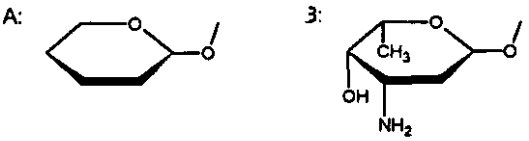
例示的なアントラサイクリンは、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、およびカルビシンである。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【００５７】

【化１２】



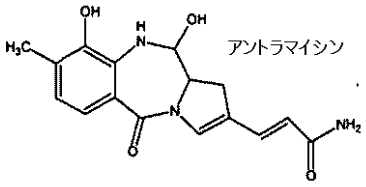
	R_1	R_2	R_3	
ドキソルビシン	OCH_3	CH_2OH	環状平面の外にOH	
エピルビシン: (ドキソルビシンの4'エピマー)	OCH_3	CH_2OH	環状平面の内にOH	
ダウノルビシン:	OCH_3	CH_3	環状平面の外にOH	
イダルノビシン:	H	CH_3	環状平面の外にOH	
ピラルビシン	OCH_3	OH		A
ゾルビシン	OCH_3	$=N\text{-}NHC(O)C_6H_5$		B
カルビシン	OH	CH_3		B

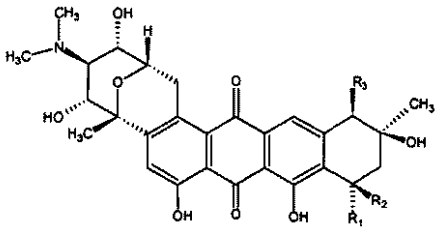


他の適切なアントラサイクリンは、アントラマイシン、ミトキサントロン、メノガリル、ノガラマイシン、アクラシノマイシンＡ、オリボマイシンＡ、クロモマイシンＡ$_3$、およびプリカマイシンであり、以下の構造を有する：

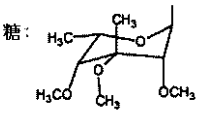
【００５８】

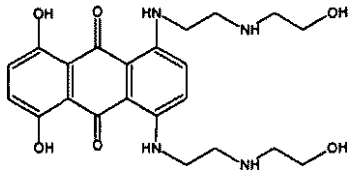
【化１３】

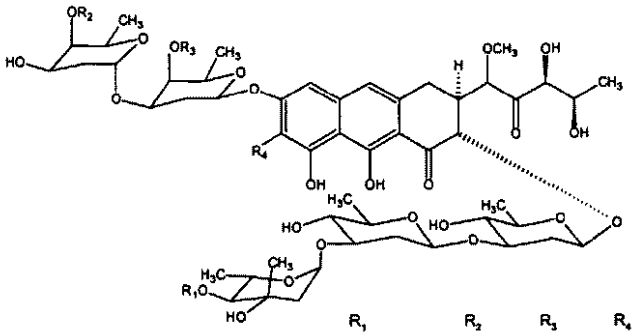




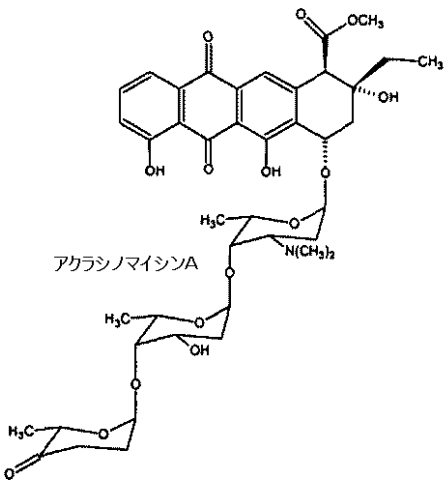
	R_1	R_2	R_3
メノガリル	H	OCH_3	H
ノガラマイシン	O-糖	H	$COOCH_3$







	R_1	R_2	R_3	R_4
オリボマイシンA	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	$COCH_3$	H
クロモマイシンA_3	$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$	CH_3
ピラマイシン	H	H	H	CH_3



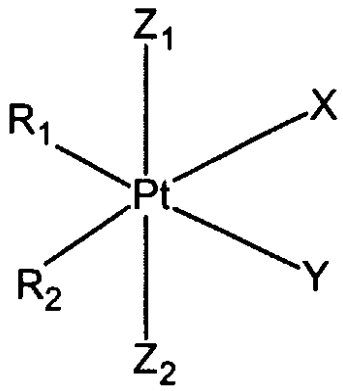
これらの化合物は、トポイソメラーゼインヒビターであることによって、および／またはＤＮＡ切断剤によって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００５９】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、白金化合物である。一般に、適切な白金錯体は、Ｐｔ（ＩＩ）またはＰｔ（ＩＶ）であり、そして以下の基本構造を有する：

【００６０】

【化１４】



ここで、ＸおよびＹは、アニオン性脱離基（例えば、スルフェート、ホスフェート、カルボキシレート、およびハロゲン）であり；R_1およびR_2は、アルキル、アミン、アミノアルキルであり、任意のものが、さらに置換され、そして基本的に、不活性であるか、あ

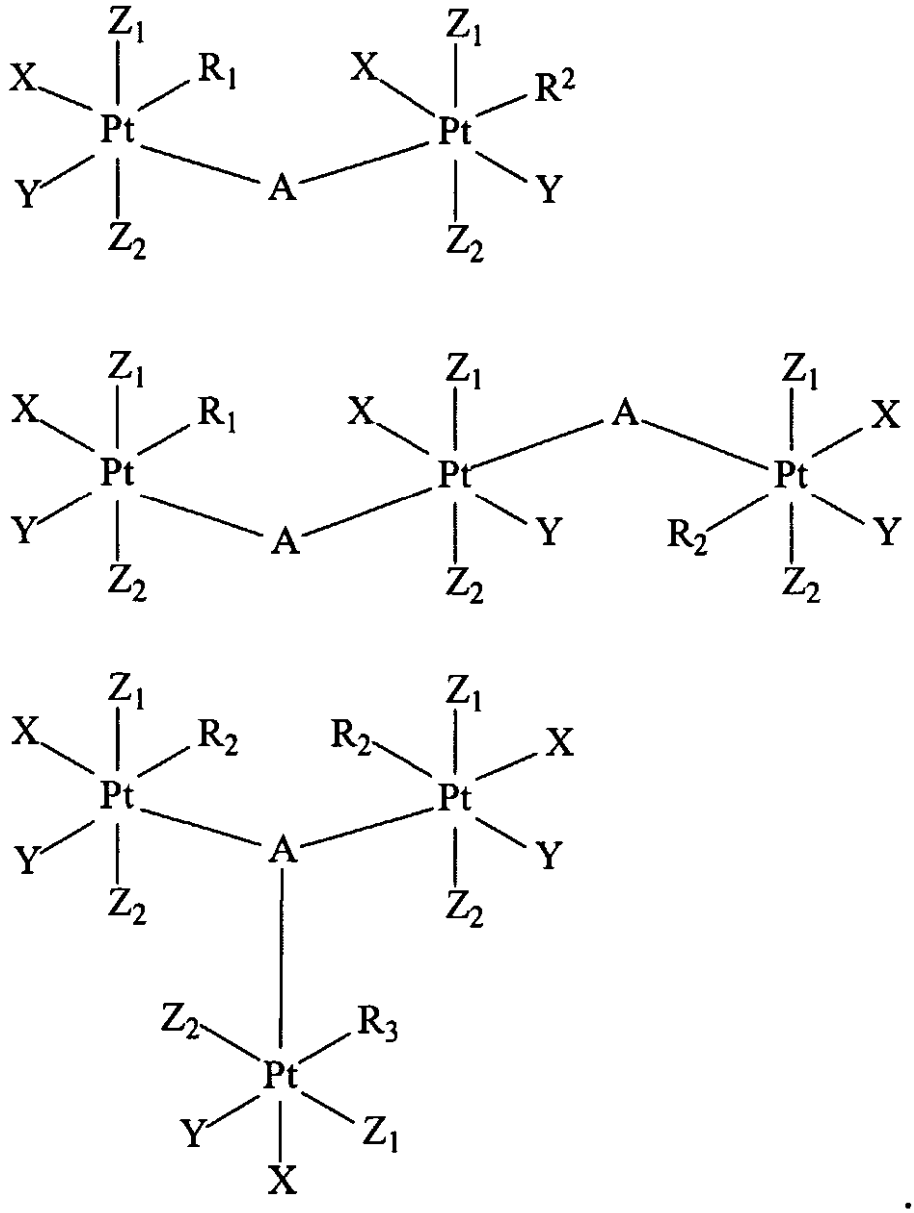
るいは架橋基である。Ｐｔ（ＩＩ）錯体について、Z_1およびZ_2は、存在しない。Ｐｔ（ＩＶ）について、Z_1およびZ_2は、アニオン性基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシレート、エステル、スフレートまたはホスフェート）であり得る。例えば、米国特許第４，５８８，８３１号および同第４，２５０，１８９号を参照のこと。

【００６１】

適切な白金錯体は、複数のＰｔ原子を含み得る。例えば、米国特許第５，４０９，９１５号および同第５，３８０，８９７号を参照のこと。例えば、以下の型：

【００６２】

【化１５】



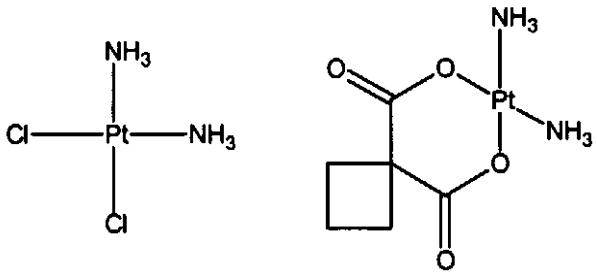
のビス白金錯体およびトリ白金錯体である。

【００６３】

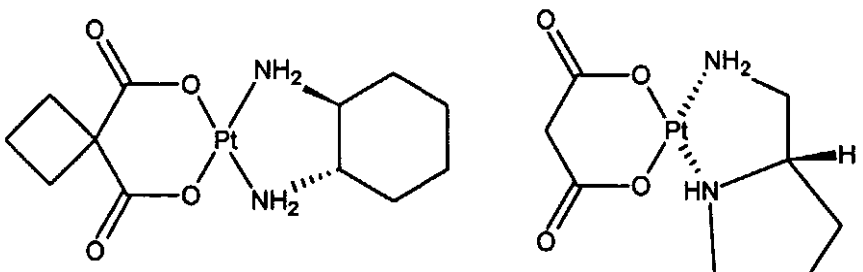
例示的な白金化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、およびミボプラチンであり、以下の構造を有する：

【００６４】

【化１６】



シスプラチン　　カルボプラチン



オキサリプラチン　　ミボプラチン

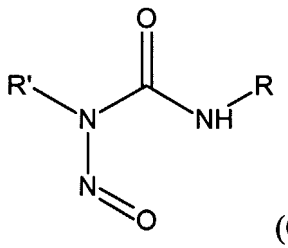
これらの化合物は、ＤＮＡを阻害すること、すなわち、ＤＮＡのアルキル化剤として働くことによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００６５】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、ニトロソウレアである。ニトロソウレアは、以下の一般構造（Ｃ５）：

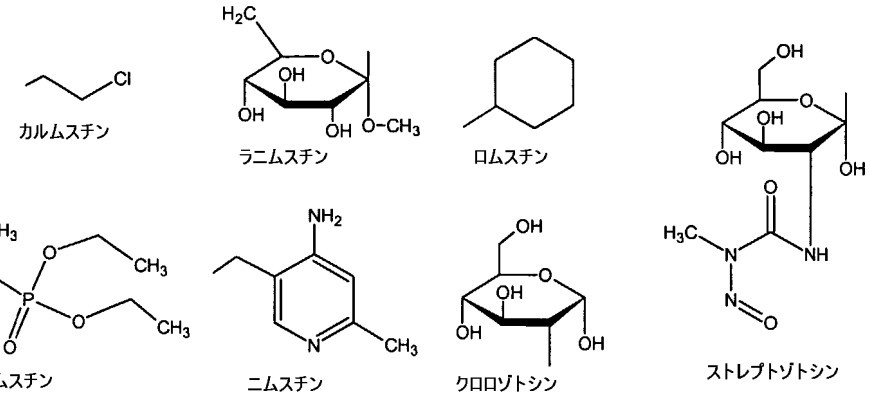
【００６６】

【化１７】



(C5)

R基:



カルムスチン　ラニムスチン　ロムスチン　フォテムスチン　ニムスチン　クロロゾトシン　ストレプトゾトシン

を有し、ここで、代表的なＲ基は、以下に示される。

【００６７】

他の適切なＲ基としては、環状アルカン、アルカン、ハロゲン置換された基、糖、アリ

ール基およびヘテロアリール基、ホスホリル基およびスルホニル基が挙げられる。米国特許第４，３６７，２３９号に開示されるように、Ｒは、適切には、CH_2－Ｃ（Ｘ）（Ｙ）（Ｚ）であり得、ここで、ＸおよびＹは、以下の群の同じかまたは異なるメンバーであり得る：フェニル、シクロヘキシル、またはハロゲン、低級アルキル（$C_{1\sim4}$）、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、シクロヘキシル、低級アルコキシ（$C_{1\sim4}$）のような基で置換されたフェニル基またはシクロヘキシル基。Ｚは、以下の構造を有する：－アルキレン－Ｎ－R_1 R_2、ここで、R_1およびR_2は、以下の群の同じかまたは異なるメンバーであり得る：低級アルキル（$C_{1\sim4}$）およびベンジル、またはR_1およびR_2が一緒になって、飽和の五員環もしくは六員環の複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、Ｎ－低級アルキルピペラジン）を形成し得、ここで、この複素環は、必要に応じて、低級アルキル基で置換され得る。

【００６８】

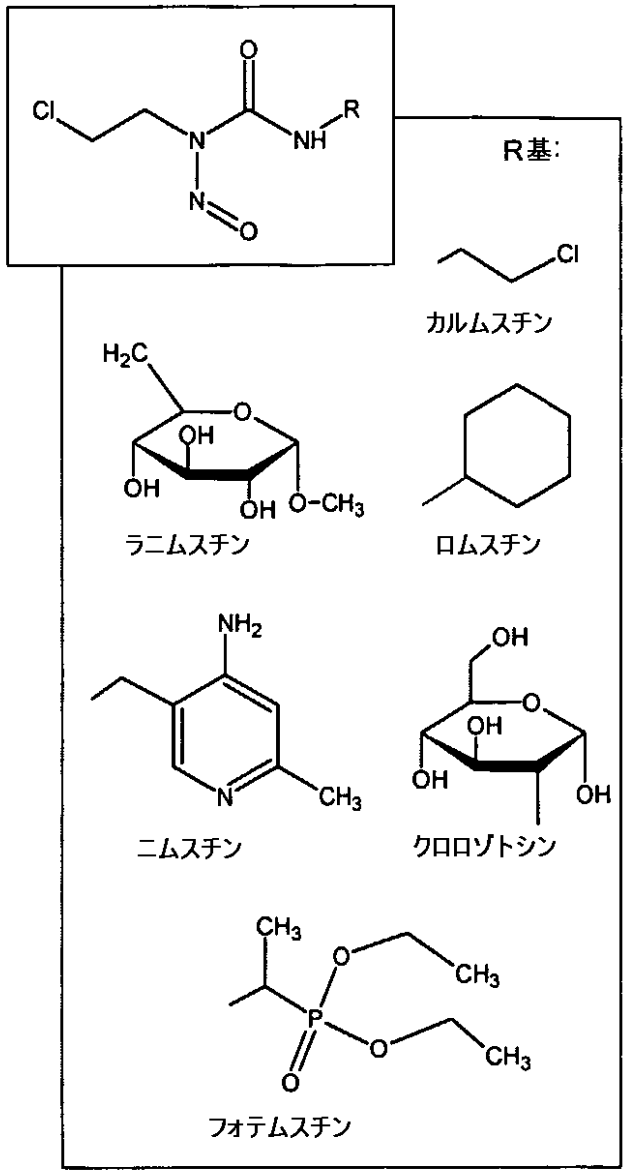
米国特許第６，０９６，９２３号に開示されるように、式（Ｃ５）のＲおよびＲ’は、同じかまたは異なり得、ここで、各々が、１～１０個の炭素を有する、置換または非置換の炭化水素得あり得る。置換としては、ヒドロカルビル基、ハロ基、エステル基、アミド基、カルボン酸基、エーテル基、チオエーテル基、およびアルコール基が挙げられる。米国特許第４，４７２，３７９号に開示されるように、式（Ｃ５）のＲは、アミド結合およびピラノース構造（例えば、メチル２’－［Ｎ－［Ｎ－（２－クロロエチル）－Ｎ－ニトロソ－カルバモイル］－グリシル］アミノ－２’－デオキシ－α－Ｄ－グルコピラノシド）であり得る。米国特許第４，１５０，１４６号に開示されるように、式（Ｃ５）のＲは、２～６個の炭素のアルキル基であり得、そしてエステル基、スルホニル基、またはヒドロキシル基で置換され得る。これはまた、カルボン酸または$CONH_2$基で置換され得る。

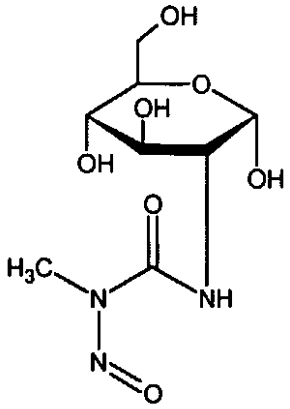
【００６９】

例示的なニトロソウレアは、ＢＣＮＵ（カルムスチン）、メチル－ＣＣＮＵ（セムスチン）、ＣＣＮＵ（ロムスチン）、ラニムスチン、ニムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ストレプトゾシン、およびストレプトゾシンであり、以下の構造を有する：

【００７０】

【化１８】





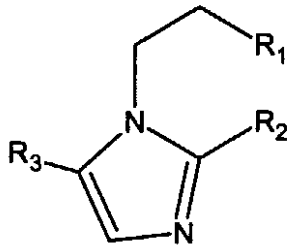
これらのニトロソウレア化合物は、ＤＮＡを結合することによって、すなわち、ＤＮＡアルキル化剤として機能することによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００７１】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、ニトロイミダゾールであり、ここで、例示的なニトロイミダゾールは、メトロニダゾール、ベンズニタゾール、エタニダゾール、およびミソニダゾールであり、以下の構造を有する：

【００７２】

【化１９】



	R_1	R_2	R_3
メトロニダゾール	OH	CH_3	NO_2
ベンズニダゾール	$C(O)NHCH_2$-ベンジル	NO_2	H
エタニダゾール	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H

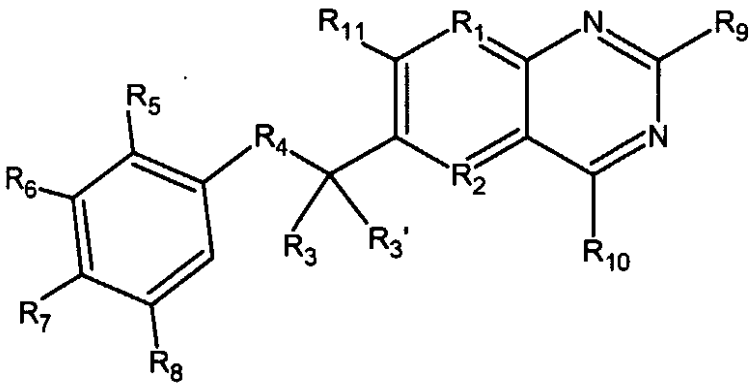
適切なニトロイミダゾール化合物は、例えば、米国特許第４，３７１，５４０号および同第４，４６２，９９２号に開示されている。

【００７３】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキサートまたはその誘導体もしくはアナログ）であり、エダトレキサート、トリメトレキサート、ラルチトレキセド、プリトレキシム、デノプテリン、トムデックス、およびプテロプテリンが挙げられる。メトトレキサートアナログは、以下の一般構造を有する：

【００７４】

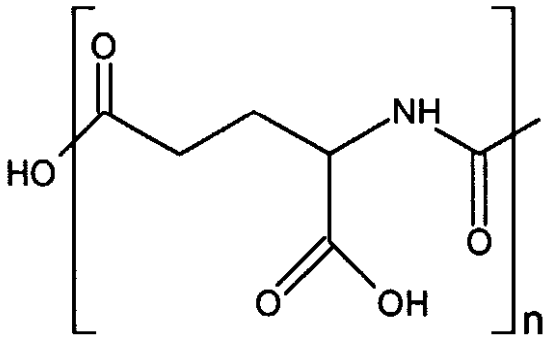
【化２０】



Ｒ基の正体は、有機基から選択され得、特に、米国特許第５，１６６，１４９号および同第５，３８２，５８２号に記載される基である。例えば、R_1は、Ｎであり得、R_2は、ＮまたはＣ（CH_3）であり得、R_3およびR_3’は、Ｈまたはアルキル（例えば、CH_3）であり得、R_4は、単結合またはＮＲであり得、ここで、Ｒは、Ｈまたはアルキル基である。$R_{5、6、8}$は、Ｈ、OCH_3であり得るか、あるいはこれらは、ハロゲンまたはヒドロ基であり得る。R_7は、以下の一般構造：

【００７５】

【化２１】



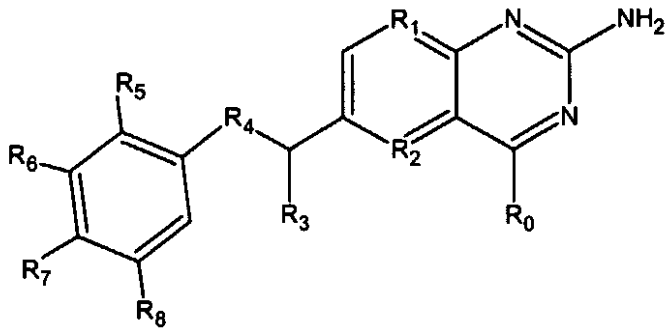
の側鎖であり、ここで、メトトレキサートについてはｎ＝１であり、プテロプテリンについてはｎ＝３である。この側鎖におけるカルボキシル基は、エステル化され得るか、またはＺｎ$^{2+}$塩のような塩の形態であり得る。Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は、ＮＨ$_2$であり得るか、またはアルキル置換され得る。

【００７６】

例示的な葉酸アンタゴニスト化合物は、以下の構造を有する：

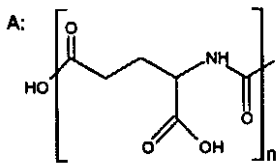
【００７７】

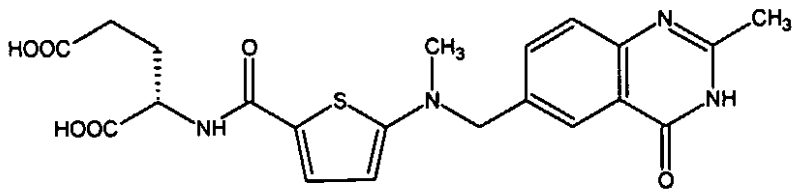
【化２２】



	R_0	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
メトトレキサート	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
エダトレキサート	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
トリメトレキサート	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
プテロプテリン	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
デノプテリン	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
ピリトレキシム	NH_2	N	$C(CH_3)$ H	単結合	OCH_3	H	H	OCH_3	H

A:





トムデックス

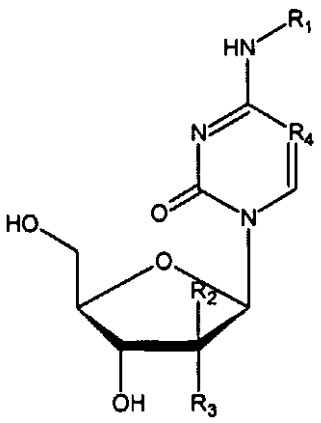
これらの化合物は、葉酸の代謝拮抗物質として働くことによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００７８】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、シチジンアナログ（例えば、シタラビンまたはその誘導体もしくはアナログ）であり、エノシタビン、ＦＭｄＣ（（Ｅ（－２’－デオキシ－２’－（フルオロメチレン）シチジン）、ゲムシタビン、５－アザシチジン、アンシタビン、および６－アザウリジンが挙げられる。例示的な化合物は、以下の構造を有する：

【００７９】

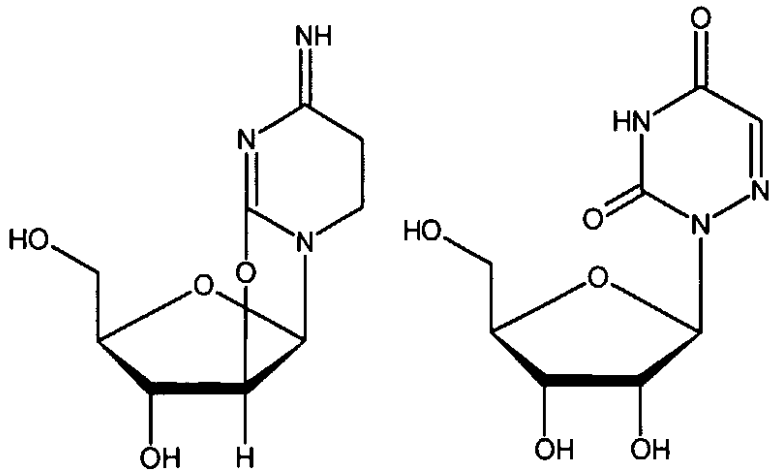
【化２３】



	R_1	R_2	R_3	R_4
シタラビン	H	OH	H	CH
エノシタビン	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
ゲムシタビン	H	F	F	CH
アザシチジン	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH

【００８０】

【化２４】



アンシタビン　　6-アザウリジン

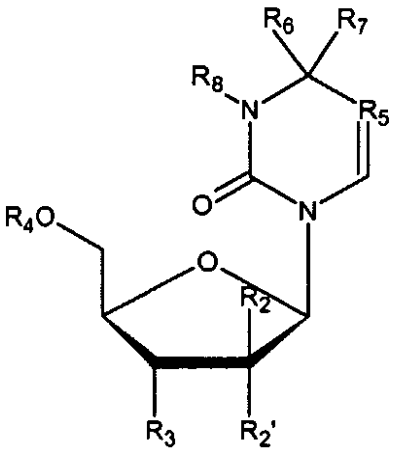
これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗物質として働くように、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００８１】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、ピリミジンアナログである。１つの局面において、ピリミジンアナログは、以下の一般構造を有する：

【００８２】

【化２５】

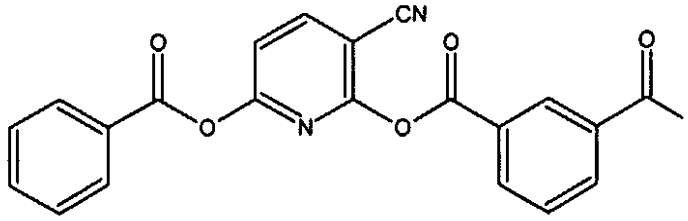


ここで、糖環における２’位、３’位および５’位（それぞれR_2、R_3およびR_4）は、Ｈ、ヒドロキシル、ホスホリル（例えば、米国特許第４，０８６，４１７号を参照のこと）、またはエステル（例えば、米国特許第３，８９４，０００号を参照のこと）。エステルは、アルキル、シアノアルキル、アリール、またはヘテロシクロ／アリール型のエステルであり得る。２’炭素は、R_2またはR_2’のいずれかで、ヒドロキシル化され得、他の基はＨである。あるいは、２’炭素は、ハロゲンで置換され得る（例えば、ゲムシタビンのようなフルオロシチジンまたはジフルオロシチジン）。あるいは、糖は、別の複素環式基（例えば、フリル基）またはアルカン、アルキルエーテルもしくはアミド結合したアルカン（例えば、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_5$$CH_3$）で置き換えられ得る。２°アミンは、アミド結合（例えば、米国特許第３，９９１，０４５号を参照のこと）またはウレタン結合（例えば、米国特許第３，８９４，０００号を参照のこと）で結合された、脂肪族アシル（R_1）で置換され得る。これはまた、四級アンモニウム塩を形成するように、さらに置換され得る。ピリミジン環におけるR_5は、ＮまたはＣＲであり得、ここで、Ｒは

、Ｈ、ハロゲン含有基、またはアルキルである（例えば、米国特許第４，０８６，４１７号を参照のこと）。R_6およびR_7は、一緒になって、オキソ基を形成し得るか、またはR_6が－ＮＨ－R_1であり、そしてR_7がＨである。R_8は、Ｈであるか、またはR_7およびR_8が一緒になって、二重結合を形成し得るか、またはR_8は、Ｘであり得、ここでＸは、以下：

【００８３】

【化２６】



である。

【００８４】

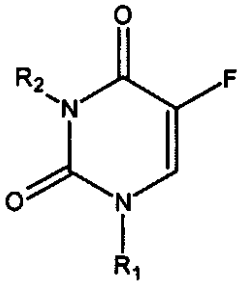
特定のピリミジンアナログは、米国特許第３，８９４，０００号（例えば、２’－Ｏ－パルミチル－アラ－シチジン、３’－Ｏ－ベンゾイル－アラ－シチジン、および１０を超える他の実施例を参照のこと）；米国特許第３，９９１，０４５号（例えば、Ｎ４－アシル－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、およびこの文献に列挙されるような多数のアシル基誘導体（例えば、パルミトイル）を参照のこと）に開示されている。

【００８５】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、フロオロ－ピリミジンアナログ（例えば、５－フルオロウラシル、またはそのアナログもしくは誘導体）であり、カルモフル、ドキシフルリジン、エミテフル、テガフル、およびフロクスウリジンが挙げられる。例示的な化合物は、以下の構造を有する：

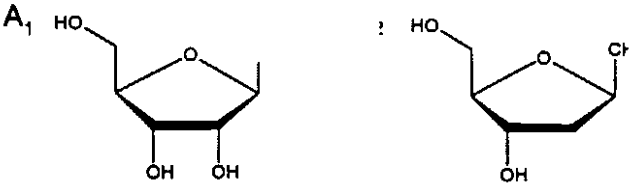
【００８６】

【化２７】

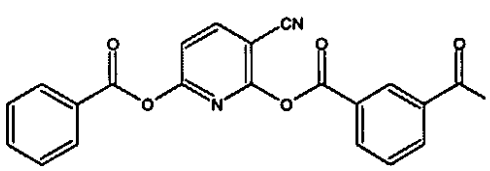


	R_1	R_2
5-フルオロウラシル	H	H
カルモフール	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
ドキシフルリジン	A_1	H
フロクスリジン	A_2	H
エミテフール	$CH_2OCH_2CH_3$	B
テガフール	C	H

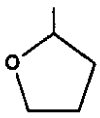
A_1



B



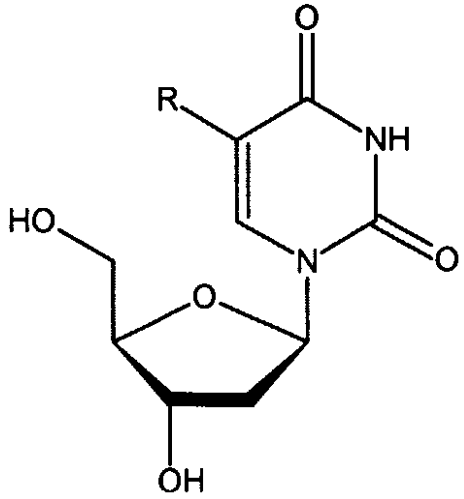
C



他の適切なフルオロピリミジンアナログとしては、５－ＦｕｄＲ（５－フルオロ－デオキシウリジン）、またはそのアナログもしくは誘導体が挙げられ、５－ヨードデオキシウリジン（５－ＩｕｄＲ）、５－ブロモデオキシウリジン（５－ＢｕｄＲ）フルオロウリジン三リン酸（５－ＦＵＴＰ）、およびフルオロデオキシウリジン一リン酸（５－ｄＦＵＭＰ）が挙げられる。例示的な化合物は、以下の構造を有する：

【００８７】

【化２８】



5-フルオロ-2'-デオキシウリジン：R = F
5-ブロモ -2'-デオキシウリジン：R = Br
5-ヨード-2'-デオキシウリジン：R = I

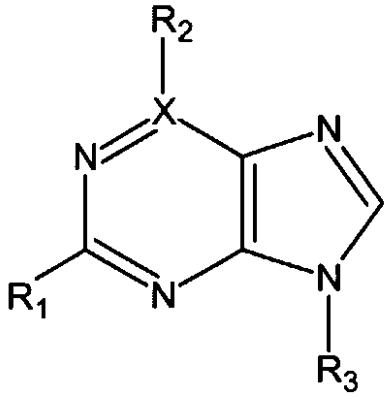
これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗物質として働くことによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００８８】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、プリンアナログである。プリンアナログは、以下の一般構造を有する：

【００８９】

【化２９】



ここで、Ｘは、代表的に、炭素であり；R_1は、Ｈ、ハロゲン、アミンまたは置換フェニルであり；R_2は、Ｈ、一級アミン、二級アミンまたは三級アミン、硫黄含有基（代表的に、－ＳＨ）、アルカン、環状アルカン、複素環式または糖であり；R_3は、Ｈ、糖（代表的に、フラノース構造またはピラノース構造）、置換糖または環状アルカンあるいは複素環式基またはアリール基である。この型の化合物については、例えば、米国特許第５，６０２，１４０号を参照のこと。

【００９０】

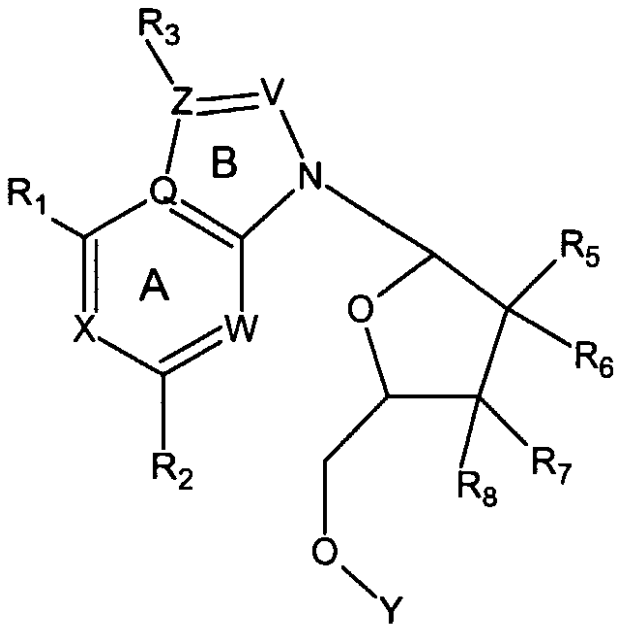
ペントスタチンの場合、Ｘ－R_2は、－CH_2ＣＨ（ＯＨ）－である。この場合、２番目の炭素原子は、Ｘと隣接する窒素原子との間で、環に挿入される。Ｘ－Ｎ二重結合は、単結合になる。

【００９１】

米国特許第５，４４６，１３９号は、以下の式に示される型の適切なプリンアナログを記載する：

【００９２】

【化３０】



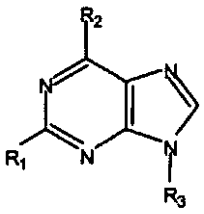
ここで、Ｎは、窒素を表し、そしてＶ、Ｗ、Ｘ、Ｚは、炭素または窒素のいずれかであり得るが、以下を条件とする。環Ａは、０～３個の窒素原子を、その構造内に有し得る。２つの窒素が環Ａに存在する場合、１つは、Ｗ位置になければならない。１つのみの窒素が存在する場合、この窒素は、Ｑ位置にあってはならない。ＶおよびＱは、同時に窒素であってはならない。ＺおよびＱは、同時に窒素であってはならない。Ｚが窒素である場合、R_3は存在しない。さらに、$R_{1\sim3}$は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim7}$アルキル、$C_{1\sim7}$アルケニル、ヒドロキシル、メルカプト、$C_{1\sim7}$アルキルチオ、$C_{1\sim7}$アルコキシ、$C_{2\sim7}$アルケニルオキシ、アリールオキシ、ニトロ、一級アミン含有基、二級アミン含有基、または三級アミン含有基のうちの１つである。$R_{5\sim8}$は、Ｈであるか、またはこれらの位置のうちの２つまでが独立して、ＯＨ、ハロゲン、シアノ、アジド、置換アミノのうちの１つを含み得、R_5およびR_7は、一緒になって、二重結合を形成し得る。Ｙは、Ｈ、$C_{1\sim7}$アルキルカルボニル、または一リン酸、二リン酸もしくは三リン酸である。

【００９３】

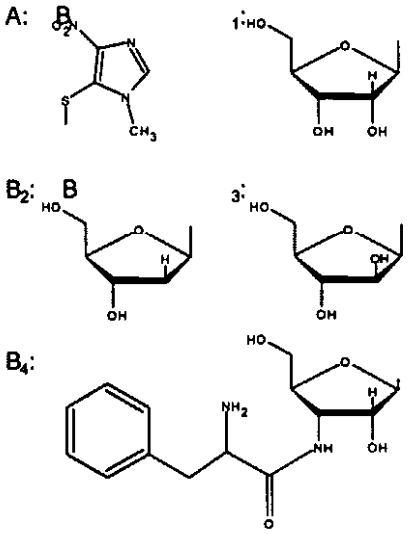
例示的な適切なプリンアナログとしては、６－メルカプトプリン、チグアノシン、チアミプリン、クラドリビン、フルダリビン、ツベルシジン、プロマイシン、ペントキシフィリンが挙げられる；ここで、これらの化合物は、必要に応じて、リン酸化され得る。例示的な化合物は、以下の構造を有する：

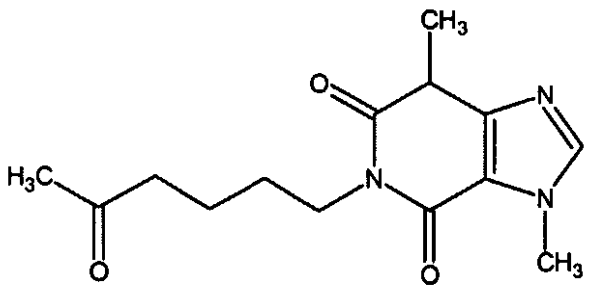
【００９４】

【化３１】



R	$_1$ R	$_2$ R	$_3$
6-メルカプトプリン	H	SH	H
チオグアノシン	NH_2	SH	B $_1$
チアミプリン	NH_2	A	H
クラドリビン	Cl	NH_2	B $_2$
フルダラビン	F	NH_2	B $_3$
ピューロマイシン	H	$N(CH_3)_2$	B_4
ツベルシジン	H	NH $_2$	B $_1$





ペントキシフィリン

これらの化合物は、プリンの代謝拮抗物質として働くことによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【００９５】

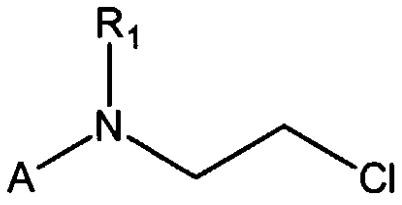
別の局面において、細胞周期インヒビターは、ナイトロジェンマスタードである。多くの適切なナイトロジェンマスタードが公知であり、そして本発明において、細胞周期インヒビターとして適切に使用される。適切なナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミドとして公知である。

【００９６】

好ましいナイトロジェンマスタードは、以下の一般式を有する：

【００９７】

【化３２】

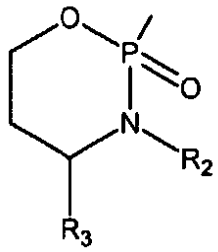


(i)

ここで、Ａは、以下：

【００９８】

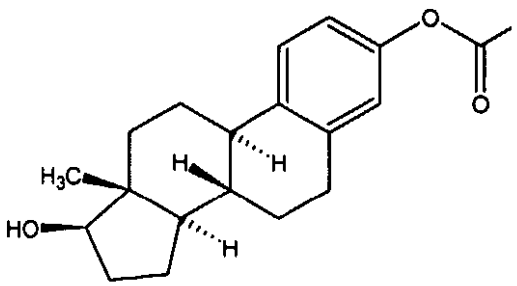
【化３３】



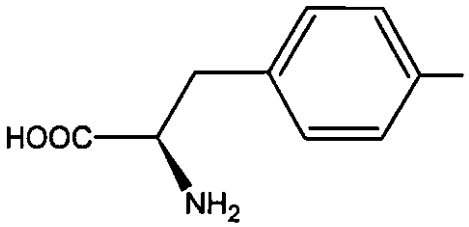
あるいは－ＣＨ$_3$もしくは他のアルカン、または塩素化アルカン（代表的に、ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃｌ）、または多環式基（例えば、Ｂ）、または置換フェニル（例えば、Ｃ）または複素環式基（例えば、Ｄ）である。

【００９９】

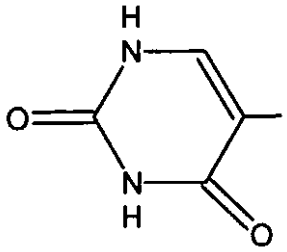
【化３４】



(ii)



(iii)

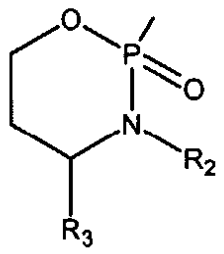


(iv)

適切なナイトロジェンマスタードは、米国特許第３，８０８，２９７号に開示されており、ここで、Ａは、以下：

【０１００】

【化３５】



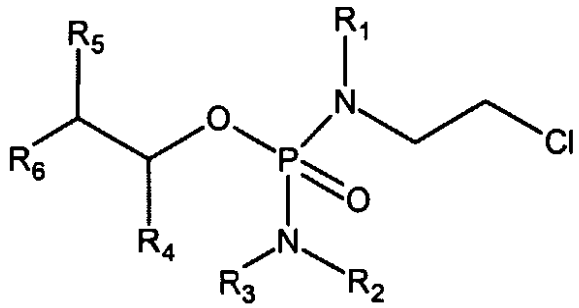
である。$R_{1\sim2}$は、HまたはCH$_2$CH$_2$Clであり；R_3は、Hまたは酸素含有基（例えば、ヒドロペルオキシ）であり；そしてR_4は、アルキル、アリール、複素環であり得る。

【０１０１】

環状部分は、インタクトである必要はない。例えば、米国特許第５，４７２，９５６号、同第４，９０８，３５６号、同第４，８４１，０８５号を参照のこと。これらは、以下の型の構造を記載し：

【０１０２】

【化３６】



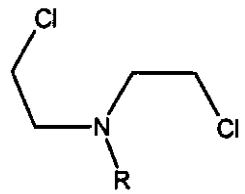
ここで、R_1はHまたはCH$_2$CH$_2$Clであり、$R_{2\sim6}$は、種々の置換基である。

【０１０３】

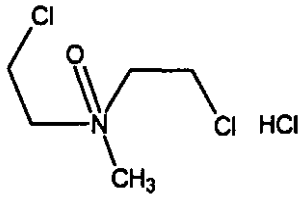
模範的なナイトロジェンマスタードとしては、メチルクロロエタミンおよび、そのアナログまたは誘導体（メチルクロロエタミンオキシドヒドロクロリド、ノベムビチン（Ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）およびマンノムスチン（ハロゲン化糖）を含む）が挙げられる。模範的な化合物は以下の構造を有する：

【０１０４】

【化３７】



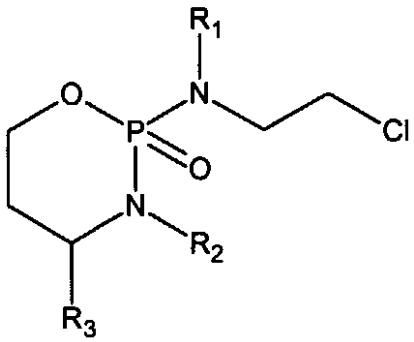
	R
メクロレタミン	CH_3
ノベムビシン	$CH_2CH(CH_3)Cl$



酸化メクロレタミン HCl

ナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミド、イホスファミド、ペルホスファミドまたはトロホスファミドであり得、ここで、これらの化合物は以下の構造を有する：

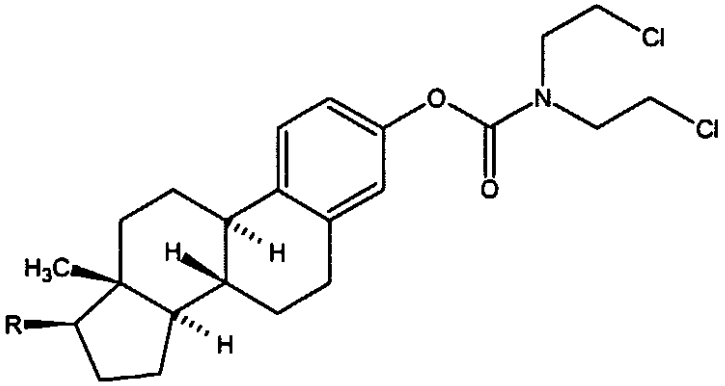
【０１０５】
【化３８】



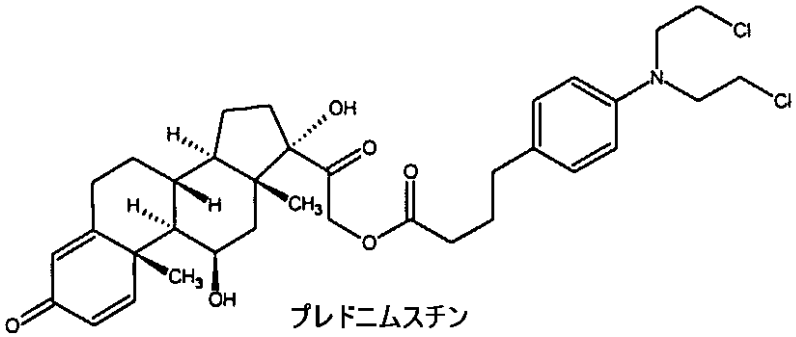
	R_1	R_2	R_3
シクロホスファミド	H	CH_2CH_2Cl	H
イホスファミド	CH_2CH_2Cl	H	H
ペルホスファミド	CH_2CH_2Cl	H	OOH
トロホスファミド	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

ナイトロジェンマスタードは、エストラムスチンまたはそのアナログもしくは誘導体であり得、フェネステリン、プレドニムスチンおよびエストラムスチンPO_4が挙げられる。従って、本発明の適切なナイトロジェンマスタード型細胞周期インヒビターは以下の構造を有する：
【０１０６】

【化３９】



	R
エストラムスチン	OH
フェネステリン	$C(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$



プレドニムスチン

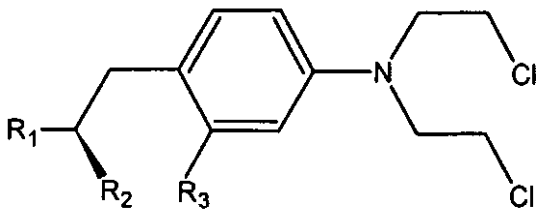
。

【０１０７】

ナイトロジェンマスタードは、クロラムブシルまたはそのアナログもしくは誘導体であり得、メルファランおよびクロルマファジンが挙げられる。従って、本発明の適切なナイトロジェンマスタード型細胞周期インヒビターは以下の構造を有する：

【０１０８】

【化４０】



	R_1	R_2	R_3
クロラムブシル	CH_2COOH	H	H
メルファラン	COOH	NH_2	H
クロルナファジン	H	一緒になってベンゼン環を形成する	

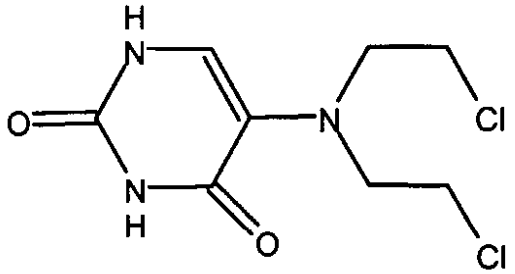
。

【０１０９】

ナイトロジェンマスタードはウラシルマスタードであり得、これは、以下の構造を有する：

【０１１０】

【化４１】



。

【０１１１】

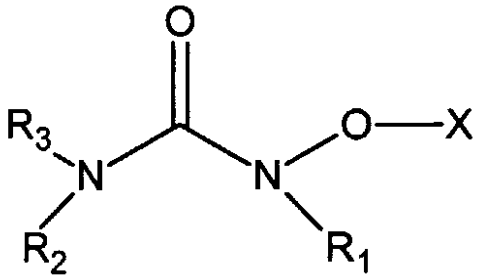
ナイトロジェンマスタードは、ＤＮＡに対するアルキル化剤として作用することにより、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。ナイトロジェンマスタードは、細胞増殖障害（例えば、小細胞肺癌、乳癌、子宮頚部癌、頭頚部癌，前立腺癌，網膜芽細胞腫および軟部組織肉腫が挙げられる）の処置において有用であることが示されている。

【０１１２】

本発明の細胞周期インヒビターは、ヒドロキシウレアであり得る。ヒドロキシウレアは、以下の一般構造を有する：

【０１１３】

【化４２】



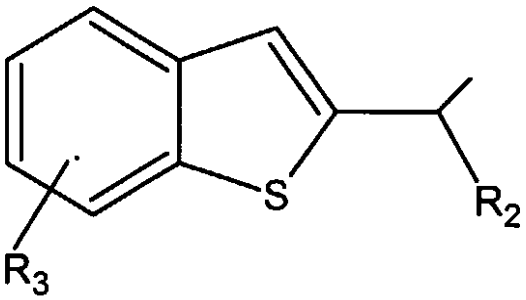
。

【０１１４】

適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第６，０８０，８７４号に開示され、ここでR_1は：

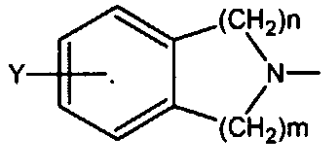
【０１１５】

【化４３】

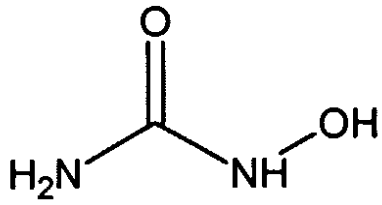


であり、そして、R_2は１～４個の炭素を有するアルキル基であり、そしてR_3はH、アシル、メチル、エチルおよびその混合物（例えば、メチルエーテル）のうちの１つである。

【０１１６】
他の適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第５，６６５，７６８号に開示され、ここで、R_1はシクロアルケニル基（例えば、Ｎ－［３－［５－（４－フルオロフェニルチオ）－フリル］－２－シクロペンテン－１－イル］Ｎ－ヒドロキシウレア）であり；R_2はＨまたは１～４個の炭素を有するアルキル基であり、そしてR_3はＨであり；ＸはＨまたはカチオンである。
【０１１７】
他の適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第４，２９９，７７８号に開示され、ここで、R_1は、１つ以上のフッ素原子で置換されたフェニル基であり；R_2はシクロプロピル基であり；そしてR_3およびＸはＨである。
【０１１８】
別の適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第５，０６６，６５８号に開示され、ここで、R_2およびR_3は隣接する窒素と一緒になって以下：
【０１１９】
【化４４】



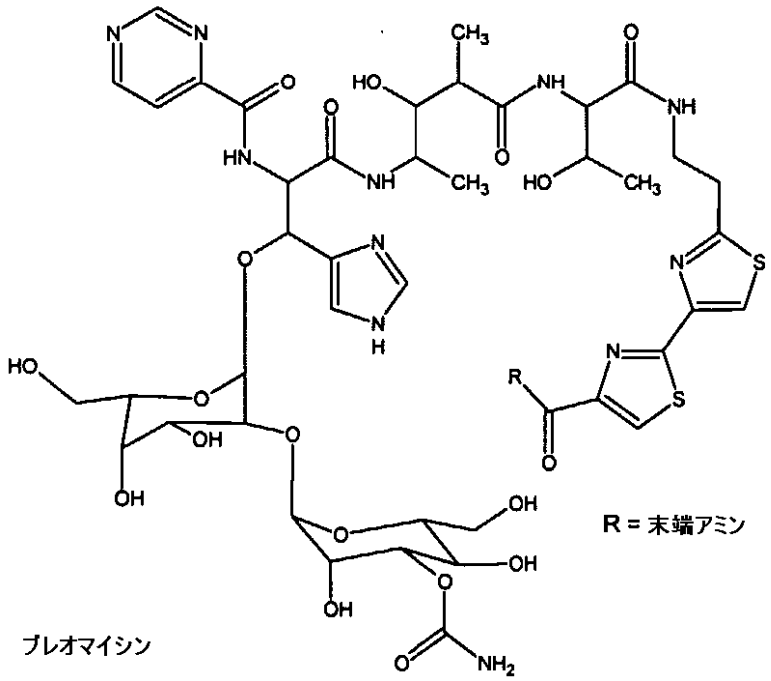
を形成し、ここで、ｍは１または２であり、ｎは０～２であり、そしてＹはアルキル基である。
【０１２０】
１つの局面において、ヒドロキシウレアは以下の構造を有する：
【０１２１】
【化４５】



ヒドロキシ尿素

。
【０１２２】
ヒドロキシウレアは、ＤＮＡ合成を阻害するように作用することによって細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。
【０１２３】
別の局面において、細胞周期インヒビターは、ブレオマイシン（Ｂｅｌｏｍｙｃｉｎ）（例えば、ブレオマイシン　A_2）であり、これは以下の構造を有する：
【０１２４】

【化４６】



ブレオマイシン A_2: $R = (CH_3)_2S^+(CH_2)_3NH-$

。

【０１２５】

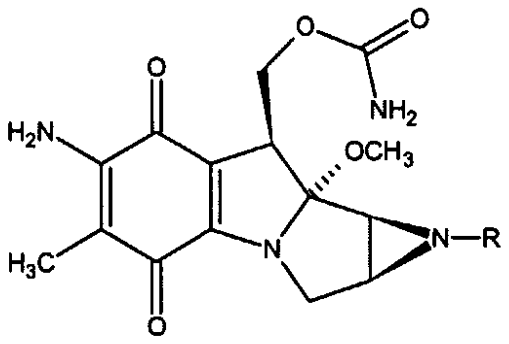
ブレオマイシン（Ｂｅｌｏｍｙｃｉｎ）は、ＤＮＡを切断することによって細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【０１２６】

別の局面において、細胞周期インヒビターは、マイトマイシン（例えば、マイトマイシン　Ｃ）またはそのアナログもしくは誘導体（例えば、ポルフィロマイシン）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１２７】

【化４７】



	R
マイトマイシン C	H
ポルフィロマイシン (N-メチル マイトマイシン C)	CH_3

。

【０１２８】

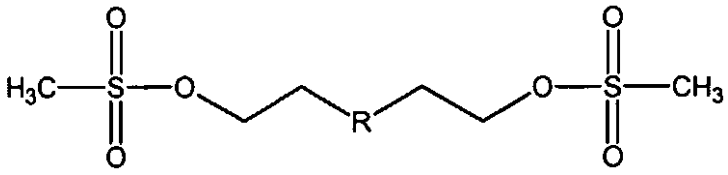
これらの化合物は、ＤＮＡアルキル化剤として作用することにより、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【０１２９】

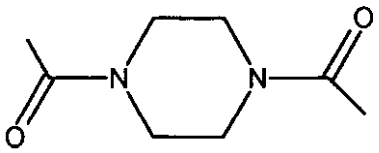
別の局面において、細胞周期インヒビターは、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、または、そのアナログもしくは誘導体（例えば、トレオスルファン、イムプロスルファン、ピポスルファンおよびピポブロマン）である。模範的な化合物は、以下の構造を有する：

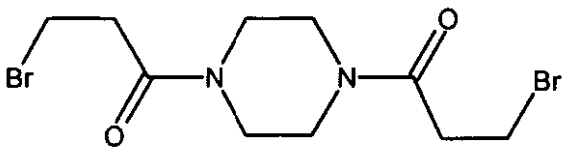
【０１３０】

【化４８】



R

ブスルファン	単結合
イムプロスルファン	$-CH_2-NH-CH_2-$
ピポスルファン	



ピポブロマン

。

【０１３１】

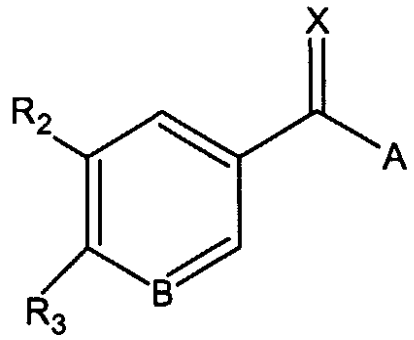
これらの化合物は、ＤＮＡアルキル化剤として作用することによって、細胞周期インヒビターとして機能すると考えられる。

【０１３２】

別の局面において、細胞周期インヒビターはベンズアミドである。なお別の局面において、細胞周期インヒビターはニコチンアミドである。これらの化合物は、以下の基本構造を有し：

【０１３３】

【化４９】



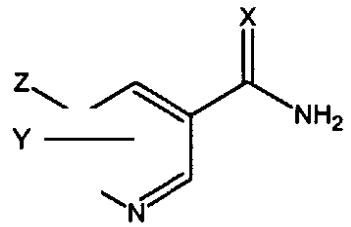
ここで、ＸはＯまたはＳのいずれかであり；Ａは、一般にＮＨ$_2$であるかまたはＯＨもしくはアルコキシ基であり得；ＢはＮまたはＣ－Ｒ$_4$であり、ここでＲ$_4$はＨまたはエーテル結合ヒドロキシル化アルカン（例えば、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）であり、アルカンは直鎖または分岐鎖であり得、そして１つ以上のヒドロキシル基を含み得る。あるいは、ＢはＮ－Ｒ$_5$であり得、この場合、Ｂを含む環中の二重結合は単結合である。Ｒ$_5$は、Ｈおよびアルキル基またはアリール基であり得（例えば、米国特許第４，２５８，０５２号を参照のこと）；Ｒ$_2$はＨ、ＯＲ$_6$、ＳＲ$_6$またはＮＨＲ$_6$であり、ここでＲ$_6$はアルキル基であり；そしてＲ$_3$はＨ、低級アルキル、エーテル結合低級アルキル（例えば－Ｏ－Ｍｅまたは－Ｏ－エチル）である（例えば、米国特許第５，２１５，７３８号を参照のこと）。

【０１３４】

適切なベンズアミド化合物は以下の構造を有し：

【０１３５】

【化５０】



ベンズアミド

X = OまたはS

Y = H, OR, CH_3, アセトキシ

Z = H, OR, SR, NHR

R = アルキル基

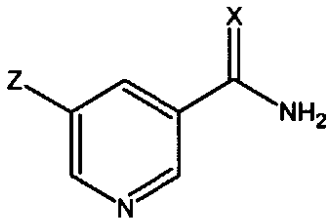
ここで、さらなる化合物は米国特許第５，２１５，７３８号（いくつかの３２化合物を列挙する）に開示される。

【０１３６】

適切なニコチンアミド化合物は以下の構造を有し：

【０１３７】

【化５１】

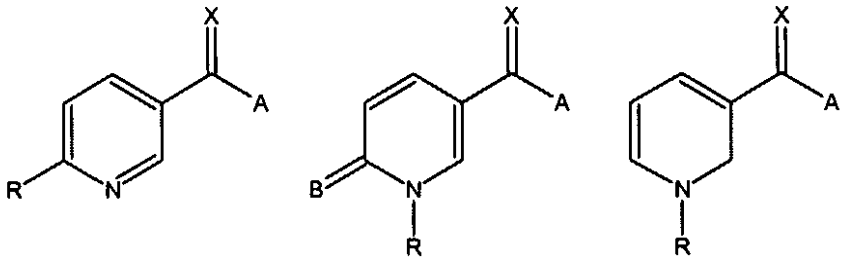


ニコチンアミド
X = OまたはS
Z = H, OR, SR, NHR
R = アルキル基

ここで、さらなる化合物は米国特許第５，２１５，７３８号（いくつかの５８化合物（例えば５－ＯＨニコチンアミド、５－アミノニコチンアミド、５－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ニコチンアミド）および以下の構造を有する化合物：

【０１３８】

【化５２】



ニコチンアミド
X = OまたはS（Oのみを記載する）
A = OH, NH_2, アルコキシ
B = O，
R = アルキルまたはアリール基

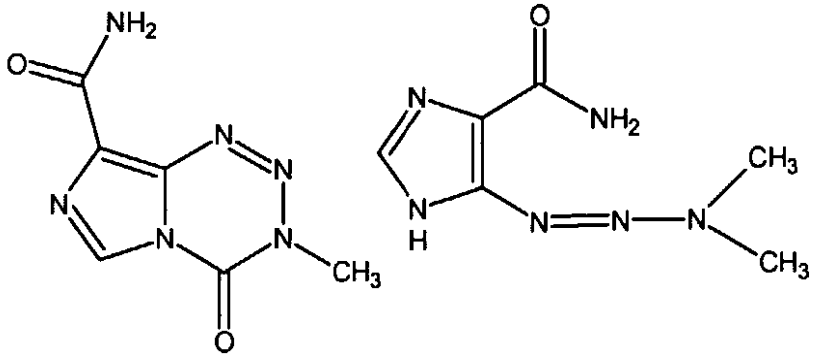
を列挙する）ならびに許第４，２５８，０５２号（いくつかの４６化合物（例えば、１－メチル－６－ケト－１，６－ジヒドロニコチン酸）を列挙する）に開示される。

【０１３９】

１つの局面において、細胞周期インヒビターはテトラジン化合物（例えば、テモゾロミド）またはそのアナログもしくは誘導体（ダカルバジンを含む）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１４０】

【化５３】



テモゾロミド　　ダカルバジン

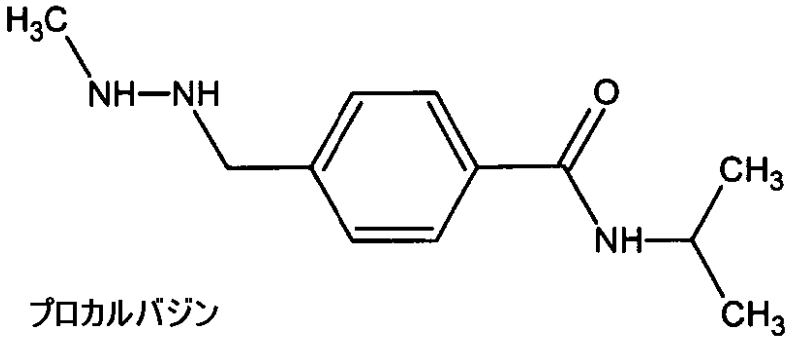
。

【０１４１】

別の適切なテトラジン化合物は、ＨＣｌ塩およびＨＢｒ塩を含むプロカルバジンであり、以下の構造を有する：

【０１４２】

【化５４】



プロカルバジン

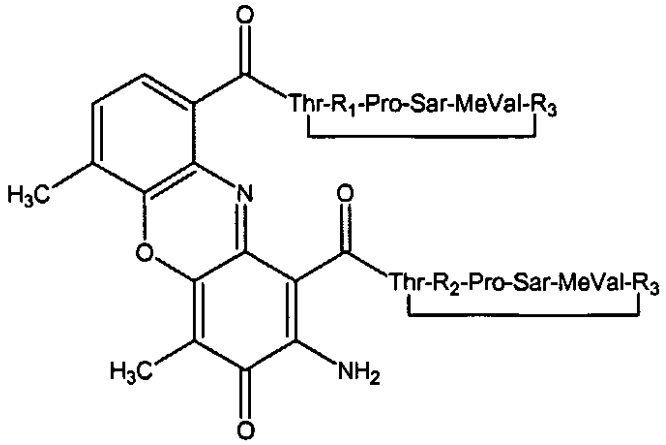
。

【０１４３】

別の局面において、細胞周期インヒビターはアクチノマイシンＤまたはこのファミリーの他のメンバー（Ｄアクチノマイシン、アクチノマイシンC_1、アクチノマイシンC_2、アクチノマイシンC_3、およびアクチノマイシンF_1を含む）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１４４】

【化５５】



	R_1	R_2	R_3
アクチノマイシン D (C_1)	D-Val	D-Val	単結合
アクチノマイシン C_2	D-Val	D-アロイソロイシン	O
アクチノマイシン C_3	D-アロイソロイシン	D-アロイソロイシン	O

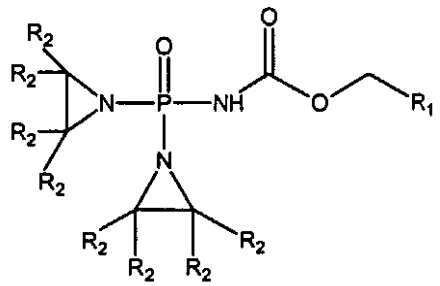
。

【０１４５】

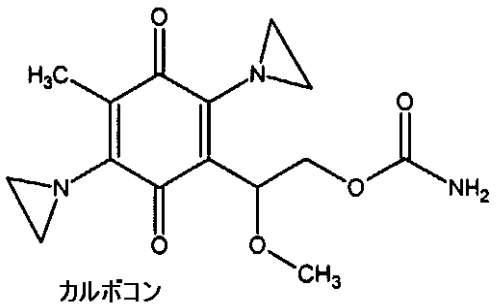
別の局面において、細胞周期インヒビターはアジリジン化合物（例えば、ベンゾデパ）、またはそのアナログまたは誘導体（メツレデパ、ウレデパおよびカルボコンを含む）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１４６】

【化５６】



	R_1	R_2
ベンゾデパ	フェニル	H
メツレデパ	CH_3	CH_3
ウレデパ	CH_3	H



カルボコン

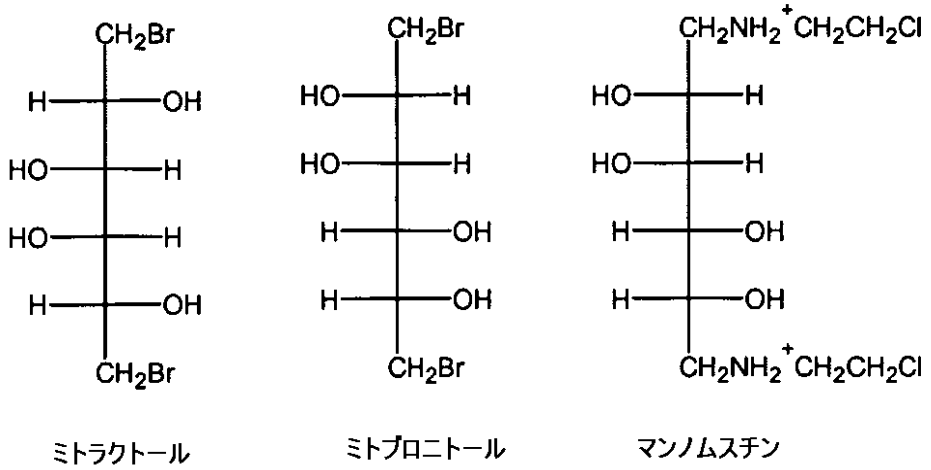
。

【０１４７】

別の局面において、細胞周期インヒビターはハロゲン化糖（例えば、ミトラクトール）またはそのアナログもしくは誘導体（ミトブロニトールおよびマンノムスチンを含む）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１４８】

【化５７】



ミトラクトール　　ミトブロニトール　　マンノムスチン

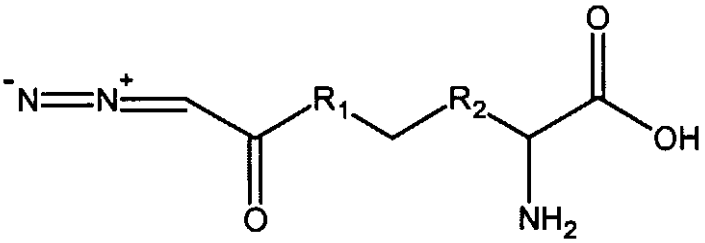
。

【０１４９】

別の局面において、細胞周期インヒビターはジアゾ化合物（例えば、アザセリン）またはそのアナログもしくは誘導体（６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシンおよび５－ジアゾウラシル（ピリミジンアナログも）を含む）である。適切な化合物は、以下の構造を有する：

【０１５０】

【化５８】



	R_1	R_2
アザセリン	O	単結合
6- ジアゾ -5-オキソ- L-ノルロイシン	単結合	CH_2

。

【０１５１】

本発明にしたがって細胞周期インヒビターとして作用し得る別の化合物は、パゼリプチン；ワートマニン；メトクロプラミド；ＲＳＵ；ブチオニンスルホキシム（Ｂｕｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｓｕｌｆｏｘｉｍｅ）；チュメリック（Ｔｕｍｅｒｉｃ）；クルクミン；ＡＧ３３７，チミジル酸シンターゼインヒビター；レバミゾール；レンチナン、ポリサッカリド；ラゾキサン、ＥＤＴＡアナログ；インドメタシン；クロルプロマジン；αインターフェロンおよびβインターフェロン；ＭｎＢＯＰＰ；ガドリニウムテキサフィリン；４－アミノ－１，８－ナフタリミド；ＣＧＰのスタウロスポリン誘導体；ならびにＳＲ－２５０８。

【０１５２】

従って、１つの局面において、細胞周期インヒビターはＤＮＡアルキル化剤である。別

の局面において、細胞周期インヒビターは抗微小管剤である。別の局面において、細胞周期インヒビターはトポイソメラーゼインヒビターである。別の局面において、細胞周期インヒビターはＤＮＡ切断剤である。別の局面において、細胞周期インヒビターは代謝拮抗剤である。別の局面において、細胞周期インヒビターは、（例えば、プリンアナログとして）アデノシンデアミナーゼを阻害することによって機能する。別の局面において、細胞周期インヒビターは、（例えば、メルカプトプリンのようなプリンアナログとして）プリン環合成および／またはヌクレオチド相互交換インヒビターを阻害することによって機能する。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ジヒドロ葉酸還元を阻害することによって、および／またはチミジンモノホスフェートブロックとして機能する（例えば、メトトレキサート）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ＤＮＡ損傷を起こすことによって機能する（例えば、ブレオマイシン）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ＤＮＡインターカレーション剤および／またはＲＮＡ合成阻害剤（ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）として機能する（例えば、ドキソルビシン）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ピリミジン合成を阻害することによって機能する（例えば、Ｎ－ホスフォノアセチル－Ｌ－アスパラギン酸）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、リボヌクレオチドを阻害することによって機能する（例えば、ヒドロキシウレア）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、チミジンモノホスフェートを阻害することによって機能する（例えば、５－フルオロウラシル）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ＤＮＡ合成を阻害することによって機能する（例えば、シタラビン）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、ＤＮＡ付加体形成を生じることによって機能する（例えば、白金化合物）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、タンパク質合成を阻害することによって機能する（例えば、　Ｌ－アスパラギナーゼ）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、微小管形成を阻害することによって機能する（例えば、タキサン）。別の局面において、細胞周期インヒビターは、図１に示される生物学的経路における工程の１つ以上で作用する。

【０１５３】

本発明において有用なさらなる細胞周期インヒビターおよびその作用機構の考察は、Ｈａｒｄｍａｎ Ｊ．Ｇ．，Ｌｉｍｂｉｒｄ Ｌ．Ｅ．，Ｍｏｌｉｎｏｆｆ Ｒ．Ｂ．，Ｒｕｄｄｏｎ Ｒ Ｗ．，Ｇｉｌｍａｎ Ａ．Ｇ．編，Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ｉｎ Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ 第９版，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎｓ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９６，１２２５～１２８７頁において見出され得る。米国特許第３，３８７，００１号；同第３，８０８，２９７号；同第３，８９４，０００号；同第３，９９１，０４５号；同第４，０１２，３９０号；同第４，０５７，５４８号；同第４，０８６，４１７号；同第４，１４４，２３７号；同第４，１５０，１４６号；同第４，２１０，５８４号；同第４，２１５，０６２号；同第４，２５０，１８９号；同第４，２５８，０５２号；同第４，２５９，２４２号；同第４，２９６，１０５号；同第４，２９９，７７８号；同第４，３６７，２３９号；同第４，３７４，４１４号；同第４，３７５，４３２号；同第４，４７２，３７９号；同第４，５８８，８３１号；同第４，６３９，４５６号；同第４，７６７，８５５号；同第４，８２８，８３１号；同第４，８４１，０４５号；同第４，８４１，０８５号；４，９０８，３５６号；同第４，９２３，８７６号；同第５，０３０，６２０号；同第５，０３４，３２０号；同第５，０４７，５２８号；同第５，０６６，６５８号；同第５，１６６，１４９号；同第５，１９０，９２９号；同第５，２１５，７３８号；同第５，２９２，７３１号；同第５，３８０，８９７号；同第５，３８２，５８２号；同第５，４０９，９１５号；同第５，４４０，０５６号；同第５，４４６，１３９号；同第５，４７２，９５６号；同第５，５２７，９０５号；同第５，５５２，１５６号；同第５，５９４，１５８号；同第５，６０２，１４０号；同第５，６６５，７６８号；同第５，８４３，９０３号；同第６，０８０，８７４号；同第６，０９６，９２３号；およびＲＥ０３０５６１もまた参照のこと（これらは

全て、上述のように、全体が参考として援用される）。

【０１５４】

多数のポリペプチド、タンパク質およびペプチドならびにこのようなタンパク質をコードする核酸はまた、細胞周期インヒビターとして治療的に使用され得る。これは、細胞周期インヒビターをコードする適切なベクターまたは遺伝子送達ビヒクルによる送達によって達成される（ＷａｌｔｈｅｒおよびＳｔｅｉｎ，Ｄｒｕｇｓ ６０（２）：２４９－７１，Ａｕｇ ２０００；Ｋｉｍら、Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃａｌ Ｒｅｓ．２４（１）：１－１５，Ｆｅｂ ２００１；およびＡｎｗｅｒら、Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔｅｍｓ １７（４）：３７７－４２４，２０００）。細胞周期を調節するタンパク質をコードする遺伝子としては、以下が挙げられる：ＩＮＫ４ファミリーの遺伝子（ＵＳ ５，８８９，１６９；ＵＳ ６，０３３，８４７）、ＡＲＦ－ｐ１９（ＵＳ ５，７２３，３１３）、ｐ２１$^{ＷＡＦ１／ＣＩＰ１}$およびｐ２７^{ＫＩＰ１}（ＷＯ ９５１３３７５；ＷＯ ９８３５０２２）、ｐ２７^{ＫＩＰ１}（ＷＯ ９７３８０９１）、ｐ５７^{ＫＩＰ２}（ＵＳ ６，０２５，４８０）、ＡＴＭ／ＡＴＲ（ＷＯ ９９／０４２６６）、Ｇａｄｄ ４５（ＵＳ ５，８５８，６７９）、Ｍｙｔ１（ＵＳ ５，７４４，３４９）、Ｗｅｅ１（ＷＯ ９９４９０６１）ｓｍａｄ ３およびｓｍａｄ ４（ＵＳ ６，１００，０３２）、１４－３－３σ（ＷＯ ９９３１２４０）、ＧＳＫ３β（Ｓｔａｍｂｏｌｉｃ，Ｖ．およびＷｏｏｄｇｅｔｔ，Ｊ．Ｒ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊｏｕｒｎａｌ ３０３：７０１－７０４，１９９４）、ＨＤＡＣ－１（Ｆｕｒｕｋａｗａ，Ｙ．ら、Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ．Ｃｅｌｌ Ｇｅｎｅｔ．７３：１３０－１３３，１９９６；Ｔａｕｎｔｏｎ，Ｊ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７２：４０８－４１１，１９９６）、ＰＴＥＮ（ＷＯ ９９０２７０４）、ｐ５３（Ｕ．Ｓ． ５，５３２，２２０）、ｐ３３^{ＩＮＧ１}（ＵＳ ５．９８６．０７８）、網膜芽細胞腫（ＥＰＯ ３９０５３０）ならびにＮＦ－１（ＷＯ ９２００３８７）。

【０１５５】

広範な種々の遺伝子送達ビヒクルを使用して、本明細書中に記載されるタンパク質を送達および発現させ得、このような遺伝子送達ビヒクルとしては、例えば、以下が挙げられる：レトロウイルスベクターのようなウイルスベクター（例えば、米国特許第５，５９１，６２４号、同第５，７１６，８３２号、同第５，８１７，４９１号、同第５，８５６，１８５号、同第５，８８８，５０２号、同第６，０１３，５１７号および同第６，１３３，０２９号）；ならびにレトロウイルスベクターのサブクラス（例えば、レンチウイルスベクター）（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ ００／６６７５９、ＷＯ ００／００６００、ＷＯ ９９／２４４６５、ＷＯ ９８／５１８１０、ＷＯ ９９／５１７５４、ＷＯ ９９／３１２５１、ＷＯ ９９／３０７４２およびＷＯ ９９／１５６４１））、αウイルスベースのベクター系（例えば、米国特許第５，７８９，２４５号、同第５，８１４，４８２号、同第５，８４３，７２３号および同第６，０１５，６８６号）、アデノ随伴ウイルスベースの系（例えば、米国特許第６，２２１，６４６号、同第６，１８０，６１３号、同第６，１６５，７８１号、同第６，１５６，３０３号、同第６，１５３，４３６号、同第６，０９３，５７０号、同第６，０４０，１８３号、同第５，９８９，５４０号、同第５，８５６，１５２号および同第５，５８７，３０８号）およびアデノウイルスベースの系（例えば、米国特許第６，２１０，９３９号、同第６，２１０，９２２号、同第６，２０３，９７５号、同第６，１９４，１９１号、同第６，１４０，０８７号、同第６，１１３，９１３号、同第６，０８０，５６９号、同第６，０６３，６２２号、同第６，０４０，１７４号、同第６，０３３，９０８号、同第６，０３３，８８５号、同第６，０２０，１９１号、同第６，０２０，１７２号、同第５，９９４，１２８号および同第５，９９４，１０６号）、単純疱疹ウイルスベースの系または「アンプリコン」系（例えば、米国特許第５，９２８，９１３号、同第５，５０１，９７９号、同第５，８３０，７２７号、同第５，６６１，０３３号、同第４，９９６，１５２号および同第５，９６５，４４１号）および「裸のＤＮＡ」ベースの系（例えば、米国特許第５，５８０，８５９号および

同第５，９１０，４８８号）（これらは全て、上述のように、全体が参考として援用される）。

【０１５６】

本発明の１つの局面において、リボザイムまたはアンチセンス配列（ならびに、このような配列を送達し得る遺伝子治療ビヒクル）を細胞周期インヒビターとして使用し得る。このようなインヒビターの１つの代表的な例は、ＰＣＴ公開番号ＷＯ　００／３２７６５に開示される（これは、上述のように、全体が参考として援用される）。

【０１５７】

（抗増殖性剤）

内膜過形成は、内膜への細胞の遊走および増殖、それに続く細胞外マトリックス分泌に起因する。内膜における過形成応答に反応性の主要な細胞型は、平滑筋細胞および線維芽細胞である。細動脈および毛細管が内膜のプラーク内に伸び、栄養および酸素を供給し、従って、プラークを増殖させる。内膜プラークの増殖は、最終的に疾患血管の管腔の塞栓をもたらし、これは遠位組織に対する虚血を伴う。従って、本発明の１つの局面において、抗増殖性剤が、コーティングされ得るか、またはそうでなければパッチから放出され得る。

【０１５８】

薬剤の抗増殖性活性は、インビトロでの細胞遊走および増殖を定量化することによってアッセイされ得る。抗増殖性活性はまた、種々の動物モデルにおける脈管損傷後の形態計測分析によってインビボで決定され得る（Ｓｉｇｎｏｒｅら、２００１　Ｊ．Ｖａｓｃ．Ｉｎｔｅｒｖ．Ｒａｄｉｏｌ．１２：７９－８８；Ａｘｅｌら、１９９７　Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　９６：６３６－６４５；Ｇｒｅｇｏｒｙら、１９９３　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　１４０９－１４１８；Ｂｕｒｋｅら、１９９９　Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍ　３３：８２９－８３５；Ｐｏｏｎら、１９９６　Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２２７７－２２８３；Ｊｏｎｅｓら、２００１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２５４：８５－９８；Ｇｉｌｄｅａら、２０００　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２９：８１－８６）。

【０１５９】

（ＩＩＩ.製造）

特定の実施形態内において、化合物または組成物が、それ自体でまたはキャリア中でパッチ上に適用され得る。この化合物または組成物は、ポリマー性または非ポリマー性のどちらでも良い。ポリマー性キャリアの代表的な例としては、ポリ（エチレン－酢酸ビニル）、乳酸およびグリコール酸のコポリマー、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸）およびポリ（カプロラクトン）のコポリマー、ゼラチン、ヒアルロン酸、コラーゲンマトリクス、セルロースならびに卵白が挙げられる。他の適切なキャリアの代表的な例としては、エタノール；エタノールとグリコールの混合物（例えば、エチレングリコールまたはプロピレングリコール）；エタノールとミリスチン酸イソプロピルの混合物またはエタノールとミリスチン酸イソプロピルと水（例えば、５５：５：４０）の混合物；エタノールとエイネオール（ｅｉｎｅｏｌ）またはＤ－リモネンの混合物（水を含んでいても含んでいなくてもよい）；グリコール（例えば、エチレングリコールまたはプロピレングリコール）とグリコール（例えば、プロピレングリコール）と水の混合物、ホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、Ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ（登録商標）、またはテルピノレン；ミリスチン酸イソプロピルおよび１－ヘキシル－２－ピロリドン、Ｎ－ドデシル－２－ピペリジノンまたは１－ヘキシル－２－ピロリドンの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。他のポリマー処方物の代表的な実施例は、米国特許第５，７１６，９８１号およびＰＣＴ特許出願番号ＰＣＴ／ＣＡ００／０１３３３に記載され、ここで両方はその全体が参考として援用される。

【０１６０】

ポリマーおよびその調製物に関する特許のさらなる実施例としては、ＰＣＴ特許出願番号９８／１２２４３、ＰＣＴ特許出願番号９８／１９７１３、ＰＣＴ特許出願番号９８／

４１１５４、ＰＣＴ特許出願番号９９／０７４１７、ＰＣＴ特許出願番号００／３３７６４、ＰＣＴ特許出願番号００／２１８４２、ＰＣＴ特許出願番号００／０９１９０、ＰＣＴ特許出願番号００／０９０８８、ＰＣＴ特許出願番号００／０９０８７、ＰＣＴ特許出願番号２００１／１７５７５およびＰＣＴ特許出願番号２００１／１５５２６（ならびにそれらに対応する米国特許出願）ならびに米国特許番号第４，５００，６７６号、同第４，５８２，８６５号、同第４，６２９，６２３号、同第４，６３６，５２４号、同第４，７１３，４４８号、同第４，７９５，７４１号、同第４，９１３，７４３号、同第５，０６９，８９９号、同第５，０９９，０１３号、同第５，１２８，３２６号、同第５，１４３，７２４号、同第５，１５３，１７４号、同第５，２４６，６９８号、同第５，２６６，５６３号、同第５，３９９，３５１号、同第５，５２５，３４８号、同第５，８００，４１２号、同第５，８３７，２２６号、同第５，９４２，５５５号、同第５，９９７，５１７号、同第６，００７，８３３号、同第６，０７１，４４７号、同第６，０９０，９９５号、同第６，１０６，４７３号、同第６，１１０，４８３号、同第６，１２１，０２７号、同第６，１５６，３４５号、および同第６，２１４，９０１号、ここで上に述べられるように、これらの全てはその全体が参考として援用される。

【０１６１】

パッチは、種々の様式により本発明の組成物でコーティングされ得る。この様式としては、例えば、以下が挙げられる：（ａ）直接パッチに処方物を付着させる様式（例えば、ポリマー／薬物フィルムを有するステントに噴霧する様式、またはポリマー／薬物溶液にステントを浸す様式のいずれか）、（ｂ）パッチをヒドロゲルのような物質でコーティングし、次に組成物を吸収させる様式、（ｃ）処方物でコーティングされた糸（または糸を形成したポリマー）を織り合わせてパッチ構造にする様式、（ｄ）スリーブまたはメッシュにパッチ（処方物を含むかまたは処方物でコーティングされた）を挿入する様式、あるいは（ｅ）パッチ自体を組成物で構築する様式。

【０１６２】

本発明の好ましい実施形態において、組成物は、保存期間および移植のときに、パッチに固く付着するべきであり、そして血管に縫合される場合、パッチから取り除かれるべきでない。この組成物はまた、移植前の保存期間、または体内への移植後に体温に温められた場合、好ましくは分解すべきではない。加えて、組成物は、好ましくは、パッチの形状を変えることなく、均一な分布の薬剤で、パッチを滑らかにおよび平坦にコーティングするべきである。本発明の特定の好ましい実施形態において、処方物は、パッチの一部のみに塗布され、パッチの残りの部分は例えば以下のようにコーティングされないままにしておくべきである：（ａ）パッチの管腔側面のみがコーティングされる、（ｂ）パッチの縁部のみがコーティングされる、（ｃ）パッチの１つの端のみがコーティングされる、（ｄ）ストライプがパッチの周りにコーティングされないまま残る、（ｅ）パッチの一部が１つの薬剤でコーティングされ、パッチの残りが、別の薬剤でコーティングされる。

【０１６３】

本発明の１つの好ましい実施形態中で、組成物が、移植後１～１２ヶ月の間にわたって、周囲の組織中に予測可能な、因子の延長された放出を提供するべきである。本発明の別の実施形態において、組成物は、移植後１～１０年間にわたって、周囲の組織に予想可能な、因子の徐放を提供するべきである。本発明の別の実施形態において、組成物は移植後１～４週間にわたって、周囲の組織に予想可能な、因子の延長された放出を提供するべきである。本発明の別の実施形態において、組成物は、移植後１～７日間にわたって、周囲の組織に予想可能な、因子の迅速な放出を提供するべきである。本発明の別の実施形態において、組成物は、移植後１～２４時間にわたって、周囲の組織に予想可能な、因子の迅速な放出を提供するべきである。本発明の別の実施形態において、組成物は、周囲の組織に放出されない。パッチ上に組成物が存在することで、パッチへの細胞付着、パッチ上への細胞の移動またはパッチ上での細胞増殖を防ぐ化学的障壁を形成する。本発明の特定の実施形態において、組成物は、所望の効果を達成するために組み合され得る（例えば、いくつかの調製物が、所定の因子の迅速な放出および徐放または延長された放出の両方を達

成するために、組み合され得る）。

【０１６４】

本発明の組成物が、１つ以上の薬剤を含むように、種々のさらなる化合物を含むように、特定の物理的性質（例えば、弾力、特定の溶融点、または特定の放出速度）を有するように処方され得る。

【０１６５】

上の特徴に加えて、組成物は、血流を著しく乱すべきでない（これはパッチがコーティングされていない場合にパッチ自体が引き起こすと期待される乱れを超えない）。

【０１６６】

本明細書中で提供される組成物および薬学的組成物が、このような材料の使用に関する指示を提供するパッケージング材料と共に、容器中に入れられ得る。一般に、このような指示は、試薬濃度および特定の実施形態での賦形剤成分の相対量を記載する具体的な表現を含む。

【０１６７】

（ＩＶ．適用）

第一の閉鎖およびパッチ血管形成は、脈管手順後に外科医によって用いられる動脈切開閉鎖の２つの技術である。第一の閉鎖において、動脈創傷の唇部が、互いに直接縫合されるが、材料の余分な部分はパッチ血管形成の間に２つの唇部の間で縫合される。パッチ血管形成は、修復された脈管が手術後に狭くなる度合いが高い、手順（例えば小さな頚動脈の動脈内膜切除または再手術）後に好ましい。加えられた材料の部分は、血管の元の直径を保ち、好ましい局所的な血行動態を誘導し、さもなくば再発する狭窄を導き得る。（Ｃｌａｇｅｔｔら、１９８６ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．３：１０－２３；Ｄｅｒｉｕら、１９８４ Ｓｔｒｏｋｅ，１５：９７２－９７９；Ａｒｃｈｉｅ ２００１ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．３３：４９５－５０３；Ｏｕｒｉｅｌ １９８７ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．５：７０２－７０６；ＡｂｕＲａｈｍａら、１９９８ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ ２７：２２２－２３４；Ｒｉｌｅｓら、１９９０ Ｓｕｒｇｅｒｙ １０７：１０－１２；）。

【０１６８】

パッチ血管形成は、この時点で２つの脈管手順、頚動脈の動脈内膜切除および深部動脈形成において主に実施される。しかし、脈管パッチはまた、他の脈管手順（例えば、医原性もしくは外傷性動脈損傷を修復すること、または嚢状動脈瘤の切除後の動脈壁の修復）において用いられる。本発明は、任意の脈管パッチ手順に適応され得る。

【０１６９】

パッチ血管形成は、自己組織（代表的に患者の静脈のセグメント）または合成材料（拡張されたポリテトラフルオロエチレンまたはダクロン）で行い得る。静脈パッチは、動脈瘤の分解および破壊のような欠点を有する（Ａｒｃｈｉｅら、Ｓｕｒｇｅｒｙ １９９０，１０７：３８９－３９６）。これらは、罹患した静脈を摘出するためのさらなる切開を必要とする。静脈摘出はまた、手術時間を増加させる。患者の静脈は、パッチに対して適切でないかもしれない。最も重要なことに、パッチのために用いられる静脈は、冠状動脈バイパス移植に利用可能ではなく、患者は後に動脈の再構築を必要とする。これらの理由から、合成パッチの使用が、ますます好評になっている。

【０１７０】

パッチ血管形成は、多くの場合において臨床結果を改善したが、再発する頚動脈狭窄に対する確実な保護を提供しない（Ａｗａｄら、１９８９ Ｓｔｒｏｋｅ ２０：４１７－４２２；Ｅｉｋｅｌｂｏｏｍら、１９８８ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ ７：２４０－２４７；ＡｂｕＲａｈｍａら、１９９８ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ ２７：２２２－２３４；ＡｂｕＲａｈｍａら、１９９８ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ ２７：２２２－２３４；Ｃｌａｇｅｔｔら、１９８６ Ｊ Ｖａｓｃ Ｓｕｒｇ ３：１０－２３）。脈管構造に移植された合成パッチは、トロンボゲン応答、炎症性応答および過剰増殖性応答を誘導する。移植直後、血小板が人工器官の管腔表面に結合し、凝固カスケードを引き起こし、血栓形

成を誘導する。血栓は、末梢の虚血を引き起こすのに十分大きく成長し得る。血栓の一部分はまた、遊離して、末梢の細動脈および毛細血管の塞栓形成を引き起こし得る。頚動脈パッチの場合、血栓閉塞および塞栓形成は発作を導く。

【０１７１】

手術後数日において、炎症細胞（例えば、マクロファージ、リンパ球および好中球）が、人工器官の管腔に付着し、また人工器官周囲の空間に移動する。これらの細胞は、パッチの管腔表面上の近隣した脈管からの平滑筋細胞移動を促進するサイトカインを放出する。これらの細胞はさらに、パッチ上で増殖し、細胞外マトリクスを分泌する。パッチ材料の有孔性に依存して、細胞がまた、周囲の細胞からパッチの孔を介して管腔へ移動し得る。両方の場合において、過形成が数週間のうちにパッチおよび近隣した脈管の管腔表面上でプラーク形成を引き起こす。これは処置された血管における管腔領域を減少し、従って末梢組織への血流を妨げる。本発明は、薬剤を合成パッチにコーティングし、処置された脈管の再狭窄を妨げるために炎症反応、血栓形成および内膜の過形成を妨ぐことに関する。

【０１７２】

（Ａ．頚動脈内膜切除）

１０ｃｍ長の皮膚切開を、胸鎖乳突筋の前縁に沿って行う。筋肉の収縮後、遠位の総頚動脈、頚動脈分枝部ならびに、内頚動脈および外頚動脈の近位セグメントを、切除する。３つの脈管を、クランプする。動脈切開を、前外側に延びる総頚動脈において内頚動脈までプラークをわたってプラークの遠位の伸展部を越えて、行った。プラークの最内層を、総頚動脈において横に切開し、プラークを、外膜まで切除する。コーティングされたパッチを、最適なサイズに切断し、テーパー状にする（代表的には、４ｍｍの頂点および７ｍｍの球状部分（ｂｕｌｂ）を有する７ｃｍの長さ）。コートされたパッチを、動脈切開の縁部に沿って配置し、脈管の元の形状を再構築し、そして、動脈の内膜切除された壁の重要な部分に配置する。コートされたパッチを、連続した７－０ポリプロピレン縫合糸を用いて、動脈切開の縁部に対して縫合する。血流を、全てのクランプを解放することによって回復し、皮膚の傷を閉じる。

【０１７３】

（Ｂ．深部動脈形成）

総大腿動脈および大腿深動脈（ＰＦＡ）を、単径部の垂直な切開により分離する。閉鎖疾患の端部に遠位の枝を制御すると、総大腿枝、浅大腿枝およびＰＦＡ枝を、クランプする。総大腿から開始し、ＰＦＡを下方まで拡大して、プラーク末端まで動脈切除を実施する。関連する共通の大腿部およびＰＦＡの動脈内膜切除を、必要であれば実施する。コーティングしたパッチを、ＰＦＡにおける、滑らかなテーパーを達成するようなサイズに切断し、修復された脈管において最適な流れ特性を、再構築する。コーティングしたパッチを、連続的な７－０ポリプロピレン縫合糸を用いて、動脈切開の縁部に対して縫合する。血流を、全てのクランプを解除することによって回復し、皮膚の傷を、閉じる。

【０１７４】

上述の組成物が、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、以下に提供される実施例におけるバリエーションを作製するために利用され得ることは、当業者に対して明らかであるべきである。

【実施例】

【０１７５】

（実施例１）

（コーティングされたパッチの製造）

（Ａ．噴霧されたパッチについての手順）

以下に楕円２ｃｍ×０．５ｃｍ合成パッチを用いる典型的な方法を記載する。より大きなパッチについては、より大きな容積のポリマー／薬物溶液を用いる。

【０１７６】

簡潔に、十分な量のポリマーを、２０ｍＬのガラスシンチレーションバイアル中に直接

計り入れ、２％ｗ／ｖ溶液を達成するための十分なＤＣＭを加える。次いで、バイアルをキャップし、ポリマーを溶解させるために手で混合する。次いでパッチを蒸気通気床の６～１２インチ上で保持器具に連結された微小クランプを用いて垂直方向に保ち、水平噴霧を可能にする。自動化ピペットを用いて、適切な体積（最小５ｍｌ）の２％ポリマー溶液を、別個の２０ｍｌのガラスシンチレーションバイアルに移す。次いで適当な量のパクリタキセルを、溶液に加え、手で振ることによって溶解する。

【０１７７】

噴霧用に調製するために、このバイアルのキャップを取り除き、ＴＬＣ噴霧装置のバレルをポリマー溶液中に浸漬する。噴霧装置の貯蔵所が、この手順で用いられる必要の無いことに留意する：２０ｍＬのガラスバイアルは、貯蔵器として働く。窒素タンクを噴霧装置のガス注入口に接続する。微粒化および噴霧が始まるまでこの圧力を次第に増加させる。手順全体にわたって圧力およびこの圧力の使用に留意する。パッチを噴霧するために、噴霧の間に１５秒の乾燥時間を持つ５秒の振動スプレーを用いる。５回の噴霧の後、パッチを１８０°回転してパッチのもう一方の側面に噴霧する。乾燥時間の間、フィンガーでガスラインが、噴霧の消耗を避けるために指でガスラインを押しつぶす。噴霧が、適切な量のポリマーが、パッチ上に堆積するまで続く。この量は、インビボでの特定のパッチ適用に基づき得る。量を決定するために、噴霧完了後のパッチを計量し、パッチを乾燥する。最終重量からパッチのもとの重量を差し引く。これにより、パッチに塗られたポリマー（およびパクリタクセル）の量が求められる。コーティングされたパッチを、密封容器中に蓄える。

【０１７８】

（Ｂ．浸漬されたパッチのについての手順）

以下に２ｃｍ×０．５ｃｍ楕円合成パッチを用いる典型的な方法を記載する。より大きなパッチについては、より大きな容積のポリマー／薬物溶液を用いる。

【０１７９】

２ｇのポリマーを２０ｍＬガラスシンチレーションバイアル中に計り入れ、２０ｍＬのＤＣＭを加える。バイアルにキャップし、溶解させるために２時間放置する（溶解プロセスを助けるためにしばしばバイアルを手で振る）。既知の量のパクリタキセルを８ｍＬのガラスバイアルに計り入れ、４ｍＬのポリマー溶液を加える。ガラス製のパスツールピペットを用いて、ポリマー溶液を穏やかに注入することによってパクリタキセルを溶解し、ほぼ水平の位置においてガラス製のバイアルを保持する（粘着性ポリマーは、流れ出ない）。ピンセットを用いて、パッチをバイアル中に挿入し、はるばる底まで挿入する。ポリマー溶液が、水平線下に開口部を角度付けることによってバイアルの開口部までほとんど流れ、次いで水平線よりわずかに上の角度にバイアルを復元する。パッチをゆっくりと取り除く（約３０秒）。パッチを乾燥させるために垂直位置に保持する。

【０１８０】

（実施例２）

（インビトロでの薬物放出速度）

パクリタキセルでコーティングされたパッチ（ｎ＝４）の小片（０．５×０．５ｃｍ）を、１４ｍＬガラス製チューブ中に置き、続いて０．４ｇ／Ｌのアルブミンを含む１０ｍＬリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ、ｐＨ＝７．４）を加える。チューブを８ｒｐｍで穏やかに回転混合しながら３７℃でインキュベートする。規則的な時間間隔で、１０ｍＬの上清を、パクリタキセル分析のために回収し、新鮮なＰＢＳ／アルブミン緩衝液で置換する。１ｍＬのジクロロメタンを、回収した上清に加え、このチューブをキャップして手で１分間振り、全ての放出したパクリタキセルを、分離したジクロロメタン相中に分離することを可能にする。次いで、これらのチューブを５００×ｇで１分間遠心分離し、１０ｍＬの一番上の水相を、回収し、捨て、そしてジクロロメタン相を５０℃で２０分間窒素下で蒸発する。１ｍＬの水中６０％アセトニトリル（ｖ／ｖ）溶液を、乾燥した内容物を可溶化するために各々のチューブに加える。次いで、これらの溶液を１ｍＬ／分の流速で５８％アセトニトリル／５％メタノール／３７％水から構成される移動相で２３２ｎｍで検

出するＷａｔｅｒｓ　Ｃ１８　Ｎｏｖａｐａｋ　Ｃｏｌｕｍｎを用いるＨＰＬＣによってパクリタキセルに対して分析する。クロマトグラフィー法が、インタクトな（分解しない）形態におけるパクリタキセル分子のみが測定されることを確実にするので、放出された薬物の定量化のためのＨＰＬＣ法が、他の方法（例えば、放射標識アッセイ）から選択される。６０％アセトニトリル：４０％水に溶解したパクリタキセルの標準曲線が、０～５０μｇ／ｍＬ範囲において得られ、放出されたパクリタキセルの量を直接定量するために使用される。

【０１８１】

（実施例３）

（インビボでのパッチ効力）

一般的な麻酔を家畜のブタに導入する。頸部領域を剃り、皮膚を消毒液で滅菌する。垂直切開を、頸部の片側で滅菌条件下で行ない、総頚動脈を露出させる。２つの脈管クランプが、血流を一時的に止めるために動脈上に置かれ、クランプの間で動脈切開を実施する。動脈切開を、合成パッチで閉める。これらの動物が、（１）キャリアポリマーのみ、（２）１％パクリタキセルで充填されたキャリアポリマー、（３）５％パクリタキセルで充填されたキャリアポリマーまたは（４）１０％パクリタキセルで充填されたキャリアポリマーでコーティングされた合成パッチを受ける５匹のブタの４群に無作為化する。クランプを解放し、皮膚を閉じる。

【０１８２】

対側の頚動脈を、同じ様式で調製し、コントロールのコーティングされないパッチを用いて動脈切開を修復する。この動物を回復する。

【０１８３】

これらの動物を、１ヶ月で屠殺し、生理食塩水で、続いて３０分の間、１００ｍｍＨｇ圧力下で１０％リン酸緩衝化ホルムアルデヒドにより灌漑する。頚動脈を取り除き、終夜同じ固定溶液中に保つ。次いで、試料を組織学のために調製する。断面を切って、Ｈ＆Ｅ染色液およびＭｏｖａｔ染色液で染色する。パッチを囲む組織の組織病理学が、記録される。形態計測分析を、パッチの管腔表面上および近隣の脈管中で過形成を測定するために実施する。

【０１８４】

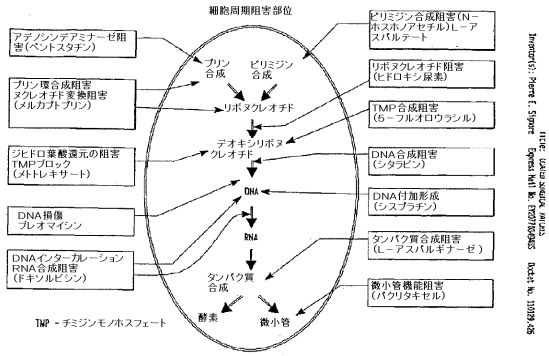
前述より、本発明の特定の実施形態が、例示の目的で本明細書中に記載されたが、種々の改変が、本発明の精神および範囲から逸脱することなく行われ得ることが理解される。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲による場合でない限り限定されない。

【図面の簡単な説明】

【０１８５】

【図１】図１は、細胞周期インヒビターが細胞周期を阻害するように作用し得る、生物学的経路内の作用の部位を示す概略図である。

【図１】


細胞周期阻害部位
アデノシンデアミナーゼ阻害（ペントスタチン）
プリン環合成阻害
ヌクレオチド変換阻害
（メルカプトプリン）
ジヒドロ葉酸還元の阻害
TMPブロック
（メトトレキサート）
DNA損傷
ブレオマイシン
DNAインターカレーション
RNA合成阻害
（ドキソルビシン）
プリン合成
ピリミジン合成
リボヌクレオチド
デオキシリボヌクレオチド
DNA
RNA
タンパク質合成
酵素
微小管
ピリミジン合成阻害（N－ホスホノアセチル）L－アスパルテート
リボヌクレオチド阻害
（ヒドロキシ尿素）
TMP合成阻害
（5－フルオロウラシル）
DNA合成阻害
（シタラビン）
DNA付加形成
（シスプラチン）
タンパク質合成阻害
（L－アスパルギナーゼ）
微小管機能阻害
（パクリタキセル）
TMP－チミジンモノホスフェート

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA 02/02017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/54 A61L31/16 A61L33/00 A61L33/04

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)
IPC 7 A61L

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199739 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A28, AN 1997-424763 XP002237402 & WO 97 29778 A (MITTELMAN M W) 21 August 1997 (1997-08-21) abstract	1-6,17, 19-28,39
X	US 2001 010016 A1 (MODAK SHANTA ET AL) 26 July 2001 (2001-07-26) paragraphs '0006!, '0020!, '0024!, '0035! paragraphs '0044!, '0045!, '0049!, '0074! paragraphs '0099!, '0100!, '0103! claims 9,25,35	1-6,17, 19-28,39

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document 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
7 April 2003	26. 08. 2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bourout, G.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA 02/02017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 838 888 A (NASHEF AWS S) 13 June 1989 (1989-06-13) abstract page 2, paragraph 2 example 1 claim 1	1-6, 18-28,40
P,X	WO 02 080993 A (SOHIER JEROME ;ISOTIS N V (NL); BEZEMER JEROEN MATTIJS (NL)) 17 October 2002 (2002-10-17) page 2 page 3, paragraph 4 - page 4, paragraph 1 page 9, lines 14-17 page 10, lines 8-14 page 15, paragraph 4 claims 1,13,17,21	1-6,17, 19-28,39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International application No.
PCT/CA 02/02017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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. [X] 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.:
partially: 1-4, 15-26, 37-40; and claims 5,6,27,28

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claims 1-40 relate to an extremely large number of possible products and methods.

Present claim 1, for example, relates to an anti-inflammatory agent in general, without any further specification.

Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds and methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the active compounds which are specifically disclosed in the claims, namely aspirin and ibuprofen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. if the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CA 02/02017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9729778 A	21-08-1997	AU 705101 B2	13-05-1999
		AU 1538997 A	02-09-1997
		WO 9729778 A2	21-08-1997
		DE 69708461 D1	03-01-2002
		DE 69708461 T2	27-06-2002
		EP 0874643 A2	04-11-1998
		JP 2000505434 T	09-05-2000
		US 5798115 A	25-08-1998
US 2001010016 A1	26-07-2001	US 6224579 B1	01-05-2001
		AU 4062000 A	16-10-2000
		CA 2366380 A1	05-10-2000
		EP 1165155 A1	02-01-2002
		JP 2002539895 T	26-11-2002
		WO 0057933 A1	05-10-2000
US 4838888 A	13-06-1989	NONE	
WO 02080993 A	17-10-2002	EP 1247537 A1	09-10-2002
		WO 02080993 A2	17-10-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シニョール, ピエール イー.
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ６ケー, １エックス９, バンクーバー, ウエスト ７ティーエイチ アベニュー ナンバー２０７－２１５５

Ｆターム(参考) 4C081 AB13 AB18 AC02 AC03 BA05 BA17 CA13 CD34 CE02 CE03
DA01 DA02 DC03