

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-183440

(P2020-183440A)

(43) 公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-127877 (P2020-127877)  
 (22) 出願日 令和2年7月29日(2020.7.29)  
 (62) 分割の表示 特願2018-109093 (P2018-109093) の分割  
 原出願日 平成25年5月31日(2013.5.31)  
 (31) 優先権主張番号 61/654,245  
 (32) 優先日 平成24年6月1日(2012.6.1)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 512235921  
 バーグ エルエルシー  
 アメリカ合衆国 01701 マサチューセッツ州, フレーミングハム, ビルディング ビー, オールド コネチカット パス 500  
 (74) 代理人 110002572  
 特許業務法人平木国際特許事務所  
 (72) 発明者 ナレイン, ニーブン, ラジン  
 アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, フレッシュ ポンド パークウェイ 73

最終頁に続く

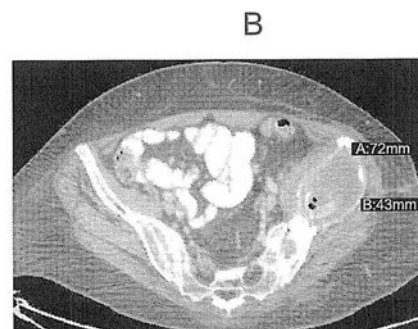
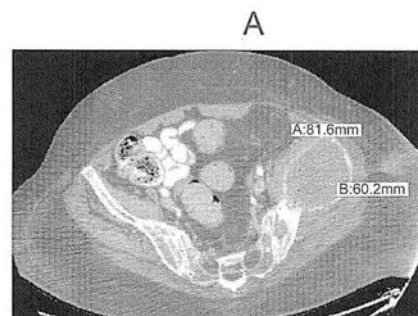
(54) 【発明の名称】 コエンザイムQ10を用いた固形腫瘍の治療

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌を含む腫瘍性疾患を治療するための改善された方法、並びに疾患及び他の症状の治療に役立つ生物活性剤を送達することができる組成物の提供。

【解決手段】 被験体における癌を治療する方法であって、被験体は少なくとも1つの化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している、被験体にコエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することを含み、それによって被験体における癌を治療する、方法。被験体が、少なくとも2つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している、前記方法。

【選択図】 図3



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験体における癌を治療する方法であって、被験体は少なくとも1つの化学療法レジメンによる癌の治療に失敗して、被験体にコエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することを含み、それによって被験体における癌を治療する、方法。

## 【請求項 2】

被験体が、少なくとも2つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

癌が難治性癌である、請求項1又は2に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによる治療中又はその後の腫瘍成長を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによる用量制限毒性を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによるグレードIVの毒性を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として臨床的恩恵を示す、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 8】

臨床的恩恵が、RECIST 1.1基準に基づく安定疾患、RECIST 1.1基準に基づく部分応答、及びRECIST 1.1基準に基づく完全応答からなる群から選択される1つ以上の臨床的恩恵である、請求項7に記載の方法。

## 【請求項 9】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による安定疾患を達成する又は維持する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 10】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による部分応答を達成する又は維持する、請求項8に記載の方法。

30

## 【請求項 11】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による完全応答を達成する又は維持する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 12】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、応答において用量制限毒性を示さない、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 13】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIIIの毒性を示さない、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 14】

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIVの毒性を示さない、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

癌がステージIIIの腫瘍を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

癌がステージIVの腫瘍を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

癌が転移性である、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 18】

癌が固形腫瘍を含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 19】

癌が、肉腫、癌腫及び黒色腫からなる群から選択される、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 20】

癌が、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、皮膚癌、及び肝臓癌からなる群から選択される癌である、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 21】

癌が、膵臓癌、子宮肉腫、粘液脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、結腸の結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌腫、扁桃扁平上皮癌腫、甲状腺乳頭癌、腺様嚢胞癌、滑膜細胞肉腫、悪性線維性組織球腫、線維形成性肉腫、肝細胞癌腫、紡錘細胞肉腫、及び胆管癌腫からなる群から選択される癌である、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 22】

被験体が、アドリマイシン、イホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、ジェムザール、タキソテル、及びTh-302からなる群から選択される少なくとも1つの化学療法剤を含む化学療法レジメンによる治療に失敗している、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 23】

被験体が、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、分裂阻害剤、アルキル化剤、白金化合物、及び代謝拮抗剤からなる群から選択される少なくとも1つの化学療法剤を含む化学療法レジメンによる治療に失敗している、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 24】

CoQ10化合物が、週に少なくとも1回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 25】

CoQ10化合物が、週に少なくとも2回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 26】

CoQ10化合物が、週に少なくとも3回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 27】

CoQ10化合物が、週に1回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 28】

CoQ10化合物が、週に2回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 29】

CoQ10化合物が、週に3回投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 30】

CoQ10化合物が、少なくとも5.6mg/kg/投与、少なくとも11.2mg/kg/投与、少なくとも22.5mg/kg/投与、少なくとも33mg/kg/投与、少なくとも44mg/kg/投与、少なくとも58.7mg/kg/投与、少なくとも78.2mg/kg/投与、少なくとも104.3mg/kg/投与、及び少なくとも139mg/kg/投与からなる群から選択される投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 31】

CoQ10化合物が、少なくとも50mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 32】

CoQ10化合物が、少なくとも75mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

CoQ10化合物が、少なくとも100mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

CoQ10化合物が、少なくとも125mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

CoQ10化合物が、少なくとも150mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 6】

CoQ10化合物が、少なくとも200mg/kg/投与の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

CoQ10化合物が、500mg/kg/投与以下の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

CoQ10化合物が、400mg/kg/投与以下の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

CoQ10化合物が、300mg/kg/投与以下の投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 0】

CoQ10化合物が、被験体においてグレードIIIの毒性をもたらさない投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

CoQ10化合物が、被験体においてグレードIVの毒性をもたらさない投与量で投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

CoQ10化合物の少なくとも12の用量が被験体に投与される、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 3】

CoQ10の少なくとも15の用量が被験体に投与される、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

CoQ10の少なくとも26の用量が被験体に投与される、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

CoQ10の少なくとも33の用量が被験体に投与される、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 6】

被験体が、8つ以下の化学療法レジメンに失敗している、請求項1～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

被験体が、5つ以下の化学療法レジメンに失敗している、請求項1～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

CoQ10化合物が注射又は注入によって投与される、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

50

CoQ10化合物が静脈内に投与される、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

CoQ10化合物が局所的に投与される、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

CoQ10化合物が吸入によって投与される、請求項1～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

被験体がヒトである、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

CoQ10化合物がナノ分散物として製剤化される、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項54】

CoQ10化合物が、下記：

水溶液；

粒子のナノ分散物に分散したCoQ10；及び

分散安定化剤及びオプソニン化抑制剤の少なくとも1つ

を含むCoQ10製剤における静脈投与用に提供され、ここで、CoQ10のナノ分散物は、200nm未満の平均粒径を有するナノ粒子に分散される、請求項1～49及び51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

分散安定化剤が、PEG化ヒマシ油、Cremophor(登録商標)EL、Cremophor(登録商標)RH40、PEG化ビタミンE、ビタミンE TPGS、及びジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)からなる群から選択される、請求項54に記載の方法。

20

【請求項56】

分散安定化剤がDMPCである、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

オプソニン化抑制剤が、ポロキサマー及びポロキサミンからなる群から選択される、請求項55に記載の方法。

【請求項58】

オプソニン化抑制剤がポロキサマー188である、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

オプソニン化抑制剤がポロキサマー188であり、分散安定化剤がDMPCである、請求項58に記載の方法。

30

【請求項60】

CoQ10製剤が、CoQ10、DMPC及びポロキサマー188を、それぞれ、4(重量/体積)%、3(重量/体積)%及び1.5(重量/体積)%有する、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

CoQ10化合物が、追加剤とともに被験体に投与される、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

追加剤が化学療法剤である、請求項61に記載の方法。

40

【請求項63】

CoQ10化合物がコエンザイムQ10である、請求項1～62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

請求項1～63のいずれか一項に記載の方法を実施するためのCoQ10化合物を含む組成物。

【請求項65】

請求項1～63のいずれか一項に記載の方法を行うための医薬の調製におけるCoQ10化合物の使用。

【請求項66】

請求項1～63のいずれか一項に記載の方法を実施するためのキット。

【発明の詳細な説明】

50

**【背景技術】****【0001】**

本出願は、2012年6月1日出願された米国仮特許出願第61/654,245号の優先権を主張し、その内容は全体として本明細書に組み込まれる。

**【0002】**

現在、癌は、先進国における死亡の主要な原因の1つである。癌の診断は、伝統的には、深刻な合併症を伴う。癌は、変形、慢性若しくは急性の疼痛、病変、臓器不全、又はさらには死を引き起こすことがある。一般的に診断される癌には、膵臓癌、乳癌、肺癌、黒色腫、リンパ腫、癌腫、肉腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、子宮内膜癌、結腸直腸癌、前立腺癌、及び膀胱癌が挙げられる。伝統的には、多くの癌(例えば、乳癌、白血病、肺癌など)は、外科手術、化学療法、放射線、又はそれらの組み合わせで治療される。癌の治療に使用される化学療法剤は、患者にいくつかの深刻であり、不快な副作用を生じさせることが知られている。例えば、一部の化学療法剤は、ニューロパシー、腎毒性(例えば、高脂血症、蛋白尿、低タンパク血症、それらの組み合わせなど)、口内炎、粘膜炎(muco sitisemesis)、脱毛症、食欲不振、食道炎、無月経、免疫低下、貧血、高音難聴、心毒性、疲労、ニューロパシー、又はこれらの組み合わせを引き起こす。多くの場合、化学療法は、効果的でないか、あるいは、治療中若しくは治療レジメンが終わった直後のいずれかで、有効性の期間後、有効性を喪失する(すなわち、治療レジメンが治癒をもたらさない)。

10

**【発明の概要】**

20

**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

癌を含む腫瘍性疾患を治療するための改善された方法、並びに疾患及び他の症状の治療に役立つ生物活性剤を送達することができる組成物が依然として望まれている。

**【課題を解決するための手段】****【0004】**

本発明は、コエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することによって被験体における癌を治療するための方法及び組成物を提供し、ここで、被験体は、その癌に対して少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10)の先行化学療法レジメンに失敗している。好ましい実施形態において、CoQ10化合物はCoQ10である。

30

**【0005】**

ある実施形態において、本発明は、被験体が少なくとも1つの化学療法レジメンによる癌の治療に失敗していて、被験体にコエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することを含み、それによって被験体における癌を治療する、癌を治療するための方法を提供する。

**【0006】**

本発明の特定の実施形態において、被験体は、少なくとも2つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している。すなわち、特定の実施形態において、被験体は、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又はそれ以上の治療レジメンに失敗している。特定の実施形態において、被験体は、少なくとも3つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している。特定の実施形態において、被験体は、少なくとも4つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している。特定の実施形態において、被験体は、少なくとも5つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している。

40

**【0007】**

本発明の特定の実施形態において、癌は難治性癌である。

**【0008】**

本発明の特定の実施形態において、少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗は、該化学療法レジメンによる治療中又はその後の腫瘍成長を含む。本発明の特定の実施形態において、少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗は、該化学療法レジメンによる用量制限毒性を含む。本発明の特定の実施形態において、少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗は、該化学療法レジメンによるグレードIVの毒性を含む。

50

## 【0009】

本発明の特定の実施形態において、被験体は、CoQ10化合物の投与の結果として臨床的恩恵を示す。例えば、特定の実施形態において、臨床的恩恵は、RECIST 1.1基準に基づく安定疾患、RECIST 1.1基準に基づく部分応答、及びRECIST 1.1基準に基づく完全応答からなる群から選択される1つ以上の臨床的恩恵である。

## 【0010】

本発明の特定の実施形態において、被験体は、CoQ10化合物の投与の結果として、応答において用量制限毒性を示さない。例えば、被験体は、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIIIの毒性を示さない。特定の実施形態において、被験体は、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIVの毒性を示さない。

10

## 【0011】

本発明の特定の実施形態において、癌はステージIIIの腫瘍を含む。特定の実施形態において、癌はステージIVの腫瘍を含む。特定の実施形態において、癌は転移性である。特定の実施形態において、癌は固形腫瘍を含む。特定の実施形態において、癌は、肉腫、癌腫及び黒色腫からなる群から選択される。

## 【0012】

本発明の方法において、癌は、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、皮膚癌、肝臓癌、子宮肉腫、粘液脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、結腸の結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌腫、扁桃扁平上皮癌腫、甲状腺乳頭癌、腺様嚢胞癌、滑膜細胞肉腫、悪性線維性組織球腫、線維形成性肉腫、肝細胞癌腫、紡錘細胞肉腫、及び胆管癌腫からなる群から選択される癌である。

20

## 【0013】

本発明の特定の実施形態において、被験体は、アドリアマイシン、イホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、ジェムザール、タキソテル、及びTh-302の1つ以上による治療に失敗している。本発明の特定の実施形態において、被験体は、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、分裂阻害剤、アルキル化剤、白金化合物、及び代謝拮抗剤の1つ以上による治療に失敗している。

## 【0014】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に少なくとも1回投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に少なくとも2回投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に少なくとも3回投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に1回投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に2回投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、週に3回投与される。

30

## 【0015】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は、少なくとも5.6mg/kg/投与、少なくとも11.2mg/kg/投与、少なくとも22.5mg/kg/投与、少なくとも33mg/kg/投与、少なくとも44mg/kg/投与、少なくとも58.7mg/kg/投与、少なくとも78.2mg/kg/投与、少なくとも104.3mg/kg/投与、及び少なくとも139mg/kg/投与からなる群から選択される投与量で投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、少なくとも50mg/kg/投与、少なくとも75mg/kg/投与、少なくとも100mg/kg/投与、少なくとも125mg/kg/投与、少なくとも150mg/kg/投与、少なくとも200mg/kg/投与の投与量で投与される。

40

## 【0016】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は、500mg/kg/投与以下、400mg/kg/投与以下、300mg/kg/投与以下の投与量で投与される。

## 【0017】

特定の実施形態において、CoQ10化合物は、被験体においてグレードIIIの毒性をもたらさない投与量で投与される。特定の実施形態において、CoQ10化合物は、被験体にグレードIVの毒性をもたらさない投与量で投与される。

## 【0018】

50

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物の少なくとも12の用量が被験体に投与される。すなわち、特定の実施形態において、少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、62、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、又はそれを超える用量が、被験体に投与される。

【0019】

特定の実施形態において、被験体は、少なくとも4週間、CoQ10で治療される。特定の実施形態において、被験体は、少なくとも8週間、CoQ10で治療される。すなわち、特定の実施形態において、被験体は、少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、62、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100週間又はそれを超えて、CoQ10で治療される。

10

【0020】

特定の実施形態において、被験体は、8つ未満の先行化学療法レジメンで治療されている。すなわち、特定の実施形態において、被験体は、8つ、7つ、6つ、5つ、4つ、3つ、2つ、又は1つの先行化学療法レジメンで治療されている。

【0021】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は注射又は注入によって投与される。本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は静脈内に投与される。本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は局所的に投与される。本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は吸入によって投与される。

20

【0022】

本発明の特定の実施形態において、被験体はヒトである。

【0023】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物はナノ分散物として製剤化される。

【0024】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は、下記：

水溶液；

粒子のナノ分散物に分散したCoQ10；及び

分散安定化剤及びオプソニン化抑制剤の少なくとも1つ

30

を含むCoQ10製剤における静脈投与用に提供され、ここで、CoQ10のナノ分散物は、200nm未満の平均粒径を有するナノ粒子に分散される。特定の実施形態において、分散安定化剤は、PEG化ヒマシ油、Cremophor(登録商標)EL、Cremophor(登録商標)RH40、ペグ化ビタミンE、ビタミンE TP GS、及びジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)からなる群から選択される。特定の実施形態において、分散安定化剤はDMPCである。特定の実施形態において、オプソニン化抑制剤は、ポロキサマー及びポロキサミンからなる群から選択される。特定の実施形態において、オプソニン化抑制剤はポロキサマー-188である。特定の実施形態において、オプソニン化抑制剤はポロキサマー-188であり、分散安定化剤はDMPCである。

【0025】

40

本発明の特定の実施形態において、CoQ10製剤は、CoQ10、DMPC及びポロキサマー-188を、それぞれ、4(重量/体積)%、3(重量/体積)%及び1.5(重量/体積)%有する。

【0026】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10化合物は、追加剤とともに被験体に投与される。特定の実施形態において、追加剤は化学療法剤である。

【0027】

本発明の好ましい実施形態において、CoQ10化合物はコエンザイムQ10である。

【0028】

本発明は、本明細書において提供される方法のいずれかを実施するためのCoQ10化合物を含む組成物を提供する。

50



## 【0029】

本発明は、本明細書において提供される方法を行うための医薬の調製におけるCoQ10化合物の使用を提供する。

## 【0030】

本発明は、本明細書において提供される方法のいずれか1つを実施するためのキットを提供する。

## 【0031】

他の実施形態を以下に提供する。

## 【0032】

本開示の様々な実施形態は、図面を参照して、本明細書において以下に記載される。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0033】

【図1】図1は、本明細書に記載されている第1相試験からの無増悪生存曲線を示す図である。

【図2】図2A及び図2Bは、56.8mg/kg/投与で4サイクルのコエンザイムQ10による治療前(A)及び治療後(B)の、縦隔、心臓、及び肺への転移性疾患を伴った粘液脂肪肉腫を患っている62歳の女性のCT画像を示す図である。腫瘍測定結果を図2Aに示す。

【図3】図3A及び図3Bは、6サイクルのコエンザイムQ10による治療前(A)及び治療後(B)の、びまん性骨転移を伴った左腸骨の多形型線維肉腫を患っている62歳の女性のCT画像を示す図である。腫瘍測定結果を図3A及び図3Bに示す。

20

【図4】図4は、注入終了と関連付けられたC31510製剤におけるCoQ10の半減期並びに $C_{max}$ 及び $T_{max}$ を示す図である。

【図5】図5は、C31510製剤におけるコエンザイムQ10の用量比例性を示す図である。AUCについて、用量比例性は、原点に近接しない切片によって示されるように、厳密には投与量に比例しない。

【図6】図6は、C31510製剤における投与されたCoQ10の $C_{max}$ 及び提供された投薬量は、全体的な暴露ではなく、最大暴露にのみ関連することを示す図である。

【図7】図7は、男性と女性間の薬物動態において差がないことを示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0034】

30

## 1. 定義

用語「癌」又は「腫瘍」は、当該技術分野において周知であり、例えば、被験体において、癌を引き起こす細胞に典型的である特徴、例えば、制御されない増殖、不死、転移能、急速な成長及び増殖速度、細胞死/アポトーシスの減少、及びある種の特徴的な形態学的特徴を保持している細胞の存在を指す。

## 【0035】

本明細書で使用するとき、「癌」とは、ヒトに見られる、あらゆる種類の癌又は新生物又は悪性腫瘍を指し、限定されないが、白血病、リンパ腫、黒色腫、癌腫及び肉腫が含まれる。本明細書で使用するとき、「癌」、「新生物」及び「腫瘍」なる用語又は言葉は、同義的に、及び単数又は複数形で使用され、これらを宿主生物に対して病的にする悪性形質転換を受けた細胞を指す。原発性癌細胞(すなわち、悪性形質転換部位の近傍から得られた細胞)は、十分に確立された技術、特に組織学的検査により、非癌性細胞と容易に区別することができる。癌細胞の定義は、本明細書で使用するとき、原発性癌細胞だけでなく、癌幹細胞、並びに癌前駆細胞又は癌細胞の祖先に由来する任意の細胞も含む。これは、転移した癌細胞、癌細胞由来のインビトロ培養物及び細胞株を含む。特定の実施形態において、癌は、中枢神経系(CNS)癌、すなわち、脊髄、脳、及び目の少なくとも1つに存在する腫瘍の癌ではない。特定の実施形態において、原発性癌はCNS癌ではない。

40

## 【0036】

「固形腫瘍」は、例えば、CATスキャン、MR画像、X線、超音波又は触診などの手法によって腫瘍塊を基準にして検出可能であり、及び/又は患者から得ることができる試料中の1

50

つ以上の癌特異的抗原の発現に起因して検出可能である腫瘍である。腫瘍は、測定可能な寸法を有する必要はない。

【0037】

癌の病期分類のための具体的な基準は、腫瘍サイズ、組織学的特徴、腫瘍マーカー、及び当業者に公知の他の基準に基づいて具体的な癌の種類に依存する。一般的に、癌のステージを以下のように説明することができる。

【0038】

ステージ0 インサイチュにおける癌腫

ステージI、ステージII、及びステージIII より高い数は、より広範な疾患:より大きな腫瘍サイズ、並びに/又は癌が最初に発症した臓器を超えて隣接したリンパ節及び/若しくは原発腫瘍の場所に隣接した組織若しくは臓器への癌の広がりを示す

ステージIV 癌は遠方組織又は臓器に広がっている

【0039】

本明細書で使用するとき、用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、好ましくは、有益な又は所望の臨床結果、例えば、限定されないが、疾患又は状態の1つ以上の兆候若しくは症状の軽減又は改善(例えば、部分又は完全退行)、疾患程度の減少、疾患の安定性(すなわち、悪化しない、安定疾患の達成)状態、疾患状態の改善又は緩和、進行速度又は進行までの時間の減少、及び寛解(部分又は全体)を得るための作用を指す。癌の「治療」はまた、治療していない場合に期待される生存と比較して、生存期間の延長を意味することができる。治療は根治である必要はない。特定の実施形態において、治療は、有資格者、例えば、治療する医師によって、例えば、疼痛及び生活の質(QOL)の承認された評価ツールを用いて判断されるように、疼痛の減少又はQOLにおける増加の1つ以上を含む。特定の実施形態において、治療は、有資格者、例えば、治療する医師によって、例えば、疼痛及びQOLの承認された評価ツールを用いて判断されるように、疼痛の減少又は生活の質(QOL)における増加の1つ以上を含まない。

【0040】

RECIST基準は、固形腫瘍測定に標準的なアプローチを提供するために使用される臨床的に承認された評価基準であり、臨床試験において使用するために、腫瘍の大きさの変化を客観的に評価するための定義を提供する。このような基準はまた、固形腫瘍に対して治療を受けている個体の応答をモニターするために用いることができる。RECIST1.1基準は、参照により本明細書に組み込まれる、Eisenhauer et al., New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer. 45:228-247, 2009において詳細に検討されている。標的病変に関する応答基準は以下を含む。

【0041】

完全応答(CR):すべての標的病変の消失。任意の病理学的なリンパ節(標的又は非標的)は、短軸が<10mmに減少していることが必要である。

【0042】

部分応答(PR):ベースラインの合計した直径を基準として採用した場合、標的病変の直径の合計における少なくとも30%の減少。

【0043】

進行性疾患(PD):研究において最小の合計(これは、それが研究において最小である場合のベースライン合計を含む)を基準として採用した場合、標的病変の直径の合計における少なくとも20%の増加。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5mmの絶対的増加を示さなければならない(注記:1つ以上の新たな病変の出現もまた進行と考える)。

【0044】

安定疾患(SD):研究中に最小の合計した直径を基準として採用した場合、PRと見なすには十分な収縮がなく、PDと見なすには十分な増加がない。

【0045】

RECIST 1.1基準はまた、測定可能であり得るが、測定されることを要せず、所望の時間

10

20

30

40

50

点で定量的にアッセイされるだけでよい病変として定義される非標的病変を考慮する。非標的病変についての応答基準は以下を含む。

【0046】

完全応答(CR):すべての非標的病変の消失と腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節はサイズにおいて非病理学的でなければならない(短軸が<10mm)。

【0047】

非CR/非PD:1つ以上の非標的病変(単数又は複数)の持続及び/又は正常限界を超える腫瘍マーカーレベルの維持。

【0048】

進行性疾患(PD):既存の非標的病変の明確な進行(原文において強調)。1つ以上の新たな病変の出現もまた進行とみなされる。非標的病変に基づいて「明確な進行」を達成するために、非標的病変の実質的な悪化の全体的なレベルがなければならず、それにより、標的病変におけるSD又はPRの存在下でさえ、全体的な腫瘍量が治療の中止に値するまでに十分に増加している。1つ以上の非標的病変のサイズの少量の「増加」は、通常、明確な進行状況と見なすには十分ではない。したがって、標的病変におけるSD又はPRの面で非標的病変の変化にのみ基づき全体的な進行と指定することは極めて稀である。

10

【0049】

「化学療法剤」は、癌の治療のために使用される薬物として理解される。化学療法剤としては、限定されないが、小分子、ホルモン及びホルモン類似体、並びに生物製剤(例えば、抗体、ペプチド薬物、核酸薬物)が挙げられる。

20

【0050】

「化学療法レジメン」は、特定のスケジュールに沿って、特定量で被験体に1つ以上の化学療法剤を投与することを含む、癌の治療のための臨床的に承認された投与プロトコルである。

【0051】

「化学療法レジメンに失敗している被験体」は、RECIST 1.1基準(Eisenhauer et al., 2009参照、上述)に基づき、化学療法レジメンを用いた治療に応答しない、若しくは応答しなくなる癌を患っている被験体、すなわち、標的病変において完全応答、部分応答、又は安定疾患を達成しない;又は、単独で、又は可能である場合に化学療法を併用して臨床的に指示されることが多い、外科手術及び/又は放射線療法を併用して、化学療法レジメン中又は完了後に、非標的病変の完全応答又は非CR/非PDを達成しない、癌を患っている被験体である。化学療法レジメンの失敗は、例えば、腫瘍成長、腫瘍量の増大、及び/又は腫瘍転移をもたらす。化学療法レジメンの失敗は、本明細書で使用するとき、解決されて、毒性を引き起こした化学療法剤又はレジメンを用いた治療の継続又は再開を可能にすることができない用量制限毒性、例えば、グレードIII又はグレードIV毒性に起因して終了された治療レジメンを含む。化学療法レジメンの失敗は、長期間、例えば、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも3カ月、少なくとも4カ月、少なくとも5カ月、少なくとも6カ月、少なくとも12カ月、少なくとも18カ月、又は臨床的に定義される治癒よりも短い任意の期間、すべての標的及び非標的病変について、少なくとも安定疾患に至らない治療レジメンを含む。化学療法レジメンの失敗は、化学療法剤を用いた治療中に少なくとも1つの標的病変の進行性疾患をもたらすか、又は治療レジメンの完了後、2週間未満、1カ月未満、2カ月未満、3カ月未満、4カ月未満、5カ月未満、6カ月未満、12カ月未満、若しくは18カ月未満、又は臨床的に定義される治癒よりも短い任意の期間に進行性疾患をもたらす治療レジメンを含む。

30

40

【0052】

化学療法レジメンの失敗は、癌に対して治療された被験体が、臨床的に定義される治癒、例えば、治療レジメンの終了後の5年の完全応答を達成し、かつ、その後、被験体が、例えば、治療レジメンの終了から5年を超えた後、6年を超えた後、7年を超えた後、8年を超えた後、9年を超えた後、10年を超えた後、11年を超えた後、12年を超えた後、13年を超えた後、14年を超えた後、又は15年を超えた後、別の癌であると診断される治療レジメ

50

ンを含まない。例えば、小児癌を患った被験体は、小児癌が治癒された後、その後の人生で癌を発症する可能性がある。このような被験体において、小児癌を治療するための化学療法レジメンは成功したとみなされる。

【0053】

「難治性癌」は、外科手術が有効でない悪性腫瘍であり、初期に、化学療法若しくは放射線療法に応答しないか、又は経時的に化学療法若しくは放射線療法に応答しなくなる悪性腫瘍である。

【0054】

「治療有効量」は、被験体における疾患を治療するのに十分な量である。治療有効量は、1回以上の投与で投与することができる。

10

【0055】

用語「投与する」、「投与すること」又は「投与」には、被験体の全身に又は被験体内若しくは被験体上の特定の領域に医薬組成物又は薬剤を送達する任意の方法を含む。特定の実施形態において、薬剤は経口的に送達される。特定の実施形態において、薬剤は非経口的に投与される。特定の実施形態において、薬剤は注射又は注入によって送達される。特定の実施形態において、薬剤は、局所的に、例えば経粘膜的に送達される。特定の実施形態において、薬剤は吸入により送達される。本発明の特定の実施形態において、薬剤は、非経口送達、例えば、静脈内、筋内、皮下、髄内注射、並びに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内、又は眼内注射によって投与される。一実施形態において、本明細書において提供される組成物は、腫瘍に直接注射することによって投与し得る。いくつかの実施形態において、本発明の製剤は、静脈内注射又は静脈内注入によって投与し得る。特定の実施形態において、本発明の製剤は、連続注入によって投与することができる。特定の実施形態において、投与は経口ではない。特定の実施形態において、投与は全身性である。特定の実施形態において、投与は局所的である。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与経路を組み合わせてもよく、例えば、静脈内と腫瘍内、又は静脈内と経口(peroral)、又は静脈内と経口(oral)、静脈内と局所、又は静脈内と経皮若しくは経粘膜などが挙げられる。薬剤の投与は、協調して働く多数の人々によって達成することができる。薬剤の投与には、例えば、被験体に投与されるべき薬剤を処方すること、及び/又は、自己送達によって、例えば、経口送達、皮下送達、正中線からの静脈内送達などによって;又は、訓練を受けた専門家による送達、例えば、静脈内送達、筋内送達、腫瘍内送達などに関して、直接的に若しくは他を通じて、特定の薬剤を摂取するための指示書を提供することが含まれる。

20

30

【0056】

本明細書で使用するとき、「連続的な注入」は、少なくとも24時間連続して、ある用量の製剤を投与するものとして理解される。連続投与は、典型的には、移植可能なポンプ又は外部ポンプのいずれかのポンプを使用することによって容易にされる。製剤は、連続注入の投与間、1日以上の上を伴う複数回の別々の投与での連続注入によって投与することができる。

【0057】

本明細書で使用するとき、「製薬上許容される」成分は、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、過度の有害な副作用(例えば、毒性、刺激、及びアレルギー応答など)を伴わずに、ヒト及び/又は動物における使用に適したものである。

40

【0058】

本明細書で使用するとき、「製剤」は、任意の製薬上許容される担体と組み合わせた、有効成分、例えば、CoQ10、CoQ10の代謝産物、CoQ10の生合成前駆体、又はCoQ10関連化合物として理解される。製剤には、限定されないが、水性製剤、リポソーム製剤、懸濁剤、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、ナノ懸濁液、特定の投与経路のための製剤、例えば、クリーム、ローション、及び局所投与用の軟膏製剤、経口投与用の固形製剤、並びに注射又は吸入用の液体製剤が挙げられる。

【0059】

50

本明細書で使用するとき、「安全かつ治療有効量」なる用語は、本開示の様式で用いる場合、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、過度の有害な副作用(毒性、刺激、又はアレルギー応答など)を伴わずに、所望の治療応答を得るのに十分な成分の量を指す。

「治療有効量」とは、所望の治療応答を得るのに有効な本開示の化合物の量を意味する。具体的な安全かつ有効な量又は治療有効量は、治療される特定の状態、患者の身体状態、治療される哺乳動物又は動物の種類、治療の持続期間、併用療法(もしあれば)の性質、並びに用いる特定の製剤及び化合物若しくはその誘導体の構造などの因子により変化する。

「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される患者の年齢、体重などに応じて変化する。

【0060】

用語「治療効果」は、動物、特に哺乳動物、より具体的にはヒトにおいて、薬理的に活性な物質によって生じる局所性効果又は全身性効果を指す。したがって、この用語は、疾患の診断、治療、緩和、治療若しくは予防における使用、又は動物若しくはヒトにおける所望の身体的若しくは精神的な発達及び状態の増強における使用を意図する任意の物質を意味する。語句「治療有効量」は、いずれかの治療に適用可能な合理的なベネフィット/リスク比で、いくらかの所望の局所性又は全身性効果を生じさせる、このような物質の量を意味する。特定の実施形態において、化合物の治療有効量は、その治療指数、溶解度などに依存する。

【0061】

「有害事象」又は「AE」は、重症度に応じたグレードによって特徴付けられる。いくつかのAE(例えば、悪心、低血球数、疼痛、血液凝固の減少)は、特定の化学療法レジメンが継続又は再開され得るように治療することができる。いくつかの有害事象(例えば、心機能、肝機能、又は腎機能の喪失;悪心)は、薬物による治療の終了を必要とし、治療が可能でない場合がある。AEグレードの決定及び適切な介入は、当業者によって決定することができる。有害事象共通用語基準v4.0(CTCAE)(発行日:2009年5月28日)は、以下のように有害事象についての評価尺度を提供する。

【0062】

グレード1 軽度;無症候性又は軽度の症状;臨床的又は診断的所見のみ;介入は示されない。

【0063】

グレード2 中程度;最小の、局所的な又は非侵襲性介入が示される;年齢に応じた手段的日常生活動作(ADL)の制限。

【0064】

グレード3 重症又は医学的に重大であるが即座に致命的ではない;入院又は入院の延長が示される;セルフケアADLの不能、制限。

【0065】

グレード4 致命的な結果;緊急介入が示される。

【0066】

グレード5 有害事象に関連して死亡。

【0067】

本明細書で使用するとき、「同時投与」又は「併用療法」は、別々の製剤若しくは単一の医薬製剤を用いて、2つ以上の活性薬剤を投与するもの、又は両方の(若しくはすべての)活性薬剤が同時にそれらの生物活性を発揮する期間が存在するように、任意の順番で連続投与するものとして理解される。同時投与は、薬剤が、同時に、同じ頻度で、又は同じ投与経路で投与されることを必要としない。本明細書で使用するとき、「同時投与」又は「併用療法」には、1つ以上の追加の抗癌剤、例えば、化学療法剤とともにCoQ10化合物を投与すること、又は2つ以上のCoQ10化合物を投与することが含まれる。化学療法剤を含む抗癌剤の例が本明細書に提供されている。

【0068】

本明細書で使用するとき、用語「生存」は、ある疾患又は状態、例えば、癌に対して治

10

20

30

40

50

療されている被験体の生命の継続を指す。生存期間は、臨床試験へのエントリーの時間、先行治療レジメンの完了又は失敗からの時間、診断からの時間などの任意の点から定義することができる。

【0069】

本明細書で使用するとき、用語「被験体」は、獣医学的被験体を含む、ヒト及び非ヒト動物を指す。用語「非ヒト動物」は、すべての脊椎動物、例えば、哺乳動物及び非哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、及び爬虫類を含む。好ましい実施形態において、被験体はヒトであり、患者と呼ばれ得る。

【0070】

冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、対照的に他に明示がなければ、物品の文法上の目的語の1つ以上(すなわち、少なくとも1つ)を指すために本明細書で使用される。例として、「1つの要素(an element)」は1つの要素又は1つを超える要素を意味する。

【0071】

用語「含む」は、語句「限定されないが含む」を意味するように本明細書で使用され、それと同義的に使用される。

【0072】

用語「又は」は、文脈から他に明示がなければ、用語「及び/又は」を意味するように本明細書で使用され、それと同義的に使用される。

【0073】

用語「などの」は、語句「例えば、限定されないが」を意味するように本明細書で使用され、それと同義的に使用される。

【0074】

具体的に記載されておらず、又は文脈から明らかでなければ、本明細書で使用するとき、用語「約」は、当該技術分野において通常許容される範囲内のもの、例えば、平均値の2標準偏差以内のものとして理解される。約は、記載された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%内のものとして理解され得る。他に文脈から明らかでなければ、本明細書において提供されるすべての数値は約なる用語によって修飾することができる。

【0075】

本明細書において提供される範囲は、範囲内のすべての値について省略されていることが理解される。例えば、1~50の範囲は、任意の数、数の組み合わせ、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50からなる群からの部分範囲を含むことが理解される。

【0076】

本明細書における変数のいずれかの定義における化学基(単数又は複数)のリストの列挙には、任意の単一の基又はリストされた基の組み合わせとして、その変数の定義が含まれる。本明細書における変数又は態様についての実施形態の列挙には、任意の単一の実施形態又は任意の他の実施形態若しくはその一部との組み合わせとして、その実施形態が含まれる。

【0077】

本明細書において提供される任意の組成物又は方法は、本明細書に提供される任意の他の組成物及び方法の1つ以上と組み合わせることができる。

【0078】

## II. コエンザイムQ10化合物

コエンザイムQ10化合物は、CoQ10化合物類を含むことが意図される。本明細書に記載されている方法に有効なコエンザイムQ10化合物には、CoQ10、CoQ10の代謝産物、CoQ10の合成前駆体、CoQ10の類似体、CoQ10の誘導體、及びCoQ10関連化合物が含まれる。CoQ10の

10

20

30

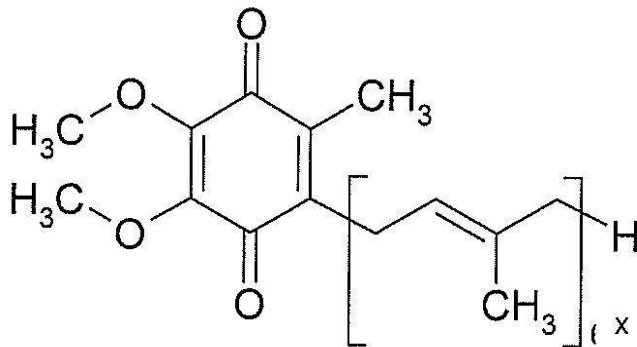
40

50

類似体には、イソプレニルリピートを有しない又は少なくとも1個を有する類似体が含まれる。CoQ10は、以下の構造を有する：

【0079】

【化1】



10

式中、xは10である。本発明において、CoQ10化合物は、xが4～10個のイソプレニル単位のいずれかの数であり、又は6～10個のイソプレニル単位のいずれかの数であり、又は8～10個のイソプレニル単位若しくは9～10個のイソプレニル単位のいずれかの数であるCoQ10の誘導体を含むことができる。CoQ10には、ユビキノンとしても知られる完全に酸化されたバージョン、セミキノン若しくはユビセミキノンとしても知られる部分的に酸化されたバージョン、又はユビキノールとしても知られる完全に還元されたバージョン；又はそれらのいずれかの混合物若しくは組み合わせが含まれる。特定の実施形態において、癌を治療するためのCoQ10化合物はユビキノンである。特定の実施形態において、癌を治療するためのCoQ10化合物はユビキノールである。

20

30

【0080】

本発明の特定の実施形態において、治療剤はコエンザイムQ10(CoQ10)である。コエンザイムQ10はまた、本明細書中でCoQ10と呼ばれ、ユビキノン、又はユビデカレノンとしても知られている。CoQ10は、当該技術分野において認識され、さらに、国際公開WO2005/069916(出願番号PCT/US2005/001581)、WO2008/116135(出願番号PCT/US08/57786)、WO2010/132507(出願番号PCT/US2010/034453)、WO2011/112900(出願番号PCT/US2011/028042)、及びWO2012/174559(出願番号PCT/US2012/043001)に記載され、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。CoQ10は、真核細胞のミトコンドリア電子伝達系に存在する一連のポリプレニル2,3-ジメトキシ-5-メチルベンゾキノン(ユビキノン)の1つである。ヒト細胞は、もっぱらCoQ10を生成し、CoQ10は、細胞内及びすべてのヒト細胞のミトコンドリア膜に見出され、肝臓及び心臓などエネルギー要求性の高い臓器で最も高いレベルを示す。CoQ10の体内プールは、約2グラムであり、そのうちの50%超が内因性であると見積もられている。約0.5グラムのCoQ10が、毎日、食事又は生合成から必要とされる。CoQ10は、全世界の栄養補助剤市場によりトン単位で製造され、パサデナ(テキサス州)及び高砂市(日本)に工場を有するカネカ社から入手することができる。

40

50

【0081】

コエンザイムQ10に関連した化合物としては、限定されないが、ベンゾキノン、イソプレノイド、ファルネソール、ファルネシルアセテート、ファルネシルピロホスフェート、l-フェニルアラニン、d-フェニルアラニン、dl-フェニルアラニン、l-チロシン、d-チロシン、dl-チロシン、4-ヒドロキシ-フェニルピルベート、4-ヒドロキシ-フェニルラクテート、4-ヒドロキシ-シンナメート、チロシン又はフェニルアラニンのジペプチド及びトリペプチド、3,4-ジヒドロキシマンデレート、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデレート、バニリン酸、フェニルアセテート、ピリドキシン、S-アデノシルメチオニン、パンテノール、メバロン酸、イソペンチルピロホスフェート、フェニルブチレート、4-ヒドロキシ-ベンゾエート、デカプレニルピロホスフェート、ベータ-ヒドロキシブチレート、3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタレート、アセチルカルニチン、アセトアセチルカルニチン、アセチルグリシン、アセトアセチルグリシン

、カルニチン、酢酸、ピルビン酸、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルカルニチン、セリン、アラニン、システイン、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリン、リジン、イソロイシン、及びロイシンのすべての異性体、カルニチン及びグリシンの偶数の炭素数を有するC4～C8脂肪酸(酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、及びステアリン酸)塩、例えば、パルミトイルカルニチン及びパルミトイルグリシン、並びに4-ヒドロキシ-ベンゾエートポリプレニルトランスフェラーゼ、これらの化合物の任意の塩、並びにそれらの任意の組み合わせなどが挙げられる。特定の実施形態において、このような薬剤は、本明細書に提供される方法に従った癌の治療に使用することができる。

#### 【0082】

CoQ10の代謝産物及び生合成前駆体には、限定されないが、チロシンとアセチル-CoAのユビキノールへの化学的/生物学的変換の間に形成される化合物が含まれる。コエンザイム生合成経路の中間体には、チロシン、アセチル-CoA、3-ヘキサプレニル-4-ヒドロキシベンゾエート、3-ヘキサプレニル-4,5-ジヒドロキシベンゾエート、3-ヘキサプレニル-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート、2-ヘキサプレニル-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-ヘキサプレニル-3-メチル-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-ヘキサプレニル-3-メチル-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、3-オクタプレニル-4-ヒドロキシベンゾエート、2-オクタプレニルフェノール、2-オクタプレニル-6-メトキシフェノール、2-オクタプレニル-3-メチル-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-オクタプレニル-3-メチル-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-デカプレニル-3-メチル-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-デカプレニル-3-メチル-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-デカプレニル-6-メトキシ-1,4-ベンゾキノン、2-デカプレニル-6-メトキシフェノール、3-デカプレニル-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート、3-デカプレニル-4,5-ジヒドロキシベンゾエート、3-デカプレニル-4-ヒドロキシベンゾエート、4-ヒドロキシフェニルピルベート、4-ヒドロキシフェニルラクテート、4-ヒドロキシ-ベンゾエート、4-ヒドロキシシナメート、及びヘキサプレニルジホスフェートが含まれる。特定の実施形態において、このような薬剤は、本明細書に提供される方法に従った癌の治療に使用することができる。

#### 【0083】

### III. 組成物

本開示は、癌の治療及び予防のためのCoQ10化合物を含有する組成物を提供する。本開示の組成物は、それ自体で、又は適切な担体若しくは賦形剤(単数又は複数)と混合された医薬組成物として、患者に投与することができる。対象とする障害、例えば、癌を発症している患者の治療において、治療有効量のCoQ10化合物が投与される。治療有効な投与量とは、患者において少なくとも安定疾患又は生存の延長をもたらす化合物の量を指す。

#### 【0084】

本発明の組成物の適切な投与経路としては、非経口送達、例えば、数例を挙げると、静脈内、筋内、皮下、髄内注射、並びに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内、又は眼内注射を挙げることができる。一実施形態では、本明細書において提供される組成物は、腫瘍に直接注射することによって投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の製剤は、静脈内注射又は静脈内注入によって投与し得る。一実施形態において、本製剤は連続注入によって投与される。一実施形態において、本発明の組成物は静脈内注射によって投与される。一実施形態において、本発明の組成物は静脈内注入によって投与される。投与経路が、例えば静脈内注入である場合、IV注入剤が、活性薬剤、例えば、CoQ10を約40mg/mL濃度で含む実施形態が本明細書において提供される。組成物をIV注入によって投与する場合、リン酸緩衝生理食塩水又は通常の生理食塩水などの製薬上許容される水溶液中に希釈することができる。いくつかの実施形態において、例えば、静脈内と腫瘍内、又は静脈内と経口(peroral)、又は静脈内と経口(oral)、又は静脈内と局所、経皮若しくは経粘膜などの1種以上の投与経路を組み合わせてもよい。

#### 【0085】



本明細書に記載の組成物は、任意の適切な製剤で被験体に投与し得る。これらとしては、例えば、液体、半固体、及び固形投薬形態、例えば、液体溶液(例えば、注射用及び注入用溶液)、分散液又は懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、クリーム、ローション、リニメント、軟膏、又はペースト、目、耳、若しくは鼻に投与するための滴剤、リポソーム、及び薬剤が挙げられる。好ましい形態は、意図する投与様式及び治療用途に依存する。

【0086】

特定の実施形態において、CoQ10化合物は、急速な放出から保護する担体を用いて調製することができ、インプラント、経皮パッチ、及びマイクロカプセル化送達システムを含む徐放製剤などが挙げられる。生分解性、生体適合性ポリマーを用いることができ、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などが挙げられる。このような製剤を調製するための多くの方法が特許にされ、又は当業者に一般に知られている。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

10

【0087】

例えば、CoQ10化合物は、非経口送達用、例えば、皮下、静脈内、筋内、又は腫瘍内注射用に製剤化することができる。組成物は、単回ボラス、複数回注射で、又は連続注入(例えば、静脈内に又は腹膜透析による)によって投与されてもよい。非経口投与用に、組成物は、無菌発熱物質不含形態で製剤化されてもよい。

20

【0088】

本発明を実施するための、全身性投与に適した投薬へと本明細書に開示されている化合物を製剤化するための製薬上許容される担体の使用は、本開示の範囲内である。担体の適切な選択及び適した製造実施を用いれば、本開示の組成物、特に溶液剤として製剤化されたものは、静脈内注射によるなどして、非経口的に投与し得る。

【0089】

このような化合物の毒性及び治療有効性は、例えば、LD50(集団の50%に対して致死的な投与量)及びED50(集団の50%で治療有効な投与量)を決定するための、細胞培養物又は実験動物での標準的な薬学手法によって決定することができる。毒性効果と治療効果と間の投与量比は治療指数であり、LD50/ED50比として表すことができる。大きな治療指数を示す化合物が望ましい場合がある。これらの細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための一定範囲の投薬量を製剤化するのに用いることができる。このような化合物の投薬量は、毒性がほとんどないか又は全くないED50を含む循環濃度の範囲内であり得る。投薬量は、用いる投与剤形及び利用する投与経路に応じて、この範囲内で変更してもよい。

30

【0090】

本発明における使用に適切な医薬組成物としては、有効成分がその意図された目的を達成するのに有効な量で含有されている組成物が挙げられる。有効量の決定は、特に本明細書において提供される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。有効成分に加えて、これらの医薬組成物は、製薬上用いることができる調製物への活性化化合物の加工を容易にする賦形剤及び添加剤を含む、適切な製薬上許容される担体を含有し得る。静脈内投与用に製剤化された調製物は、コロイド分散状態の溶液剤の形態であり得る。

40

【0091】

非経口投与用の医薬組成物としては、水溶性形態の活性化化合物の水溶液が挙げられる。さらに、活性化化合物の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製されてもよい。適した親油性溶媒又はビヒクルとしては、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル若しくはトリグリセリド、又はリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘性を高める物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランを含有し得る。場合により、懸濁液はまた、適切な安定化剤、又は化合物の可溶性を高めて高濃縮溶液の調製を可能にする薬剤を含有し得る。

50

## 【 0 0 9 2 】

## IV. 製剤

活性薬剤、例えば、CoQ10化合物は、所望の投与経路用に任意の製薬上許容される担体で送達することができる。本明細書で使用するとき、CoQ10化合物を含む製剤は、他に明示されない限り、任意の投与経路用に製剤化される。好ましい実施形態において、製剤は、注射、注入、又は局所投与による投与用である。特定の実施形態において、CoQ10化合物は経口的に送達されない。

## 【 0 0 9 3 】

本発明の方法において使用するための好ましい治療用製剤は、例えば、静脈内投与用に、微粒子形成の活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)を含む。このような静脈内製剤は、例えば、その全内容が参照により本明細書に明示的に組み込まれるWO2011/112900(出願番号PCT/US2011/028042)において提供され、WO2011/112900(出願番号PCT/US2011/028042)に記載されている典型的な静脈内製剤は、以下の実施例に使用されている。高圧ホモジナイゼーションを通じて、活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)粒子を粉碎し、200nm滅菌フィルターを通過させるのに十分小さい粒子を生成させる。200nm滅菌フィルターを通過させるのに十分小さい粒子は、静脈内に注射することができる。これらの粒子は、血球よりもはるかに小さく、したがって、毛細血管に塞栓を生じさせない。例えば、赤血球は6ミクロン×2ミクロンの円盤である。粒子は、安定化剤に分散され、及び安定化剤に包まれている又はこれに囲まれている。いかなる理論に拘泥することも望まないが、安定化剤は疎水性治療薬剤に引き寄せられ、それにより疎水性治療薬剤の分散された粒子が安定化剤によって囲まれ、懸濁液又はエマルジョンを形成すると考えられる。懸濁液又はエマルジョン中に分散された粒子は、安定化剤表面と、固体粒子形態(懸濁液)又は不混和性液体形態(エマルジョン)の疎水性治療薬剤、例えばCoQ10化合物からなるコアとを含む。分散された粒子は、リポソームの親油性領域に取り込まれ得る。

10

20

## 【 0 0 9 4 】

分散されたコロイド系は、共溶媒を使用せずに、製剤中の高い薬物充填量を可能にする。さらに、内在性の低密度リポタンパク質担体に依存することなく、高い、比較的再現性のよい血漿レベルが達成される。さらに重要なことに、製剤は、疎水性治療薬剤のコロイド粒子の受動的蓄積により、固形腫瘍中に持続的な高い薬物レベルを可能にする。

30

## 【 0 0 9 5 】

好ましい静脈内投与用製剤は、実質的に、水及び分散された固体(懸濁液)又は分散された不混和性液体(エマルジョン)の連続相を含む。粒子が、活性薬剤(薬物)それ自体から大部分構成される、分散されたコロイド系は、系が十分に安定にされ得る場合、連続的溶解系よりも単位体積あたりにより多くの薬物を送達することができることが多い。

## 【 0 0 9 6 】

製剤化媒体として、水溶液としては、非経口送達用製剤に適切なpH及び浸透圧を達成するために、ハンクス液、リンゲル液、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、生理食塩緩衝液又は他の適切な塩若しくは組み合わせが挙げられる。水溶液を用いて、投与用に製剤を所望の濃度に希釈することができる。例えば、水溶液を用いて、静脈内投与用に製剤を約4%w/vの濃度からより低濃度に希釈して、より低い投与量のCoQ10の投与を促進することができる。水溶液は、溶液の粘性を高める物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランを含有してもよい。

40

## 【 0 0 9 7 】

活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)は、疎水性治療薬剤のナノ分散粒子が分散安定化剤によって覆われ又は包まれ又は取り囲まれて活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)粒子のナノ分散物を形成しているコロイド分散液が形成されるように、水溶液中に分散される。ナノ分散された活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)粒子は、疎水性治療薬剤により形成されるコアを有し、それが安定化剤により取り囲まれている。同様に、特定の態様において、安定化剤は、親水性部分及び親油性部分の両方を有するリン脂質である。リン脂質は、ホモジナイズされるとリポソーム又は他のナノ粒子を形成する。特定の態様において、これらのリ

50

ポソームは二重層を有する単層リポソームであり、一方、他の実施形態において、リポソームは二重層を有する多層リポソームである。分散された活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)粒子は、リン脂質により形成されたりポソームの二重層構造の親油性部分に分散される。特定の他の態様において、リポソームのコアは、活性薬剤(例えば、CoQ10化合物)粒子のナノ分散物のコアと同様に、疎水性治療薬剤により形成され、外層はリン脂質の二重層構造により形成される。特定の実施形態において、コロイド分散液は、凍結乾燥法により処理され、それにより、ナノ粒子分散物は乾燥した粉末に変換される。

【0098】

いくつかの実施形態において、使用される注射又は注入用の製剤は、WO2011/112900において調製された通りの、ナノ懸濁液にCoQ10を含有する4%滅菌水性コロイド分散液である。特定の実施形態において、製剤は、水溶液;分散されて粒子のコロイドナノ分散液を形成する疎水性活性薬剤、例えば、CoQ10、CoQ10前駆体若しくは代謝産物又はCoQ10関連化合物;並びに分散安定化剤及びオプソニン化抑制剤の少なくとも1つを含み、ここで、活性薬剤のコロイドナノ分散物は200nm未満の平均粒径を有するナノ分散物粒子に分散されている。

10

【0099】

特定の実施形態において、分散安定化剤としては、限定されないが、PEG化ヒマシ油、Cremphor(登録商標)EL、Cremophor(登録商標)RH 40、PEG化ビタミンE、ビタミンE TPGS、及びジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)が挙げられる。

20

【0100】

特定の実施形態において、オプソニン化抑制剤はポロキサマー又はポロキサミンである。

【0101】

特定の実施形態において、コロイドナノ分散液は、懸濁液又はエマルジョンである。場合により、コロイドナノ分散液は、結晶形態又は過冷却溶融物形態である。

【0102】

特定の実施形態において、注射又は注入用の製剤は、限定されないが、ラクトース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、ソルボース、ラフィノース、ノイラミン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、N-メチルグルコサミン、マンニトール、ソルビトール、アルギニン、グリシン及びスクロース、又はそれらの任意の組み合わせを含む栄養糖などのリオプロテクタントを含む。

30

【0103】

特定の実施形態において、注射又は注入用の製剤は、水溶液;分散されて粒子のコロイドナノ分散物を形成する疎水性活性薬剤;並びに分散安定化剤及びオプソニン化抑制剤の少なくとも1つを含む。活性薬剤のコロイドナノ分散物は、200nm未満の粒径を有するナノ分散粒子に分散されている。いくつかの実施形態において、分散安定化剤は、天然又は半合成のリン脂質から選択される。例えば、適した安定化剤としては、ポリエトキシ化(a/k/a PEG化)ヒマシ油(Cremophor(登録商標)EL)、ポリエトキシ化水素化ヒマシ油(Cremophor(登録商標)RH 40)、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート(PEG化ビタミンE、ビタミンE TPGS)、ソルビタン脂肪酸エステル(Spans(登録商標))、胆汁酸及び胆汁酸塩又はジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)が挙げられる。いくつかの実施形態において、安定化剤はDMPCである。

40

【0104】

特定の実施形態において、製剤は、静脈内、腹腔内、同所(orthotopical)、頭蓋内、筋内、皮下、髄内注射、並びに髄腔内、直接脳室内、鼻腔内、又は眼内注射を含む非経口投与に適している。特定の実施形態において、製剤は、CoQ10、ジミリストイルホスファチジルコリン、及びポロキサマー-188を、それぞれ4:3:1.5の比率で含有する。これは、粒子のナノ懸濁液を安定化するために設計されたものである。いくつかの実施形態において、製剤は、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸カリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム及び水を含有する注射用リン酸緩衝生理食塩水を含む。特定の実施形態において、ナノ懸濁

50

液中にCoQ10を含有する4%滅菌水性コロイド分散液は、リン酸緩衝生理食塩水により、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20又は任意の2つの値により囲まれた他の適切な比率を与えるように希釈される。

【0105】

いくつかの実施形態において、製剤は局所製剤である。CoQ10化合物の局所製剤は、例えば、WO2010/132507(PCT出願番号PCT/US2010/034453)、WO2008116135(PCT出願番号PCT/US2008/116135)、及びWO2005/069916(PCT出願番号PCT/US2005/001581)に提供されており、これらのそれぞれの全内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0106】

局所投与に適した製剤としては、リニメント、ローション、クリーム、軟膏又はペーストなどの皮膚を通じた浸透に適した液体又は半液体調製物、並びに目、耳又は鼻への投与に適した滴剤が挙げられる。本開示の滴剤としては、滅菌された水性又は油性の溶液又は懸濁液が挙げられ、有効成分を殺細菌剤及び/又は殺真菌剤及び/又は他の適切な保存剤の適切な水溶液、並びにいくつかの実施形態において界面活性剤を含む適切な水溶液に溶解することによって調製し得る。次に、得られた溶液を濾過により清澄化及び滅菌して、無菌技術により容器に移す。滴剤に含有させるのに適した殺細菌剤及び殺真菌剤の例は、硝酸フェニル水銀又は酢酸フェニル水銀(0.002%)、塩化ベンザルコニウム(0.01%)及び酢酸クロルヘキシジン(0.01%)である。油性溶液の調製に適切な溶媒としては、グリセロール、希アルコール及びプロピレングリコールが挙げられる。

【0107】

本開示のローションとしては、皮膚又は目への適用に適したものが挙げられる。点眼剤は、場合により殺細菌剤を含有する滅菌水溶液を含み、滴剤の調製と同様の方法によって調製し得る。また、皮膚に適用するためのローション又はリニメントは、アルコールなどの乾燥を促進して皮膚を冷却するための薬剤、及び/又はグリセロールなどの保湿剤又はヒマシ油若しくは落花生油などの油を含んでもよい。

【0108】

本発明の方法において有用なクリーム、軟膏又はペーストは、有効成分の外部適用のための半固体製剤である。それらは、微細に粉碎された形態又は粉末の形態の有効成分を、単独で又は水性若しくは非水性液体における溶液若しくは懸濁液中に、適切な機械を用いて、グリース状の又はグリース状でない基剤と混合することにより製造し得る。基剤としては、硬、軟若しくは液体パラフィンなどの炭化水素、グリセロール、蜜蝋、金属石鹼；ゴム糊；アーモンド油、コーン油、落花生油、ヒマシ油又はオリーブ油などの天然起源の油；羊毛脂若しくはその誘導体、又はプロピレングリコール若しくはマクロゲル(macrogel)などのアルコールとともに用いるステアリン酸若しくはオレイン酸などの脂肪酸を挙げることができる。製剤には、ソルビタンエステル又はそのポリオキシエチレン誘導体などのアニオン性、カチオン性又は非イオン性界面活性剤などの任意の適切な界面活性剤を組み入れることができる。また、天然ゴム、セルロース誘導体、又はケイ素シリカ(silicaceous silica)などの無機材料などの懸濁化剤、及びラノリンなどの他の成分を含んでもよい。

【0109】

いくつかの実施形態において、局所送達ビヒクルの残りの成分は、水又は水相、例えば精製水、例えば脱イオン水、グリセリン、プロピレングリコール、エトキシジグリコール、フェノキシエタノール、及び架橋アクリル酸ポリマーであり得る。このような送達ビヒクル組成物は、組成物の総重量に対して約50~約95%の量の水又は水相を含有し得る。しかし、存在する水の具体的な量は重要でなく、所望の粘度(通常約50cps~約10,000cps)及び/又は他の成分の濃度を得るために調節することができる。局所送達ビヒクルは、少なくとも約30センチポイズの粘度を有し得る。

【0110】

また、局所製剤は、油相を含んでもよく、油相は、例えば、皮膚軟化剤、脂肪アルコー

10

20

30

40

50

ル、乳化剤、それらの組み合わせなどを含み得る。例えば、油相は、C12~15アルキルベンゾエート(FINSOLV(商標)TNとしてFinetex Inc.(Edison, N.J.)より市販されている)、カプリン酸-カプリル酸トリグリセリド(MIGLYOL(商標)812としてHulsより市販されている)などの皮膚軟化剤を含み得る。利用し得る他の適切な皮膚軟化剤としては、植物由来の油(コーン油、ベニバナ油、オリーブ油、マカダミアナッツ油等);カプリン酸エステル、リノール酸エステル、ジリノール酸エステル、イソステアリン酸エステル、フマル酸エステル、セバシン酸エステル、乳酸エステル、クエン酸エステル、ステアリン酸エステル、パルミチン酸エステル等を含む種々の合成エステル;合成中鎖トリグリセリド、シリコン油又はポリマー;セチルアルコール、ステアリルアルコール、セテアリルアルコール、ラウリルアルコール、それらの組み合わせ等などの脂肪アルコール;及びグリセリルステアレート、PEG-100ステアレート、グリセリルステアレート(Glyceryl Stearate)、グリセリルステアレートSE(Glyceryl Stearate SE)、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸等を含む、中和又は部分中和された脂肪酸を含む乳化剤;脂肪酸を含有する植物油抽出物、セテアレス(登録商標)-20、セテス(登録商標)-20、PEG-150ステアレート、PEG-8ラウレート、PEG-8オレエート、PEG-8ステアレート、PEG-20ステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-150ジステアレート、PEG-8ジステアレート、それらの組み合わせなど;又は当業者の権限の範囲で皮膚軟化剤として使用される化粧品製造上又は製薬上許容される他の無極性材料、それらの組み合わせなどが挙げられる。

10

#### 【0111】

局所製剤はまた、例えば、リン脂質、例えば、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、及びそれらの組み合わせを含むリポソーム濃縮物、少なくとも1つの親油性生物活性剤、並びに少なくとも1つの可溶化剤を含み得る。リポソーム濃縮物は、少なくとも1つの透過促進剤を組成物の約0.5重量%~約20重量%の量で有する少なくとも1つの製薬上許容される担体と組み合わせてもよい。リン脂質は、組成物の約2重量%~約20重量%の量で組成物中に存在することができ、生物活性剤は組成物の約0.5重量%~約20重量%の量で存在し得る。

20

30

#### 【0112】

また、CoQ10の送達を促進するために経皮皮膚透過促進剤を使用することもできる。実例としては、スルホキシド、例えば、エトキシジグリコール、1,3-ブチレンジグリコール、イソペンチルジオール、1,2-ペンタンジオール、プロピレンジグリコール、2-メチルプロパン-2-オール、プロパン-2-オール、エチル-2-ヒドロキシプロパノエート、ヘキサン-2,5-ジオール、ジ(2-ヒドロキシプロピル)エーテル、ペンタン-2,4-ジオール、アセトン、ポリオキシエチレン(2)メチルエーテル、2-ヒドロキシプロピオン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、プロパン-1-オール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ブタン-1,4-ジオール、プロピレンジグリコールジペラルゴネート、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、オクチルアルコール、オレイルアルコールのポリオキシエチレンエステル、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、ジオクチルアジペート、ジカプリルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジブチルセバケート、ジエチルセバケート、ジメチルセバケート、ジオクチルセバケート、ジブチルスベレート、ジオクチルアゼレート、ジベンジルセバケート、ジブチルフタレート、ジブチルアゼレート、エチルミリスチレート、ジメチルアゼレート、ブチルミリスチレート、ジブチルサクシネート、ジデシルフタレート、デシルオレエート、エチルカプロエート、エチルサリチレート、イソプロピルパルミテート、エチルラウレート、2-エチル-ヘキシルペラルゴネート、イソプロピルイソステアレート、ブチルラウレート、ベンジルベンゾエート、ブチルベンゾエート、ヘキシルラウレート、エチルカプレート、エチルカプリレート、ブチルステアレート、ベンジルサリチレート、2-ヒドロキシオクタン酸、ジメチルスルホキシド、メチルスルホニ

40

50

ルメタン、*n,n*-ジメチルアセトアミド、*n,n*-ジメチルホルムアミド、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチル-2-ピロリドン、1-エチル-2-ピロリドン、ホスフィンオキシド、糖エステル、テトラヒドロフルフラールアルコール、尿素、ジエチル-*m*-トルアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、及びそれらの組み合わせがある。

【0113】

可溶化剤、特に局所投与のための可溶化剤としては、限定されないが、ポリオキシアルキレンデキストラン、サッカロースの脂肪酸エステル、オリゴグルコシドの脂肪アルコールエーテル、グリセロールの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、ソルビタンのポリエトキシ化脂肪酸エステル、ポリ(エチレンオキシド)の脂肪酸エステル、ポリ(エチレンオキシド)の脂肪アルコールエーテル、ポリ(エチレンオキシド)のアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、エトキシ化油、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

10

【0114】

局所製剤は、限定されないが、C12~15アルキルベンゾエート、カプリン酸-カプリル酸トリグリセリド、植物由来の油、カプリン酸エステル、リノール酸エステル、ジリノール酸エステル、イソステアリン酸エステル、フマル酸エステル、セバシン酸エステル、乳酸エステル、クエン酸エステル、ステアリン酸エステル、パルミチン酸エステル、合成中鎖トリグリセリド、シリコン油、ポリマー及びそれらの組み合わせを含む皮膚軟化剤を含むことができ；脂肪アルコールは、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セテアリルアルコール、ラウリルアルコール及びそれらの組み合わせからなる群より選択され；乳化剤は、グリセリルステアレート、ポリエチレングリコール100ステアレート、中和された脂肪酸、部分中和された脂肪酸、ポリエチレングリコール150ステアレート、ポリエチレングリコール8ラウレート、ポリエチレングリコールオレエート、ポリエチレングリコール8ステアレート、ポリエチレングリコール20ステアレート、ポリエチレングリコール40ステアレート、ポリエチレングリコール150ジステアレート、ポリエチレングリコール8ジステアレート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0115】

局所製剤は、水、アミン、乳酸ナトリウム、及び乳酸のうちの1つ以上を含む中和相を含み得る。

30

【0116】

水相は、さらに、場合により、架橋されたアクリル酸ポリマー、プルラン、マンナン、スクレログルカン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、キサントガム、アカシアガム、アラビアガム、トラガカント、ガラクトン、カロブガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、カラギーニン(carrageenin)、ペクチン、アミロペクチン、寒天、クインシード、米デンプン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、藻類抽出物、デキストラン、サクシノグルカン、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラポナイト、ヘクトナイト、及び無水ケイ酸からなる群から選択される粘度調節剤と組み合わせ、場合により透過促進剤を含む1つ以上の水相を含んでもよい。

40

【0117】

また、局所製剤は二酸化チタンなどの顔料を含み得る。

【0118】

一実施形態において、本発明の方法において使用するための局所製剤は、C12~15アルキルベンゾエート又はカプリン酸/カプリル酸トリグリセリド、セチルアルコール、ステアリルアルコール、グリセリルステアレート、及びポリエチレングリコール100ステアレートを含む油相を組成物の約5重量%~約20重量%の量；グリセリン、プロピレングリコール

50

、エトキシジグリコール、フェノキシエタノール、水、及び架橋されたアクリル酸ポリマーを含む水相を組成物の約60～約80重量%の量；水、トリエタノールアミン、乳酸ナトリウム、及び乳酸を含む中和相を組成物の約0.1重量%～約15重量%の量；二酸化チタンを含む顔料を組成物の約0.2重量%～約2重量%の量；並びにソルビタンのポリエトキシ化脂肪酸エステル、コエンザイムQ10、ホスファチジルコリンレシチン、フェノキシエタノール、プロピレングリコール、及び水を含むリポソーム濃縮物を組成物の約0.1重量%～約30重量%の量で含み、ここで、プロピレングリコールとエトキシジグリコールが合計で組成物の3重量%～約15重量%の量で存在し、コエンザイムQ10が組成物の約0.75重量%～約10重量%の量で存在する。本発明の方法において使用するための他の製剤は、例えば、WO2008/116135(PCT出願番号PCT/US08/57786)及びWO2010/132507(PCT/US2010/034453)に提供されており、これらのそれぞれの全内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

10

## 【0119】

一実施形態において、本発明の方法において使用するための局所製剤は、US2011/0027247に記載されている通りの3%CoQ10クリームであり、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態において、3%CoQ10は、以下を含む。

## 【0120】

(1) 組成物の約4.0%w/wのC12～15アルキルベンゾエート又はカプリン酸/カプリル酸トリグリセリド、組成物の約2.00%w/wのセチルアルコール、約1.5%w/wのステアリルアルコール、約4.5%w/wのグリセリルステアレート及びPEG-100を有するA相；

(2) 約2.00%w/wのグリセリン、約1.5%w/wのプロピレングリコール、約5.0%w/wのエトキシジグリコール、約0.475%w/wのフェノキシエタノール、約40%w/wのカルボマー分散物、約16.7%w/wの精製水を有するB相；

20

(3) 約1.3%w/wのトリエタノールアミン、約0.5%w/wの乳酸、約2.0%w/wの乳酸ナトリウム溶液、約2.5%w/wの水を有するC相；

(4) 約1.0%w/wの二酸化チタンを有するD相；及び

(5) 約15.0%w/wのCoQ10 21%濃縮物を有するE相。

## 【0121】

CoQ10 21%濃縮組成物(上記の3%のクリーム中のE相)は、下記のようにA相とB相を合わせることによって調製することができる。A相は、21%w/wのユビデカレノンUSP(CoQ10)と25%w/wのポリソルベート80 NFを含む。B相は、10.00%w/wのプロピレングリコールUSP、0.50%w/wのフェノキシエタノールNF、8.00%w/wのレシチンNF(ホスホリボン85G)及び35.50%w/wの精製水USPを含む。すべての重量パーセントは、全CoQ10 21%濃縮組成物の重量に対するものである。パーセンテージ及びさらなる詳細を以下の表に示す。

30

## 【0122】

## 【表1】

相	商品名	INCI名	パーセント
A	リタベート80	ポリソルベート80	25.000
A	ユビデカレノン	ユビキノン	21.000
B	精製水	水	35.500
B	プロピレングリコール	プロピレングリコール	10.000
B	フェノキシエタノール	フェノキシエタノール	0.500
B	ホスホリボン85G	レシチン	8.000
合計			100.000

40

## 【0123】

フェノキシエタノール及びプロピレングリコールを適切な容器に入れ、透明になるまで混合する。必要量の水を第二の容器(混合タンク1)に添加する。混合タンク1を混合しながら

50

ら45～55 に加熱する。フェノキシエタノール/プロピレングリコール溶液を水に添加し、透明かつ均一になるまで混合する。混合タンク1内の水相の内容物が45～55 の範囲内にある場合、低から中程度で混合しながらホスホリポンGを添加する。いずれもの発泡を避けながら、ホスホリポン85Gが均一に分散されるまで、混合タンク1の内容物を混合する。ポリソルベート89を適切な容器(混合タンク2)に添加し、50～60 に加熱する。次に、ユビデカレノン混合タンク2に添加する。温度を50～60 に維持しながら、すべてのユビデカレノンが溶解するまで混合タンク2を混合する。すべてのユビデカレノンが溶解した後、水相を混合タンク2にゆっくりと移す。すべての材料を合わせの場合、分散物が滑らかかつ均一になるまで、内容物をホモジナイズする。過熱しないように注意しながら、温度を50～60 に維持する。次に、ホモジナイゼーションを停止し、混合タンク2の内容物を保存に適した容器に移す。

10

#### 【0124】

いくつかの実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約0.001%～約20%(w/w)のCoQ10、より好ましくは約0.01%～約15%、さらにより好ましくは約0.1%～約10%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約1%～約10%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約2%～約8%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約2%～約7%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約3%～約6%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約3%～約5%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約3.5%～約4.5%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。特定の実施形態において、本発明において使用するための任意の投与経路用の製剤は、約3.5%～約5%(w/w)のCoQ10を含んでもよい。一実施形態において、製剤は約4%(w/w)のCoQ10を含む。一実施形態において、製剤は約8%(w/w)のCoQ10を含む。様々な実施形態において、製剤は、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%若しくは20%(w/w)のCoQ10、又は列挙された任意の2つの値により囲まれた任意の範囲のCoQ10を含む。特定の実施形態において、製剤は、重量/重量パーセント以外に、重量/体積パーセントとして表され得る。製剤に応じて、CoQ10の濃度は、w/w及びw/vパーセント製剤において同じであってもよく、又はほぼ同じであってもよい。CoQ10は、Kaneka Q10よりKaneka Q10(USPユビデカレノン)として、粉末の形態で入手することができる(パサデナ、テキサス州、米国)。本明細書に例示される方法に使用されるCoQ10は、以下の特徴を有する：残留溶媒はUSP 467要件を満たし；水含有量は、0.0%未満、0.05%未満、又は0.2%未満であり；強熱残分は0.0%、0.05%未満、又は0.2%未満であり；重金属含有量は0.002%未満、又は0.001%未満であり；純度は98～100%又は99.9%又は99.5%である。

20

30

#### 【0125】

特定の実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は1mg/mL～150mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は5mg/mL～125mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は10mg/mL～100mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は20mg/mL～90mg/mLである。一実施形態において、CoQ10濃度は30mg/mL～80mg/mLである。一実施形態において、CoQ10濃度は30mg/mL～70mg/mLである。一実施形態において、CoQ10濃度は30mg/mL～60mg/mLである。一実施形態において、CoQ10濃度は30mg/mL～50mg/mLである。一実施形態において、CoQ10濃度は35mg/mL～45mg/mLである。上限又は下限として前記の値の任意の1つを有する別の範囲、例えば、10mg/mL～50mg/mL、又は20mg/mL～60mg/mLもまた、この発明の一部であることが意図されると理解されるべきである。

40

#### 【0126】

特定の実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は、約10、15、20、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65

50



、70、75、80、85、90又は95mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は約50mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は約60mg/mLである。一実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は約30mg/mLである。好ましい実施形態において、製剤中のCoQ10濃度は約40mg/mLである。上限又は下限としてこれらの値の任意の1つを有する範囲、例えば、37mg/mL～47mg/mL、又は31mg/mL～49mg/mLもまた、この発明の一部であることが意図されると理解されるべきである。

【0127】

CoQ10前駆体、代謝産物、及び関連化合物を含有する製剤は同様に調製することができる。と理解される。

【0128】

V. 癌の治療

本開示の製剤は、被験体が少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗している、固形腫瘍の治療に利用し得る。したがって、本発明は、被験体における癌を治療する方法であって、被験体は癌に対する少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗していて、本発明の製剤を、癌を治療するのに十分な量で被験体に投与することを含み、それにより癌を治療する、前記方法を提供する。また、本発明の製剤は、被験体における腫瘍細胞成長を阻害するために利用してもよく、ここで、被験体は少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗している。したがって、本発明は、さらに、被験体における腫瘍細胞成長を阻害する方法であって、被験体は少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗していて、本発明の製剤を、腫瘍細胞成長が阻害されるように、被験体に投与することを含む、前記方法を提供する。好ましい実施形態において、腫瘍成長の阻害は、RECIST 1.1基準による、原発病変の少なくとも安定疾患を達成することを含む。特定の実施形態において、被験体は、ヒト被験体である。

【0129】

このような製剤は、疎水性治療薬剤、例えばCoQ10、その代謝産物、又はCoQ10関連化合物を、製薬上許容される担体中に含み得る。いくつかの実施形態において、このような製剤は、約0.001%～約20%(w/w)のCoQ10、より好ましくは約0.01%～約15%、さらにより好ましくは約0.1%～約10%(w/w)のCoQ10を含み得る。一実施形態において、製剤は約4%(w/w)のCoQ10を含む。一実施形態において、製剤は約8%(w/w)のCoQ10を含む。様々な実施形態において、製剤は、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%若しくは20%(w/w)のCoQ10、又はそれらの値により囲まれる任意の範囲のCoQ10を含む。特定の実施形態において、製剤は、重量/重量パーセント以外に、重量/体積パーセントで調製されてもよい。製剤に応じて、CoQ10の濃度は、w/w及びw/vパーセント製剤において同じであってもよく、又はほぼ同じであってもよい。本明細書に記載される通り、本開示の組成物は、当業者の権限の範囲に含まれる任意の手段又は投与経路により被験体に導入することができる液体の形態であってよい。例えば、組成物は、限定されないが、静脈内、腫瘍内、それらの組み合わせなどを含む投与経路によって投与し得る。

【0130】

本発明の特定の実施形態において、CoQ10、CoQ10前駆体、代謝産物、又は関連化合物の製剤を、治療又は予防が引き起こされるようにヒトに静脈内投与することによってヒトにおける癌を治療又は予防するための方法が提供され、ここで、ヒトは、好ましくは、CoQ10が約0.5mg/kg/投与～約10,000mg/kg/投与、約5mg/kg/投与～約5,000mg/kg/投与、約10mg/kg/投与～約3,000mg/kg/投与の範囲で投与されるような製剤の投与量を投与される。一実施形態において、好ましくは、CoQ10が約10mg/kg/投与～約1,400mg/kg/投与の範囲で投与されるように製剤を投与する。一実施形態において、好ましくは、CoQ10が約10mg/kg/投与～約650mg/kg/投与の範囲で投与されるように製剤を投与する。一実施形態において、好ましくは、CoQ10が約10mg/kg/投与～約200mg/kg/投与の範囲で投与されるように製剤を投与する。様々な実施形態において、好ましくは、CoQ10が約2mg/kg/投与、5mg/kg/投与、10mg/kg/投与、15mg/kg/投与、20mg/kg/投与、25mg/kg/投与、30mg/kg/投与、35mg/kg/

10

20

30

40

50

g/投与、40mg/kg/投与、45mg/kg/投与、50mg/kg/投与、55mg/kg/投与、56mg/kg/投与、57mg/kg/投与、58mg/kg/投与、59mg/kg/投与、60mg/kg/投与、65mg/kg/投与、70mg/kg/投与、75mg/kg/投与、76mg/kg/投与、77mg/kg/投与、78mg/kg/投与、79mg/kg/投与、80mg/kg/投与、85mg/kg/投与、90mg/kg/投与、95mg/kg/投与、100mg/kg/投与、101mg/kg/投与、102mg/kg/投与、103mg/kg/投与、104mg/kg/投与、105mg/kg/投与、106mg/kg/投与、107mg/kg/投与、108mg/kg/投与、109mg/kg/投与、110mg/kg/投与、120mg/kg/投与、130mg/kg/投与、140mg/kg/投与、150mg/kg/投与、160mg/kg/投与、170mg/kg/投与、180mg/kg/投与、190mg/kg/投与、又は200mg/kg/投与の投与量で投与されるように製剤を投与する。様々な実施形態において、好ましくは、CoQ10が少なくとも2mg/kg/投与、5mg/kg/投与、10mg/kg/投与、15mg/kg/投与、20mg/kg/投与、25mg/kg/投与、30mg/kg/投与、35mg/kg/投与、40mg/kg/投与、45mg/kg/投与、50mg/kg/投与、55mg/kg/投与、56mg/kg/投与、57mg/kg/投与、58mg/kg/投与、59mg/kg/投与、60mg/kg/投与、65mg/kg/投与、70mg/kg/投与、75mg/kg/投与、76mg/kg/投与、77mg/kg/投与、78mg/kg/投与、79mg/kg/投与、80mg/kg/投与、85mg/kg/投与、90mg/kg/投与、95mg/kg/投与、100mg/kg/投与、101mg/kg/投与、102mg/kg/投与、103mg/kg/投与、104mg/kg/投与、105mg/kg/投与、106mg/kg/投与、107mg/kg/投与、108mg/kg/投与、109mg/kg/投与、110mg/kg/投与、120mg/kg/投与、130mg/kg/投与、140mg/kg/投与、150mg/kg/投与、160mg/kg/投与、170mg/kg/投与、180mg/kg/投与、190mg/kg/投与、又は200mg/kg/投与の投与量で投与され、ここで、その投与量が何らの制限的な毒性をもたらさないように製剤を投与する。上限又は下限としてこれらの値の任意の1つを有する範囲、例えば、約50mg/kg/投与～約200mg/kg/投与、又は約650mg/kg/投与～約1400mg/kg/投与、又は約55mg/kg/投与～約110mg/kg/投与もこの発明の一部であることが意図されると理解されるべきである。一実施形態において、投与される投与量は、少なくとも約1mg/kg/投与、少なくとも約5mg/kg/投与、少なくとも約10mg/kg/投与、少なくとも約12.5mg/kg/投与、少なくとも約20mg/kg/投与、少なくとも約25mg/kg/投与、少なくとも約30mg/kg/投与、少なくとも約35mg/kg/投与、少なくとも約40mg/kg/投与、少なくとも約45mg/kg/投与、少なくとも約50mg/kg/投与、少なくとも約55mg/kg/投与、少なくとも約60mg/kg/投与、少なくとも約75mg/kg/投与、少なくとも約100mg/kg/投与、少なくとも約125mg/kg/投与、少なくとも約150mg/kg/投与、少なくとも約175mg/kg/投与、少なくとも約200mg/kg/投与、少なくとも約300mg/kg/投与、又は少なくとも約400mg/kg/投与である。特定の実施形態において、投与される投与量は、約20mg/kg/投与以下、約25mg/kg/投与以下、約30mg/kg/投与以下、約35mg/kg/投与以下、約40mg/kg/投与以下、約45mg/kg/投与以下、約50mg/kg/投与以下、約55mg/kg/投与以下、約60mg/kg/投与以下、約75mg/kg/投与以下、約100mg/kg/投与以下、約125mg/kg/投与以下、約150mg/kg/投与以下、約175mg/kg/投与以下、約200mg/kg/投与以下、約300mg/kg/投与以下、約400mg/kg/投与以下、約500mg/kg/投与以下、約600mg/kg/投与以下、約700mg/kg/投与以下、約800mg/kg/投与以下、約900mg/kg/投与以下、約1000mg/kg/投与以下、約1100mg/kg/投与以下、約1200mg/kg/投与以下、又は約1300mg/kg/投与以下である。任意の下限値及び上限値を組み合わせて範囲を作ることが可能であると理解される。特定の実施形態において、投与される投与量は、少なくとも75mg/kg/投与若しくは100mg/kg/投与、又はヒトにおける少なくとも約12.2又は16.2mg/kg/日に対するラットの同等値、又は1週間で少なくとも85mg/kg、又は1週間で少なくとも113mg/kgである。

#### 【0131】

一実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は週に1回投与される。一実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は週に2回投与される。一実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は週に3回投与される。一実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は週に4回投与される。別の実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は週に5回投与される。一実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は1日1回投与される。製剤が注入によって投与されるIV製剤であるいくつかの実施形態において、投薬量は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間又はそれ以上にわたって注入により投与される。一実施形態において、IV製剤は、約4時間、例えば、約3.5時間～約4.5時間にわたって注入に

より投与される。特定の実施形態において、製剤は、4時間以上にわたって投与される。特定の実施形態において、製剤は、8時間以上にわたって投与される。特定の実施形態において、製剤は、12時間以上にわたって投与される。特定の実施形態において、製剤は、18時間以上にわたって投与される。特定の実施形態において、製剤は、24時間以上にわたって投与される。特定の実施形態において、製剤は、約24時間にわたって投与される。

#### 【0132】

特定の実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は、1以上のサイクルで投与することができる。例えば、CoQ10は、2、3、4、5、6、7、8週間又はそれ以上にわたって継続的に投与されることができ、その後、1、2、3、4週間又はそれ以上の期間にわたって投与されず、これは、投与サイクルを提供する。特定の実施形態において、サイクルは、サイクル間の休止なしに投与される。特定の実施形態において、1以上のサイクルの終了時に、患者は、治療有効性、毒性を決定するために評価され、その治療を継続し、変更し、又は終了すべきかどうかを評価する。投与サイクルの数は、例えば、被験体の応答、疾患の重症度、被験体に対して使用される他の治療的介入、又は被験体のいずれかの有害応答に依存する。特定の実施形態において、CoQ10製剤は、被験体が、重大な有害事象、例えば、用量制限毒性、グレードIV毒性、又は他の介入の使用によって軽減することができない持続性のグレードIII毒性なしに、治療に対して少なくとも安定応答を示している限り、投与される。

10

#### 【0133】

別の実施形態において、製剤、好ましくはCoQ10製剤は、CoQ10 IV製剤の形態で、約10mg/kg/投与～約10,000mg/kg/投与のCoQ10、約20mg/kg/投与～約5000mg/kg/投与、約50mg/kg/投与～約3000mg/kg/投与、約100mg/kg/投与～約2000mg/kg/投与、約200mg/kg/投与～約1000mg/kg/投与、約300mg/kg/投与～約500mg/kg/投与、又は約55mg/kg/投与～約110mg/kg/投与の投薬量で投与され、ここで、CoQ10製剤は約1%～10%(w/v)のCoQ10を含む。一実施形態において、CoQ10製剤は約4%(w/v)のCoQ10を含む。一実施形態において、CoQ10 IV製剤は約8%(w/v)のCoQ10を含む。他の実施形態において、CoQ10 IV製剤は、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%又は10%(w/v)のCoQ10を含む。上限又は下限としてこれらの値のうちの任意の1つを有する範囲もこの発明の一部であることが意図されると理解されるべきである。

20

30

#### 【0134】

癌の治療において、製剤は、製薬上許容される担体中の製剤とすることができ、これを単剤療法として、与えられた適応症のための少なくとも1つの他の抗癌剤、例えば、化学療法剤と組み合わせて、放射線療法と組み合わせて、腫瘍を根本的に除去するための外科的介入の後に、他の代替的及び/又は補完的な受容可能な癌治療と組み合わせてなどのいずれかで、治療有効量で被験体に投与し得る。

#### 【0135】

一般的に、本明細書に記載されるCoQ10製剤は、任意の新生物を治療するために使用し得る。特定の実施形態において、製剤は、少なくとも1つの化学療法レジメンに失敗している被験体における固形腫瘍を治療するために使用される。

40

#### 【0136】

特定の実施形態において、癌細胞に対して有し得るCoQ10の効果は、癌細胞が示す代謝及び酸化フラックスの様々な状態に部分的に依存し得る。CoQ10を利用して、発癌細胞の解糖への依存性及び増大する乳酸利用の変化を遮断及び/又は妨害し得る。癌の状態に関連するので、腫瘍微小環境の解糖及び酸化フラックスに対するこの妨害は、癌細胞の生存性又は増殖能を減少させる方式でアポトーシス及び血管新生に影響を与え得る。いくつかの実施形態において、CoQ10と解糖及び酸化フラックス因子との相互作用が、癌におけるその回復性アポトーシス効果を及ぼすCoQ10の能力を増強し得る。本開示はCoQ10及びその代謝産物に焦点をあててきたが、CoQ10の代わりに、又はCoQ10と組み合わせて投与し得るCoQ10に関連する他の化合物としては、限定されないが、ベンゾキノン、イソプレノイド

50

、ファルネソール、ファルネシルアセテート、ファルネシルピロホスフェート、1-フェニルアラニン、d-フェニルアラニン、dl-フェニルアラニン、1-チロシン、d-チロシン、dl-チロシン、4-ヒドロキシ-フェニルピルベート、4-ヒドロキシ-フェニルラクテート、4-ヒドロキシ-シンナメート、チロシン又はフェニルアラニンのジペプチド及びトリペプチド、3,4-ジヒドロキシマンデレート、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデレート、パニン酸、フェニルアセテート、ピリドキシン、S-アデノシルメチオニン、パンテノール、メバロン酸、イソペンチルピロホスフェート、フェニルブチレート、4-ヒドロキシ-ベンゾエート、デカプレニルピロホスフェート、ベータ-ヒドロキシブチレート、3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタレート、アセチルカルニチン、アセトアセチルカルニチン、アセチルグリシン、アセトアセチルグリシン、カルニチン、酢酸、ピルビン酸、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルカルニチン;セリン、アラニン、システイン、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリン、リジン、イソロイシン、及びロイシンのすべての異性体;カルニチン及びグリシンの偶数の炭素数を有するC4~C8脂肪酸(酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、及びステアリン酸)塩、例えば、パルミトイルカルニチン及びパルミトイルグリシン;及び4-ヒドロキシ-ベンゾエートポリプレニルトランスフェラーゼ、これらの化合物の任意の塩、並びにそれらの任意の組み合わせなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0137】

一実施形態において、本明細書に記載されるCoQ10の投与は、適切な対照と比較して、少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗している、腫瘍を有する被験体の腫瘍の大きさを減少させ、腫瘍成長を阻害し、及び/又は該被験体の生存期間を延長する。したがって、本発明はまた、有効で無毒量のCoQ10をヒト又は他の動物に投与することによって、例えば、IV投与による有効投与量を投与することによって、少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗しているヒト又は他の動物における腫瘍を治療する方法に関する。又は、例えば、局所投与により有効投与量を投与することによる。当業者は、本明細書に提供される指針を用いた通常の実験により、少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗している被験体における悪性腫瘍の治療の目的に適したCoQ10の有効で無毒の量を決定することが可能である。例えば、CoQ10の治療活性量は、被験体の病状(例えば、ステージI対ステージIV)、年齢、性別、医学的合併症(例えば、免疫抑制状態又は疾患)及び体重、並びに被験体に所望の応答を引き出すCoQ10の能力などの要因により変化し得る。投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するように調節し得る。例えば、毎日数回に分けた投与量を投与してもよく、投与量は連続注入によって投与してもよく、又は治療状況の要求により示される通りに投与量を比例的に減少させてもよい。

#### 【0138】

本発明の特定の実施形態において、本方法は、さらに、外科手術、放射線、化学療法、例えば、ホルモン療法、抗体療法、成長因子を用いた療法、サイトカイン、及び抗血管新生療法のうち任意の1つ又は組み合わせを含む治療レジメンを含む。

#### 【0139】

このような治療法は、CoQ10前駆体、代謝産物、及び関連化合物の投与によっても同様に実施することができる。と理解される。

#### 【0140】

本発明の方法を用いて治療するための癌は、例えば、哺乳動物に見られるすべての種類の癌又は新生物又は悪性腫瘍を含み、限定されないが、白血病、リンパ腫、黒色腫、癌腫及び肉腫が含まれる。一実施形態において、本発明の方法を用いて治療するための癌は、黒色腫、癌腫及び肉腫を含む。好ましい実施形態において、CoQ10組成物は、様々な種類の固形腫瘍、例えば、膀胱癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓(腎細胞)癌、肺癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、皮膚癌、骨癌、脳癌、子宮頸癌、肝臓癌、胃癌、口腔(mouth)及び口腔(oral)癌、神経芽細胞腫、精巣癌、子宮癌、甲状腺癌、及び外陰癌を治療するために使用される。好ましい実施形態において、CoQ10組成物は、様々な種類の固形腫瘍、例えば、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓(腎細胞)癌、肺癌、黒色腫

、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、皮膚癌、骨癌、脳癌、子宮頸癌、肝臓癌、胃癌、口腔(mouth)及び口腔(oral)癌、神経芽細胞腫、精巣癌、子宮癌、甲状腺癌、及び外陰癌を治療するために使用される。特定の実施形態において、固形腫瘍には、トリプルネガティブ乳癌を含む乳癌が含まれる。特定の実施形態において、皮膚癌には、黒色腫、扁平上皮細胞癌、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)が含まれる。しかしながら、CoQ10組成物を用いた治療は、これらの種類の癌に限定されない。

#### 【0141】

癌の例としては、脳癌、乳癌、膵臓癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、卵巣癌、肉腫、胃癌、子宮癌及び髄芽細胞腫が挙げられる。本明細書で使用するとき、用語「癌」、「新生物」及び「腫瘍」は、同義的に、及び単数形又は複数形のいずれかで使用され、これらを宿主生物に対して病的にする悪性形質転換を受けた細胞を指す。原発性癌細胞(すなわち、悪性形質転換部位の近傍から得られた細胞)は、十分に確立された技術、特に組織学的検査により、非癌性細胞と容易に区別することができる。癌細胞の定義は、本明細書で使用するとき、原発性癌細胞だけではなく、癌細胞の祖先に由来する任意の細胞も含む。これは、転移した癌細胞、並びに癌細胞由来のインビトロ培養物及び細胞株を含む。固形腫瘍として通常現れる癌の種類に言及するとき、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、例えば、CATスキャン、MR画像、X線、超音波又は触診などの手法によって腫瘍塊を基準にして検出可能であり、及び/又は患者から得ることができる試料中の1つ以上の癌特異的抗原の発現に起因して検出可能である腫瘍である。

#### 【0142】

用語「肉腫」は、胚性結合組織のような物質からなり、概して、線維物質又は均質物質に埋込まれた密に充填された細胞から構成される腫瘍を一般に指す。本発明の組成物、及び、場合により、追加の抗癌剤、例えば、化学療法剤を用いて治療され得る肉腫の例としては、限定されないが、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アパネシー肉腫(Abemethy's sarcoma)、脂肪性肉腫、脂肪肉腫、胞巣状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色肉腫、絨毛癌腫、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、B細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽球性肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉肉腫、傍骨性肉腫、網状赤血球性肉腫(reticulocytic sarcoma)、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜細胞肉腫、及び毛細管拡張性肉腫が挙げられる。

#### 【0143】

用語「黒色腫」は、皮膚及び他の臓器のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると解釈される。本発明の組成物、及び、場合により、追加の抗癌剤、例えば、化学療法剤を用いて治療され得る黒色腫の例としては、限定されないが、例えば、末端性黒子型黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディング-パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、爪下黒色腫、及び表在拡大型黒色腫が挙げられる。

#### 【0144】

用語「癌腫」は、周囲組織に浸潤して転移を生じる傾向がある上皮細胞からなる悪性新生物を指す。本発明の組成物、及び、場合により、追加の抗癌剤、例えば、化学療法剤を用いて治療され得る癌腫の例としては、限定されないが、例えば、腺房癌腫、腺房細胞癌腫(acinous carcinoma)、腺嚢癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺腫性癌腫(carcinoma adenomatousum)、副腎皮質の癌腫、肺胞癌腫、肺胞細胞癌腫、基底細胞(basal cell)癌腫、基底細胞(basocellulare)癌腫、類基底細胞癌腫、基底有棘細胞癌腫、気管支肺胞癌腫、細気管支癌腫、気管支原性癌腫、脳様癌腫(cerebriform carcinoma)、胆管細胞癌腫、絨毛癌腫、膠様癌腫(colloid carcinoma)、面胞癌腫、子宮体癌腫、篩状癌腫、鏝状癌腫、皮膚癌腫、円柱癌腫(cylindrical carcinoma)、円柱細胞癌腫、腺管癌腫、緻密癌腫(carcinoma durum)

、胎児性癌腫、脳様癌腫(encephaloid carcinoma)、類表皮癌腫(epidermoid carcinoma)、腺様上皮癌腫(carcinoma epitheliale adenoides)、外向発育癌腫、潰瘍癌腫、線維癌腫(carcinoma fibrosum)、膠様癌腫(gelatiniform carcinoma)、膠様癌腫(gelatinous carcinoma)、巨細胞(giant cell)癌腫、巨細胞(gigantocellulare)癌腫、腺癌腫、顆粒膜細胞癌腫、毛母癌腫、血性(hematoid)癌腫、肝細胞癌腫、ヒュルトレ細胞癌腫、硝子様癌腫(hyaline carcinoma)、副腎様癌腫(hypemephroid carcinoma)、小児胎児性癌腫、上皮内癌腫(carcinoma in situ)、表皮内癌腫、上皮内癌腫(intraepithelial carcinoma)、クロムペッヘル癌腫(Krompecher's carcinoma)、クルチツキー細胞癌腫(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌腫、レンズ状(lenticular)癌腫、レンズ状(lenticulare)癌腫、脂肪性癌腫(lipomatous carcinoma)、リンパ上皮癌腫、髄様癌腫(carcinoma medullare)、髄様癌腫(medullary carcinoma)、黒色癌腫(melanotic carcinoma)、軟癌腫(carcinoma molle)、粘液性癌腫(mucinous carcinoma)、粘液性癌腫(carcinoma muciparum)、粘液細胞癌腫(carcinoma mucocellulare)、粘液性類表皮癌腫(mucoepidermoid carcinoma)、粘液癌腫(carcinoma mucosum)、粘液癌腫(mucous carcinoma)、粘液腫状癌腫(carcinoma myxomatodes)、上咽頭癌腫、燕麦細胞癌腫、骨化性癌腫、類骨癌腫、乳頭状癌腫、門脈周囲癌腫、前浸潤癌腫、有棘細胞癌腫、粥状癌腫、腎臓の腎細胞癌腫、補充細胞癌腫(reserve cell carcinoma)、肉腫様癌腫(carcinoma sarcomatodes)、シュナイダー癌腫、硬性癌腫、陰囊癌腫、印環細胞癌腫、単純癌腫、小細胞癌腫、ソラノイド癌腫(solanoïd carcinoma)、球状細胞癌腫(spheroidal cell carcinoma)、紡錘体細胞癌腫、海綿様癌腫(carcinoma spongiosum)、扁平上皮癌腫、扁平上皮細胞癌腫、ストリング癌腫(string carcinoma)、血管拡張性癌腫(carcinoma telangiectaticum)、血管拡張性癌腫(carcinoma telangiectodes)、移行細胞癌腫、結節性癌腫(carcinoma tuberosum)、結節性癌腫(tuberous carcinoma)、いば状癌腫、及び絨毛癌腫(carcinoma villosum)が挙げられる。

#### 【0145】

本発明の組成物を用いて治療され得る別の癌には、例えば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、小細胞性肺癌、原発性脳腫瘍、胃癌、結腸癌、悪性膵臓性インスリノーマ(malignant pancreatic insulanoma)、悪性カルチノイド、膀胱癌、前癌性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、泌尿生殖器癌、悪性高カルシウム血症、子宮頸癌、子宮内膜癌、副腎皮質癌、前立腺癌、膵臓癌、子宮肉腫、粘液脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、結腸の結腸腺癌腫、子宮頸部扁平上皮癌腫、扁桃扁平上皮癌腫、甲状腺乳頭癌、腺様嚢胞癌、滑膜細胞肉腫、悪性線維性組織球腫、線維形成性肉腫、肝細胞癌腫、紡錘細胞肉腫、胆管癌腫、及びトリプルネガティブ乳癌が挙げられる。一実施形態において、光線性角化症が、本発明の方法により、癌への進行から治療又は予防され得る。

#### 【0146】

### VI. 化学療法レジメンの失敗後の癌の治療

本明細書において提供される組成物及び方法は、癌に対する少なくとも1つの先行(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又はそれ以上の)化学療法レジメンに以前に失敗している被験体における癌を治療するためのものである。化学療法レジメンに失敗している被験体は、化学療法レジメンによる治療中又は治療後、少なくとも1つの標的病変において、短い期間後に、RECIST 1.1基準によって定義される少なくとも安定疾患を達成せず、又は安定疾患を失う。特定の実施形態において、短い期間は6カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は5カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は4カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は3カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は2カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は1カ月未満である。特定の実施形態において、短い期間は2週間未満である。化学療法レジメンに失敗している被験体には、化学療法剤による治療中又は治療の終了直後に進行性疾患を有する被験体が含まれる。好ましい実施形態において、化学療法レジメンに失敗している被験体は、原発腫瘍を依然として有し、又は原発腫瘍を有することが疑われ

ている。特に被験体が転移性疾患を示す場合、原発腫瘍を具体的に同定することが可能でない又は望ましいことではないことが理解される。好ましい実施形態において、化学療法レジメンに失敗している被験体は、依然として、原発腫瘍の部位に、すなわち、原発腫瘍が生じた臓器に腫瘍を有する。特定の実施形態において、原発腫瘍は固形腫瘍である。

【0147】

化学療法に失敗している被験体は、治療されている癌が治癒していないか、又は臨床定義に従って治癒しておらず、例えば、癌の治療の終了後の長期間、例えば、少なくとも1年間、少なくとも5年間、少なくとも10年間、RECIST 1.1基準に基づく、標的又は非標的病変における完全寛解を達成していない。例えば、小児癌に対して治療され治癒している被験体、すなわち、完全寛解を達成している被験体は、その後の人生において別の癌を患う大きな機会を有する。後に第二の癌を発症する、癌に対して首尾よく治療された被験体(すなわち、治癒したものとみなされるのに十分な時間、臨床寛解を達成する被験体、例えば、少なくとも5年の臨床寛解を達成する被験体)は、最初の化学療法レジメンに失敗しているとみなされない。

10

【0148】

化学療法レジメンに失敗している被験体はまた、腫瘍切除のための外科手術及び/又は放射線療法を含む化学療法と併せて、癌に対する他の治療を受けていてもよい。被験体は、骨髄移植又は他の手法を受けていてもよい。化学療法レジメンの失敗が、化学療法以外の1つ以上の介入の失敗に、少なくとも一部は起因していることがあることは理解される。

20

【0149】

化学療法レジメンの失敗は、用量制限毒性、例えば、被験体によって忍容され得ないか、又は他の介入、例えば、具体的な毒性に応じて、制吐剤、赤血球細胞産生刺激剤、凝固を正常にする薬剤、免疫応答/アレルギー応答を減少させる薬剤などを用いて解決することができないグレードIV毒性又はより低い毒性を被っている被験体に起因し得る。このような用量制限毒性が、被験体に投与される短い又は不完全な化学療法レジメンをもたらす場合があり、薬剤の有効性を低減させる原因となることは理解される。

【0150】

VII. 併用療法

特定の実施形態において、本発明の製剤、例えば、CoQ10製剤は、少なくとも1つの追加の抗癌剤、例えば、化学療法剤と併用して治療で使用することができる。好ましい実施形態において、CoQ10は、単独で送達される場合、治療的に有効であろう量で投与され、すなわち、CoQ10は、治療薬剤として投与され及び/又は作用し、主に、他の化学療法若しくは他の癌治療の副作用を改善するための薬剤として投与されない、及び/又は作用しない。CoQ10及び/又はその医薬製剤、及び他の治療薬剤は、相加的に、又はより好ましくは相乗的に作用することができる。一実施形態において、CoQ10及び/又はその製剤は、追加の抗癌剤(例えば、化学療法剤)の投与と同時に投与される。別の実施形態において、化合物及び/又はその医薬製剤は、別の治療薬剤の投与前又は後に投与され、ここで、両薬剤は、同時に被験体に存在するか、又は同時に被験体において治療活性を有する。一実施形態において、CoQ10及び追加の抗癌剤(例えば、化学療法剤)は相乗的に作用する。一実施形態において、CoQ10及び追加の抗癌剤(例えば、化学療法剤)は相加的に作用する。

30

40

【0151】

一実施形態において、本発明の治療方法は、さらに、1つ以上の追加の治療薬剤、例えば、1つ以上の抗癌剤、例えば、化学療法剤、例えば、小分子抗癌剤、タンパク質系と核酸系の治療薬の両方を含む生物学的抗癌剤の投与を含む。例えば、一実施形態において、本発明の治療方法に使用するための追加の抗癌剤は化学療法剤である。

【0152】

小分子化学療法剤は、概して、例えば、以下を含む様々な種類に属する。1. トポイソメラーゼII阻害剤(細胞毒性抗生物質)、例えば、アントラサイクリン/アントラセンジオン、例えば、ドキソルピシン、エピルピシン、イダルピシン及びネモルピシン、アントラキ

50

ノン、例えば、ミトキサントロン及びロソキサントロン、並びにポドフィロトキシン、例えば、エトポシド及びテニポシド;2.微小管形成に影響を及ぼす薬剤(分裂阻害剤)、例えば、植物アルカロイド(例えば、生物学的に活性かつ細胞毒性である、植物由来のアルカリ性含窒素分子のファミリーに属する化合物)、例えば、タキサン、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル、及びビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、及びビノレルピン、並びにポドフィロトキシンの誘導体;3.アルキル化剤、例えば、窒素マスタード、エチレンイミン化合物、スルホン酸アルキル及びアルキル化作用を有する他の化合物、例えば、ニトロソ尿素、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド及びメルファラン;4.代謝拮抗剤(ヌクレオシド阻害剤)、例えば、葉酸塩、例えば、葉酸、フルオロピリミジン、プリン又はピリミジンアナログ、例えば、5-フルオロウラシル、カペシタピン、ゲムシタピン、メトトレキサート及びエダトレキサート;5.トポイソメラーゼI阻害剤、例えば、トポテカン、イリノテカン、及び9-ニトロカンプトテシン、カンプトテシン誘導体、及びレチノイン酸;並びに6.白金化合物/錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン。本発明の方法において使用するための例示的な化学療法剤は、限定されないが、以下を含む:アミホスチン(エチオール)、シスプラチン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、メクロレタミン(窒素マスタード)、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン(carrnustine)(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、ドキシソルピシンリポ(ドキシル)、ゲムシタピン(ジェムザール)、ダウノルピシン、ダウノルピシンリポ(ダウノキソーム)、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル(5-FU)、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プレオマイシン、パクリタキセル(タキソール)、ドセタキセル(タキソテール)、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリピン、カンプトテシン、CPT-11、10-ヒドロキシ-7-エチル-カンプトテシン(SN38)、ダカルバジン、S-1カペシタピン、フトラフル、5'デオキシフルオロウリジン、UFT、エニルウラシル、デオキシシチジン、5-アザシトシン、5-アザデオキシシトシン、アロプリノール、2-クロロアデノシン、トリメトレキサート、アミノプテリン、メチレン-10-デアザアミノプテリン(MDAM)、オキサプラチン、ピコプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、白金-DACH、オルマプラチン、CI-973、JM-216、及びそれらの類似体、エピルピシン、リン酸エトポシド、9-アミノカンプトテシン、10,11-メチレンジオキシカンプトテシン、カレニテシン、9-ニトロカンプトテシン、TAS 103、ビンデシン、L-フェニルアラニンマスタード、イホスファミドメホスファミド(ifosphamideme fosphamide)、ペルホスファミド、トロホスファミド、カルムスチン、セムスチン、エポチロンA~E、トムデックス、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アムサクリン、リン酸エトポシド、カレニテシン、アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、アマンタジン、リマンタジン、ラミブジン、ジドブジン、ベバシズマブ、トラスツツマブ、リツキシマブ、5-フルオロウラシル、カペシタピン、ペントスタチン、トリメトレキサート、クラドリピン、フロクスウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イダルピシン、メスナ、イリノテカン、ミトキサントロン、トポテカン、ロイプロリド、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、プリカマイシン、ミトタン、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルピン、クロラムブシル、シスプラチン、ドキシソルピシン、パクリタキセル(タキソール)、プレオマイシン、mTor、上皮成長因子受容体(EGFR)及び線維芽細胞成長因子(FGF)、並びに特定の腫瘍又は癌の治療に適切な標準に基づいて、当業者に容易に明らかであるそれらの組み合わせ。

【0153】

別の実施形態において、本発明の併用療法において使用するための追加の化学療法剤は生物学的薬剤である。

【0154】

生物学的薬剤(生物製剤とも称される)とは、生物系、例えば、生物、細胞、又は組み換

10

20

30

40

50



え系の製品である。このような生物学的薬剤の例としては、核酸分子(例えば、アンチセンス核酸分子)、インターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子、抗体、例えば、モノクローナル抗体、抗血管新生剤、及びサイトカインが挙げられる。例示的な生物学的薬剤は、下記でより詳細に議論され、概して、例えば以下の様々なクラスに属する:1. ホルモン、ホルモン類似体、及びホルモン複合体、例えば、エストロゲン及びエストロゲン類似体、プロゲステロン、プロゲステロン類似体及びプロゲスチン、アンドロゲン、副腎皮質ステロイド、抗エストロゲン、抗アンドロゲン、抗テストステロン、副腎ステロイド阻害剤、及び抗黄体化ホルモン;並びに2. 酵素、タンパク質、ペプチド、ポリクローナル及び/又はモノクローナル抗体、例えば、インターロイキン、インターフェロン、コロニー刺激因子など。

10

**【0155】**

一実施形態において、生物製剤はインターフェロンである。インターフェロン(IFN)は、身体内で天然に存在する生物学的薬剤の種類である。インターフェロンはまた、研究所でも製造され、生物療法で癌患者に投与される。インターフェロンは、癌患者の免疫系が癌細胞に対して作用する様式を改善することが示されている。

**【0156】**

インターフェロンは、癌細胞に直接的に作用して、それらの成長を遅らせることができ、又は、癌細胞をより正常な挙動を示す細胞へと変化させることができる。いくつかのインターフェロンはまた、ナチュラルキラー(NK)細胞、T細胞、及びマクロファージを刺激することもでき、これらの細胞は癌細胞に対抗するのを助ける血流中の白血球の種類である。

20

**【0157】**

一実施形態において、生物製剤はインターロイキンである。インターロイキン(IL)は、多くの免疫細胞の成長及び活性を刺激する。それらは、身体内で天然に存在するタンパク質(サイトカイン及びケモカイン)であるが、研究所でも製造することができる。いくつかのインターロイキンは、癌細胞を破壊するために機能するリンパ球などの免疫細胞の成長及び活性を刺激する。

**【0158】**

別の実施形態において、生物製剤はコロニー刺激因子である。コロニー刺激因子(CSF)は、骨髄中の幹細胞を活発化して、より多くの血液細胞を生成させるために、患者に与えられるタンパク質である。特に癌が存在する場合には、身体は、新しい白血球、赤血球、及び血小板を絶え間なく必要とする。CSFは、免疫系を強化するのを助けるために、化学療法とともに与えられる。癌患者が化学療法を受けている場合、骨髄が新しい血球を生成する能力が抑えられ、患者をさらに感染症に罹りやすくする。免疫系の一部分は、血球なしでは機能することができず、したがって、コロニー刺激因子が骨髄幹細胞を活発化して、白血球、血小板、及び赤血球を生成させる。

30

**【0159】**

適正な細胞産生によって、他の癌治療は、患者がさらに高用量の化学療法を安全に受けることを可能にし続けることができる。

**【0160】**

別の実施形態において、生物製剤は抗体である。抗体、例えば、モノクローナル抗体は、癌細胞に結合する物質であり、研究所で製造される。

40

**【0161】**

モノクローナル抗体剤は、健康な細胞を破壊しない。モノクローナル抗体は、様々なメカニズムを介してその治療効果を達成する。それらは、アポトーシス又はプログラムされた細胞死をもたらすことに直接的な作用を有することができる。それらは、成長因子受容体を遮断して、腫瘍細胞の増殖を効果的に阻止することができる。モノクローナル抗体を発現する細胞において、それらは、抗イディオタイプ抗体形成を引き起こすことができる。

**【0162】**

50

本発明の併用治療で使用し得る抗体の例としては、限定されないが、セツキシマブ、トシツモマブ、リツキシマブ、及びイブリツモマブなどの抗CD20抗体が挙げられる。抗HER2抗体もまた、癌の治療のためにCoQ10と組み合わせて使用し得る。一実施形態において、抗HER2抗体はトラスツズマブ(ハーセプチン)である。癌の治療のためにCoQ10と組み合わせて使用し得る抗体の他の例としては、抗CD52抗体(例えば、アレムツズマブ)、抗CD22抗体(例えば、エブラツズマブ)、及び抗CD33抗体(例えば、ゲムツズマブ・オゾガマイシン)が挙げられる。抗VEGF抗体もまた、癌の治療のためにCoQ10と組み合わせて使用し得る。一実施形態において、抗VEGF抗体はベパシズマブである。他の実施形態において、生物学的薬剤は、抗EGFR抗体、例えば、セツキシマブである抗体である。別の例は、抗糖タンパク質17-1A抗体であるエドレコロマブである。多数の他の抗腫瘍抗体が当該技術分野で公知であり、本発明に包含されることが当業者によって理解される。

10

**【0163】**

別の実施形態において、生物製剤はサイトカインである。サイトカイン療法は、タンパク質(サイトカイン)を用いて、被験体の免疫系が、癌性である細胞を認識し、破壊するのを助ける。サイトカインは、免疫系により身体内で天然に生成されるが、研究所で製造することもできる。この療法は、進行型黒色腫に用いられ、補助療法(主要な癌治療の後又はそれに加えて施される療法)とともに用いられる。サイトカイン療法は、身体のすべての部分に到達し、癌細胞を殺し、腫瘍が成長するのを防ぐ。

**【0164】**

別の実施形態において、生物製剤は融合タンパク質である。例えば、組み換えヒトApo2 L/TRAIL(GENETECH)を併用療法において使用し得る。Apo2/TRAILは、初めての二重プロアポトーシス受容体アゴニストであり、アポトーシス(プログラムされた細胞死)の調節に関するプロアポトーシス受容体であるDR4及びDR5の両方を活性化するように設計されている。

20

**【0165】**

一実施形態において、生物製剤は治療用核酸分子である。核酸療法は、当該技術分野において周知である。核酸療法には、細胞における標的配列に相補的な一本鎖と二本鎖の核酸(すなわち、長さにして少なくとも15ヌクレオチドの相補領域を有する核酸療法)が含まれる。治療用核酸は、細胞における原則的に任意の標的核酸配列に対して指向され得る。特定の実施形態において核酸療法は、血管新生の刺激因子、例えば、VEGF、FGF、又は腫瘍成長の刺激因子、例えば、EGFRをコードする核酸配列に対して標的化される。

30

**【0166】**

アンチセンス核酸療法剤は、一本鎖核酸療法剤であり、典型的には、長さにして約16~30ヌクレオチドであり、培養又は生物のいずれかにおいて、標的細胞の標的核酸配列に相補的である。

**【0167】**

別の態様において、薬剤は、一本鎖アンチセンスRNA分子である。アンチセンスRNA分子は、標的mRNA内の配列に相補的である。アンチセンスRNAは、mRNAと塩基対を形成し、物理的に翻訳機構を妨害することによって、化学量論的様式で翻訳を阻害することができる。Dias, N. et al., (2002) Mol Cancer Ther 1:347-355を参照されたい。アンチセンスRNA分子は、標的mRNAに相補的である約15~30ヌクレオチドを有していてもよい。アンチセンス核酸、化学修飾、及び治療的使用に関する特許は、例えば、化学的に修飾されたRNAを含む治療用化合物に関する米国特許第5,898,031号、治療剤としてこれらの化合物を使用する方法に関する米国特許第6,107,094号、一本鎖の化学的に修飾されたRNA様化合物を投与することによって患者を治療する方法に関する米国特許第7,432,250号;及び一本鎖の化学的に修飾されたRNA様化合物を含む医薬組成物に関する米国特許第7,432,249号において与えられている。米国特許第7,629,321号は、複数のRNAヌクレオチドと少なくとも1つの化学修飾を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを用いて、標的mRNAを切断する方法に関する。この段落に列挙された特許のそれぞれの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

## 【0168】

本発明の方法において使用するための核酸治療剤はまた、二本鎖核酸治療薬を含む。「RNAi剤」、「二本鎖RNAi剤」、二本鎖RNA(dsRNA)分子は、「dsRNA剤」、「dsRNA」、「siRNA」、「iRNA剤」とも呼ばれ、本明細書において同義的に使用され、以下に定義される通りに、2つの逆平衡であり、実質的に相補的である核酸鎖を含む二重構造を有するリボ核酸分子の複合体を指す。本明細書で使用するとき、RNAi剤は、dsRNAを含み得る(例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第20070104688号を参照されたい)。一般に、それぞれの鎖の大半のヌクレオチドはリボヌクレオチドであるが、本明細書に記載されるように、それぞれ又は両方の鎖はまた、1つ以上の非リボヌクレオチド、例えば、デオキシリボヌクレオチド及び/又は修飾ヌクレオチドを含むことができる。さらに、本明細書で使用されるとき、「RNAi剤」は、化学修飾を有するリボヌクレオチドを含んでもよく;RNAi剤は、複数のヌクレオチドで実質的な修飾を含んでもよい。このような修飾は、本明細書に開示されるか又は当該技術分野で公知のすべての種類の修飾を含み得る。任意のこのような修飾は、siRNA型分子で使用され、本明細書及び特許請求の範囲の目的のために「RNAi剤」に包含される。本発明の方法において使用されるRNAi剤としては、例えば、それぞれの全内容が参照により本明細書に組み込まれる、2011年11月18日に出願された米国仮出願第61/561,710号、2010年9月15日に出願された国際出願第PCT/US2011/051597号、及びPCT出願公開第WO2009/073809号に開示される通りの化学修飾を有する薬剤が挙げられる。

10

## 【0169】

本発明の方法において使用するための追加の例示的な生物学的薬剤としては、限定されないが、以下が挙げられる:ゲフィチニブ(イレッサ)、アナストラゾール、ジエチルステルベストロール、エストラジオール、プレマリン、ラロキシフェン、プロゲステロン、ノルエチノドレル、エチステロン(esthisterone)、ジメチステロン(dimethisterone)、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、メチルテストステロン、テストステロン、デキサメタゾン(dexamthasone)、プレドニゾン、コルチゾール、ソルメドロール、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、アミノグルテチミド、テストラクトン、ドロロキシフェン、アナストロゾール、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、ゴセレリン、フルタミド、ロイプロリド、トリプトレリン、アミノグルテチミド、ミトタン、ゴセレリン、セツキシマブ、エルロチニブ、イマチニブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、ベバシズマブ、デニロイキン・ディフティトックス、ダクリズマブ、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、抗4-1BB、抗4-1BBL、抗CD40、抗CD154、抗OX40、抗OX40L、抗CD28、抗CD80、抗CD86、抗CD70、抗CD27、抗HVEM、抗LIGHT、抗GITR、抗GITRL、抗CTLA-4、可溶性OX40L、可溶性4-1BBL、可溶性CD154、可溶性GITRL、可溶性LIGHT、可溶性CD70、可溶性CD80、可溶性CD86、可溶性CTLA4-Ig、GVAX(登録商標)、及び特定の腫瘍又は癌に対する治療に適切な標準に基づいて当業者に容易に明らかであるそれらの組み合わせ。薬剤の可溶性形態は、例えば、Ig-Fc領域と薬剤を機能的に連結することによって、例えば、融合タンパク質として作製し得る。

20

30

40

## 【0170】

2つ以上の追加の抗癌剤(例えば、化学療法剤)、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ又はそれ以上の抗癌剤は、本明細書において提供されるCoQ10製剤と組み合わせて投与されてもよいことに留意すべきである。例えば、一実施形態において、2つの追加の化学療法剤は、CoQ10と組み合わせて投与し得る。例えば、一実施形態において、化学療法小分子薬剤、化学療法生物学的薬剤、及びCoQ10を投与し得る。本明細書において提供されている化学療法剤の適切な投与量及び投与経路は当該技術分野において公知である。

## 【0171】

ここで、本発明の好ましい実施形態への参照が詳細になされる。本発明は好ましい実施形態と併せて記載されるが、本発明をそれらの好ましい実施形態に限定することを意図さ

50

れていないことが理解される。反対に、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の精神及び範囲に含まれ得る代替、修正、及び均等物を扱うことが意図される。

【0172】

本明細書において引用されているそれぞれの特許、刊行物、及び参考文献は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。さらに、WO2008/116135(PCT出願番号PCT/US2008/116135)、WO2010/132507(PCT出願番号PCT/US2010/034453)、WO2011/11290(PCT出願番号PCT/US2011/028042)、WO2012/174559(PCT出願番号PCT/US2012/043001)、及び米国特許出願公開第US2011/0027247号は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0173】

[実施例1]

化学療法剤による失敗後のコエンザイムQ10を用いたヒトにおける癌の治療

コエンザイムQ10(IV製剤C31510)の第I相試験を行い、最大耐量(MTD)、安全性/薬力学(PK)相関を決定し、及び予備的な薬力学(PD)を開始した。また、本研究を行い、予備的有效性(RECIST 1.1基準を用いる)、全体の臨床的恩恵、及び無憎悪生存率を試験した。中間分析を研究の参加者について行った。

【0174】

研究集団

年齢(平均)=54

男性/女性 14/17

3人 ステージIV 膵臓癌  
 3人 ステージIV 子宮肉腫  
 3人 ステージIV 粘液脂肪肉腫  
 3人 ステージIV 平滑筋肉腫  
 2人 ステージIV 軟骨肉腫  
 2人 ステージIV 骨肉腫  
 2人 血管肉腫  
 1人 ステージIV 結腸腺癌  
 1人 ステージIV 子宮頸部の扁平上皮細胞癌  
 1人 ステージIV 扁桃腺の扁平上皮細胞癌  
 1人 ステージIV 甲状腺乳頭癌  
 1人 ステージIV 腺様嚢胞癌  
 1人 ステージIV 滑膜細胞肉腫  
 1人 ステージIV 悪性線維性組織球腫  
 1人 ステージIV 線維形成性肉腫  
 1人 ステージIV 肝細胞癌腫  
 1人 ステージIV 紡錘細胞肉腫  
 1人 ステージIII 胆管癌腫  
 1人 虫垂癌腫  
 1人 多形型肉腫

【0175】

この初期のグループ内のすべての患者は、登録時点で1つ以上の化学療法レジメンに対して難治性であった進行性疾患を有していた。

【0176】

募集と治療が、この中間分析時点で進行中であり、42人の被験体が研究に登録された。この実施例の結果は、上記に列挙された31人の被験体についてのものである。

【0177】

研究設計

標準の3×3のI相の用量漸増設計が、進行性固形悪性腫瘍を有する患者(n=31人)に使用された。CoQ10は、以下の用量漸増設計を用いて、本明細書に提供される好ましい静脈内

10

20

30

40

50

製剤中の滅菌ナノ懸濁液として送達された。

【0178】

【表2】

コホート	CoQ10の投与量	通常の生理食塩水の体積	70kgの被験体に対する薬物製品
1	5.62 mg/kg	100 ml	9.84 ml
2	11.25 mg/kg	250 ml	19.7 ml
3	22.5 mg/kg	500 ml	39.4 ml
4	33.0 mg/kg	500 ml	58.7 ml
5	44.0 mg/kg	500 ml	77.0 ml
6	58.7 mg/kg	500 ml	102.7 ml
7	78.2 mg/kg	500 ml	136.6 ml
8	104.3 mg/kg	500 ml	182.5 ml
9	139 mg/kg	NA	243.3 ml

10

【0179】

20

本研究では、コエンザイムQ10は、臨床的進行まで週3日間、4時間のIV注入として28日間(1サイクル)投与された。薬物動態(PK)情報は、連続血清回収データを用いて計算された。腫瘍応答は、RECIST 1.1を用いて決定された。臨床的恩恵(疼痛減少、生活の質の向上)は、治療する医師によって評価された。

【0180】

毒性

分析の時点で顕著な(すなわち、グレードIII又はグレードIV)毒性は観察されなかった。用量制限毒性は観察されず、最大耐量(MTD)は特定されていない。最初の間接分析では、投与された最大投与量は104.3mg/kg/投与であった。

【0181】

30

最初の間接分析時点で、簡単に対処された少ない毒性が観察された。具体的には、23人(74.1%)の患者がINRのグレードI無症候性上昇を発症し、14人(45.1%)の患者が2.0を超えるグレードIIのINR上昇を有した;4人の被験体(12.9%)が、3を超えるINRを有し、2人(6%)の被験体が5を超えるINRを有し、試験から外されることはなかった。すべての被験体において、INRは、ビタミンKの1回の筋内注射により迅速に正常化された。治療の第1週に頭痛があると報告された患者の9人(29.0%)が、アセトアミノフェンによって緩和された。

【0182】

集団のアウトカム-中間分析

登録した42人の患者はすべて進行性固形悪性腫瘍を有し、8つの投与量コホート(5.62mg/kg、11.25mg/kg、22.5mg/kg、33mg/kg、44mg/kg、58.7mg/kg、78.2mg/kg、104.3mg/kg)に割り当てられた。最初の分析時点で、被験体は、139mg/kgの最大計画投与量で投与されなかった。試験は、なおも進行中であり、最初の間接分析に被験体を募集しており、MTDに達していなかった。この分析時点で、31人(73.8%)の被験体が、少なくとも1サイクルを首尾よく完了し、評価可能であるとみなされる。

40

【0183】

被験体は、中央値で2サイクル(1-10)を受け、平均90日間、治療を継続した。無増悪生存期間中央値は2カ月であった(図1)。19人(61.2%)の患者が臨床的恩恵を有し、平均16週間、治療を継続した。これらの結果は、2つ以上の化学療法レジメンに失敗している被験体の癌治療においてCoQ10の有効性を実証する。

【0184】

50

### 個々の患者のアウトカム

縦隔、心臓、及び肺への転移性疾患を伴った粘液脂肪肉腫を患っている62歳の女性は、58.6mg/kg/投与で治療された。先行治療レジメンは、アドリアマイシン、イホスファミド、エトポシド、ピンクリスチン、ジェムザール、及びタキソテルを含んでいた。コエンザイムQ10を用いた4つの治療サイクル(28日間、週3日の4時間IV注入(1サイクル))は、彼女の縦隔病変の解決をもたらした。前後の画像を、それぞれ図2A及びBに示す。

#### 【0185】

7サイクル後のTh-302+アドリアマイシンによる治療を通じて進行した、びまん性骨転移を伴った左腸骨の多形型線維肉腫を患っている62歳の女性を試験に登録した。彼女は、漸増用量(22.5mg/kg/投与から58.7mg/kg/投与)の6サイクル後、CoQ10の漸増用量に対して小さな応答があり、疼痛に有意な改善があった。図3A及びBに示されるように、腫瘍の縮小もまた観察された。応答は10カ月にわたって続いた。

10

#### 【0186】

##### 概要

この第I相研究からの中間データは、コエンザイムQ10が十分に忍容され、これまでに用量制限毒性がないことを示す。INRにおける無症候性上昇及び治療の第1週の頭痛が一般的に観察された。グレード3/4毒性はなかった。この分析の時点で、試験はまだオープンであり、MTDに達していなかった。部分応答と小さな応答が観察され、この試験に登録した患者の大部分は、無増悪生存期間の増加及び/又は臨床的恩恵があった。まとめると、固形腫瘍の治療のためのCoQ10の臨床開発に関して説得力のある根拠がある。これらの結果は、2つ以上の化学療法レジメンに失敗している被験体の癌治療においてCoQ10の有効性を実証する。

20

#### 【0187】

##### [実施例2]

##### 薬物動態分析

薬物動態分析及び薬力学分析を試験中に同様に実施した。薬物動態は線形である(図4)。 $T_{max}$ 及び $C_{max}$ は、注入の終了と関連していた。 $t_{1/2}$ は2.18~13.3時間の範囲であり、投与量にほとんど依存しないか又は全く依存しなかった(図5参照)。投与量及び体表面積によって正規化されたパラメータにおいて性差はなかった(図6)。

#### 【0188】

##### [実施例3]

化学療法剤による失敗後のコエンザイムQ10を用いたヒトにおける癌治療のアウトカムの進行中の分析

募集、治療、及び分析は、実施例1において示された最初の間接分析後も継続した。全63人の被験体候補を特定し、そのうち50人を試験に組み入れた。試験に組み入れた被験体の全集団の特徴は以下の通りであった：

30

#### 【0189】

すべての被験体は固形腫瘍を有した。

男性/女性:25/25

年齢中央値(範囲):56(19-94)

白人:42人

アジア人:6人

黒人:1人

ハワイ先住民:1人

40

#### 【0190】

試験に組み入れた被験体の全集団の疾患特性を以下の表に示す。大部分は、四肢が関与する肉腫を有した;他の腫瘍タイプは、肝臓/胆管癌種、膵臓癌腫、及び子宮癌種を含んだ。ほとんどの被験体は、ステージIVの進行性疾患(44%)及び/又は転移性疾患(84%)を有した。ほぼすべての被験体は、先行手術(98%)及び/又は放射線を受けた。

#### 【0191】

50

【表 3】

パラメータ	データ	n	%
原発腫瘍部位	四肢	17	34%
	肝臓/胆管	5	10%
	膵臓	4	8%
	子宮	4	8%
組織学	肉腫	31	62%
	腺癌	9	18%
	癌腫	8	16%
研究エントリーでのステージ	I	3	6%
	II	15	30%
	III	7	14%
	IV	22	44%
	未知	3	6%
転移性疾患	なし	8	16%
	あり	42	84%
先行療法の数	0	1	2%
	1-3	24	48%
	4-6	20	40%
	8-10	5	10%
先行治療への最良応答*	完全応答	12	6%
	部分応答	3	1.5%
	安定疾患	119	61%
	進行性疾患	44	23%
	未知	13	7%
	利用不可	3	1.5%
先行治療から外れた理由*	進行性疾患	80	41%
	レジメンの完了	78	40%
	毒性	32	16%
	その他	4	2%
先行放射線	なし	16	32%
	あり	34	68%
	- 緩和	48	69%
	- 補助	14	20%
	- 根治	7	10%
先行手術 <sup>#</sup>	なし	1	2%
	あり	49	98%
	- 診断	77	38%
	- 緩和	68	34%
	- 根治	56	28%

\*大部分の被験体は複数の先行療法により治療されたので、応答数は登録された被験体数よりも大きい。

<sup>#</sup>多数の被験体が複数の外科手術を受けたので、外科手術数は登録された被験体数よりも大きい。

抗腫瘍活性の予備的評価は、改訂された固形腫瘍における応答基準(RECIST)v1.1を用いて研究中被験体に行われた。腫瘍は、サイクル1及びサイクル2の治療の終了時に、及び、その後、疾患の臨床的な急速進行がない場合には2つの治療サイクル(2カ月)ごとに1回、ベースライン又はスクリーニングで測定された。

【0193】

本研究では、50人の被験体が、5.62mg/kg～139mg/kgの範囲にあるCoQ10の9回の投薬に暴露された。全体としての集団について、治療期間の中央値は7.29週間(範囲:0.29～53.6週間)であった。被験体の大部分(52%)は、サイクル1(4週間、週に3回治療される)を完了した。

【0194】

13人の被験体は、ナノ懸濁液製剤中のCoQ10の許容される忍容性を実証した後、初期に割り当てられた投与量レベルから、より高い投薬量の研究薬物に上昇させた。コホート9(139mg/kg)における1人の被験体のみは、脛骨における研究エントリー時に存在していた開放傷のグレード3感染のため、投与量が減少された。この被験体は、抗生物質のための入院中に、研究薬の9回の投薬を受けなかった。CoQ10製剤は、治験依頼者主導による研究差し止め(hold)に起因してこの被験体が治療を中止する前に、8回の投薬について104.3mg/kgの減少した投与量で再開された。試験中のCoQ10製剤への治療暴露を表にまとめる。

【0195】

【表4】

	完了したCI			投与量の減少	
	はい	%	n=50	はい	いいえ
コホート1 - 5.62 mg/kg (n=3)	2	67	4	0	3
コホート2 - 11.25 mg/kg (n=6)	5	83	10	0	6
コホート3 - 22.5 mg/kg (n=7)	6	86	12	0	7
コホート4 - 33.0 mg/kg (n=6)	3	50	6	0	6
コホート5 - 44.0 mg/kg (n=5)	3	60	6	0	5
コホート6 - 58.7 mg/kg (n=3)	2	67	4	0	3
コホート7 - 78.2 mg/kg (n=7)	1	14	2	0	6
コホート8 - 104.3 mg/kg (n=8)	4	50	8	0	10
コホート9 - 139 mg/kg (n=5)	0	0	0	1	3

【0196】

複数の被験体(23人、46%)が、CoQ10のナノ懸濁液の静脈内投与に安定疾患の最良応答を有した。安定疾患は、様々な腫瘍タイプにおいて達成された。例えば、膵臓、結腸、直腸、胆管、口腔、及び肝臓の癌腫、並びに子宮、四肢、及び後腹膜の肉腫が挙げられる。四肢の肉腫を有する1人の被験体(2%)は、少なくとも6カ月間持続する部分応答を有し、研究から自発的に離れる前に、確認される進行を有さなかった。15人の被験体(30%)が疾患進行の最良応答を示した。被験体の最良応答を以下の表にまとめる。

【0197】

10

20

30

40



【表5】

最良応答	n	%
進行性疾患	15	30%
安定疾患	23	46%
部分応答	1	2%
完全応答	0	0%
未知	1	2%
評価不能	10	20%

10

【0198】

被験体は、以下の表に概要される様々な理由で研究を中止した。

【0199】

【表6】

中止の主な理由	n	%
不耐容な毒性	4	8%
何らかの理由の患者の個人的な選択	8	16%
併発の病気	3	6%
進行性疾患	26	52%
未知	5	10%
治験依頼者による安全性原因の差し止め	3	6%

20

【0200】

これらの結果は、CoQ10を用いた少なくとも1つの治療サイクルを完了した評価可能な被験体の大部分(60%、40人中24人が評価可能な被験体、23人が少なくとも安定疾患、1人が少なくとも部分応答を有する)が、研究中にRECIST 1.1基準による臨床的に関連した応答を達成したことを示す。このアウトカムは、すべての被験体が少なくとも1つの先行化学療法レジメンに失敗し、ほぼすべての被験体が少なくとも1つの外科的介入で治療され、多数が先行放射線治療を受けていたため、特に注目に値する。さらに、試験の用量漸増形式に起因して、試験における被験体の一部は、忍容であることが判明したものより低い投与量のCoQ10を受けた。

30

【0201】

[実施例4]

化学療法剤による失敗後のコエンザイムQ10を用いたヒトにおける癌治療のアウトカムの分析

40

被験体は、臨床試験における最良応答に基づいて分類された。研究に登録された50人の被験体のうち、39人の被験体は評価可能なアウトカムを示し、10人の被験体は評価不能なアウトカムを示し、1人の被験体は未知のアウトカムを示した。39人の評価可能な被験体のうち、2人は部分応答の最良アウトカムを達成し、22人は安定疾患の最良アウトカムを達成し、15人は進行性疾患の最良アウトカムを達成した。部分応答を達成した両方の被験体はステージIVの疾患であったことは注目に値する。研究前の治療数(範囲、中央値及び平均値)と研究において受けた投与数(範囲、中央値及び平均値)は、評価可能な被験体について計算され、以下の表に示される。

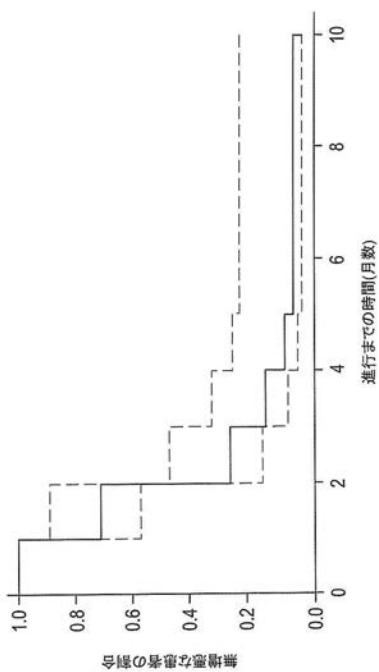
【0202】

50

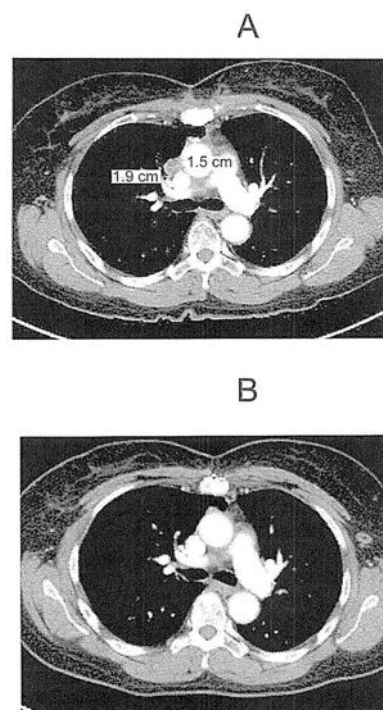
【表 7】

最良応答	他のレジメンによる先行治療数			研究において受けた投与数		
	範囲	中央値	平均値	範囲	中央値	平均値
臨床的進行(n=15)	2-10	3	4.1	4-34	12	15.1
安定疾患(n=22)	1-8	4-5	3.8	12-81	26-28	33.8
部分応答(n=2)	1-2	NA	1.5	66-123	NA	94.5

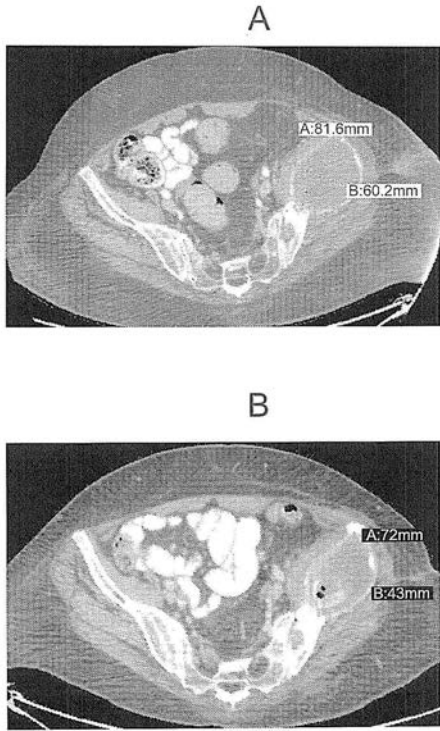
【図 1】



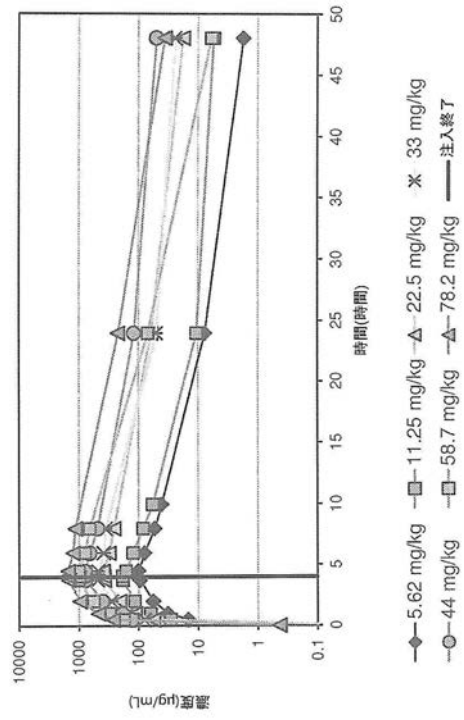
【図 2】



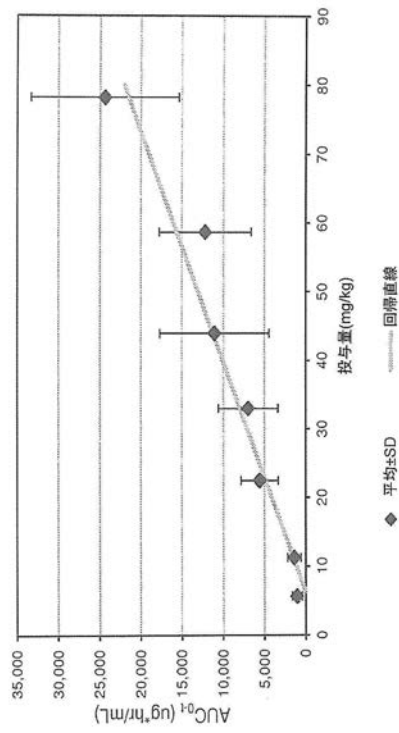
【 図 3 】



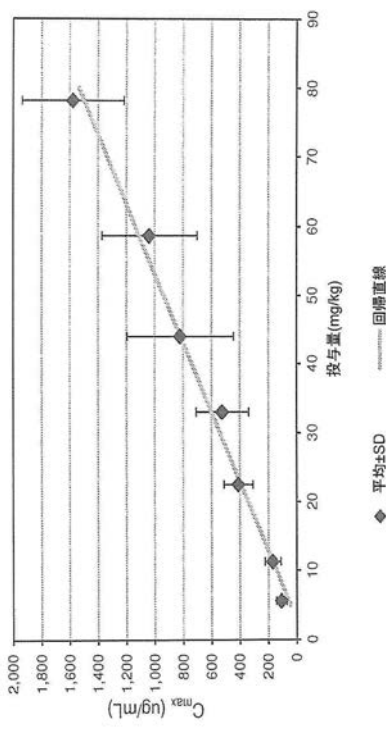
【 図 4 】



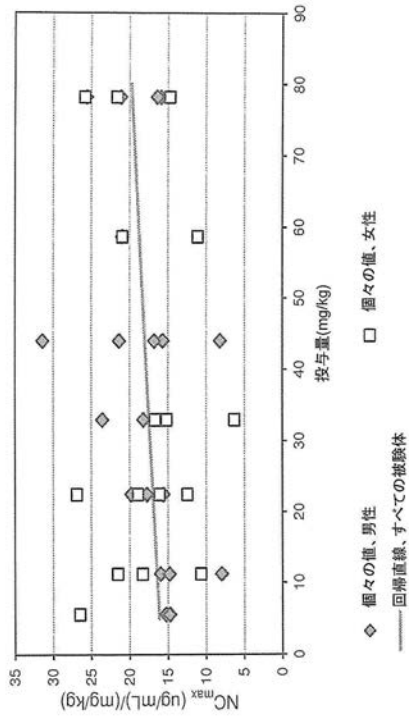
【 図 5 】



【 図 6 】



【図7】



## 【手続補正書】

【提出日】令和2年8月27日(2020.8.27)

## 【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】

被験体における癌を治療する方法であって、被験体は少なくとも1つの化学療法レジメンによる癌の治療に失敗していて、被験体にコエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することを含み、それによって被験体における癌を治療する、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0202

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0202】

【表 7】

最良応答	他のレジメンによる先行治療数			研究において受けた投与数		
	範囲	中央値	平均値	範囲	中央値	平均値
臨床的進行(n=15)	2-10	3	4.1	4-34	12	15.1
安定疾患(n=22)	1-8	4-5	3.8	12-81	26-28	33.8
部分応答(n=2)	1-2	NA	1.5	66-123	NA	94.5

## (付記)

## (付記 1)

被験体における癌を治療する方法であって、被験体は少なくとも1つの化学療法レジメンによる癌の治療に失敗していて、被験体にコエンザイムQ10(CoQ10)化合物を投与することを含み、それによって被験体における癌を治療する、方法。

## (付記 2)

被験体が、少なくとも2つの先行化学療法レジメンによる癌の治療に失敗している、付記1に記載の方法。

## (付記 3)

癌が難治性癌である、付記1又は2に記載の方法。

## (付記 4)

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによる治療中又はその後の腫瘍成長を含む、付記1~3のいずれか一項に記載の方法。

## (付記 5)

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによる用量制限毒性を含む、付記1~4のいずれか一項に記載の方法。

## (付記 6)

少なくとも1つの化学療法レジメンによる失敗が、化学療法レジメンによるグレードIVの毒性を含む、付記1~5のいずれか一項に記載の方法。

## (付記 7)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として臨床的恩恵を示す、付記1~6のいずれか一項に記載の方法。

## (付記 8)

臨床的恩恵が、RECIST 1.1基準に基づく安定疾患、RECIST 1.1基準に基づく部分応答、及びRECIST 1.1基準に基づく完全応答からなる群から選択される1つ以上の臨床的恩恵である、付記7に記載の方法。

## (付記 9)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による安定疾患を達成する又は維持する、付記8に記載の方法。

## (付記 10)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による部分応答を達成する又は維持する、付記8に記載の方法。

## (付記 11)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、RECIST 1.1基準による完全応答を達成する又は維持する、付記8に記載の方法。

## (付記 12)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、応答において用量制限毒性を示さない、付記1~11のいずれか一項に記載の方法。

## (付記 13)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIIIの毒性を示さない、付記1~12のいずれか一項に記載の方法。

(付記14)

被験体が、CoQ10化合物の投与の結果として、グレードIVの毒性を示さない、付記1～13のいずれか一項に記載の方法。

(付記15)

癌がステージIIIの腫瘍を含む、付記1～14のいずれか一項に記載の方法。

(付記16)

癌がステージIVの腫瘍を含む、付記1～15のいずれか一項に記載の方法。

(付記17)

癌が転移性である、付記1～16のいずれか一項に記載の方法。

(付記18)

癌が固形腫瘍を含む、付記1～17のいずれか一項に記載の方法。

(付記19)

癌が、肉腫、癌腫及び黒色腫からなる群から選択される、付記1～18のいずれか一項に記載の方法。

(付記20)

癌が、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、皮膚癌、及び肝臓癌からなる群から選択される癌である、付記1～18のいずれか一項に記載の方法。

(付記21)

癌が、膵臓癌、子宮肉腫、粘液脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、結腸の結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌腫、扁桃扁平上皮癌腫、甲状腺乳頭癌、腺様嚢胞癌、滑膜細胞肉腫、悪性線維性組織球腫、線維形成性肉腫、肝細胞癌腫、紡錘細胞肉腫、及び胆管癌腫からなる群から選択される癌である、付記1～18のいずれか一項に記載の方法。

(付記22)

被験体が、アドリアマイシン、イホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、ジェムザール、タキソテル、及びTh-302からなる群から選択される少なくとも1つの化学療法剤を含む化学療法レジメンによる治療に失敗している、付記1～21のいずれか一項に記載の方法。

(付記23)

被験体が、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、分裂阻害剤、アルキル化剤、白金化合物、及び代謝拮抗剤からなる群から選択される少なくとも1つの化学療法剤を含む化学療法レジメンによる治療に失敗している、付記1～21のいずれか一項に記載の方法。

(付記24)

CoQ10化合物が、週に少なくとも1回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記25)

CoQ10化合物が、週に少なくとも2回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記26)

CoQ10化合物が、週に少なくとも3回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記27)

CoQ10化合物が、週に1回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記28)

CoQ10化合物が、週に2回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記29)

CoQ10化合物が、週に3回投与される、付記1～23のいずれか一項に記載の方法。

(付記30)

CoQ10化合物が、少なくとも5.6mg/kg/投与、少なくとも11.2mg/kg/投与、少なくとも22

.5mg/kg/投与、少なくとも33mg/kg/投与、少なくとも44mg/kg/投与、少なくとも58.7mg/kg/投与、少なくとも78.2mg/kg/投与、少なくとも104.3mg/kg/投与、及び少なくとも139mg/kg/投与からなる群から選択される投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記31)

CoQ10化合物が、少なくとも50mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記32)

CoQ10化合物が、少なくとも75mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記33)

CoQ10化合物が、少なくとも100mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記34)

CoQ10化合物が、少なくとも125mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記35)

CoQ10化合物が、少なくとも150mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記36)

CoQ10化合物が、少なくとも200mg/kg/投与の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記37)

CoQ10化合物が、500mg/kg/投与以下の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記38)

CoQ10化合物が、400mg/kg/投与以下の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記39)

CoQ10化合物が、300mg/kg/投与以下の投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記40)

CoQ10化合物が、被験体においてグレードIIIの毒性をもたらさない投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記41)

CoQ10化合物が、被験体においてグレードIVの毒性をもたらさない投与量で投与される、付記1~29のいずれか一項に記載の方法。

(付記42)

CoQ10化合物の少なくとも12の用量が被験体に投与される、付記1~41のいずれか一項に記載の方法。

(付記43)

CoQ10の少なくとも15の用量が被験体に投与される、付記1~41のいずれか一項に記載の方法。

(付記44)

CoQ10の少なくとも26の用量が被験体に投与される、付記1~41のいずれか一項に記載の方法。

(付記45)

CoQ10の少なくとも33の用量が被験体に投与される、付記1~41のいずれか一項に記載の方法。

(付記46)

被験体が、8つ以下の化学療法レジメンに失敗している、付記1～45のいずれか一項に記載の方法。

(付記47)

被験体が、5つ以下の化学療法レジメンに失敗している、付記1～45のいずれか一項に記載の方法。

(付記48)

CoQ10化合物が注射又は注入によって投与される、付記1～47のいずれか一項に記載の方法。

(付記49)

CoQ10化合物が静脈内に投与される、付記1～48のいずれか一項に記載の方法。

(付記50)

CoQ10化合物が局所的に投与される、付記1～47のいずれか一項に記載の方法。

(付記51)

CoQ10化合物が吸入によって投与される、付記1～47のいずれか一項に記載の方法。

(付記52)

被験体がヒトである、付記1～51のいずれか一項に記載の方法。

(付記53)

CoQ10化合物がナノ分散物として製剤化される、付記1～52のいずれか一項に記載の方法。

(付記54)

CoQ10化合物が、下記：

水溶液；

粒子のナノ分散物に分散したCoQ10；及び

分散安定化剤及びオプソニン化抑制剤の少なくとも1つ

を含むCoQ10製剤における静脈投与用に提供され、ここで、CoQ10のナノ分散物は、200nm未満の平均粒径を有するナノ粒子に分散される、付記1～49及び51～53のいずれか一項に記載の方法。

(付記55)

分散安定化剤が、PEG化ヒマシ油、Cremophor(登録商標)EL、Cremophor(登録商標)RH40、PEG化ビタミンE、ビタミンE TPGS、及びジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)からなる群から選択される、付記54に記載の方法。

(付記56)

分散安定化剤がDMPCである、付記55に記載の方法。

(付記57)

オプソニン化抑制剤が、ポロキサマー及びポロキサミンからなる群から選択される、付記55に記載の方法。

(付記58)

オプソニン化抑制剤がポロキサマー-188である、付記57に記載の方法。

(付記59)

オプソニン化抑制剤がポロキサマー-188であり、分散安定化剤がDMPCである、付記58に記載の方法。

(付記60)

CoQ10製剤が、CoQ10、DMPC及びポロキサマー-188を、それぞれ、4(重量/体積)%、3(重量/体積)%及び1.5(重量/体積)%有する、付記59に記載の方法。

(付記61)

CoQ10化合物が、追加剤とともに被験体に投与される、付記1～60のいずれか一項に記載の方法。

(付記62)

追加剤が化学療法剤である、付記61に記載の方法。

(付記63)



CoQ10化合物がコエンザイムQ10である、付記1～62のいずれか一項に記載の方法。

(付記64)

付記1～63のいずれか一項に記載の方法を実施するためのCoQ10化合物を含む組成物。

(付記65)

付記1～63のいずれか一項に記載の方法を行うための医薬の調製におけるCoQ10化合物の使用。

(付記66)

付記1～63のいずれか一項に記載の方法を実施するためのキット。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

(72)発明者 マクック, ジョン, パトリック

アメリカ合衆国 7 5 0 3 4 テキサス州, フリスコ, サザン ヒルズ ドライブ 4 9 1 3

(72)発明者 ソン, ポール, ワイ.

アメリカ合衆国 9 0 4 0 2 カリフォルニア州, サンタ モニカ, アルタ ドライブ 2 3 4

Fターム(参考) 4C076 AA22 BB11 BB13 BB21 CC27 DD63 DD63F EE17 EE17M EE23  
 EE23F EE23M EE49 EE53 EE53F FF11 GG41  
 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC751  
 4C206 AA01 AA02 CB27 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA41  
 MA75 MA86 NA05 NA14 ZB26 ZC75