

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【公表番号】特表2017-512841(P2017-512841A)

【公表日】平成29年5月25日(2017.5.25)

【年通号数】公開・登録公報2017-019

【出願番号】特願2017-503798(P2017-503798)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 31/047 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 33/24 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/282 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/336 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/50 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/68 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 31/047 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K | 33/24 | |
| A 6 1 K | 31/282 | |
| A 6 1 K | 31/336 | |
| G 0 1 N | 33/50 | Z |
| G 0 1 N | 33/68 | |

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月30日(2018.3.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

置換ヘキシトール誘導体を含有する、非小細胞肺癌腫(NSCLC)及び卵巣癌からなる群から選択される悪性腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項2】

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクチトール、置換ガラクチトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクチトール、ジアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

ジアンヒドロガラクチトールが、1mg/m²から40mg/m²までの投与量をもたらす量で与えられる、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ジアンヒドロガラクチトールが、5 mg / m² から 25 mg / m² までの投与量をもたらす量で与えられる、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ジアンヒドロガラクチトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与されるように配合される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

- (a) 電離放射線、
- (b) テモゾロミド、
- (c) ベバシズマブ、
- (d) コルチコステロイド、

(e) ロムスチン、白金含有化学療法薬、ビンクリスチン及びシクロホスファミドからなる群から選択される、少なくとも1つの化学療法薬、

- (f) チロシンキナーゼインヒビター、及び
- (g) E G F R インヒビター、

と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

白金含有化学療法薬と共に用いられ、該白金含有化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、及びトリプラチンからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記白金含有化学療法薬が、標準的な白金二剤併用療法の構成成分である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記ジアンヒドロガラクチトールが、癌幹細胞（CSC）の増殖を実質的に抑制でき、それにより前記悪性腫瘍を治療する、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記ジアンヒドロガラクチトールが、前記悪性腫瘍の治療においてO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT）駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記ジアンヒドロガラクチトールが、前記悪性腫瘍の治療においてテモゾロミドに抵抗性の癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記E G F R インヒビターが野生型結合部位に影響を及ぼす、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記E G F R インヒビターが変異結合部位に影響を及ぼす、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記E G F R インヒビターがE G F R バリアントIIIに影響を及ぼす、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

骨髄抑制に対抗する薬剤と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

シスプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金含有剤と共に用いら

れ、その効果が、少なくとも相加的である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項20】

患者のp53又はp25をコードする遺伝子の少なくとも1つが機能喪失型変異によって影響を受ける、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記悪性腫瘍がNSCLCである、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記悪性腫瘍が卵巣癌である、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

患者がシスプラチニン抵抗性野生型p53癌である卵巣癌を有している、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

抗新生物剤と共に用いられ、該抗新生物剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、トボテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAからなる群から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項25】

患者の癌幹細胞の増殖が抑制される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項26】

患者のO⁶-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ(MGMT)駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖が抑制される、請求項22に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0423

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0423】

さらに、本発明の特徴又は態様をマーカッシュグループに関して記載する場合、当業者であれば、本発明は、マーカッシュグループのあらゆる個々のメンバー又はメンバーのサブグループに関して本明細書に記載されることも認められよう。上記の記載は説明的なものを意図し、限定的ではないことも理解されたい。当業者には、上記の記載を再び吟味すれば、多くの実施形態が、より明らかであろう。したがって、本発明の範囲は、上記の記載を参考にして決定するものではなく、その代わりにこのような特許請求の範囲が権利を与える同等物の全ての範囲と一緒に、添付の特許請求の範囲を参考にして決定しなければならない。特許公報を含めた、全ての論文及び参考文献の開示が、本明細書において参照により援用される。

他の記載と重複するが、本発明を以下に示す。

【発明1】

非小細胞肺癌腫(NSCLC)及び卵巣癌からなる群から選択される悪性腫瘍を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び/又は副作用を低減するための方法であって、

(a) NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性及び/又は副作用の発生に関連する少なくとも1つの因子又はパラメータを同定するステップと、

(b) NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び/又は副作用を低減するように因子又はパラメータを変更するステップとを含む、上記方法。

【発明2】

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクチトール、置換ガラクチトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 3]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクチトール、ジアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 2 に記載の方法。

[発明 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 3 に記載の方法。

[発明 5]

悪性腫瘍が NSCLC である、発明 1 に記載の方法。

[発明 6]

悪性腫瘍が卵巣癌である、発明 1 に記載の方法。

[発明 7]

前記因子又はパラメータが、

- (a) 投与量の変更、
- (b) 投与経路、
- (c) 投与のスケジュール、
- (d) 脳組織における優先的な蓄積を促進するための投与、
- (e) 病期の選択、
- (f) 患者の選択、
- (g) 患者 / 疾患の表現型、
- (h) 患者 / 疾患の遺伝子型、
- (i) 前 / 後処置の調製、
- (j) 毒性のマネージメント、
- (k) 薬物動態学的 / 薬力学的モニタリング、
- (l) 薬物の組合せ、
- (m) 化学増感、
- (n) 化学増強作用、
- (o) 処置後の患者のマネージメント、
- (p) 代替医療 / 治療のサポート、
- (q) バルク製剤の改善、
- (r) 希釈剤系、
- (s) 溶媒系、
- (t) 賦形剤、
- (u) 効形、
- (v) 投薬キット及び包装、
- (w) 薬物送達系、
- (x) 薬物コンジュゲート形態、
- (y) 化合物の類縁体、
- (z) プロドラッグ、
- (a a) 多剤システム、
- (a b) 生物学的治療の増強、
- (a c) 生物学的治療の抵抗性の調節、
- (a d) 放射線治療の増強、
- (a e) 新規な作用機序、並びに
- (a f) 選択的標的細胞集団治療法
- (a g) 電離放射線との使用、
- (a h) 骨髄抑制に対抗する薬剤との使用、及び

(a j) NSCLC の脳への転移を処置するために、血液脳関門を置換ヘキシトールが通過する能力を高める薬剤との使用からなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 に記載の方法。

[発明 9]

前記改善が投与量の変更によって行われ、該投与量の変更が、

(i) 数時間から数日間の持続的 i.v. 注入、

(ii) 週 2 回投与、

(iii) 5 mg / m² / 日を超える投与量、

(iv) 患者の忍容性に基づく 1 mg / m² / 日からの投薬の累進的な増加、

(v) 代謝を調節するためのカフェインの使用、

(vi) 代謝を調節するためのイソニアジドの使用、

(vii) 投薬量の投与の選択された及び間欠的なブースティング、

(viii) ボーラスによる 5 mg / m² / 日から増大する単回投与量及び複数回投与量の投与、

(ix) 30 mg / m² 未満の経口投与量、

(x) 130 mg / m² を超える経口投与量、

(xi) 3 日間最高 40 mg / m² の経口投与量、次いで 18 ~ 21 日の最下点 / 回復期間、

(xii) 長期間、低レベルの投薬、

(xiii) 高レベルの投薬、

(xiv) 21 日を超える最下点 / 回復期間の投薬、

(xv) 30 mg / m² / 日 × 5 日間で毎月繰り返す、単一の細胞毒性薬としての置換ヘキシトール誘導体の使用、

(xvi) 3 mg / kg の投薬、

(xvii) 30 mg / m² / 日 × 5 日間での併用療法における、置換ヘキシトール誘導体の使用、

(xviii) 成人患者における、2 週間毎に繰り返す、40 mg / 日 × 5 日間の投薬からなる群から選択される少なくとも 1 つの投与量の変更である、発明 7 に記載の方法。

[発明 10]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 9 に記載の方法。

[発明 11]

前記改善が投与経路によってなされ、該投与経路が、

(i) 局所投与、

(ii) 経口投与、

(iii) 遅放出性の経口送達、

(iv) <も膜下腔内投与、

(v) 動脈内投与、

(vi) 持続的注入、

(vii) 間欠的注入、

(viii) 30 分間の静脈内投与などの静脈内投与、

(ix) 長期の注入による投与、及び

(x) I.V プッシュによる投与

からなる群から選択される少なくとも 1 つの投与経路である、発明 7 に記載の方法。

[発明 12]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 10 に記載の方法。

[発明 1 3]

前記改善が投与のスケジュールによってなされ、該投与のスケジュールが、

(i) 毎日投与、

(ii) 每週投与、

(iii) 3週間毎週投与、

(iv) 週2回投与、

(v) 1~2週の休薬期間で3週間、週2回投与

(vi) 間欠的なブースト投与量の投与、及び

(vii) 複数の週の間、1週間毎日投与

からなる群から選択される少なくとも1つの投与のスケジュールである、発明7に記載の方法。

[発明 1 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明13に記載の方法。

[発明 1 5]

前記改善が病期の選択によってなされ、該病期の選択が、

(i) NSCLCに適切な病期における使用、

(ii) 転移拡散を防ぎ又は制限する血管新生インヒビターとの使用、

(iii) 新たに診断された疾患に対する使用、

(iv) 再発疾患に対する使用、及び

(v) 抵抗性又は不応性の疾患に対する使用

からなる群から選択される病期の少なくとも1つの選択である、発明7に記載の方法。

[発明 1 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明15に記載の方法。

[発明 1 7]

前記改善が患者の選択によってなされ、該患者の選択が、

(i) ヒストンデアセチラーゼ及びオルニチンデカルボキシラーゼからなる群から選択される代謝酵素の高レベルによって特徴付けられる疾患状態を有する患者を選択すること、

(ii) 血小板減少症及び好中球減少症からなる群から選択される状態に対する感受性が低い又は高い患者を選択すること、

(iii) GI毒性に忍容性ではない患者を選択すること、

(iv) C-Jun、GPR、シグナル伝達タンパク質、VEGF、前立腺特異的遺伝子、及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子の過剰発現又は過少発現によって特徴付けられる患者を選択すること、

(v) NSCLCに対してEGFR遺伝子の余分なコピーを保有することによって特徴付けられる患者を選択すること、

(vi) MGMT遺伝子のプロモーターのメチル化又はメチル化の欠如によって特徴付けられる患者を選択すること、

(vii) MGMT(O⁶-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ)の非メチル化プロモーター領域によって特徴付けられる患者を選択すること、

(viii) MGMTのメチル化プロモーター領域によって特徴付けられる患者を選択すること、

(ix) MGMTの高発現によって特徴付けられる患者を選択すること、

(x) MGMTの低発現によって特徴付けられる患者を選択すること、

(xi) EGFRにおける変異によって特徴付けられる患者を選択すること

(xii) 併用療法として白金をベースとする薬物を投与されている患者を選択すること、

(xiii) EGFR変異を有しておらず、したがって、チロシンキナーゼインヒビタ

-(T K I)に応答する可能性が低い患者を選択すること、
 (x i v) T K I 処置に抵抗性となつた患者を選択すること、

(x v) B I M 同時欠失変異を有してあり、したがつて、T K I 処置に応答する可能性が低い患者を選択すること、

(x v i) 白金をベースとする薬物処置に抵抗性となつた患者を選択すること、
 (x v i i) 脳への転移を有する患者を選択すること

からなる群から選択される基準によつて行われる少なくとも1人の患者の選択である、発明7に記載の方法。

[発明18]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明17に記載の方法。

[発明19]

前記基準が、EGFRにおける変異によつて特徴付けられる患者を選択することであり、該EGFRにおける変異がEGFRバリエントIIIである、発明17に記載の方法。

[発明20]

悪性腫瘍がNSCLCであり、患者の選択が

(i) EGFR 遺伝子のコピー数、

(i i) エクソン18G719A、エクソン19欠失、エクソン19A743S、及びエクソン21L858R/L861Qからなる群から選択されるEGFR変異の存在、

(i i i) EGFRタンパク質の発現、

(i v) p-Aktタンパク質の発現、

(v) KRAS変異の存在、

(v i) BRAF変異の存在、

(v i i) ERCC1のmRNAレベル、

(v i i i) DNAメチル化、

(i x) 低いHER3、

(x) miRNAの発現、

(x i) rs1051730アレルT、rs16969968アレルA、ss107794645アレルC及びrs8034191アレルCからなる群から選択されるアレルの存在、

(x i i) TOP1、TYMS、MGMT、PTEN、ERBB2、SPARC、ESR1、PGR、KIT、EGFR、PTGS2及びARからなる群から選択されるマーカー、

-、

(x i i i) 転移型初期腫瘍内アルギニンリッチタンパク質(ARMET)、

(x i v) CTAP-II関連バイオマーカー、

(x v) pErbb3

(x v i) 遺伝子発現プロファイル、

(x v i i) 14-3-3シグマをコードする核酸のメチル化状態、

(x v i i i) 多重遺伝子シグネチャ、

(x i x) リン酸化Stat、

(x x) サバイビンの発現、及び

(x x i) リン酸化AKTタンパク質及び/又はリン酸化MAPKタンパク質の過剰発現

からなる群から選択されるバイオマーカーの検出又は定量により行われる、発明17に記載の方法。

[発明21]

悪性腫瘍が卵巣癌であり、患者の選択が、

(i) BRCA1又はBRCA2における変異、

(i i) BRCA1、RASSF1A、APC、p14ARF、p16INK4a又は

DAPキナーゼの過剰メチル化、

(i i i) 卵巣癌に特異的な遺伝子発現プロファイル、
 (i v) C L D N 3 、 H E 4 、 F O L R 1 、 C O L 1 8 A 1 、 C C N D 1 又は F L J 1
 2 9 8 8 に関する遺伝子発現の連鎖解析 (S A G E) に由来するプロファイル、
 (v) インター - トリプシンインヒビター重鎖 H 4 の開裂断片、
 (v i) トランスフェリン、
 (v i i) アファミン、
 (v i i i) アポリポタンパク質 A - I V 、
 (i x) m i R N A 発現プロファイル、
 (x) 血清中の C A 1 2 5 、
 (x i) 血清中の D F 3 、
 (x i i) 染色体領域 2 q 1 4 . 2 、 3 p 2 4 . 1 、 3 q 2 6 . 2 、 3 q 2 9 、 4 q 3
 4 . 2 、 6 q 2 3 、 9 p 2 1 3 、 1 1 q 1 3 . 3 、 1 3 q 2 2 . 1 、 1 3 q 3 3 . 1 、
 1 3 q 3 3 . 3 、 1 5 q 1 2 、 1 5 q 1 5 . 1 、 1 7 p 1 2 、 1 7 p 1 3 . 1 、 1 7 p 1
 3 . 3 、 1 8 q 2 1 . 1 、 1 8 q 2 1 . 2 、 1 8 q 2 1 . 3 1 、 1 8 q 2 1 . 3 2 、 1 8
 q 2 1 . 3 3 、 1 8 q 2 3 、 2 0 q 1 3 . 1 3 、 2 0 q 1 3 . 2 、 2 0 q 1 3 . 3 1 、 2
 0 q 1 3 . 3 3 、 X p 1 1 . 2 3 、 X p 1 3 . 1 、 X p 1 3 . 3 、 X p 2 6 . 2 、 X p 2
 6 . 3 又は X q 2 8 に存在している遺伝子の変更、
 (x i i i) 修飾 A p o A 1 、
 (x i v) システイニル化トランスサイチレン、スルホン化トランスサイチレン、C y
 s G 1 y 修飾トランスサイチレン及びグルタチオニル化トランスサイチレンからなる群か
 ら選択される、修飾トランスサイチレン、
 (x v) C R P 、 E G F - R 、 C A - 1 9 - 9 、 A p o - A I 、 A p o - C I I I 、 I
 L - 6 、 I L - 1 8 、 M I P - 1 a 、 テネイシン C 及びミオグロビン、並びにそれらの断
 片からなる群から選択される、マーカー、
 (x v i) C p G ジヌクレオチドのメチル化状態、
 (x v i i) 尿中に存在している C A 1 2 5 の分解に由来するペプチド、
 (x v i i i) カゼインキナーゼ 1 に対する抗体、
 (x i x) カルサイクリン、カルグラニュリン C 、ヘプシジン、A p o C 1 、 A p o A
 I I 、 A p o C I I 、カルグラニュリン A 及びトランスサイチレンからなる群から選択さ
 れるマーカー、
 (x x) P V T 1 の発現の向上、
 (x x i) L I V - 1 、
 (x x i i) M e t A P 2 の発現レベル、
 (x x i i i) 1 5 遺伝子シグネチャ、2 3 遺伝子シグネチャ及び2 8 遺伝子シグネチ
 ャからなる群から選択される遺伝子シグネチャ、
 (x x i v) p 6 6 - S h c 及びリン酸化 S h c からなる群から選択されるマーカー、
 (x x v) シスプラチン抵抗性の指標としての S 1 0 0 A 1 0 及び S 1 0 0 A 1 1 の発
 現レベル、
 (x x v i) B R C A 1 の生殖細胞系の欠失、
 (x x v i i) プラスモリビン、T N F R S F 1 0 B 腫瘍壞死因子受容体スーパーファ
 ミリー (メンバー 1 0 b) 、R U N X 3 r u n t 関連転写因子 3 、A C T N 1 アクチニ
 ン (アルファ 1) 及び F A N C G ファンコニー貧血 (補群 G) からなる群から選択さ
 れる遺伝子のエピジェネティックなサイレンシング、
 (x x v i i i) 遺伝子が、B 3 G A L T 1 、B 3 G A L T 2 、B 3 G A L T 4 、B 3
 G A L T 5 、B 3 G N T 6 、B 4 G A L T 1 、B 4 G A L T 2 、B 4 G A L T 3 、C 1 G
 A L T 1 、G A L N T 1 、G A L N T 1 0 、G A L N T 1 1 、G A L N T 1 2 、G A L N
 T 1 3 、G A L N T 1 4 、G A L N T 2 、G A L N T 3 、G A L N T 4 、G A L N T 5 、
 G A L N T 6 、G A L N T 7 、G A L N T 8 、G A L N T 9 、G A L N T L 1 、G A L N
 T L 2 、G A L N T L 4 、G A L N T L 5 、G C N T 1 、G C N T 2 、G C N T 3 、S T
 3 G A L 1 、S T 3 G A L 2 、S T 6 G A L N 及び W B S C R 1 7 からなる群から選択さ

れる、O-グリカン経路に関与する、上記の遺伝子の発現レベルの向上、

(x x i x) HE 4、IL - 2 R、- 1 - 抗トリプシン、YKL - 40、細胞外フィブロネクチン、プロスタシン、TIMP - 1、IL - 8、VEGF - B、MMP - 7、カルプロテクチン、IGFBP - 2、LOX - 1、ニューロピリン - 1、TNFR2、MPIF - 1 及び CA - 72 - 4 からなる群から選択されるマーカー、

(x x x) CA 15 - 3 (MUC - 1)、Her 2 / Neu (erbB - 2)、カリクレイン - 5、マクロファージ阻止因子 (MIF)、オステオポンチン、TAG - 72、IGF - II、HE 4、IL 6 - R、IL 18 - R、IL - 18BP、VCAM - 1、IP - 10 (インターフェロン - ガンマ誘起性 10kDタンパク質)、SMRP、Tg 11 (組織トランスグルタミナーゼ)、エキソタキシン - 1、Cyfra 21 - 1 (サイトケラチン 19断片)、IGF2BP3、TIMP - 1、アルファ - 1 抗トリプシン、MMP7、IL - 8、IL - 6、ソルチリン、CD40、アルファ1 - アンチキモトリプシン、VEGF 及びハプトグロビンからなる群から選択されるマーカー、及び

(x x x i) 細胞死経路タンパク質の BCL2 アンタゴニストが、BAD、Bax、BcL - XL、PP2C / PPM1A、AKT、EGFR、IRS - 1、Shc、H - Ras、CDK1、G - タンパク質アルファ - s、G - タンパク質ベータ / ガンマ、PI3Kcat クラス1A、c - Raf - 1、p90Rsk、MEK2 (MAP2K2)、PKA - cat 又は PKA - reg である、細胞死経路のタンパク質の BCL2 アンタゴニストのリン酸化レベル

からなる群から選択されるバイオマーカーの検出又は定量により行われる、発明 17 に記載の方法。

[発明 22]

前記改善が患者又は疾患の表現型の分析によってなされ、該患者又は疾患の表現型の分析が、

(a) 患者の特定の表現型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット、又は診断アッセイの使用、

(b) ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、VEGF、jun の遺伝子生成物であるタンパク質、及びプロテインキナーゼからなる群から選択されるマーカーを測定するための方法の使用、

(c) サロゲート化合物の投薬、並びに

(d) 酵素の状態に対する低投与量の予備試験

からなる群から選択される方法によって行われる、患者又は疾患の表現型の分析の方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 23]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 22 に記載の方法。

[発明 24]

改善が患者又は疾患の遺伝子型の分析によってなされ、患者又は疾患の遺伝子型の分析の方法が、

(i) 患者の特定の遺伝子型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット又は診断アッセイの使用、

(ii) 遺伝子チップの使用、

(iii) 遺伝子発現分析の使用、

(iv) 一塩基多型 (SNP) 分析の使用、

(v) 代謝産物又は代謝酵素のレベルの測定、

(vi) EGR 遺伝子のコピー数の測定、

(vii) MGMT 遺伝子のプロモーターのメチル化の状態の測定、

(viii) MGMT 遺伝子の非メチル化プロモーター領域の存在の測定、

(ix) MGMT 遺伝子のメチル化プロモーター領域の存在の測定、

(x) MGMT の高発現の存在の測定、

(x i) M G M T の低発現の存在の測定、及び

(x i i) 卵巣癌の場合、p 53 遺伝子型状態の測定

からなる群から選択される方法によって行われる、患者又は疾患の遺伝子型の分析の方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 25]

前記方法が、一塩基多型 (S N P) の分析の使用であり、S N P 分析が、ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、V E G F、前立腺特異的遺伝子、c - J u n 及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子に対して行われる、発明 24 に記載の方法。

[発明 26]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 24 に記載の方法。

[発明 27]

前記改善が前 / 後処置の調製によってなされ、該前 / 後処置の調製が、

(i) コルヒチン又はその類縁体の使用、

(i i) 利尿薬の使用、

(i i i) 尿酸排泄性の使用、

(i v) ウリカーゼの使用、

(v) ニコチニアミドの非経口使用、

(v i) 徐放形態のニコチニアミドの使用、

(v i i) ポリ - A D P リボースポリメラーゼのインヒビターの使用、

(v i i i) カフェインの使用、

(i x) ロイコボリンレスキュードの使用、

(x) 感染の制御、及び

(x i) 降圧薬の使用

からなる群から選択される、前 / 後処置の調製の方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 28]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 27 に記載の方法。

[発明 29]

前記改善が毒性のマネージメントによってなされ、該毒性のマネージメントが、

(i) コルヒチン又はその類縁体の使用、

(i i) 利尿薬の使用、

(i i i) 尿酸排泄性の使用、

(i v) ウリカーゼの使用、

(v) ニコチニアミドの非経口使用、

(v i) 徐放形態のニコチニアミドの使用、

(v i i) ポリ - A D P リボースポリメラーゼのインヒビターの使用、

(v i i i) カフェインの使用、

(i x) ロイコボリンレスキュードの使用、

(x) 徐放アロプリノールの使用、

(x i) アロプリノールの非経口使用

(x i i) 骨髄移植の使用、

(x i i i) 血液細胞刺激薬の使用、

(x i v) 血液又は血小板注入の使用、

(x v) フィルグラスチム、G - C S F、及び G M - C S F からなる群から選択される薬剤の投与、

(x v i) 疼痛マネージメント技術の適用、

(x v i i) 抗炎症剤の投与、

(x v i i i) 輸液の投与、

(x i x) コルチコステロイドの投与、
(x x) インスリンコントロール薬物の投与、
(x x i) 解熱薬の投与、
(x x i i) 抗嘔吐処置の投与、
(x x i i i) 止瀉処置の投与、
(x x i v) N-アセチルシステインの投与、及び
(x x v) 抗ヒスタミン薬の投与

からなる群から選択される、毒性マネージメントの方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 30]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 29 に記載の方法。

[発明 31]

前記改善が薬物動態学的 / 薬力学的モニタリングによってなされ、該薬物動態学的 / 薬力学的モニタリングが、

(i) 血漿レベルの複数回の測定、及び
(i i) 血中又は尿中の少なくとも 1 つの代謝産物の複数回の測定
からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 32]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 31 に記載の方法。

[発明 33]

前記改善が薬物の組合せによってなされ、該薬物の組合せが、

(i) トボイソメラーゼインヒビターとの使用、
(i i) 不正ヌクレオシドとの使用、
(i i i) 不正ヌクレオチドとの使用、
(i v) チミジル酸シンターゼインヒビターとの使用、
(v) シグナル伝達インヒビターとの使用、
(v i) シスプラチニン、オキサリプラチニン、及び別の化学療法用の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体との使用、
(v i i) 一官能性アルキル化薬との使用、
(v i i i) 二官能性アルキル化薬との使用、
(i x) ジアンヒドロガラクチトールとは異なる場所で DNA を損傷するアルキル化薬との使用、
(x) 抗チューブリン薬との使用、
(x i) 代謝拮抗薬との使用、
(x i i) ベルベリンとの使用、
(x i i i) アピゲニンとの使用、
(x i v) アモナフィドとの使用、
(x v) コルヒチン又は類縁体との使用、
(x v i) ゲニステインとの使用、
(x v i i) エトポシドとの使用、
(x v i i i) シタラビンとの使用、
(x i x) カンプトテシンとの使用、
(x x) ピンカアルカロイドとの使用、
(x x i) 5-フルオロウラシルとの使用、
(x x i i) クルクミンとの使用、
(x x i i i) NF-B インヒビターとの使用、
(x x i v) ロスマリン酸との使用、
(x x v) ミトグアゾンとの使用、
(x x v i) テトランドリンとの使用、

(x x v i i) テモゾロミドとの使用、
 (x x v i i i) V E G F インヒビターとの使用、
 (x x i x) 癌ワクチンとの使用、
 (x x x) E G F R インヒビターとの使用、
 (x x x i) チロシンキナーゼインヒビターとの使用、
 (x x x i i) ポリ(A D P - リボース) ポリメラーゼ(P A R P) インヒビターとの
 使用
 及び、
 (x x x i i i) A L K インヒビターとの使用

からなる群から選択される薬物の組合せである、発明 5 に記載の方法。

[発明 34]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 33 に記載の
 方法。

[発明 35]

薬物の組合せが、
 (i) 5 - アザシチジンとの使用、
 (i i) - セクレターゼインヒビターとの使用、
 (i i i) E G F R インヒビターと組み合わせたピロロキノリニル - ピロール - 2 , 5
 - ジオン化合物との使用、
 (i V) ニューロテンシン受容体 1 (N T S R 1) のニューロテンシンの活性化のイン
 ヒビターとの使用、
 (v) 1 4 又は 1 5 員環マクロライド化合物との使用、
 (v i) 水溶性カンプトテシン類縁体との使用、
 (v i i) 5 - メチル - 6 - [[(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アミノ] - メ
 チル] - 2 , 4 - キナゾリンジアミン (トリメトレキサート) との使用、
 (v i i i) 置換ピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン又はピラゾリルピリミジ
 ン誘導体との使用、
 (i x) 水素結合サロゲートマクロサイクルペプチドとの使用、
 (x) 葉酸 - ピンカコンジュゲートとの使用、
 (x i) ピラゾロピリミジン P I K 3 インヒビターとの使用、
 (x i i) 2 - 置換 - 8 - アルキル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 6 - カルボニトリルとの使用、
 (x i i i) 2 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - メタンスルホニル -
 ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジンビスマシラートとの使用、
 (x i v) モルホリニルプリン誘導体との使用、
 (x v) 置換ハロエステルイソボルネオールである、複製タンパク質 A の低分子インヒ
 ビターとの使用、
 (x v i) 抗有糸分裂剤としてのツブリシンとの使用、
 (x v i i) 亜鉛結合部分を含有するキナゾリンをベースとする E G F R インヒビター
 との使用、
 (x v i i i) 置換イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン又は置換イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジンとの使用、
 (x i x) パクリタキセル、エポチロン B 、シスプラチン、カルボプラチン、 { 6 - [
 4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3
 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン、エベロリ
 ムス、イマチニブ又はボルテゾミブと組み合わせた、 7 - t - ブトキシイミノメチルカン
 プトテシンとの使用、
 (x x) H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロールとの使用、
 (x x i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ

キシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドとの使用、

(x x i i) ピリミジン及びピリジン部分を有する、デュアル c S R C / J A K インヒビターである芳香族二環式化合物との使用、

(x x i i i) 異常な H 3 - K 2 7 ヒストンメチル化を予防するための、置換 6 , 5 - 縮合二環式ヘテロアリール化合物との使用、

(x x i v) 置換イミダゾピリジニル - アミノピリジン化合物との使用、

(x x v) プロテインキナーゼ I K K 及び / 又は T B K - 1 のインヒビターとしてのピリミジン化合物との使用、

(x x v i) ブファジエノリドに関連する不飽和ステロイド系ラクトン誘導体との使用

(x x x v i i) M E K インヒビターである 6 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエトキシ) - アミドと I G F R 1 インヒビターである抗体との使用、

(x x v i i i) ヒストンデメチラーゼインヒビターである置換アミドピリジン又はアミドピリダジン誘導体との使用、

(x x i x) A L K 又は c - M e t キナーゼインヒビターとしてのリン置換アリール化合物との使用、

(x x x) V E G F 合成インヒビターとしてのテトラヒドロカルバゾールとの使用、

(x x x i) リシン特異的デメチラーゼ 1 インヒビターとしての置換ヘテロアリール - 又はアリール - シクロプロピルアミンアセトアミドとの使用、

(x x x i i) リギジン類縁体との使用、

(x x x i i i) 変異 E G F R のインヒビターとしての 2 - (2 , 4 , 5 - 置換 - アニリノ) ピリミジン化合物との使用、

(x x x i v) B t k インヒビターとしてのアルキル化ピペラジンとの使用、

(x x x v) 3 - [3 - [[4 - (ジメチルオキシドアミノメチ) アニリノ] - フェニルメチリデン] - 2 - オキソ - 1 H - インドール - 6 - イル] - N - エチルプロパ - 2 - インアミドとの使用、

(x x x v i) セリン / トレオニンキナーゼインヒビターとしてのキナゾリンとの使用

(x x x v i i) ジアザカルバゾールとの使用、

(x x x v i i i) スイッチ - 2 結合ポケット部分、及び K - R a s システイン残基又は K - R a s アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性化学部分を含む、K - R a s 活性の調節剤との使用、

(x x x i x) イソクエン酸デヒドログナーゼ 1 又はイソクエン酸デヒドログナーゼ 2 の変異体のインヒビターとの使用、

(x l) H D A C 経路を阻害するヒドロキサム酸誘導体との使用、

(x l i) E G F R 、 V E G F R - 2 、 c - e r b B - 2 、 c - e r b B - 4 、 c - m e t 、 t i e - 2 、 P D G F R 、 c - s r c 、 l c k 、 Z a p 7 0 及び f y n キナーゼの 1 つ又は複数を含めた、キナーゼインヒビターとしてのキナゾリン誘導体との使用、

(x l i i) 三環式 P I 3 K インヒビターとの使用、

(x l i i i) フーリンインヒビターとの使用、

(x l i v) スフィンゴ脂質類縁体との使用、

(x l v) ニクロサミドとの使用、

(x l v i) c - M e t 調節剤としての 3 , 5 - 二置換 - 3 h - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン又は 3 , 5 - 二置換 - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン化合物との使用、

(x l v i i) S M A C 模倣薬としての 6 - アルキニルピリジン誘導体との使用、

(x l v i i i) ナフチリジン誘導体との使用、

(x l v i i i i) S M A C 模倣薬としてのビス - アミドピリジンとの使用、

(x l i x) イミダゾキノロン又はイミダゾキノリン部分を有する M E K インヒビター

との使用、

- (1) 縮合ピリミジン誘導体との使用、
- (1 i) イミダゾピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン及びイミダゾピリミジン化合物、又はM N K 1若しくはM N K 2インヒビターとの使用、
- (1 ii) M C L - 1に結合するペプチド模倣マクロサイクルとの使用、
- (1 iii) F G F R キナーゼのインヒビターとしてのベンゾピラジンとの使用、
- (1 iv) デュアル A L K 及び F A K インヒビターとしての縮合二環式 2, 4 - ジアミノピリジン誘導体との使用、
- (1 v) ホウ素含有プロテアソームインヒビターとの使用、
- (1 vi) B t k インヒビターとしてのヘテロアリールピリドン又はアザ - ピリドンアミド化合物との使用、
- (1 vii) P I 3 K / A k t インヒビターとしての置換イミダゾピラジンとの使用、
- (1 viii) M E K インヒビターとしてのN - (アリールアミノ)スルホンアミドの誘導体との使用、
- (1 ix) サンギナリンとの使用、
- (1 x) H s p 9 0 シャペロン経路インヒビターとしてのベアウベリシン、又はその類縁体及び誘導体との使用、
- (1 xi) N o t c h 受容体インヒビターとしてのビス - (フルオロアルキル) - 1, 4 - ベンゾジアザピノン化合物との使用、
- (1 xii) D N A メチルトランスフェラーゼを阻害するブリニル含有ヘテロアリール化合物との使用、及び
- (1 xiii) アントロシンとの使用

からなる群から選択される薬物の組合せである、N S C L C の処置のための、発明 5 に記載の方法。

[発明 36]

薬物の組合せが、

- (i) パクリタキセルとの使用、
- (i i) ドセタキセルとの使用、
- (i ii) シスプラチンとの使用、
- (i v) カルボプラチンとの使用、
- (v) トポテカンとの使用、
- (v i) ゲムシタбинとの使用、
- (v ii) ブレオマイシンとの使用、
- (v iii) エトポシドとの使用、
- (i x) ドキソルビシンとの使用、
- (x) タモキシフェンとの使用、
- (x i) レトロゾールとの使用、
- (x ii) オラパリブとの使用、
- (x iii) セルメチニブとの使用、
- (x iv) m T O R インヒビターとの使用、
- (x v) P I 3 キナーゼインヒビターとの使用、
- (x vi) トリコスタチン Aとの使用、
- (x vii) 三環式化合物との使用、
- (x viii) D G A T インヒビターであるピペリジン / ピペラジン誘導体との使用、
- (x ix) ピロロピリミジン C H K 1 又は C H K 2 インヒビターとの使用、
- (x x) オキサジアゾール H D A C インヒビターとの使用、
- (x xi) ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質 A のインヒビターとの使用、
- (x xii) T T K プロテインキナーゼのインダゾールインヒビターとの使用、
- (x xiii) コンプレタスタン類縁体との使用、

(x x i v) カンプトテシンの誘導体を阻害する H D A C との使用、
(x x v) ピペラジニルベンズアミド P A R P インヒビターとの使用、
(x x v i) B E T プロモドメインインヒビターとの使用、
(x x v i i) 白金 N - 複素環式カルベン誘導体との使用、
(x x v i i i) N E D D 8 活性化酵素インヒビターとの使用、
(x x i x) W D R 5 / M L L 1 相互作用の環式ペプチド模倣インヒビターとの使用、
(x x x) 抗 A n g 2 抗体との使用、
(x x x i) 抗 T G F 抗体との使用、
(x x x i i) N A M P T インヒビターとの使用、
(x x x i i i) 抗 γ -インテグリン抗体との使用、
(x x x i v) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール安息香酸化合物との使用、
(x x x v) 三環式ピロール誘導体との使用、
(x x x v i) 抗 P - カドヘリン抗体との使用、
(x x x v i i) B R A F キナーゼインヒビターとの使用、
(x x x v i i i) H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロールとの使用、
(x x x i x) 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールとの使用、
(x 1) トリテルペノイド誘導体との使用、
(x 1 i) ケモカイン C X C R 4 調節剤との使用、
(x 1 i i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドとの使用、
(x 1 i i i) C D K 9 キナーゼインヒビターとの使用、
(x 1 i v) 置換ピリミジニルピロロピリジノン誘導体との使用、
(x 1 v) A T R キナーゼのインヒビターとの使用、
(x 1 v i) I K K 及び T B K 1 のインヒビターであるベンゾニトリル誘導体との使用、
(x 1 v i i) D A C T タンパク質アクチベーターとの使用、
(x 1 v i i i) ナイトロジェンマスター誘導体との使用、
(x 1 i x) アルコキシクロメノン - 4 - オンとの使用、
(1) ブレクストリン相同ドメインインヒビターとの使用、
(1 i) 5 - シアノ - 4 - (ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン誘導体との使用、
(1 i i) c - S R C / J A K インヒビターとしての置換二環式芳香族化合物との使用、
(1 i i i) 7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドとの使用、
(1 i v) 置換 6 , 5 - 縮合二環式アリール化合物との使用、
(1 v) 置換イミダゾピリジニル - アミノピリジン化合物との使用、
(1 v i) H D M 2 インヒビターとしての置換イミダゾピリジンとの使用、
(1 v i i) ヤヌスキナーゼインヒビターとしてのシクロアルキルニトリルピラゾールカルボキサミドとの使用、
(1 v i i i) 抗 E R B B 3 抗体との使用、
(1 v i x) クロマン誘導体との使用、
(1 x) 3 - (インドリル) - 及び 3 - (アザインドリル) - 4 - アリールマレイミド化合物との使用、
(1 x i) c - M e t インヒビターとの使用、
(1 x i i) A T R キナーゼインヒビターとしてのピラゾロピリミジンとの使用、
(1 x i i i) 変異体 I D H のインヒビターとしての 3 - ピリミジン - 4 - イル - オキ

サゾリジン - 2 - オンとの使用、(1 x i v) ミグラスタチン類縁体との使用、(1 x v) ゲムシタビンプロドラッグとの使用、(1 x v i) H D A C 6 インヒビターとしての置換ヒドロキサム酸との使用、(1 x v i i) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体アンタゴニストとの使用、(1 x v i i i) 抗アポトーシス性 B c 1 - 2 タンパク質のインヒビターとの使用、(1 x i x) M U C 1 オリゴマー化のインヒビターであるフラボン誘導体との使用、(1 x x) ベンゾキセピン P I 3 K インヒビターとの使用、(1 x x i) テトラヒドロウリジン誘導体との使用、(1 x x i i) インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼの調節剤としての N - ヒドロキシアミジノ複素環との使用、(1 x x i i i) 複素環式アポトーシスインヒビターとの使用、(1 x x i v) ケモカイン受容体アンタゴニストとしての 3 - アミノシクロペンタンカルボキサミドとの使用、(1 x x v) 多環式 - ラクタム誘導体との使用、(1 x x v i) H I F 経路を遮断するマナサチン化合物との使用、(1 x x v i i) A K T インヒビターとしての複素環式カルボキサミドとの使用、(1 x x v i i i) N , N ' - ビス (2 - ブロモエチル) ホスホロドアミジックアシッド(1 - メチル - 2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチルエステルとの使用、(1 x x v i i i) 置換ピロロ、フラノ、及びシクロペンチルピリミジン二環式化合物との使用、(1 x x i x) 2 - (2 , 4 , 5 - 置換 - アニリノ) ピリミジン化合物との使用、(1 x x x) 置換 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンとの使用、(1 x x x i) E R K インヒビターとしてのインダゾール誘導体との使用、(1 x x x i i) アリールオキシフェノキシアクリル化合物との使用、(1 x x x i i i) N A D P H オキシダーゼインヒビターとしてのピラゾロピリジン誘導体との使用、(1 x x x i v) c - K i t インヒビターとしてのジヒドロナフチリジンとの使用、(1 x x x v) アポトーシス誘発剤との使用、(1 x x x v i) 非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体との使用、(1 x x x v i i) P R M T 5 インヒビターとの使用、(1 x x x v i i i) アポゴシポロン誘導体との使用、(1 x x x i x) H s p 9 0 調節剤との使用、(x c) ピリドピラジン化合物との使用、(x c i) 転移低減性プロテアーゼネキシン 1 インヒビターとの使用、(x c i i) - セクレターゼインヒビターとの使用、(x c i i i) ピリドン誘導体である A x 1 インヒビターとの使用、(x c i v) (6 R) - 9 - フルオロ - 2 , 1 1 , 1 5 , 1 9 , 2 0 , 2 3 - ヘキサアザペンタシクロ [1 5 . 5 . 2 . 1 7 , 1 1 . 0 2 ^ { 2 } . 6 . 0 2 0 , 2 4] ペンタコサ - 1 (2 3) , 7 , 9 , 1 7 (2 4) , 1 8 , 2 1 - ヘキサエン - 1 6 , 2 5 - ジオンとの使用、(x c v) A x 1 インヒビターとしての架橋二環式ヘテロアリール置換トリアゾールとの使用、(x c v i) 5 - フルオロ - 2 ' - デオキシリジンのホスホルアミデート誘導体との使用、(x c v i i) S m o インヒビターとしての縮合複素環式環誘導体との使用、(x c v i i i) チオクロメノ [2 , 3 - c] キノリン - 1 2 - オン誘導体との使用、(x c i x) キナゾリン J A K インヒビターとの使用、(c) ジ - 2 - ピリジルケトン 4 - エチル - 4 - メチル - 3 - チオセミカルバゾンとの使用、

(c i) m T O R の縮合三環式インヒビターとの使用、

(c i i) 4 - アザ - 2 , 3 - ジデヒドロポドフィロトキシン化合物との使用、

(c i i i) H s p 9 0 インヒビターであるトリアゾール化合物との使用、

(c i v) D N A と反応して、N 1 0 - C 1 1 位の求電子性イミンへの酸に不安定なアミナール結合を介して、二重鎖 D N A の副溝内部に収まるN 2 - グアニン付加物を形成する薬剤としての、カルバゾール連結ピロ口 [2 , 1 - c] [1 , 4] ベンゾジアゼピンハイブリッドとの使用、

(c v) ラクタム置換チオ誘導体との使用、

(c v i) c - M e t キナーゼインヒビターとしてのピリドンアミドとの使用、

(c v i i) 2 - フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレфин、カルコン、ピラゾリン、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールからなる群から選択される、ベンゾチアゾール誘導体との使用、

(c v i i i) 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] ベンゾチアゾール又は4 - (7 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾ [d] イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 2 - イル) アニリンとの使用、

(c i x) スピロケタールとの使用、

(c x) H s p 9 0 調節剤としてのピラゾール化合物との使用、

(c x i) オーロラキナーゼインヒビターとしてのN - (4 - (3 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) フタラジン - 1 - アミンとの使用、

(c x i i) A × 1 チロシンキナーゼ受容体のA × 1 リガンド - 結合部分との使用、

(c x i i i) 抗血管新生剤としての抗生物質との使用、

(c x i v) カルバゾールブタン酸、アリールスルホンアミド、スルホニルチオフェン、4 - ヒドロキシピリミジン、2 , 3 - ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ビフェニル - アルカン酸、2 - オキサゾール - アルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリドン、ピラジノン、アリールカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、インドール、B M S 4 8 0 4 0 4 ((2 S) - 2 - [2 , 3 - ビス [(2 - クロロフェニル) メトキシ] フェニル] - 2 - ヒドロキシ酢酸) 及びB M S 3 0 9 4 0 3 (2 - [[2 ' - (5 - エチル - 3 , 4 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル] オキシ] - 酢酸) からなる群から選択される脂肪酸結合性タンパク質インヒビターとの使用、

(c x v) マシテンタンとの使用、

(c x v i) B R C A 1 產生促進剤との使用、

(c x v i i) ファルネシリサリチル酸又は類縁体との使用、

(c x v i i i) 免疫原性ペプチドとの使用、

(c x i x) インターロイキン 2 4 又はインターロイキン 1 9 との使用、

(c x x) 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) - ベンジル] - インドール誘導体との使用、

(c x x i) カレニテシンとの使用、

(c x x i i) ベンジリデンベンゾヒドラジドとの使用、

(c x x i i i) 5 - [2 - t e r t - ブチル - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イルアミンとの使用、

(c x x i v) 2 - アミノ - 4 H - ナフト [1 , 2 - b] ピラン - 3 - カルボニトリルとの使用、

(c x x v) D 1 1 4 アンタゴニストとの使用、

(c x x v i) プロラクチン受容体アンタゴニストとの使用、

(c x x v i i) シクロヘキセノン化合物との使用、

(c x x v i i i) C D 5 6 を有するコンジュゲートとの使用、

(c x x i x) 17, 20 - リアーゼインヒビターとの使用、
 (c x x x) アンジオポエチン - 2 インヒビターとの使用、
 (c x x x i) P A R P インヒビターとの使用、
 (c x x x i i) 水溶性プロドラッグとの使用、
 (c x x x i i i) ギンコライド A 及び B からなる群から選択されるギンコライドとの
 使用、
 (c x x x i v) 4 - (アミノ) - 2 (2, 6 - ジオキソ(3 - ピペリジル) - イソイ
 ンドリン - 1, 3 - ジオンとの使用、及び
 (c x x x v) アンタラルミンとの使用、及び
 (c x x x v i) 1 - グリオキシルアミドインドリジンとの使用

からなる群から選択される薬物の組合せである、卵巣癌の処置のための、発明 5 に記載の
 方法。

[発明 37]

前記改善が化学増感によってなされ、該化学増感が、
 (i) トポイソメラーゼインヒビター、
 (i i) 不正ヌクレオシド、
 (i i i) 不正ヌクレオチド、
 (i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、
 (v) シグナル伝達インヒビター、
 (v i) シスプラチニン、オキサリプラチニン及び別の白金類縁体からなる群から選択され
 る白金類縁体、
 (v i i) アルキル化薬、
 (v i i i) 抗チューブリン薬、
 (i x) 代謝拮抗薬、
 (x) ベルベリン、
 (x i) アピジェニン、
 (x i i) アモナフィド、
 (x i i i) コルヒチン又は類縁体、
 (x i v) ゲニステイン、
 (x v) エトポシド、
 (x v i) シタラビン、
 (x v i i) カンプトテシン、
 (x v i i i) ビンカアルカロイド、
 (x i x) トポイソメラーゼインヒビター、
 (x x) 5 - フルオロウラシル、
 (x x i) クルクミン、
 (x x i i) N F - B インヒビター、
 (x x i i i) ロスマリン酸、
 (x x i v) ミトグアゾン、
 (x x v) テトランドリン、
 (x x v i) チロシンキナーゼインヒビター、
 (x x v i i) E G F R のインヒビター、及び
 (x x v i i i) P A R P のインヒビター

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた化学増感薬としての置換ヘキシトール誘導
 体の使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 38]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 37 に記載の
 方法。

[発明 39]

前記改善が化学増強作用によってなされ、化学増感が、

(i) トボイソメラーゼインヒビター、
 (i i) 不正ヌクレオシド、
 (i i i) 不正ヌクレオチド、
 (i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、
 (v) シグナル伝達インヒビター、
 (v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、
 (v i i) アルキル化薬、
 (v i i i) 抗チューブリン薬、
 (i x) 代謝拮抗薬、
 (x) ベルベリン、
 (x i) アピジェニン、
 (x i i) アモナフィド、
 (x i i i) コルヒチン又は類縁体、
 (x i v) ゲニステイン、
 (x v) エトポシド、
 (x v i) シタラビン、
 (x v i i) カンプトテシン、
 (x v i i i) ピンカアルカロイド、
 (x i x) 5 - フルオロウラシル、
 (x x) クルクミン、
 (x x i) N F - B インヒビター、
 (x x i i) ロスマリン酸、
 (x x i i i) ミトグアゾン、
 (x x i v) テトランドリン、
 (x x v) チロシンキナーゼインヒビター、
 (x x v i) E G F R のインヒビター、及び
 (x x v i i) P A R P のインヒビター

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた化学増強作用薬としての置換ヘキシトール誘導体の使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 4 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 3 9 に記載の方法。

[発明 4 1]

前記改善が処置後マネージメントによってなされ、該処置後マネージメントが、

(i) 疼痛マネージメントに関連する治療、
 (i i) 制吐薬の投与、
 (i i i) 抗嘔吐治療、
 (i v) 抗炎症剤の投与、
 (v) 解熱薬の投与、及び
 (v i) 免疫刺激薬の投与

からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 4 2]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 4 1 に記載の方法。

[発明 4 3]

前記改善が代替医療 / 処置後サポートによってなされ、該代替医療 / 処置後サポートが

(i) 催眠術、
 (i i) 鍼治療、

(i i i) 瞳想、

(i v) 合成的に又は抽出により作り出された植物薬、及び

(v) 応用運動学

からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 4 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 4 3 に記載の方法。

[発明 4 5]

前記改善がバルク製剤の改善によってなされ、該バルク製剤の改善が、

(i) 塩の形成、

(i i) 均質な結晶構造としての調製、

(i i i) 純粹な異性体としての調製、

(i v) 純度の増大、

(v) 残留溶媒含量がより低い調製、及び

(v i) 残留重金属含量がより低い調製

からなる群から選択されるバルク製剤の改善である、発明 5 に記載の方法。

[発明 4 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 4 5 に記載の方法。

[発明 4 7]

前記改善が希釈剤の使用によってなされ、該希釈剤が、

(i) エマルジョン、

(i i) ジメチルスルホキシド (D M S O) 、

(i i i) N - メチルホルムアミド (N M F) 、

(i v) D M F 、

(v) エタノール、

(v i) ベンジルアルコール、

(v i i) デキストロース含有注射用水、

(v i i i) C r e m o p h o r 、

(i x) シクロデキストリン、及び

(x) P E G

からなる群から選択される希釈剤である、発明 5 に記載の方法。

[発明 4 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 4 7 に記載の方法。

[発明 4 9]

前記改善が溶媒系の使用によってなされ、該溶媒系が、

(i) エマルジョン、

(i i) ジメチルスルホキシド (D M S O) 、

(i i i) N - メチルホルムアミド (N M F) 、

(i v) D M F 、

(v) エタノール、

(v i) ベンジルアルコール、

(v i i) デキストロース含有注射用水、

(v i i i) C r e m o p h o r 、

(i x) シクロデキストリン、及び

(x) P E G

からなる群から選択される溶媒系である、発明 5 に記載の方法。

[発明 5 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 4 9 に記載の

方法。

[発明 5 1]

前記改善が賦形剤の使用によってなされ、該賦形剤が、

- (i) マンニトール、
- (ii) アルブミン、
- (iii) EDTA、
- (iv) 亜硫酸水素ナトリウム、
- (v) ベンジルアルコール、
- (vi) 炭酸バッファー、及び
- (vii) リン酸バッファー

からなる群から選択される賦形剤である、発明 5 に記載の方法。

[発明 5 2]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 3]

前記改善が剤形の使用によってなされ、該剤形が、

- (i) 錠剤、
- (ii) カプセル剤、
- (iii) 局所用ゲル剤、
- (iv) 局所用クリーム剤、
- (v) パッチ剤、
- (vi) 坐剤、及び
- (vii) 凍結乾燥した投薬充填物

からなる群から選択される剤形である、発明 5 に記載の方法。

[発明 5 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 5 3 に記載の方法。

[発明 5 5]

前記改善が投薬キット及び包装の使用によってなされ、該投薬キット及び包装が、光線から保護する褐色バイアルの使用、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストップの使用からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

[発明 5 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 5 5 に記載の方法。

[発明 5 7]

前記改善が薬物送達系の使用によってなされ、該薬物送達系が、

- (i) ナノ結晶、
- (ii) 生体内分解性ポリマー、
- (iii) リポソーム、
- (iv) 遅放出性注射用ゲル、及び
- (v) ミクロスフェア

からなる群から選択される薬物送達系である、発明 5 に記載の方法。

[発明 5 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 5 9]

前記改善が薬物コンジュゲート形態の使用によってなされ、該薬物コンジュゲート形態が、

- (i) ポリマー系、
- (ii) ポリラクチド、

(i i i) ポリグリコリド、

(i v) アミノ酸、

(v) ペプチド、及び

(v i) 多価リンカー

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 5 3 に記載の方法。

[発明 6 1]

治療薬が化合物類縁体である修飾されている置換ヘキシトール誘導体であり、該修飾が

(i) 親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、

(i i) 反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、及び

(i i i) 塩形態の変更

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 2]

前記修飾されている置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールの化合物類縁体である、発明 5 5 に記載の方法。

[発明 6 3]

置換ヘキシトール誘導体がプロドラッグ系の形態にあり、該プロドラッグ系が、

(i) 酵素感受性エステルの使用、

(i i) 二量体の使用、

(i i i) シップ塩基の使用、

(i v) ピリドキサール複合体の使用、及び

(v) カフェイン複合体の使用

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 4]

プロドラッグ系がジアンヒドロガラクチトールのプロドラッグを含むプロドラッグ系である、発明 6 3 に記載の方法。

[発明 6 5]

前記改善が多剤システムの使用によってなされ、該多剤システムが、

(i) 多剤耐性インヒビターの使用、

(i i) 特異的な薬物耐性インヒビターの使用、

(i i i) 選択的酵素の特異的なインヒビターの使用、

(i v) シグナル伝達インヒビターの使用、

(v) 修復阻害の使用、及び

(v i) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビターの使用

からなる群から選択される、多剤システムである、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 6 5 に記載の方法。

[発明 6 7]

前記改善が生物学的治療の増強によってなされ、該生物学的治療の増強が、

(i) サイトカイン、

(i i) リンホカイン、

(i i i) 治療用抗体、

(i v) アンチセンス治療、

(v) 遺伝子治療、

(v i) リボザイム、

(v i i) R N A 干渉、及び

(v i i i) ワクチン

からなる群から選択される治療薬又は治療技術との、増感薬／強化作用薬としての組合せの使用によって行われる、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 6 7 に記載の方法。

[発明 6 9]

前記改善が生物学的治療の抵抗性の調節によってなされ、該生物学的治療の抵抗性の調節が、

(i) 生体応答調節物質、

(i i) サイトカイン、

(i i i) リンホカイン、

(i v) 治療用抗体、

(v) アンチセンス治療、

(v i) 遺伝子治療、

(v i i) リボザイム、

(v i i i) R N A 干渉、及び

(i x) ワクチン

からなる群から選択される治療薬又は治療技術に抵抗性である N S C L C に対する使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 6 9 に記載の方法。

[発明 7 1]

前記改善が放射線治療の増強によってなされ、該放射線治療の増強が、

(i) 低酸素細胞増感薬、

(i i) 放射線増感薬／保護薬、

(i i i) 光増感薬、

(i v) 放射線修復インヒビター、

(e) チオール枯渴薬、

(f) 血管標的化薬、

(g) D N A 修復インヒビター、

(h) 放射性シード、

(i) 放射性核種、

(j) 放射標識した抗体、及び

(k) 近接照射療法

からなる群から選択される放射線治療増強薬又は技術である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 2]

前記置換ヘキシトールがジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 1 に記載の方法。

[発明 7 3]

前記改善が新規な作用機序の使用によってなされ、該新規な作用機序が、

(i) ポリ A D P リボースポリメラーゼのインヒビター、

(i i) 脈管構造又は血管拡張に影響を及ぼす薬剤、

(i i i) 発癌性標的化薬、

(i v) シグナル伝達インヒビター、

(v) E G F R 阻害、

(v i) プロテインキナーゼ C 阻害、

(v i i) ホスホリパーゼ C 下方制御、

(v i i i) J u n 下方制御、

(i x) ヒストン遺伝子、
 (x) V E G F、
 (x i) オルニチンデカルボキシラーゼ、
 (x i i) ユビキチン C、
 (x i i i) Jun D、
 (x i v) v - Jun、
 (x v) G P C R、
 (x v i) プロテインキナーゼ A、
 (x v i i) プロテインキナーゼ A 以外のプロテインキナーゼ、
 (x v i i i) 前立腺特異的遺伝子、
 (x i x) テロメラーゼ、
 (x x) ヒストンデアセチラーゼ、及び
 (x x i) チロシンキナーゼインヒビター

からなる群から選択される標的又は作用機序との治療上の相互作用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 3 に記載の方法。

[発明 7 5]

前記改善が選択的標的細胞集団治療法の使用によってなされ、該選択的標的細胞集団治療法の使用が、

(i) 放射線感受性細胞に対する使用、
 (i i) 放射線抵抗性細胞に対する使用、及び
 (i i i) エネルギー枯渇細胞に対する使用

からなる群から選択される使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 5 に記載の方法。

[発明 7 7]

前記改善が、置換ヘキシトール誘導体を電離放射線との組合せで使用することによってなされる、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 7 に記載の方法。

[発明 7 9]

前記改善が骨髄抑制に対抗する薬剤の使用によってなされ、該骨髄抑制に対抗する薬剤がジチオカルバマートである、発明 5 に記載の方法。

[発明 8 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 7 9 に記載の方法。

[発明 8 1]

前記改善が、N S C L C の脳への転移を処置するため、前記置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤と使用することによってなされ、該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤が、

(i) 式 (D - I I I) の構造であるキメラペプチド：

[化 1]

(式中、(A) A は、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H) 、バ

ソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくはACTH4-9類縁体であり、(B)Bは、インスリン、IGF-I、IGF-II、トランスフェリン、陽イオン化(塩基性)アルブミン若しくはプロラクチンである)、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-III(a)):

A-NH(CH₂)₂S-S-B(開裂可能な連結)(D-III(a))

(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及びEDACを使用して形成される)により置き換えられている式(D-III)の構造であるキメラペプチド、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-III(b)):

A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B(開裂不可能な連結)(D-III(b))

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される)の架橋により置き換えられている、式(D-III)の構造であるキメラペプチド、

(i) アジビン、又はビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジビン-ビオチン剤複合体を形成するアジビン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジビン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

(ii) ベグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも1つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(iv) アジビン-ビオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトイヌクリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(v) 第1セグメント及び第2セグメントを含む融合タンパク質であって、該第1セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体-受容体媒介性エンドサイトーシスを受ける細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも1つのドメインをさらに含み、該第2セグメントが、アビジン、アビジンムティン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムティン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質

からなる群から選択される薬剤である、発明5に記載の方法。

[発明82]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明81に記載の方法。

[発明83]

(a) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、治療有効量の修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(b)

(i) 治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、及び

(ii) 少なくとも1つのさらなる治療薬、化学増感に供される治療薬、化学増強作用に供される治療薬、希釈剤、賦形剤、溶媒系、薬物送達系、骨髄抑制に対抗する薬剤、又は置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤

を含む組成物であって、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、上記組成物、

(c) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、剤形中に組み入れられている治療有効量

の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(d) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、投薬キット及び包装中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、及び

(e) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、バルク製剤の改善に供される治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ

からなる群から選択される代替を含む、NSCLC 及び卵巣癌からなる群から選択される悪性腫瘍を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための組成物。

[発明 8 4]

NSCLC を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 5]

卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 6]

前記非修飾の置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクチトール、ジアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 7]

前記非修飾の置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 8 6 に記載の組成物。

[発明 8 8]

前記組成物が、

(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに

(b)

(i) トポイソメラーゼインヒビター、

(ii) 不正ヌクレオシド、

(iii) 不正ヌクレオチド、

(iv) チミジル酸シンターゼインヒビター、

(v) シグナル伝達インヒビター、

(vi) シスプラチン、オキサリプラチン、及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、

(vii) 一官能性アルキル化薬、

(viii) 二官能性アルキル化薬、

(ix) ジアンヒドロガラクチトールとは異なる場所でDNAを損傷するアルキル化薬

(x) 抗チューブリン薬、

(xi) 代謝拮抗薬、

(xii) ベルベリン、

(xiii) アピゲニン、

(xiv) アモナフィド、

(x v) コルヒチン又は類縁体、
 (x v i) ゲニステイン、
 (x v i i) エトポシド、
 (x v i i i) シタラビン、
 (x i x) カンプトテシン、
 (x x) ピンカアルカロイド、
 (x x i) 5-フルオロウラシル、
 (x x i i) クルクミン、
 (x x i i i) N F - B インヒビター、
 (x x i v) ロスマリン酸、
 (x x v) ミトグアゾン、
 (x x v i) テトランドリン、
 (x x v i i) テモゾロミド、
 (x x v i i i) V E G F インヒビター、
 (x x i x) 癌ワクチン、
 (x x x) E G F R インヒビター、
 (x x x i) チロシンキナーゼインヒビター、及び
 (x x x i i) ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)インヒビター
 からなる群から選択される
 さらなる治療薬

を含む薬物の組合せを含む、発明83に記載の組成物。

[発明89]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明88に記載の組成物。

[発明90]

N S C L C を処置するため調合されており、
 (a) 置換ヘキシトール誘導体、及び
 (b)
 (i) 5-アザシチジン、
 (i i) -セクレターゼインヒビター、
 (i i i) E G F R インヒビターと組み合わせたピロロキノリニル-ピロール-2, 5-ジオン化合物、
 (i V) ニューロテンシン受容体1(N T S R 1)のニューロテンシンの活性化のインヒビター、
 (v) 14又は15員環マクロライド化合物、
 (v i) 水溶性カンプトテシン類縁体、
 (v i i) 5-メチル-6-[[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-メチル]-2,4-キナゾリンジアミン(トリメトレキサート)、
 (v i i i) 置換ピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン又はピラゾリルピリミジン誘導体、
 (i x) 水素結合サロゲートマクロサイクルペプチド、
 (x) 葉酸-ピンカコンジュゲート、
 (x i) ピラゾロピリミジンP I K 3 インヒビター、
 (x i i) 2-置換-8-アルキル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル、
 (x i i i) 2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンビスメシラート、
 (x i v) モルホリニルプリン誘導体、
 (x v) 置換ハロエステルイソボルネオールである、複製タンパク質Aの低分子イン

ヒビター、(xvi) 抗有糸分裂剤としてのツブリシン、(xvii) 亜鉛結合部分を含有するキナゾリンをベースとするEGFRインヒビタ二、(xviii) 置換イミダゾ[1,2-a]ピリミジン又は置換イミダゾ[1,2-a]ピリジン、(xi) パクリタキセル、エポチロンB、シスプラチン、カルボプラチン、{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン、エペロリムス、イマチニブ又はボルテゾミブと組み合わせた、7-t-ブトキシイミノメチルカントンブトテシン、(xx) HDACインヒビターとしてのスルホニルピロール、(xxi) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、(xxii) ピリミジン及びピリジン部分を有する、デュアルcSRC/JAKインヒビターである芳香族二環式化合物、(xxiii) 異常なH3-K27ヒストンメチル化を予防するための、置換6,5-縮合二環式ヘテロアリール化合物、(xxiv) 置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物、(xxv) プロテインキナーゼIKK及び/又はTBK-1のインヒビターとしてのピリミジン化合物、(xxvi) ブファジエノリドに関連する不飽和ステロイド系ラクトン誘導体、(xxxvii) MEKインヒビターである6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドとIGFR1インヒビターである抗体、(xxviii) ヒストンデメチラーゼインヒビターである置換アミドピリジン又はアミドピリダジン誘導体、(xxix) ALK又はc-Metキナーゼインヒビターとしてのリン置換アリール化合物、(xxx) VEGF合成インヒビターとしてのテトラヒドロカルバゾール、(xxxi) リシン特異的デメチラーゼ1インヒビターとしての置換ヘテロアリール-又はアリール-シクロプロピルアミニアセトアミド、(xxxii) リギジン類縁体、(xxxiii) 変異EGFRのインヒビターとしての2-(2,4,5-置換-アニリノ)ピリミジン化合物、(xxxiv) Btkインヒビターとしてのアルキル化ピペラジン、(xxxv) 3-[3-[4-(ジメチルオキシドアミノメチ)アニリノ]-フェニルメチリデン]-2-オキソ-1H-インドール-6-イル]-N-エチルプロパ-2-インアミド、(xxxvi) セリン/トレオニンキナーゼインヒビターとしてのキナゾリン、(xxxvii) ジアザカルバゾール、(xxxviii) スイッチ-2結合ポケット部分、及びK-Rasシスティン残基又はK-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性化学部分を含む、K-Ras活性の調節剤、(xxxix) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2の変異体のインヒビター、(x1) HDAC経路を阻害するヒドロキサム酸誘導体、(x1i) EGFR、VEGFR-2、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFR、c-src、lck、Zap70及びfyneキナーゼの1つ又は複数を含めた、キナーゼインヒビターとしてのキナゾリン誘導体、

(x 1 i i) 三環式PI3Kインヒビター、
 (x 1 i i i) フーリンインヒビター、
 (x 1 i v) スフィンゴ脂質類縁体、
 (x 1 v) ニクロサミド、
 (x 1 v i) c-Met調節剤としての3,5-二置換-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン化合物、
 (x 1 v i i) SMAC模倣薬としての6-アルキニルピリジン誘導体、
 (x 1 v i i) ナフチリジン誘導体、
 (x 1 v i i i) SMAC模倣薬としてのビス-アミドピリジン、
 (x 1 i x) イミダゾキノロン又はイミダゾキノリン部分を有するMEKインヒビタ

一、

(1) 縮合ピリミジン誘導体、
 (1 i) イミダゾピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン及びイミダゾピリミジン化合物、又はMNK1若しくはMNK2インヒビター、
 (1 i i) MCL-1に結合するペプチド模倣マクロサイクル、
 (1 i i i) FGFRキナーゼのインヒビターとしてのベンゾピラジン、
 (1 i v) デュアルALK及びFAKインヒビターとしての縮合二環式2,4-ジアミノピリジン誘導体、
 (1 v) ホウ素含有プロテアソームインヒビター、
 (1 v i) Btkインヒビターとしてのヘテロアリールピリドン又はアザ-ピリドンアミド化合物、
 (1 v i i) PI3K/Aktインヒビターとしての置換イミダゾピラジン、
 (1 v i i i) MEKインヒビターとしてのN-(アリールアミノ)スルホンアミドの誘導体、
 (1 i x) サンギナリン、

(1 x) Hsp90シャベロン経路インヒビターとしてのペアウベリシン、又はその類縁体及び誘導体、

(1 x i) Notch受容体インヒビターとしてのビス-(フルオロアルキル)-1,4-ベンゾジアザピノン化合物、
 (1 x i i) DNAメチルトランスフェラーゼを阻害するブリニル含有ヘテロアリール化合物、及び

(1 x i i i) アントロシン

からなる群から選択されるさらなる治療薬を含む薬物の組合せを含む、発明83に記載の組成物。

[発明91]

卵巣癌を処置するために調合されており、

(a) 置換ヘキシトール誘導体、及び

(b)

(i) パクリタキセル、
 (i i) ドセタキセル、
 (i i i) シスプラチン、
 (i v) カルボプラチン、
 (v) トポテカン、
 (v i) ゲムシタビン、
 (v i i) ブレオマイシン、
 (v i i i) エトポシド、
 (i x) ドキソルビシン、
 (x) タモキシフェン、
 (x i) レトロゾール、

(x i i) オラパリブ、
 (x i i i) セルメチニブ、
 (x i v) m T O R インヒビター、
 (x v) P I 3 キナーゼインヒビター、
 (x v i) トリコスタチン A、
 (x v i i) 三環式化合物、
 (x v i i i) D G A T インヒビターであるピペリジン / ピペラジン誘導体、
 (x i x) ピロロピリミジン C H K 1 又は C H K 2 インヒビター、
 (x x) オキサジアゾール H D A C インヒビター、
 (x x i) ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質 A のインヒビター、
 (x x i i) T T K プロテインキナーゼのインダゾールインヒビター、
 (x x i i i) コンプレタスタチン類縁体、
 (x x i v) カンプトテシンの誘導体を阻害する H D A C、
 (x x v) ピペラジニルベンズアミド P A R P インヒビター、
 (x x v i) B E T プロモドメインインヒビター、
 (x x v i i) 白金 N - 複素環式カルベン誘導体、
 (x x v i i i) N E D D 8 活性化酵素インヒビター、
 (x x i x) W D R 5 / M L L 1 相互作用の環式ペプチド模倣インヒビター、
 (x x x) 抗 A n g 2 抗体、
 (x x x i) 抗 T G F 抗体、
 (x x x i i) N A M P T インヒビター、
 (x x x i i i) 抗 β -インテグリン抗体、
 (x x x i v) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール安息香酸化合物、
 (x x x v) 三環式ピロール誘導体、
 (x x x v i) 抗 P - カドヘリン抗体、
 (x x x v i i) B R A F キナーゼインヒビター、
 (x x x v i i i) H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロール、
 (x x x i x) 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 -
 (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール
 、
 (x l) トリテルペノイド誘導体、
 (x l i) ケモカイン C X C R 4 調節剤、
 (x l i i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフ
 ェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
 (x l i i i) C D K 9 キナーゼインヒビター、
 (x l i v) 置換ピリミジニルピロロピリジノン誘導体、
 (x l v) A T R キナーゼのインヒビター、
 (x l v i) I K K 及び T B K 1 のインヒビターであるベンゾニトリル誘導体、
 (x l v i i) D A C T タンパク質アクチベーター、
 (x l v i i i) ナイトロジェンマスターード誘導体、
 (x l i x) アルコキシクロメノン - 4 - オン、
 (l) ブレクストリン相同ドメインインヒビター、
 (l i) 5 - シアノ - 4 - (ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン
 誘導体、
 (l i i) c - S R C / J A K インヒビターとしての置換二環式芳香族化合物、
 (l i i i) 7 - シクロペンチル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2
 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミ
 ド、
 (l i v) 置換 6 , 5 - 縮合二環式アリール化合物、

(1 v) 置換イミダゾピリジニル - アミノピリジン化合物、
 (1 v i) H D M 2 インヒビターとしての置換イミダゾピリジン、
 (1 v i i) ヤヌスキナーゼインヒビターとしてのシクロアルキルニトリルピラゾールカルボキサミド、
 (1 v i i i) 抗 E R B B 3 抗体、
 (1 v i x) クロマン誘導体、
 (1 x) 3 - (インドリル) - 及び 3 - (アザインドリル) - 4 - アリールマレイミド化合物、
 (1 x i) c - M e t インヒビター、
 (1 x i i) A T R キナーゼインヒビターとしてのピラゾロピリミジン、
 (1 x i i i) 変異体 I D H のインヒビターとしての 3 - ピリミジン - 4 - イル - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (1 x i v) ミグラスタチン類縁体、
 (1 x v) ゲムシタビンプロドラッグ、
 (1 x v i) H D A C 6 インヒビターとしての置換ヒドロキサム酸、
 (1 x v i i) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体アンタゴニスト、
 (1 x v i i i) 抗アポトーシス性 B c l - 2 タンパク質のインヒビター、
 (1 x i x) M U C 1 オリゴマー化のインヒビターであるフラボン誘導体、
 (1 x x) ベンゾキセピン P I 3 K インヒビター、
 (1 x x i) テトラヒドロウリジン誘導体、
 (1 x x i i) インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼの調節剤としての N - ヒドロキシアミジノ複素環、
 (1 x x i i i) 複素環式アポトーシスインヒビター、
 (1 x x i v) ケモカイン受容体アンタゴニストとしての 3 - アミノシクロペンタンカルボキサミド、
 (1 x x v) 多環式 - ラクタム誘導体、
 (1 x x v i) H I F 経路を遮断するマナサチン化合物、
 (1 x x v i i) A K T インヒビターとしての複素環式カルボキサミド、
 (1 x x v i i i) N , N ' - ビス (2 - ブロモエチル) ホスホロドアミジックアシッド (1 - メチル - 2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチルエステル、
 (1 x x v i i i) 置換ピロ口、フラノ、及びシクロベンチルピリミジン二環式化合物、
 (1 x x i x) 2 - (2 , 4 , 5 - 置換 - アニリノ) ピリミジン化合物、
 (1 x x x) 置換 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン、
 (1 x x x i) E R K インヒビターとしてのインダゾール誘導体、
 (1 x x x i i) アリールオキシフェノキシアクリル化合物、
 (1 x x x i i i) N A D P H オキシダーゼインヒビターとしてのピラゾロピリジン誘導体、
 (1 x x x i v) c - K i t インヒビターとしてのジヒドロナフチリジン、
 (1 x x x v) アポトーシス誘発剤、
 (1 x x x v i) 非対称ピロ口ベンゾジアゼピン二量体、
 (1 x x x v i i) P R M T 5 インヒビター、
 (1 x x x v i i i) アポゴシポロン誘導体、
 (1 x x x i x) H s p 9 0 調節剤、
 (x c) ピリドピラジン化合物、
 (x c i) 転移低減性プロテアーゼネキシン 1 インヒビター、
 (x c i i) - セクレターゼインヒビター、
 (x c i i i) ピリドン誘導体である A x 1 インヒビター、
 (x c i v) (6 R) - 9 - フルオロ - 2 , 1 1 , 1 5 , 1 9 , 2 0 , 2 3 - ヘキサアザペンタシクロ [1 5 . 5 . 2 . 1 ⁷ . 1 ¹ . 0 ² , 6 . 0 ² 0 , 2 ⁴] ペンタコサ -

1 (2 3) , 7 , 9 , 1 7 (2 4) , 1 8 , 2 1 - ヘキサエン - 1 6 , 2 5 - ジオン、
 (x c v) A × 1 インヒビターとしての架橋二環式ヘテロアリール置換トリアゾール
 、
 (x c v i) 5 - フルオロ - 2 ' - デオキシウリジンのホスホルアミデート誘導体、
 (x c v i i) S m o インヒビターとしての縮合複素環式環誘導体、
 (x c v i i i) チオクロメノ [2 , 3 - c] キノリン - 1 2 - オン誘導体、
 (x c i x) キナゾリン J A K インヒビター、
 (c) ジ - 2 - ピリジルケトン 4 - エチル - 4 - メチル - 3 - チオセミカルバゾン、
 (c i) m T O R の縮合三環式インヒビター、
 (c i i) 4 - アザ - 2 , 3 - ジデヒドロポドフィロトキシン化合物、
 (c i i i) H s p 9 0 インヒビターであるトリアゾール化合物、
 (c i v) D N A と反応して、N 1 0 - C 1 1 位の求電子性イミンへの酸に不安定な
 アミナール結合を介して、二重鎖 D N A の副溝内部に收まるN 2 - グアニン付加物を形成
 する薬剤としての、カルバゾール連結ピロ口 [2 , 1 - c] [1 , 4] ベンゾジアゼピン
 ハイブリッド、
 (c v) ラクタム置換チオ誘導体、
 (c v i) c - M e t キナーゼインヒビターとしてのピリドンアミド、
 (c v i i) 2 - フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレフィン、カルコ
 ン、ピラゾリン、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールからなる群から選択
 される、ベンゾチアゾール誘導体、
 (c v i i i) 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 2 - (4 - ニトロ -
 フェニル) イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] ベンゾチアゾール又は 4 - (7 - (2 - モ
 ルホリノエトキシ) ベンゾ [d] イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 2 - イル) アニリ
 ン、
 (c i x) スピロケタール、
 (c x) H s p 9 0 調節剤としてのピラゾール化合物、
 (c x i) オーロラキナーゼインヒビターとしてのN - (4 - (3 - (2 - アミノピ
 リミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) - 4 - (4 - メチルチオフ
 ェン - 2 - イル) フタラジン - 1 - アミン、
 (c x i i) A × 1 チロシンキナーゼ受容体のA × 1 リガンド - 結合部分、
 (c x i i i) 抗血管新生剤としての抗生物質、
 (c x i v) カルバゾールブタン酸、アリールスルホニアミド、スルホニルチオフェ
 ン、4 - ヒドロキシピリミジン、2 , 3 - ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ビ
 フェニル - アルカン酸、2 - オキサゾール - アルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリ
 ドン、ピラジノン、アリールカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、イン
 ドール、B M S 4 8 0 4 0 4 ((2 S) - 2 - [2 , 3 - ビス [(2 - クロロフェニル)
 メトキシ] フェニル] - 2 - ヒドロキシ酢酸) 及び B M S 3 0 9 4 0 3 (2 - [[2 ' -
 (5 - エチル - 3 , 4 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) [1 , 1 ' - ピフェ
 ニル] - 3 - イル] オキシ] - 酢酸) からなる群から選択される脂肪酸結合性タンパク質
 インヒビター、
 (c x v) マシテンタン、
 (c x v i) B R C A 1 產生促進剤、
 (c x v i i) ファルネシリサリチル酸又は類縁体、
 (c x v i i i) 免疫原性ペプチド、
 (c x i x) インターロイキン 2 4 又はインターロイキン 1 9 、
 (c x x) 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) - ベンジル] - インド
 ル誘導体、
 (c x x i) カレニテシン、
 (c x x i i) ベンジリデンベンゾヒドラジド、
 (c x x i i i) 5 - [2 - t e r t - ブチル - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) -

1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イルアミン、
(c x x i v) 2 - アミノ - 4 H - ナフト [1 , 2 - b] ピラン - 3 - カルボニトリル、
(c x x v) D 1 1 4 アンタゴニスト、
(c x x v i) プロラクチン受容体アンタゴニスト、
(c x x v i i) シクロヘキセノン化合物、
(c x x v i i i) C D 5 6 を有するコンジュゲート、
(c x x i x) 17 , 20 - リアーゼインヒビター、
(c x x x) アンジオポエチン - 2 インヒビター、
(c x x x i) P A R P インヒビター、
(c x x x i i) 水溶性プロドラッグ、
(c x x x i i i) ギンコライド A 及び B からなる群から選択されるギンコライド、
(c x x x i v) 4 - (アミノ) - 2 (2 , 6 - ジオキソ (3 - ピペリジル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、
(c x x x v) アンチラミン、及び
(c x x x v i) 1 - グリオキシルアミドインドリンからなる群から選択されるさらなる追加の治療薬
を含む薬物の組合せを含む、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 9 2]

(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに
(b) 該置換ヘキシトール誘導体が化学増感薬として作用する、
(i) トポイソメラーゼインヒビター、
(i i) 不正ヌクレオシド、
(i i i) 不正ヌクレオチド、
(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、
(v) シグナル伝達インヒビター、
(v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、
(v i i) アルキル化薬、
(v i i i) 抗チューブリン薬、
(i x) 代謝拮抗薬、
(x) ベルベリン、
(x i) アピジェニン、
(x i i) アモナフィド、
(x i i i) コルヒチン又は類縁体、
(x i v) ゲニステイン、
(x v) エトポシド、
(x v i) シタラビン、
(x v i i) カンプトテシン、
(x v i i i) ビンカアルカロイド、
(x i x) トポイソメラーゼインヒビター、
(x x) 5 - フルオロウラシル、
(x x i) クルクミン、
(x x i i) N F - B インヒビター、
(x x i i i) ロスマリン酸、
(x x i v) ミトグアゾン、
(x x v) テトランドリン、
(x x v i) チロシンキナーゼインヒビター、
(x x v i i) E G F R のインヒビター、及び

(x x v i i) P A R P のインヒビター

からなる群から選択される、化学増感に供される治療薬
を含む、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 9 3]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 9 2 に記載の組成物。

[発明 9 4]

(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに

(b)

(i) トポイソメラーゼインヒビター、

(i i) 不正ヌクレオシド、

(i i i) 不正ヌクレオチド、

(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、

(v) シグナル伝達インヒビター、

(v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、

(v i i) アルキル化薬、

(v i i i) 抗チューブリン薬、

(i x) 代謝拮抗薬、

(x) ベルベリン、

(x i) アピジェニン、

(x i i) アモナフィド、

(x i i i) コルヒチン又は類縁体、

(x i v) ゲニステイン、

(x v) エトポシド、

(x v i) シタラビン、

(x v i i) カンプトテシン、

(x v i i i) ピンカアルカロイド、

(x i x) 5 - フルオロウラシル、

(x x) クルクミン、

(x x i) N F - B インヒビター、

(x x i i) ロスマリン酸、

(x x i i i) ミトグアゾン、

(x x v i) テトランドリン、

(x x v) チロシンキナーゼインヒビター、

(x x v i) E G F R のインヒビター、及び

(x x v i i) P A R P のインヒビター

からなる群から選択される、化学増強作用に供される治療薬

を含む、発明 8 3 に記載の組成物であって、該置換ヘキシトール誘導体が化学増強作用薬として作用する、上記組成物。

[発明 9 5]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 9 4 に記載の組成物。

[発明 9 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がバルク製剤の改善に供され、該バルク製剤の改善が、

(a) 塩の形成、

(b) 均質な結晶構造としての調製、

(c) 純粹な異性体としての調製、

(d) 純度の増大、

(e) 残留溶媒含量がより低い調製、及び

(f) 残留重金属含量がより低い調製

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 9 7]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 9 6 に記載の組成物。

[発明 9 8]

前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び希釈剤を含み、該希釈剤が、

(a) エマルジョン、

(b) ジメチルスルホキシド (DMSO)、

(c) N - メチルホルムアミド (NMF)、

(d) DMF、

(e) エタノール、

(f) ベンジルアルコール、

(g) デキストロース含有注射用水、

(h) Cremophor、

(i) シクロデキストリン、及び

(j) PEG

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 9 9]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 9 8 に記載の組成物。

[発明 100]

前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び溶媒系を含み、該溶媒系が、

(a) エマルジョン、

(b) ジメチルスルホキシド (DMSO)、

(c) N - メチルホルムアミド (NMF)、

(d) DMF、

(e) エタノール、

(f) ベンジルアルコール、

(g) デキストロース含有注射用水、

(h) Cremophor、

(i) シクロデキストリン、及び

(j) PEG

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 101]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 100 に記載の組成物。

[発明 102]

前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び賦形剤を含み、該賦形剤が

(a) マンニトール、

(b) アルブミン、

(c) EDTA、

(d) 亜硫酸水素ナトリウム、

(e) ベンジルアルコール、

(f) 炭酸バッファー、及び

(g) リン酸バッファー

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 103]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 102 に記載の組成物。

[発明 104]

- 前記置換ヘキシトール誘導体が、
(a)錠剤、
(b)カプセル剤、
(c)局所用ゲル剤、
(d)局所用クリーム剤、
(e)パッチ剤、
(f)坐剤、及び
(g)凍結乾燥した投薬充填物

からなる群から選択される剤形中に組み入れられる、発明83に記載の組成物。

[発明 105]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明104に記載の組成物。

[発明 106]

前記置換ヘキシトール誘導体が、光線から保護するための褐色バイアル、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストッパからなる群から選択される投与キット及び容器中に組み入れられている、発明105に記載の組成物。

[発明 107]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明106に記載の組成物。

[発明 108]

- 前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体及び
(a)ナノ結晶、
(b)生体内分解性ポリマー、
(c)リポソーム、
(d)遅放出性注射用ゲル、及び
(e)ミクロスフェア

からなる群から選択される薬物送達系を含む、発明83に記載の組成物。

[発明 109]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明108に記載の組成物。

[発明 110]

- 前記置換ヘキシトール誘導体が、
(a)ポリマー系、
(b)ポリラクチド、
(c)ポリグリコリド、
(d)アミノ酸、
(e)ペプチド、及び
(f)多価リンカー

からなる群から選択される薬物コンジュゲート形態の前記組成物中に存在する、発明83に記載の組成物。

[発明 111]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明110に記載の組成物。

[発明 112]

前記治療薬が修飾されている置換ヘキシトール誘導体であり、該修飾が、

- (a)親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、
(b)反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、並びに
(c)塩形態の変更

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 3]

前記修飾されている置換ヘキシトール誘導体が改変されているジアンヒドロガラクチートールである、発明 1 1 2 に記載の組成物。

[発明 1 1 4]

置換ヘキシトール誘導体がプロドラッグ系の形態にあり、プロドラッグ系が、

- (a) 酵素感受性エステル、
- (b) 二量体、
- (c) シップ塩基、
- (d) ピリドキサール複合体、及び
- (e) カフェイン複合体

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 5]

置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチートールである、発明 1 1 4 に記載の組成物。

[発明 1 1 6]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び多剤システムを形成するためのさらなる治療薬を少なくとも 1 つ含んでおり、該少なくとも 1 つのさらなる治療薬が、

- (a) 多剤耐性のインヒビター、
- (b) 特異的な薬物耐性のインヒビター、
- (c) 選択性の酵素の特異的なインヒビター、
- (d) シグナル伝達インヒビター、
- (e) 修復酵素のインヒビター、及び
- (f) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビター

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 7]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチートールである、発明 1 1 6 に記載の組成物。

[発明 1 1 8]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び骨髄抑制に対抗するための薬剤を含み、該骨髄抑制に対抗する薬剤がジチオカルバムートである、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 9]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチートールである、発明 1 1 8 に記載の組成物。

[発明 1 2 0]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤を含み、該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤が、

- (a) 式 (D - I I I) の構造であるキメラペプチド：

[化 2]

(式中、(A) A は、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H)、バソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくは A C T H 4 - 9 類縁体であり、(B) B は、インスリン、I G F - I、I G F - I I、トランスフェリン、陽イオン化 (塩基性) アルブミン若しくはプロラクチンである)、又は A と B との間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式 (D - I I I (a)) :
A - N H (C H₂)₂ S - S - B (開裂可能な連結) (D - I I I (a))
(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及び E D A C を使用して形成される)により

置き換えられている式(D - I I I)の構造であるキメラペプチド、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D - I I I (b))：

A - N H = C H (C H₂)₃ C H = N H - B (開裂不可能な連結) (D - I I I (b))

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される) の架橋により置き換えられている、式(D - I I I)の構造であるキメラペプチド、

(b) アジビン、又はビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジビン - ビオチン剤複合体を形成するアジビン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジビン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

(c) ペグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも 1 つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(d) アジビン - ビオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトインスリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(e) 第 1 セグメント及び第 2 セグメントを含む融合タンパク質であって、該第 1 セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体 - 受容体媒介性エンドサイトーシスを受け細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも 1 つのドメインをさらに含み、該第 2 セグメントが、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質、

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 2 1]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 1 2 0 に記載の組成物。

[発明 1 2 2]

治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を非小細胞肺癌腫(NSCLC)に罹患している患者に投与するステップを含む、 NSCLC を処置する方法。

[発明 1 2 3]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクチトール、置換ガラクチトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明 1 2 2 に記載の方法。

[発明 1 2 4]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクチトール、ジアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 1 2 3 に記載の方法。

[発明 1 2 5]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 1 2 4 に記載の方法。

[発明 1 2 6]

ジアンヒドロガラクチトールの前記治療有効量が、約 1 m g / m² から約 4 0 m g / m² までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトールの量である、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 2 7]

ジアンヒドロガラクチトールの前記治療有効量が、約 5 m g / m² から約 2 5 m g / m² までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトールの量である、発明 1 2 6 に記載の方法。

[発明 128]

ジアンヒドロガラクチトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与される、発明 125 に記載の方法。

[発明 129]

(a) 治療有効線量の電離放射線を投与するステップ、
(b) 治療有効量のテモゾロミドを投与するステップ、
(c) 治療有効量のベバシズマブを投与するステップ、
(d) 治療有効量のコルチコステロイドを投与するステップ、
(e) ロムスチン、白金含有化学療法薬、ビンクリスチン及びシクロホスファミドからなる群から選択される、少なくとも1つの化学療法薬の治療有効量を投与するステップ、
(f) 治療有効量のチロシンキナーゼインヒビターを投与するステップ、及び
(g) 治療有効量のEGFRインヒビターを投与するステップ、
からなる群から選択されるステップをさらに含む、発明 122 に記載の方法。

[発明 130]

前記方法が、治療有効量の白金含有化学療法薬を投与するステップをさらに含み、該白金含有化学療法薬が、シスプラチニン、カルボプラチニン、イプロプラチニン、オキサリプラチニン、テトラプラチニン、サトラプラチニン、ピコプラチニン、ネダプラチニン、及びトリプラチニンからなる群から選択される、発明 122 に記載の方法。

[発明 131]

前記白金含有化学療法薬と一緒に前記置換ヘキシトール誘導体の投与が、標準的な白金二剤併用療法の構成成分である、発明 130 に記載の方法。

[発明 132]

前記ジアンヒドロガラクチトールが、癌幹細胞 (CSC) の増殖を実質的に抑制する、発明 125 に記載の方法。

[発明 133]

前記ジアンヒドロガラクチトールが、O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ (MGMT) 駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、発明 125 に記載の方法。

[発明 134]

前記ジアンヒドロガラクチトールが、テモゾロミドに抵抗性の癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、発明 125 に記載の方法。

[発明 135]

前記方法が、治療有効量のEGFRインヒビターを投与するステップを含み、EGFRインヒビターが野生型結合部位に影響を及ぼす、発明 129 に記載の方法。

[発明 136]

前記方法が、治療有効量のEGFRインヒビターを投与するステップを含み、EGFRインヒビターが変異結合部位に影響を及ぼす、発明 129 に記載の方法。

[発明 137]

前記EGFRインヒビターがEGFRバリアントIIIに影響を及ぼす、発明 136 に記載の方法。

[発明 138]

置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤の治療有効量を患者に投与するステップをさらに含む、発明 122 に記載の方法。

[発明 139]

治療有効量の骨髄抑制に対抗する薬剤を患者に投与するステップをさらに含む、発明 122 に記載の方法。

[発明 140]

ジアンヒドロガラクチトール、並びにシスプラチニン及びオキサリプラチニンからなる群から選択される白金含有剤の投与効果が、少なくとも相加的である、発明 125 に記載の方法。

[発明 1 4 1]

ジアンヒドロガラクチトールが、p 5 3 又は p 2 5 の少なくとも 1 つが機能喪失型変異によって影響を受ける対象に投与される、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 4 2]

治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を卵巣癌に罹患している患者に投与するステップを含む、卵巣癌を処置する方法。

[発明 1 4 3]

置換ヘキシトール誘導体が、ガラクシトール、置換ガラクチトール、ズルシトール及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 4 4]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、シアセチルジアンヒドロガラクチトール、シアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 1 4 3 に記載の方法。

[発明 1 4 5]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明 1 4 4 に記載の方法。

[発明 1 4 6]

ジアンヒドロガラクチトールの治療有効量が、約 1 m g / m² から約 4 0 m g / m² までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトール量である、発明 1 4 5 に記載の方法。

[発明 1 4 7]

ジアンヒドロガラクチトールの治療有効量が、約 5 m g / m² から約 2 5 m g / m² までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトール量である、発明 1 4 6 に記載の方法。

[発明 1 4 8]

ジアンヒドロガラクチトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与される、発明 1 4 5 に記載の方法。

[発明 1 4 9]

卵巣癌がシスプラチン抵抗性野生型 p 5 3 癌である、発明 1 4 6 に記載の方法。

[発明 1 5 0]

前記方法が、治療有効量の白金含有化学療法薬を投与するステップをさらに含み、該白金含有化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、及びトリプラチンからなる群から選択される、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 1]

パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAから選択される抗新生物剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 2]

前記置換ヘキシトール誘導体が癌幹細胞の増殖を抑制する、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 3]

前記置換ヘキシトール誘導体が、O⁶-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ(MGMT)駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制する、発明 1 4 2 に記載の方法。