

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-530482

(P2021-530482A)

(43) 公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/10</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/22</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
<b>A 6 1 K 9/08</b> (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
<b>A 6 1 P 35/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2021-500520 (P2021-500520)	(71) 出願人	514182366 タイム、インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州079 21, ベドミンスター, ブラックミン・ウ エイ 1, スウィート 103
(86) (22) 出願日	令和1年7月2日(2019.7.2)	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月9日(2021.2.9)	(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/040264	(74) 代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(87) 国際公開番号	W02020/023191	(74) 代理人	100196243 弁理士 運 敬太
(87) 国際公開日	令和2年1月30日(2020.1.30)		
(31) 優先権主張番号	62/695, 613		
(32) 優先日	平成30年7月9日(2018.7.9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腫瘍を減少させる製剤およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、腫瘍を減少させる組成物およびその方法に関する。特に、本発明は、硬化剤および浸透剤の組合せを含む組成物に関する。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】  
硬化剤および浸透剤の組合せを含む医薬組成物。
- 【請求項 2】  
硬化剤がノナエチレングリコールモノドデシルエーテルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 3】  
浸透剤が無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 4】  
硬化剤および浸透剤が、対象における腫瘍のサイズを減少させるのに有効な量の組合せで存在する、請求項 1 に記載の医薬組成物。 10
- 【請求項 5】  
対象が哺乳動物である、請求項 4 に記載の組成物。
- 【請求項 6】  
哺乳動物がヒトである、請求項 5 に記載の組成物。
- 【請求項 7】  
アルコールを更に含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 8】  
アルコールがベンジルアルコールである、請求項 7 に記載の組成物。
- 【請求項 9】 20  
酸またはその塩を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 10】  
酸が胆汁酸である、請求項 9 に記載の組成物。
- 【請求項 11】  
胆汁酸塩がデオキシコール酸ナトリウムである、請求項 10 に記載の組成物。
- 【請求項 12】  
鎮痛剤を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 13】  
鎮痛剤がリドカインである、請求項 12 に記載の組成物。
- 【請求項 14】 30  
組合せが酸の存在下で組織に浸透する、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 15】  
胆汁酸、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル、および無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを含む、医薬組成物。
- 【請求項 16】  
胆汁酸がデオキシコール酸ナトリウムである、請求項 15 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 17】  
対象における腫瘍のサイズを減少させる方法であって、腫瘍を、治療有効量の硬化剤および浸透剤の組合せを含む組成物と接触させるステップを含む方法。
- 【請求項 18】 40  
対象における腫瘍のサイズを減少させる方法であって、腫瘍を、治療有効量の硬化剤および浸透剤の組合せならびに胆汁酸を含む組成物と接触させるステップを含む方法。
- 【請求項 19】  
接触させるステップが腫瘍内注射を含む、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 20】  
腫瘍が、乳房、前立腺、肺、結腸、胃、膵臓、卵巣、脳、皮膚、骨、脂肪、リンパ、胃腸管、肝臓の組織、または軟組織に存在する、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 21】 50

硬化剤がノナエチレングリコールモノドデシルエーテルである、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

浸透剤が無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノンである、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

胆汁酸が、デオキシコール酸、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、ケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、またはリトコール酸である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 24】

対象が哺乳動物である、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

哺乳動物がヒトである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

組成物がアルコールを更に含む、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

アルコールがベンジルアルコールである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

組成物が鎮痛剤を更に含む、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

鎮痛剤がリドカインである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

組成物が、ベンジルアルコール、デオキシコール酸ナトリウム、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル、および無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 31】

組成物と接触させた腫瘍が、静菌水を含む対照と接触させた腫瘍と比較して腫瘍内壊死の増加を含む、請求項 17 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

腫瘍が癌性である、請求項 17 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

対象における病変部を処置する方法であって、病変部を、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させるステップを含む方法。

【請求項 34】

病変部が、乳房、前立腺、肺、結腸、胃、膵臓、卵巣、脳、皮膚、骨、脂肪、リンパ、胃腸管、肝臓の組織、または軟組織に存在する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

病変部が非癌性である、請求項 33 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001]本出願は、2018年7月9日に提出された米国仮特許出願第62/695,614号に基づく優先権および利益を主張し、この出願はその内容全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

[0002]本発明は、腫瘍を減少させる組成物およびその使用方法に関する。特に、本発明は、硬化剤および浸透剤の組合せを含む組成物に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 3 】

[0003] 癌は、依然として世界中の主な死因のうちの1つである。国立癌研究所 (National Cancer Institute) によって提供される統計によれば、年間の新規の癌の症例数は2030年までに2,360万人に増加することが予想されている。

## 【 0 0 0 4 】

[0004] 癌は、身体のほぼいずれの場所からも発生する場合があるが、全てのタイプにおいて身体の細胞の一部が停止することなく分裂を始め、周囲の組織に拡散する。通常は、細胞は、身体が必要とする場合に成長し、分裂し、新しい細胞を形成し、細胞が古くなるかまたは損傷した場合にそれらは死滅し、新たな細胞がこれらと置き換わる。しかし、癌が発生した場合はこの秩序あるプロセスは崩壊し、その結果、細胞はますます異常を示し、古いかまたは損傷した細胞は死滅するべきときに生き残り、必要とされないときに新たな細胞が形成される。これらの余分な細胞は停止することなく分裂する場合があり、その結果、腫瘍が形成される。多くの癌が、この無制御な細胞分裂または秩序ある細胞死の欠如に起因する組織の異常な塊である固形腫瘍を形成する。

10

## 【 0 0 0 5 】

[0005] 癌性腫瘍は悪性であり、これは付近の組織に拡散したり侵入したりする場合があることを意味する。更に、これらの腫瘍が成長するにつれ、一部の癌細胞は破壊され、血液またはリンパ系を介して身体の離れた場所に移動し、元の腫瘍から遠く離れて新たな腫瘍を形成する場合がある。

20

## 【 0 0 0 6 】

[0006] 腫瘍はまた、良性である(癌性ではない)場合があり、良性腫瘍は周囲の組織に拡散したり侵入したりしないが、一部は非常に大きくなる場合があり、したがって、重篤な健康問題およびリスクも生じることがある。実際に、良性の脳腫瘍は生命を脅かす場合がある。

## 【 0 0 0 7 】

[0007] 腫瘍、特に悪性腫瘍のサイズが増加した場合、重要な臓器が機能しなくなる場合がある。現在の癌の処置としては、外科手術、ホルモン療法、放射線、化学療法、免疫療法、および標的療法があり得る。良性と悪性の両方の腫瘍の処置は進歩し続けているが、これらの処置は、有効性、安全性、または組合せのいずれかにおいてそれぞれ制限および欠点がある。これらの処置のうちの多くは不明確であり、ときには癌が処置に対して抵抗性になる場合がある。化学療法および放射線療法は健常組織を損傷させ、更に多くの有害効果をもたらす場合があり、腫瘍が大きく成長し、浸潤性が高くなりすぎた場合は、外科的切除が危険で無効な場合がある。

30

## 【 0 0 0 8 】

[0008] したがって、良性と悪性の両方の腫瘍を標的とし、そのサイズを効果的に減少させるか、その成長を減速させるかもしくは停止させるか、またはそれらを破壊するかそうでなければ完全に除去する新規の革新的な方法が当技術分野において依然として非常に必要とされている。

## 【 発明の概要 】

40

## 【 0 0 0 9 】

[0009] 1つの態様において、硬化剤および浸透剤の組合せを含む医薬組成物が本明細書において提供される。関連する態様において、組成物は腫瘍を減少させる組成物である。別の態様において、硬化剤はノナエチレングリコールモノドデシルエーテルである。

## 【 0 0 1 0 】

[00010] 別の態様において、浸透剤は無水1-メチル-2-ピロリジノンである。別の態様において、硬化剤および浸透剤は、対象における腫瘍のサイズを減少させるのに有効な量の組合せで存在する。態様において、対象は哺乳動物である。別の態様において、哺乳動物はヒトである。

## 【 0 0 1 1 】

50

[00011]態様において、組成物はアルコールを更に含む。別の態様において、アルコールはベンジルアルコールである。別の態様において、組成物は酸を更に含む。別の態様において、酸は胆汁酸である。別の態様において、胆汁酸はデオキシコール酸ナトリウムである。

【0012】

[00012]態様において、組成物は鎮痛剤を更に含む。別の態様において、鎮痛剤はリドカインである。

【0013】

[00013]態様において、組成物に存在する硬化剤および浸透剤の組合せは、酸の存在下で組織に浸透する。

【0014】

[00014]別の態様において、ベンジルアルコール、デオキシコール酸ナトリウム、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル、および無水1-メチル-2-ピロリジノンを含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【0015】

[00015]別の態様において、本明細書において記載される組成物を対象に投与することによって、対象における腫瘍サイズを減少させる方法が本明細書において提供される。

【0016】

[00016]別の態様において、対象における腫瘍のサイズを減少させる方法であって、腫瘍を、治療有効量の硬化剤および浸透剤の組合せを含む組成物と接触させるステップを含む方法が本明細書において提供される。別の態様において、対象における腫瘍のサイズを減少させる方法であって、腫瘍を、治療有効量の硬化剤および浸透剤の組合せならびに胆汁酸を含む組成物と接触させるステップを含む方法が本明細書において提供される。態様において、接触させるステップは腫瘍内注射を含む。態様において、対象は哺乳動物である。別の態様において、哺乳動物はヒトである。別の態様において、腫瘍は癌性腫瘍である。

【0017】

[00017]態様において、腫瘍は、乳房、前立腺、肺、結腸、胃、膵臓、卵巣、脳、皮膚、骨、脂肪、リンパ、胃腸管、肝臓の組織、または軟組織に存在する。

【0018】

[00018]態様において、組成物はアルコールを更に含む。別の態様において、アルコールはベンジルアルコールである。別の態様において、組成物は酸を更に含む。別の態様において、酸は胆汁酸である。別の態様において、胆汁酸はデオキシコール酸ナトリウムである。

【0019】

[00019]態様において、組成物は鎮痛剤を更に含む。別の態様において、鎮痛剤はリドカインである。別の態様において、組成物に存在する硬化剤および浸透剤の組合せは、酸の存在下で組織に浸透する。

【0020】

[00020]別の態様において、組成物は、ベンジルアルコール、デオキシコール酸ナトリウム、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル、および無水1-メチル-2-ピロリジノンを含む。

【0021】

[00021]態様において、組成物と接触させた腫瘍の腫瘍サイズは、対照と接触させた腫瘍の腫瘍サイズの減少と比較して約25%から約100%減少する。別の態様において、組成物と接触させた腫瘍は、対照と接触させた腫瘍と比較して腫瘍内壊死の増加を含む。別の態様において、対照は静菌水を含む。

【0022】

[00022]別の態様において、対象における病変部を処置する方法であって、病変部を、本明細書において記載される医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含む方法が本

10

20

30

40

50

明細書において提供される。態様において、病変部は、乳房、前立腺、肺、結腸、胃、膵臓、卵巣、脳、皮膚、骨、脂肪、リンパ、胃腸管、肝臓の組織、または軟組織に存在する。別の態様において、病変部は非癌性である。

【0023】

[0023]本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明の例および図から明らかになるであろう。しかし、本発明の趣旨および範囲内でのさまざまな変更および変形は、当業者であればこの詳細な説明から明らかになることになるため、詳細な説明および特定の例は、本発明の好ましい実施形態を示しながら例示として与えられているにすぎないことを理解するべきである。

【発明を実施するための形態】

【0024】

[0024]本発明の主題は、本開示の一部を形成する以下の詳細な説明を参照することによってより容易に理解することができる。本発明は、本明細書において記載されるおよび/または示される特定の製品、方法、条件またはパラメータに限定されず、本明細書において使用される専門用語は、ほんの一例として特定の実施形態を説明することを目的とし、特許請求された発明を限定することを意図しない点を理解されたい。

【0025】

[0025]本明細書において特に定義されない限り、本出願に関連して使用される科学的および技術的用語は、当業者によって通常理解される意味を有するものとする。更に、文脈上特に必要がない限り、単数形用語は複数形用語を含むものとし、複数形用語は単数形用語を含むものとする。

【0026】

[0026]上記でおよび本開示全体にわたって使用される場合、以下の用語および略語は、別段指示がない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【0027】

[0027]本開示において、単数形の「a」、「an」、および「the」は、複数形の言及を含み、ある特定の数値への言及は、文脈上明らかに別の意味を示さない限り少なくともその特定の数値を含む。したがって、例えば、「化合物(a compound)」への言及は、その化合物および当業者に公知のその均等物などのうちの1つまたは複数への言及である。本明細書において使用される「複数」という用語は、1つを超えることを意味する。値の範囲が示される場合、別の実施形態は、一方の特定の値からおよび/または他方の特定の値までを含む。

【0028】

[0028]同様に、値が近似値として示される場合、先行詞「約」を使用することによって特定の値が別の実施形態を形成することが理解される。全ての範囲は包含的であり、組合せ可能である。本開示の文脈において、「約」ある特定の量は、その量が、規定された量の $\pm 20\%$ 以内、または好ましくは規定された量の $\pm 10\%$ 以内、またはより好ましくは規定された量の $\pm 5\%$ 以内であることを意味する。

【0029】

[0029]本明細書において使用される、腫瘍のサイズが減少することまたは低下することは、体積、重量、細胞数、生存細胞数の低下、壊死の増加、またはサイズ、もしくは成長における減速、停止もしくは減少を測定するための任意の他の方法によって測定される、サイズの減少を含んでいてもよい。ある実施形態において、腫瘍サイズの体積は、長さ $\times$ 幅 $\times$ 幅 $\times 0.52$ として計算される。ある実施形態において、腫瘍サイズは、約1%から約100%の間まで低下する。ある実施形態において、腫瘍サイズは、約25%から約50%の間まで低下する。ある実施形態において、腫瘍サイズは、約50%、約55%、約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%または約100%まで低下する。ある実施形態において、腫瘍サイズは、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%まで低下する。

10

20

30

40

50

## 【0030】

[00030]本明細書において使用される「処置する」、「処置」、または「治療法」という用語（ならびにこれらの異なる形態）は、予防的または防止的手段を含む治療的処置を指し、その目的は、疾患または状態と関連する不所望の生理学的変化を阻止するかまたは減速する（軽減する）ことである。有益なまたは所望の臨床的結果としては、これらに限定されるものではないが、検出可能か不可能かにかかわらず、症状の緩和、疾患または状態の程度の減少、疾患または状態の安定化（すなわち、疾患または状態が悪化しない場合）、疾患または状態の進行の遅延または減速、疾患または状態の改善または緩和、および疾患または状態の寛解（部分的も完全も）がある。処置が必要なものは、すでに疾患または状態を呈するもの、ならびに疾患もしくは状態を有する傾向があるものまたは疾患もしくは状態を阻止するべきものを含む。

10

## 【0031】

[00031]本明細書において使用される「構成成分」、「組成物」、「製剤」、「化合物の組成物」、「化合物」、「薬物」、「薬理学的活性薬剤」、「活性薬剤」、「治療薬」、「治療法」、「処置」または「医薬」という用語は、文脈が示す場合は本明細書において区別せずに使用され、対象（ヒトまたは動物）に投与した場合に、局所のおよび/または全身的作用によって所望の薬理学的および/または生理学的効果を誘発するひとつの化合物もしくは複数の化合物または物質の組成物を指す。

## 【0032】

[00032]「対象」、「個体」、および「患者」という用語は、本明細書において区別せずに使用され、動物、例えば、本発明に従って医薬組成物を用いた処置が提供されるヒトを指す。本明細書において使用される「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を指す。「非ヒト動物」および「非ヒト哺乳動物」という用語は、本明細書において区別せずに使用され、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えば非ヒト霊長目（特に高等霊長目）、羊、犬、齧歯動物、（例えばマウスまたはラット）、モルモット、ヤギ、豚、猫、兎、牛、馬、ならびに非哺乳動物、例えば、爬虫類、両生類、ニワトリ、および七面鳥を含む。本明細書において記載される製剤は、霊長目、例えばサルおよびヒト、馬、牛、猫、犬、兎、および齧歯動物、例えばラットおよびマウスを含む任意の好適な哺乳動物を処置するために使用することができる。1つの実施形態において、処置されることになる哺乳動物はヒトである。ヒトは、任意の年齢の任意のヒトであってもよい。ある実施形態において、ヒトは成人である。別の実施形態において、ヒトは子供である。本発明の方法のいずれかによれば、1つの実施形態において、対象はヒトである。別の実施形態において、対象は非ヒト霊長類である。別の実施形態において、対象はネズミであり、1つの実施形態において、マウスであり、別の実施形態においてラットである。別の実施形態において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギまたはブタである。別の実施形態において、対象は哺乳動物である。別の実施形態において、対象は、癌または腫瘍に対して感受性のある任意の生物である。

20

30

## 【0033】

[00033]本明細書において、特定の薬物または化合物または組成物（またはこれらの組合せ）が「適応される」ことになるといわれる対象における状態および障害は、その薬物または化合物または組成物が規制当局によって明示的に承認されている状態および障害に限定されないだけでなく、その薬物または化合物または組成物またはこれらの組合せを用いた処置の影響を受けやすいことが医師に公知のまたはある程度考えられている他の状態および障害も含む。

40

## 【0034】

[00034]本明細書において記載される組成物および方法は、腫瘍を処置することを検討し、そのサイズを減少させることを含む。「腫瘍」は、通常当技術分野において理解されている意味を有し、組織の異常な塊を含み、典型的には、細胞が、必要以上に分裂するかまたは必要なときに死滅しない場合に生じる。本明細書において言及される「腫瘍」は、良性（癌性ではない）であっても悪性（癌性）であってもよく、身体の任意の場所で生じ

50

る場合がある。本明細書において使用される「病変部」は、組織の任意の異常な領域を指し、限定するものではないが、良性および悪性の腫瘍を含んでいてもよい。

【0035】

硬化剤

[0035]実施形態において、本明細書において記載される、腫瘍サイズを減少させるための組成物、製剤および方法は、硬化剤を含む。硬化剤は、静脈内膜、または最も内側の上皮を刺激することによって作用することが多く、典型的には、静脈瘤の処置において使用される。より具体的には、硬化剤は、顕著な刺激または血栓症をもたらし、その後、局所的炎症および組織壊死および組織収縮が伴う。典型的には、硬化剤、すなわち硬化物質 (sclerosant) が静脈中に注入されて、それが完全に取り除かれる。薬剤は、血管の最も内側の内壁 (内皮) に障害を与え、血餅をもたらし、それがその先の静脈における血液循環をブロックするか、または瘢痕組織を形成する。実施形態において、硬化剤は、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテルを含む。

10

【0036】

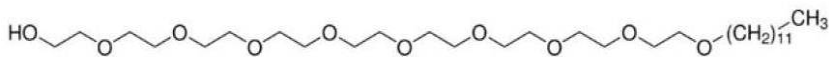
[0036]ノナエチレングリコールモノドデシルエーテルは、容易に入手可能であり、 $C_{12}E_9$ 、ドデシルノナエチレングリコールエーテル、ドデシルノナグリコール、ポリドカノール、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、または $HO(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_{11}CH_3$ と称されることもある。

【0037】

[0037]その化学構造は：

20

【化1】



として図示することができる。

【0038】

[0038]実施形態において、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテルは、98%のノナエチレングリコールモノドデシルエーテルである。実施形態において、本発明による組成物は、約1体積%の98%ノナエチレングリコールモノドデシルエーテルを含む。他の実施形態において、本発明による組成物は、1体積%の98%ノナエチレングリコールモノドデシルエーテルを含む。限定するものではないが、ラウレス-9 (ポリドカノール)、オレイン酸エタノールアミン、モルイン酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、滅菌タルク粉末、他の好適な洗浄剤、浸透圧性薬剤、例えば、高張塩化ナトリウム溶液、およびデキストロースを含む塩化ナトリウム溶液、または化学的刺激性剤、例えばクロマト化 (chromated) グリセリンおよびポリヨウ素化ヨウ素、硬化物質フォーム製剤、アルコール、または他の好適な硬化剤または誘導體、ならびにこれらの組合せを含む、当技術分野において公知の他の硬化剤も、本明細書において記載される組成物および方法において用いてもよい。

30

【0039】

浸透剤

[0039]実施形態において、本明細書において記載される組成物、製剤および方法は、浸透剤を含む。浸透剤は、本明細書において透過促進剤、浸透促進剤、収着プロモーターまたは反応促進剤 (accelerant) とも称され、皮膚に浸透し、バリア抵抗性を可逆的に低下させる。

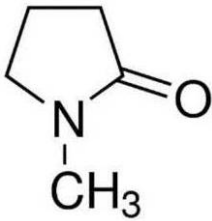
40

【0040】

[0040]実施形態において、浸透剤は1-メチル-2-ピロリジノンを含む。実施形態において、1-メチル-2-ピロリジノンは無水1-メチル-2-ピロリジノンである。実施形態において、1-メチル-2-ピロリジノンは99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノンである。1-メチル-2-ピロリジノンは容易に入手可能であり、1-メチル-2-ピロリドンまたはN-メチル-2-ピロリドンとも称される。その実験式 (Hillの表記) は $C_5H_9NO$ であり、その化学構造は：

50

## 【化 2】



として図示することができる。

## 【0041】

[0041]実施形態において、本発明による組成物および方法は、約0.1%の99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノンを含む。実施形態において、本発明による組成物および方法は、0.1%の99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノンを含む。

[0042]多くの化合物が、浸透強化活性に関して当技術分野において評価されてきた。本明細書において記載される組成物、製剤および方法による浸透剤として好適なそのような化合物としては、限定するものではないが、溶媒、スルホキシド、アゾン（例えばラウロカプラム）、他のピロリドン（例えば2-ピロリドン、2P）、アルコールおよびアルカノール（例えば、エタノールまたはデカノール）、グリコール（例えばプロピレングリコール、PG、局所的に適用される投薬形態における一般的な賦形剤）、界面活性剤（これも投薬形態において一般的である）およびテルペンがある。特に、本明細書において記載される組成物および方法による使用に好適な上記および他の浸透剤の例としては、限定するものではないが、水、炭水化物、例えば、アルカン、アルケン、ハロゲン化アルカン、スクアレン、スクアレン、および鉱油；アルコール、例えば、アルカノール、アルケノール、グリコール、ポリグリコール、およびグリセロール；酸、例えば脂肪酸、アミン、環式および非環式アミド、例えばアゾンおよびピロリドン、エステル、例えばミリスチン酸イソプロピル、陰イオン性、陽イオン性、双生イオン性および非イオン性界面活性剤を含む界面活性剤；テルペン、テルペノイド、および精油；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）およびその誘導体；脂質、例えばリン脂質、およびさまざまな他の化学基、例えば環式オリゴサッカライド、例えばシクロデキストリン、アミノ酸およびアミノ酸のチオアシル誘導体、アルキルアミノエステルおよびオキサゾリジノン、酵素、例えばパインおよび医薬ヒル酵素、ケトン、当技術分野において公知の他のものがある。腫瘍浸透ペプチド、細胞浸透ペプチド、ならびに皮膚、組織および/または細胞膜に浸透することができる他の好適な化合物および薬剤も本発明の範囲内で検討される（Karande, P.ら、(Review 2009年)、「Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals」、*Biochimica et Biophysica Acta*、1788:2362~2373頁)；Sugahara, K.N.ら、(2010年5月21日)、「Co-administration of a tumor-penetrating peptide enhances the efficacy of cancer drugs」、*Science*、328(5981年):1031~1035頁を参照のこと)。

## 【0042】

酸

[0043]実施形態において、本明細書において記載される組成物、製剤および方法は、酸（もしくはこれらの塩）を含み、および/または、標的組織、例えば腫瘍を含む標的組織を本明細書において記載される組成物と接触させる方法は、酸（もしくはこれらの塩）を含む。本明細書において使用される「酸」という用語は、当業者によって通常理解されるもののいずれかによる意味を有する。したがって、酸としては、限定するものではないが、その水溶液が、酸味、青リトマスを変色させる能力、または塩基およびある特定の金属（カルシウムなど）と反応して塩を形成する能力によって特徴付けられる化学的物質がある。したがって、薬学的に許容される塩を含む酸塩も検討され、発明の範囲内である。

酸の水溶液のpHは7未満である。

【0043】

[00044]更に、本発明による使用に好適な酸としては、酸のルイス定義に該当する酸、すなわち、電子対を受容し、共有結合を形成することができる物質、酸のアレニウス定義に該当する酸、すなわち、水中に溶解した場合に水素イオン( $H^+$ )またはヒドロニウムイオン( $H_3O^+$ )の濃度を増加させる物質、および酸の包括的なブレンステッドローリ一定義に該当する酸、すなわち、プロトン供与体として作用することができる物質があり、したがって、容易に脱プロトン化される場合がある任意の化合物を酸と考えるもよい。

【0044】

[00045]したがって、本発明における使用に好適なおよび/または組織において天然に認められる酸としては、限定するものではないが、塩酸、乳酸、胆汁酸(例えば、デオキシコール酸(デオキシコレート)、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、ケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、リトコール酸を含む)、核酸、脂肪酸および脂肪酸誘導体、アミノ酸、胃酸、ヒアルロン酸、アスコルビン酸(ビタミンC)、ブロンステッドおよびルイス酸、カルボン酸、ハロゲン化カルボン酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸、ならびにこれらの変化体および誘導体および塩がある。

【0045】

胆汁酸

[00046]当技術分野において公知であり、本明細書において記載される組成物および方法における使用に好適であり、および/または組成物に接触される腫瘍を含む組織に存在し、本明細書において記載されるものによる方法における胆汁酸としては、哺乳動物および他の脊椎動物の胆汁において主に認められるステロイド酸がある。

【0046】

[00047]胆汁酸の異なる分子形態は、さまざまな種によって肝臓で合成される場合がある。胆汁酸は、肝臓でタウリンまたはグリシンに抱合され、これらの抱合された胆汁酸のナトリウムおよびカリウム塩は胆汁塩と称される(Russell DW(2003年)、「The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis.」Annu. Rev. Biochem. 72:137~74頁;Chiang JY(2009年10月)、「Bile acids: regulation of synthesis.」J. Lipid Res. 50(10):1955~66頁、Carey, MC.; Small, DM.(1972年10月)、「Micelle formation by bile salts. Physical-chemical and thermodynamic considerations.」Arch Intern Med. 130(4):506~27頁)。

【0047】

[00048]一次胆汁酸は、肝臓によって合成されたものである。二次胆汁酸は、結腸における細菌の作用によって生じる。ヒトにおいて、タウロコール酸およびグリココール酸(コール酸の誘導体)ならびにタウロケノデオキシコール酸およびグリコケノデオキシコール酸(ケノデオキシコール酸の誘導体)は、胆汁における主要な胆汁塩であり、これらの濃度はほぼ同じである。それらの7-アルファ-脱ヒドロキシル化誘導体であるデオキシコール酸およびリトコール酸の抱合塩も認められ、コール酸、ケノデオキシコール酸およびデオキシコール酸の誘導体がヒト胆汁酸の90%を占めている(例えば、Hofmann AF(1999年)、「The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease.」Arch. Intern. Med. 159(22):2647~58頁を参照のこと。)

【0048】

[00049]胆汁酸は胆汁における約80%の有機化合物である(他はリン脂質およびコレ

10

20

30

40

50

ステロールである)。胆汁酸の分泌が増加すると、胆汁流量が増加する。胆汁酸の主な機能は、食事由来の脂肪および油をミセルに乳化する界面活性剤として作用することによってこれらの消化を可能にすることであり、これらを粥状液へコロイド状に懸濁してから更なる処理が行われる(Hofmann AF, Borgstrom B (1964年2月)、「The intraluminal phase of fat digestion in man: the lipid content of the micellar and oil phases of intestinal content obtained during fat digestion and absorption.」J. Clin. Invest. 43: 247~57頁を参照のこと)。これらはまた、特にファルネソイドX受容体およびGPBAR1 (TGR5としても知られる)を介して全身にホルモン作用を有する(例えば、Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S (2009年11月)、「Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders.」Trends Pharmacol. Sci. 30(11): 570~80頁を参照のこと)。

10

## 【0049】

## 胆汁酸および結腸癌

[00050]胆汁酸は、直腸結腸癌の発症においていくつかの重要性を有する場合がある(例えば、Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A (2011年)、「Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors.」Trends Mol Med. 17(10): 564~72頁を参照のこと)。デオキシコール酸(DCA)は、高脂肪食に応答してヒトの結腸内容物中で増加する(Reddy BS, Hanson D, Mangat S (1980年9月)、「Effect of high-fat, high-beef diet and of mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols.」J. Nutr. 110(9): 1880~7頁)。実験研究は、結腸癌における胆汁酸に関するメカニズムも示唆する。結腸細胞が高濃度のDCAに曝露すると、反応性酸素種の形成が増加し、酸化ストレスが生じ、DNA損傷も増加する(Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K (2009年7月)、「Bile acid s as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer.」World J. Gastroenterol. 15(27): 3329~40頁)。

20

30

## 【0050】

[00051]実施形態において、本発明の組成物、製剤および方法は、酸を含む。ある実施形態において、酸は胆汁酸を含む。別の実施形態において、胆汁酸は、デオキシコール酸またはその塩を含む。ある実施形態において、組成物は約3重量%のデオキシコール酸Naを含む。ある実施形態において、組成物は3重量%のデオキシコール酸Naを含む。ある実施形態において、Naはアルコール中に溶解される。ある実施形態において、アルコールはベンジルアルコールを含む。ある実施形態において、ベンジルアルコールは約3体積%のベンジルアルコールを含む。ある実施形態において、ベンジルアルコールは3体積%のベンジルアルコールを含む。上述のような、他の好適な胆汁酸を含む任意のその他の好適な酸を本発明に従って用いてもよい。

40

## 【0051】

## アルコール

[00052]実施形態において、本明細書において記載される組成物、製剤および方法は、アルコールを含む。アルコールとしては、ヒドロキシル官能基(-OH)がアルキル基の

50

炭素原子に結合された任意の有機化合物がある。

【0052】

[00053]ある実施形態において、本明細書において記載される組成物、製剤および方法では、アルコールはベンジルアルコールを含む。ある実施形態において、ベンジルアルコールは約3体積%のベンジルアルコールを含む。ある実施形態において、ベンジルアルコールは3体積%のベンジルアルコールを含む。

【0053】

[00054]任意のその他の好適なアルコールも用いてもよく、限定するものではないが、任意の第一級、第二級もしくは第三級アルコール、任意のアルカノール、アルケノール、または任意の芳香族アルコール、任意のサイズまたは鎖長の任意の直鎖状または分岐状アルコール、任意の飽和または不飽和アルコール、または当業者に通常理解されるような広範囲のアルコールに含まれる任意のその他の化合物を含む。ベンジルアルコールに加えて、本明細書において記載される組成物、製剤および方法に使用するための好適なアルコールの例としては、限定するものではないが、直鎖状アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール、ノナノール、デカノール、または公知であり容易に入手可能な任意の鎖長のその他のもの、他の芳香族アルコール、例えば、限定するものではないが、トリプトフォル、チロソール、およびフェニルエタノール、または任意のその他の好適なアルコールがある。

10

【0054】

鎮痛剤

20

[00055]実施形態において、本明細書において記載される組成物、製剤および方法は、対象における疼痛を減少させるのに有効な量での鎮痛剤の包含または使用を含んでもよい。ある実施形態において、鎮痛剤は全身麻酔薬を含む。ある実施形態において、鎮痛剤は局所麻酔薬を含む。別の実施形態において、鎮痛剤はリドカインを含む。ある実施形態において、組成物は、約1%の2%リドカインを含む。別の実施形態において、組成物は、1%の2%リドカインを含む。実施形態において、鎮痛剤は、限定するものではないが、0.5%、1%、1.5%、2%、4%、または5%の注射用溶液；または200、400、または800mg/mLの調製物を含む、本明細書において記載される組成物および方法に従って使用するのに好適な任意の調製物中に存在してもよい。ある実施形態において、組成物は、約0.1%から約1%の間の鎮痛剤を含む。ある実施形態において、組成物は、約1%から約10%の間の鎮痛剤を含む。

30

【0055】

[00056]ある実施形態において、鎮痛剤は、腫瘍を減少させる組成物内に含まれる。ある実施形態において、鎮痛剤は、腫瘍を減少させる組成物とは個別に投与される。

【0056】

[00057]本発明に従って使用するための他の好適な鎮痛剤としては、限定するものではないが、プロカイン、ピピバカイン、メピバシン、クロロプロシン、テトラカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、または当業者であれば通常公知の任意のその他の好適な鎮痛剤がある。

40

【0057】

医薬組成物

[00058]本発明の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書において記載される。「薬学的に許容される担体」は、用いられる投薬量および濃度でそれに曝露される細胞または哺乳動物に対して非毒性である任意の賦形剤を含む。医薬組成物としては、1つまたは複数の治療剤があり得る。

【0058】

[00059]したがって、本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、医薬の投与に適合する、任意のおよび全ての溶媒、分散液媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張化および吸収遅延剤などを含むことを意図する。好適な担体は、当技術分野の標準的な参照テキストである Remington's Pharmaceutica

50

1 Sciencesの最新版に記載されており、この刊行物は参照により本明細書に組み込まれるものとする。そのような担体または希釈剤の例としては、これらに限定されるものではないが、水、生理食塩水、フィンガー溶液、デキストロース溶液、および5%ヒト血清アルブミンがある。リポソームおよび非水性ビヒクル、例えば固定油も使用してもよい。薬学的活性物質のためのそのような媒体および薬剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物に適合しない場合を除き、組成物におけるこれらの使用が検討される。追加の活性化合物も組成物に組み込んでよい。

【0059】

[00060]更に、「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題のある合併症なしにヒトおよび動物の組織との接触に好適であり、妥当な利点/リスク比率に見合う、化合物、材料、組成物、および/または投薬形態を指す。「薬学的に許容される」という用語は、連邦もしくは州政府の規制当局によって承認された、または米国薬局方、もしくは動物、より詳細にはヒトに使用するための他の一般的に認められた薬局方で挙げられる担体も含む。

10

【0060】

[00061]ある実施形態において、本明細書において記載される治療剤または薬剤を含む医薬組成物は、1つの実施形態において、当業者に公知の任意の方法によって、例えば、限定するものではないが、非経口、経粘膜、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、頭蓋内、経腔、または腫瘍内で対象に投与されてもよい。1つの実施形態において、治療剤または治療剤の組合せは腫瘍内に投与される。

20

【0061】

[00062]担体は、上述のような慣例的に使用されるもののいずれかであってもよく、化学的・物理学的理由、例えば、溶解性および本発明の化合物との反応性がないこと、ならびに投与経路によってのみ制限される。担体の選択は、医薬組成物を投与するために使用される特定の方法によって判定されることになる。好適な担体のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水およびメチルセルロースがある。製剤は、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤、界面活性剤、乳化および懸濁化剤；保存剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味剤；香味剤、着色料、緩衝剤（例えば、アセテート、シトレートまたはホスフェート）、崩壊剤、保湿剤、抗菌剤、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）、キレート化剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）、および浸透圧を調整するための薬剤、例えば塩化ナトリウムを更に含んでもよい。他の医薬担体は、滅菌液、例えば、水、および石油、動物、植物または合成起源のものを含む油、例えば、落花生油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油など、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒であってもよい。1つの実施形態において、水、好ましくは静菌水は、医薬組成物が静脈内または腫瘍内へ投与される場合の担体である。生理食塩水溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液も液体担体、特に注射用溶液として用いてもよい。

30

40

【0062】

[00063]腫瘍内注射を含む注射の使用に好適な医薬組成物としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および滅菌注射溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末剤があり得る。静脈内投与に関しては、好適な担体としては、限定するものではないが、生理学的生理食塩水、静菌水、クレモフォルエル（商標）（BASF、Parsippany、N.J.）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）がある。組成物は滅菌されていなければならない、容易な注射針通過性（syringeability）が存在する程度に流体でなければならない。製造および貯蔵条件下で安定でなくてはならず、微生物、例えば細菌および真菌の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレン

50

グリコールなど)ならびに好適なこれらの混合物を含む、溶媒または分散液媒体であってもよい。適切な流動性は、例えば、コーティング、例えばレシチンの使用によって、分散液の場合は必要な粒子サイズの維持によって、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の阻止は、さまざまな抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に、等張化剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによって得てもよい。

#### 【0063】

[00064]滅菌注射用溶液は、必要な量の活性化化合物を、必要に応じて上記で列挙された成分の1つまたは組合せとともに適切な溶媒中に組み込み、続いて過滅菌することによって調製することができる。一般的に、分散液は、活性化化合物を、基本的な分散媒体および上記で列挙されたものからの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末剤の場合、調製の方法は、真空乾燥およびフリーズドライであり、これらによって、すでに滅菌ろ過されたこれらの溶液から活性成分と任意の追加の所望の成分との粉末剤が得られる。

#### 【0064】

[00065]本発明の範囲内で、開示される化合物は、薬学的に許容される塩の形態で調製されてもよい。「薬学的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体を指し、親化合物は、これらの酸または塩基の塩を作製することによって改変される。薬学的に許容される塩の例としては、これらに限定されるものではないが、塩基性残基、例えばアミンの無機または有機酸塩；酸性残基、例えばカルボン酸のアルカリまたは有機塩などがある。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩または第四級アンモニウム塩がある。例えば、そのような従来の非毒性塩としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など由来のもの；および有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などから調製された塩がある。これらの生理学的に許容される塩は、当技術分野において公知の方法、例えば、遊離アミン塩基を過剰な酸とともに水性アルコール中に溶解することによって、または遊離カルボン酸をアルカリ金属塩基、例えば水酸化物を用いてもしくはアミンを用いて中和することによって調製される。一般的な塩形成カチオンとしては、限定するものではないが、アンモニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、カリウム、ピリジニウム、第四級アンモニウム、ナトリウム、および銅がある。一般的な塩形成アニオンとしては、限定するものではないが、アセテート、カルボネート、クロライド、シトレート、シアン化物、フッ化物、ニトレート、ニトライト、酸化物、ホスフェート、およびスルフェートがある。

#### 【0065】

[00066]本明細書において記載される化合物はまた、代替の形態に調製することができる。例えば、多くのアミノ含有化合物は、酸付加塩として使用または調製することができる。多くの場合、そのような塩は、化合物の単離および取り扱い特性を改善する。例えば、試薬、反応条件などに応じて、本明細書において記載される化合物は、例えばそれらの塩酸塩またはトシル酸塩として使用するかまたは調製することができる。同型の結晶形態、全てのキラールおよびラセミ形態、N-酸化物、水和物、溶媒和物、ならびに酸塩水和物も本発明の範囲内であると考えられる。

#### 【0066】

[00067]本発明のある特定の酸性または塩基性化合物は、双生イオンとして存在していてもよい。遊離酸、遊離塩基および双生イオンを含む化合物の全ての形態は、本発明の範

10

20

30

40

50

圈内であると考えられる。アミノ基とカルボキシ基の両方を含む化合物は、それらの双性イオン形態とともに平衡状態で存在することが多いことは当技術分野において周知である。したがって、例えば、アミノ基とカルボキシ基の両方を含む本明細書において記載される化合物のいずれも、それらの対応する双生イオンへの言及も含む。

【0067】

[00068]本明細書において記載される組成物および製剤は、単独でまたは他の生物学的活性薬剤とともに投与されてもよい。投与は、例えば肝臓への門脈送達を介して全身的または局所的であってもよい。

【0068】

[00069]1つの実施形態において、組成物は単位投薬形態で製剤化される。「単位投薬形態」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と協力して所望の治療効果を生成するように計算された所定の量の活性材料を含む。

10

【0069】

[00070]本発明の医薬組成物は、処置を必要とする領域に局所的に投与することが望ましい場合があり；これは、例えば、限定の目的ではないが、外科手術中の局所注入によって、注射によって、カテーテルを用いて、坐剤を用いて、または埋込体を用いて達成してもよく、前記埋込体は多孔質、非多孔質、またはゼラチン質の材料である。いくつかの実施形態によれば、投与は、腫瘍または新生物または新生物発生前組織の部位における直接注射によるもの、例えば注射器を介したものであってもよい。

20

【0070】

[00071]本発明の化合物は、即時放出でまたは制御放出システムで送達してもよい。1つの実施形態において、注入ポンプ、例えば特定の臓器または腫瘍に化学療法薬を送達するために使用されるものを本発明の化合物を投与するために使用してもよい(Buchwaldら、1980年、Surgery 88:507頁；Saudekら、1989年、N. Engl. J. Med. 321:574頁を参照のこと)。別の実施形態において、本発明の化合物は、生分解性生体適合性高分子埋込体と組み合わせて投与され、これは、化合物を選択された部位において制御された期間にわたって放出する。ポリマー材料の例としては、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリエチレン酢酸ビニル、コポリマーおよびこれらのブレンドがある(Medical applications of controlled release, Langer and Wise(編)、1974年、CRC Press、Boca Raton, Fla.を参照のこと)。更に別の実施形態において、制御放出システムは治療標的の近くに配置してもよく、したがって、全身用量のほんの一部しか必要としない。

30

【0071】

[00072]更に、ときには、非経口投与のために製剤化された医薬組成物としては、水性および非水性等張滅菌注射液があり得、これは、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および製剤を対象とされるレシピエントの血液と等張にする溶質、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤および防腐剤を含む水性および非水性滅菌懸濁液を含んでいてもよい。油、例えば、石油、動物油、植物油または合成油、ならびに石鹼、例えば、脂肪アルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩、ならびに好適な洗浄剤も非経口投与のために使用してもよい。上記の製剤はまた、直接腫瘍内注射のために使用してもよい。更に、注射部位における刺激を最小限にするかまたは消失させるために、組成物は、1つまたは複数の非イオン性界面活性剤を含んでいてもよい。好適な界面活性剤としては、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタンモノオレート、およびプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの濃縮によって形成されるエチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物がある。更に、注射または他の投与に起因する疼痛または不快感を最小限にするかまたは消失させるために、本明細書において記載される鎮痛剤も製剤内でまたは製剤とは別に投与されてもよい。

40

【0072】

50

[00073]非経口製剤は、単位用量または複数回用量の密封容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供されてもよく、フリーズドライの（凍結乾燥された）状態で貯蔵されていてもよく、これは注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを使用直前に必要とする。即時調製のための注射液および懸濁液を、前述のおよび当技術分野において公知の種類の滅菌粉末剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

#### 【0073】

有効用量

[00074]状態または疾患を処置するための本発明の組成物の有効用量は、投与手段、標的部位、患者の生理学的状況、患者がヒトであるかまたは動物であるか、投与される他の医薬、および処置が予防的かまたは治療的かを含む多くの異なる因子によって変化する。通常、患者はヒトであるが、トランスジェニック哺乳動物を含む非ヒト哺乳動物が処置されてもよい。処置投薬量は、安全性および有効性を最適化するために、当業者に公知の所定の方法を使用して滴定されてもよい。したがって、本発明の医薬組成物は「治療有効量」を含んでいてもよい。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために必要な投薬量および期間で有効な量を指す。分子の治療有効量は、因子、例えば個体の病態、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発するための分子の能力によって変化する。治療有効量はまた、治療上有益な効果が分子の任意の毒性または悪影響を上回るものである。

10

#### 【0074】

[00075]更に、当業者であれば、「治療有効量」という用語は、有意義な患者の利点、すなわち、関連する医学的状態の処置、治療、阻止もしくは改善を、またはそのような状態の処置、治療、阻止もしくは改善の速度の増加を示すのに十分な、医薬組成物または方法の各活性構成成分の総量を包含し得ることは理解するであろう。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、その用語は、成分単独のものを指す。組み合わせて適用する場合、その用語は、組み合わせて連続的にまたは同時に投与されるかどうかにかかわらず、活性成分の治療効果をもたらす併用量を指す。

20

#### 【0075】

[00076]癌を含む特定の障害または状態の処置において有効であろう本発明の化合物の量も、障害または状態の性質に依存することになり、標準的な臨床技術によって判定してもよい。更に、*in vitro*アッセイは、最適な投薬量範囲を同定する助けとなるために任意選択で用いてもよい。製剤に用いられることになる正確な用量は、投与経路および疾患または障害の重篤度にも依存し、医師の判断および各患者の環境に従って判定されなければならないことになる。1つの実施形態において、投薬量は0.01~1000mg/kg体重の範囲内であることになる。別の実施形態において、投薬量は0.1mg/kgから100mg/kgの範囲内であることになる。別の実施形態において、投薬量は1mg/kgから10mg/kgの範囲内であることになる。有効用量は、*in vitro*または動物モデル試験のバイオアッセイまたはシステム由来の用量反応曲線から推定してもよい。

30

#### 【0076】

[00077]更に、好適な用量は、本明細書において記載される製剤または方法に含まれる任意の化合物の1日許容曝露限界(PDE)によっても影響を受ける場合がある。そのような限界は、例えば、米国食品医薬品局から定期的に提供される業界ガイダンスの勧告からのものを含め容易に入手可能であり、これらの限界の評価は当業者の通常の知識および理解の範囲内である。

40

#### 【0077】

[00078]本明細書において使用される「投与する」という用語は、本発明の化合物と接触させることを指す。投与は、細胞もしくは組織培養物に、または生体、例えばヒトに行ってもよい。1つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物および組成物をヒト対象に投与することを包含する。

#### 【0078】

50

[00079] 1つの実施形態において、本発明の方法は、前記対象の1つまたは複数の細胞を、本明細書において記載される化合物または組成物と接触させるステップを含む。1つの実施形態において、対象の1つまたは複数の細胞を本明細書において記載される化合物と接触させるステップは、前記化合物を含む組成物を前記対象に投与するステップを含む。

【0079】

[00080] 1つの実施形態において、本明細書において記載される本発明による硬化剤および浸透剤の投与は、同じ投与部位または異なる投与部位のいずれかにおいて同時にまたは時間差で行ってもよい。

【0080】

[00081]いくつかの実施形態において、時点は、時間における点を含む。別の実施形態において、時点は1分よりも短い期間を含む。別の実施形態において、時点は5分よりも短い期間を含む。別の実施形態において、時点は30分よりも短い期間を含む。当業者であれば、「時点 (time point)」、「時点 (time point)」および「期間 (time period)」という用語は、区別せずに使用されていてもよく、全て同じ特質および意味を有することは理解するであろう。

【0081】

[00082]ある実施形態において、本明細書において記載される治療的または予防的薬物または化合物のいずれかを同時に投与してもよい。別の実施形態において、これらは、互いに異なる時点で投与されてもよい。1つの実施形態において、これらは、互いに数分以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに数時間以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに1時間以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに2時間以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに5時間以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに12以内に投与されてもよい。別の実施形態において、これらは、互いに24時間以内に投与されてもよい。

【0082】

[00083] 1つの実施形態において、本明細書において記載される治療的または予防的薬物または化合物のいずれかを、同じ投与部位において投与してもよい。別の実施形態において、これらは異なる投与部位において投与されてもよい。

【0083】

[00084]本発明の組成物は1回だけ投与しても複数回投与されてもよい。複数回投薬に関しては、組成物は、例えば、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、1週間に2回、毎週、2週間に1回、または毎月投与されてもよい。好適な投薬量範囲およびスケジュールは変更してもよい。

【0084】

[00085]ある実施形態において、対象における腫瘍は、約1日目および約3日目に、約8日目および約10日目に、約15日目および約17日目に、約22日目および約24日目に、約29日目および約31日目に、および約36日目に腫瘍内に注射される。ある実施形態において、投薬体積は、1週目の間は腫瘍1つ当たり約50 $\mu$ lの組成物を含む。ある実施形態において、投薬体積は、2週目の間は腫瘍1つ当たり約100 $\mu$ lの組成物を含む。ある実施形態において、投薬体積は、投薬量投与の残りの間は約200 $\mu$ lの組成物を含む。実施形態において、組成物の投薬体積は、腫瘍1つ当たり約5 $\mu$ lから約2000 $\mu$ l範囲の組成物であってもよい。実施形態において、投薬体積は、腫瘍1つ当たり約5 $\mu$ lから約500 $\mu$ l範囲の組成物であってもよい。実施形態において、組成物の投薬体積は、腫瘍1つ当たり約10 $\mu$ lから約1000 $\mu$ l範囲の組成物であってもよい。実施形態において、組成物の投薬体積は、腫瘍1つ当たり約20 $\mu$ lから約2000 $\mu$ l範囲の組成物であってもよい。ある実施形態において、投薬体積は、1週目の間は腫瘍1つ当たり50 $\mu$ lの組成物、2週目の間は腫瘍1つ当たり100 $\mu$ lの組成物、および投薬量投与の残りの間は200 $\mu$ lの組成物を含む。ある実施形態において、投薬体積は

10

20

30

40

50

、1日目および3日目に投与される50 $\mu$ lの組成物、8日目および10日目に投与される、腫瘍1つ当たり100 $\mu$ lの組成物、および15日目、17日目、22日目、24日目、29日目、31日目、および36日目に投与される200 $\mu$ lの組成物を含む(例1を参照のこと)。他の好適な投薬スケジュールおよび組成物の投薬量範囲および量を判定することは当業者の通常の技術の範囲内である。

#### 【0085】

[00086]実施形態において、本明細書において記載される腫瘍を減少させる組成物は、約3体積%のアルコール、約3重量%の酸(アルコール中に溶解された)、約1体積%の硬化剤、約0.1%の浸透剤、および適量の静菌水を含む。実施形態において、本明細書において記載される腫瘍を減少させる組成物は、約3体積%のベンジルアルコール、約3重量%のデオキシコール酸Na(アルコール中に溶解された)、約1体積%の98%ノナエチレングリコールモノデシルエーテル、約0.1%の99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノン、および適量の静菌水を含む。ある実施形態において、本明細書において記載される腫瘍を減少させる組成物は、3体積%のベンジルアルコール、3重量%のデオキシコール酸Na(アルコール中に溶解された)、1体積%の98%ノナエチレングリコールモノデシルエーテル、0.1%の99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノン、および適量の静菌水を含む。ある実施形態において、アルコールは、約0.3体積%から約30体積%の間の量で存在していてもよい。ある実施形態において、酸は、約0.3体積%から約30体積%の間の量で存在していてもよい。ある実施形態において、硬化剤は、約0.1体積%から約10体積%の間の量で存在していてもよい。ある実施形態において、浸透剤は、約0.01%から約1%の間の量で存在していてもよい。

10

20

#### 【0086】

[00087]本明細書において記載される組成物の個々の構成成分の投薬量の値および量および比も、軽減されることになる状態のタイプおよび重症度ならびに他の因子に伴って変化する場合があることに留意されたい。任意の特定の対象に関しては、特定の投薬レジメンは、個々の必要性および組成物を投与する投与者または管理者の専門的な判断に従って経時的に調整されなければならない、本明細書において示す投薬量範囲は例示にすぎず、特許請求された組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことを更に理解されたい。

30

#### 【0087】

[00088]本明細書において記載され検討される医薬組成物は、投与するための取扱説明書とともに、容器、パック、またはディスペンサー中に含まれていてもよい。腫瘍、癌、および他の障害

#### 【0088】

[00089]実施形態において、「腫瘍のサイズを減少させること」、「悪性細胞増殖性疾患または障害を処置することまたは阻害すること」、「非固形癌を処置することまたは阻害すること」、「腫瘍を処置することまたは阻害すること」、「病変部を処置すること」という用語は、説明および特許請求の範囲で本明細書において使用される場合、そのような用語は、限定するものではないが、腫瘍形成、原発腫瘍、腫瘍の進行、または腫瘍の転移を包含することを意図する。更に、本明細書において記載される化合物、組成物、および方法は、そのような病変または腫瘍が対象に生じる場合がある任意の組織に位置する病変、腫瘍、または腫瘍細胞の処置を検討する。実施形態において、本明細書において記載される組成物および方法は、組成物が適用され、そのような結果が望まれる任意の組織の分解または除去において使用するのに好適である。

40

#### 【0089】

[00090]1つの実施形態において、本発明の方法は、癌または腫瘍細胞の増殖を阻害することを含む。1つの実施形態において、癌細胞に関連する「増殖を阻害すること」という用語は、本発明の文脈において以下のうちの少なくとも1つにおける低下を指す：対照と比較した場合の細胞数(壊死、アポトーシスもしくは細胞死の任意のその他のタイプまたはこれらの組合せであり得る細胞死に起因する)；細胞の成長速度における低下、すな

50

わち細胞総数は増加してもよいが、対照における減少よりも低いレベルまたは低い速度である；例えこれらの総数が変化していないとしても、対照と比較した場合の（例えば、軟寒天アッセイによって判定された場合の）細胞の侵襲性における低下；低分化細胞型から高分化細胞型への進行；新生物の形質転換における減速；あるいは1つの段階から次の段階への癌細胞の進行の減速。

【0090】

[00091]本発明の文脈において、「癌の処置」または「腫瘍の処置」または「腫瘍のサイズを減少させること」という用語は、以下のうちの少なくとも1つも含む：癌または腫瘍の成長速度における低下（すなわち、癌または腫瘍は依然として成長しているが低速度である）；癌性成長の成長の停止、すなわち腫瘍成長の静止、1つの実施形態において、腫瘍は減少するかまたはそのサイズが減少する。その用語は、転移の数における減少、形成された新たな転移の数における減少、一方の段階から他方の段階への癌の進行の減速および癌によって誘発された血管新生における低下も含む。1つの実施形態において、腫瘍は完全に除去される。更に、処置が行われた対象の生存期間の延長、疾患が進行する時間の延長、腫瘍縮小などがこの用語に含まれる。この用語は、予防的状況のまたは腫瘍に罹患しやすい個体の阻止も包含する。実施形態において、本発明の化合物の投与は、個体が疾患に罹る可能性を減少させることになる。1つの実施形態において、化合物が投与される個体は疾患に罹らない。

10

【0091】

[00092]したがって、1つの実施形態において、処置することは、直接作用もしくは治療すること、発生率を抑制すること、阻害すること、阻止すること、減少させること、疾患、障害もしくは状態の重症度を減少させること、発病を遅延させること、それらと関連する症状を減少させること、またはこれらの組合せも含む場合がある。したがって、1つの実施形態において、「処置すること」は、とりわけ、進行の遅延、寛解の促進、寛解の誘発、寛解の増強、改善の加速、代替療法の有効性の増加もしくはそれに対する抵抗性の低下、またはこれらの組合せを指す。別の実施形態において、処置することは、対象における癌の病因を減少させること、症状を改善すること、二次症状を改善すること、または再発までの潜伏期間を延長することを指す。1つの実施形態において、「阻止すること」は、とりわけ、症状の発病を遅延すること、疾患の再発を阻止すること、再発エピソードの数または頻度を低下させること、症候性エピソード間の潜伏期間を増加させること、またはこれらの組合せを指す。1つの実施形態において、「抑制すること」または「阻害すること」は、とりわけ、症状の重症度を減少させること、急性エピソードの重症度を減少させること、症状の数を減少させること、疾患関連症状の発生率を減少させること、症状の潜伏期間を減少させること、症状を改善すること、二次症状を減少させること、二次感染を減少させること、患者の生存を延長すること、またはこれらの組合せを指す。

20

30

【0092】

[00093]1つの実施形態において、本明細書において記載される対象は前癌状態を有する。別の実施形態において、本明細書において記載される対象は、良性の過剰増殖性障害を有する。別の実施形態において、対象は癌を有する。

【0093】

40

[00094]1つの実施形態において、本明細書において同じ意味で使用される「前癌」または「前悪性」という用語は、癌の増加リスクと関連する疾患、症候群または他の状態を指す。本発明の文脈において、前癌状態としては、これらに限定されるものではないが：乳房石灰化、膈上皮内新生物、パレット食道、萎縮性胃炎、先天性角化異常症、シデロペニック性食欲不振、扁平苔癬、口腔粘膜下線維症、光線性角化症、太陽弾性線維症、頸部形成不全、白板症および紅板症、または本明細書において記載される他の腫瘍がある。

【0094】

[00095]1つの実施形態において、本明細書において使用される「良性過剰増殖性障害」という用語は、細胞の異常成長および分化、ならびに細胞増殖に起因する有機組織の量の増加が存在する状態を指す。良性過剰増殖性障害は、因子を調節することに対する応答

50

の欠如または不適切な応答、あるいは機能不全の調節因子に起因する場合がある。良性過剰増殖性障害の非限定的な例は、乾癬および良性前立腺肥大症（BPH）である。

【0095】

[00096]別の実施形態において、対象はリンパ腫を有する。1つの実施形態において、リンパ腫は、リンパ系の腺または結節、血管のネットワーク、結節ならびに臓器（1つの実施形態において、脾臓、扁桃腺および胸腺）において発生し、この臓器は、体液を浄化し、1つの実施形態において感染症と戦う白血球を含むリンパ球を産生する。1つの実施形態において、リンパ腫は「固形癌」である。別の実施形態において、リンパ腫は、特定の臓器、例えば胃、乳房または脳において生じる場合がある。1つの実施形態において、そのようなリンパ腫は結節外リンパ腫である。

10

【0096】

[00097]1つの実施形態において、本明細書において記載される対象は混合型癌を含む。1つの実施形態において、混合型癌はいくつかの型の細胞を含む。1つの実施形態において、型の構成成分は、1つのカテゴリ内のものであっても異なるカテゴリからのものであってもよい。1つの実施形態において、混合型癌は、腺扁平上皮癌腫、混合型中胚葉性腫瘍、癌肉腫、奇形癌、またはこれらの組合せを含む。

【0097】

[00098]本明細書において使用される「癌」という用語は、上記カテゴリの癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫および混合型腫瘍を含む。特に、癌という用語は：リンパ球増殖性障害、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、頸部癌、子宮内膜癌、肺癌、骨癌、肝臓癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、直腸結腸癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、中枢神経系の癌、脳癌、末梢神経系の癌、皮膚癌、腎臓癌、ならびに上記の全てのものの転移を含む。より詳細には、本明細書において使用されるその用語は：肝細胞癌腫、血腫、肝芽腫、横紋筋肉腫、食道癌腫、甲状腺癌腫、神経節芽腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、侵襲性腺管癌腫、乳頭腺癌、黒色腫、扁平上皮細胞癌腫、基底細胞癌腫、腺癌（高分化型、中分化型、低分化型または未分化型）、腎細胞癌腫、副腎腫、副腎様腺癌、胆管癌腫、絨毛癌腫、精上皮腫、胎生期癌腫、ウィルムス腫瘍、精巣腫瘍、小細胞、非小細胞および大細胞肺癌腫を含む肺癌腫、膀胱癌腫、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、結腸癌腫、直腸癌腫、急性骨髄性白血病、急性骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肥満細胞白血病、多発性骨髄腫、骨髄性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む全てのタイプの白血病およびリンパ腫を含む造血器悪性腫瘍を指していてもよい。

20

30

【0098】

[00099]別の実施形態において、癌は、胃または胃食道接合部の腺癌、隆起性皮膚線維肉腫、内分泌/神経内分泌腫瘍、胃腸間質腫瘍、骨の巨細胞腫瘍、カボジ肉腫、骨髄異形成/骨髄増殖性障害、卵巣上皮/卵管/原発性腹膜癌、軟部組織肉腫、全身性肥満細胞症、生殖細胞腫瘍、またはこれらの組合せである。

【0099】

[00100]1つの実施形態において、癌または腫瘍を有する対象は、外科手術、化学療法、放射線療法、癌に対する免疫系の応答を高めることを意図する治療法を含む標的療法、またはこれらの組合せで処置されている。

40

【0100】

[00101]1つの実施形態において、腫瘍は固形腫瘍である。1つの実施形態において、固形腫瘍は、結腸癌腫、前立腺癌、乳癌、肺癌、皮膚癌、肝臓癌、骨癌、卵巣癌、膵臓癌、脳癌、頭頸部癌または他の固形腫瘍である。

【0101】

[00102]1つの実施形態において、癌、非癌性腫瘍、または他の病変部は、乳房、前立腺、肺、結腸、胃、膵臓、卵巣、脳、皮膚、骨、脂肪、リンパ、胃腸管、肝臓の組織、または軟組織にある。別の実施形態において、腫瘍は、胃腸（GI）管組織を含む組織にあ

50

る。別の態様において、GI管組織は、肛門、直腸、結腸、食道、胃、口、咽頭、小腸、肝臓、膵臓、または胆管の組織を含む。別の実施形態において、癌は造血癌、神経芽細胞腫、または悪性神経膠腫である。

【0102】

[000103]ある実施形態において、腫瘍または病変部は、限定するものではないが、腺腫、血管腫、サクランボ色血管腫、脂肪腫、脂肪芽細胞腫、冬眠腺腫、線維腫、髄膜腫、筋腫、平滑筋腫、横紋筋腫、母斑（ほくろ）、神経腫、神経線維腫、神経鞘腫、骨軟骨腫、乳頭腫、脂漏性角化症、アクロコルドン、脂漏性過形成、皮膚線維腫、血管脂肪腫、嚢胞、表皮封入嚢胞、稗粒腫、軟組織病変、または肉芽腫である。

【0103】

併用処置

[000104]別の実施形態において、本発明の方法のいずれかは、前記対象の1つまたは複数の細胞を抗癌処置と接触させるステップを更に含んでもよく、そうでなければ組合せ処置または療法を含んでもよい。1つの実施形態において、抗癌処置は照射療法である。

【0104】

[000105]別の実施形態において、抗癌処置は抗癌薬物である。1つの実施形態において、抗癌薬物は化学療法薬である。

【0105】

[000106]1つの実施形態において、化学療法は、5-フルオロウラシル、プレオマイシン、カペシタビン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エトポシド、フォリン酸、メトトレキサート、ムスチン、オキサリプラチン、プレドニゾロン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、またはこれらの組合せを含む。

【0106】

[000107]別の実施形態において、本発明は、対象における癌または腫瘍を処置するか、阻害するか、または抑制する方法であって、前記対象の1つまたは複数の細胞を本明細書において記載される腫瘍を減少させる組成物および標的療法と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0107】

標的療法

[000108]1つの実施形態において、本発明は癌を処置する方法であって、本明細書において記載される組成物を1つまたは複数の標的療法と組み合わせて投与するステップを含む方法を提供する。

【0108】

[000109]1つの実施形態において、免疫療法化合物は、癌細胞によって異常に発現される特定の分子を標的とする。1つの実施形態において、標的療法は、ホルモン療法、シグナル伝達阻害剤、遺伝子発現モジュレーター、アポトーシスインデューサー、血管新生阻害剤、免疫療法、または毒素送達分子を含む。

【0109】

[000110]1つの実施形態において、標的療法は小分子を利用する。別の実施形態において、標的療法は抗体を利用し、それは、1つの実施形態においてモノクローナル抗体である。

【0110】

[000111]1つの実施形態において、免疫療法化合物は、酢酸アピラテロン（Zytiga（登録商標））、アドトラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））、アフアチニブジマレイン酸塩（Gilotrif（登録商標））、アレクチニブ（Alecensa（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、アリトレチノイン（Panretin（登録商標））、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、アテゾリズマブ（Tecentriq（商標））、アキシチニブ（Inly

10

20

30

40

50

ta (登録商標))、ベリノスタット (Beleodaq (登録商標))、ベバシズマブ (Avastin (登録商標))、ベキサロテン (Targretin (登録商標))、ブリナツモマブ (Blinicyto (登録商標))、ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、ボスチニブ (Bosulif (登録商標))、ブレンツキシマブベドチン (Adecetris (登録商標))、カバジタキセル (Jevtana (登録商標))、カボザンチニブ (Cabometyx (商標))、カボザンチニブ (Cometriq (登録商標))、カルフィルゾミブ (Kyprolis (登録商標))、セリチニブ (LDK 378 / Zykadia (商標))、セツキシマブ (エルビタックス (登録商標))、コピメチニブ (Cotellic (商標))、クリゾチニブ (Xalkori (登録商標))、ダブルフェニブ (Tafinlar (登録商標))、ダラツムマブ (Darzalex (商標))、ダサチニブ (Sprycel (登録商標))、デニロイキンディフティトックス (Ontak (登録商標))、デノスマブ (Xgeva (登録商標))、ジヌツキシマブ (Unituxin (商標))、エロツズマブ (Empliciti (商標))、エンザルタミド (Xtandi (登録商標))、エルロチニブ (Tarceva (登録商標))、エベロリムス (Afinitor (登録商標))、エキセメスタン (Aromasin (登録商標))、フルベストラント (Faslodex (登録商標))、ゲフィチニブ (Iressa (登録商標))、イブリツモマブチウキセタン (Zevalin (登録商標))、イブルチニブ (Imbruvica (登録商標))、イデラリシブ (Zydelig (登録商標))、メシル酸イマチニブ (Gleevec (登録商標))、イピリムマブ (Yervoy (登録商標))、クエン酸イキサゾミブ (Ninlaro (登録商標))、酢酸ランレオチド (Somatuline (登録商標) デポー)、ラパチニブ (Tykerb (登録商標))、メシル酸レンパチニブ (Lenvima (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、ネシツムマブ (Portrazza (商標))、ニロチニブ (Tasigna (登録商標))、ニボルマブ (Opdivo (登録商標))、オビヌツズマブ (Gazyva (登録商標))、オフアツムマブ (Arzerra (登録商標))、オラパリブ (Lynparza (商標))、オララツマブ (Lartruvo (商標))、オシメルチニブ (Tagrisso (商標))、パルボシクリブ (Ibrance (登録商標))、パニツムマブ (Vectibix (登録商標))、パノピノスタット (Farydak (登録商標))、バゾパニブ (Votrient (登録商標))、ペンプロリズマブ (Keytruda (登録商標))、ペルツズマブ (Perjeta (登録商標))、プラトレキサート (Folotyn (登録商標))、ラジウム 223 ジクロリド (Xofigo (登録商標))、ラムシルマブ (Cyramza (登録商標))、レゴラフェニブ (Stivarga (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、ロミデプシン (Istodax (登録商標))、リン酸ルキソリチニブ (Jakafi (登録商標))、シルツキシマブ (Sylvant (登録商標))、ソニデギブ (Odomzo (登録商標))、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、スニチニブ (Sutent (登録商標))、タモキシフェン (Nolvadex) 、テムシロリムス (Torisel (登録商標))、トレミフェン (Fareston (登録商標))、トラメチニブ (Mekinist (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、トレチノイ (Vesanoïd (登録商標))、バンデタニブ (Caprelsa (登録商標))、ベムラフェニブ (Zelboraf (登録商標))、ベネトクラックス (Venclexta (商標))、ビスモデギブ (Erivedge (登録商標))、ポリノスタット (Zolinzta (登録商標))、ziv - アフリベルセプト (Zaltrap (登録商標))、またはこれらの組合せを含む。

【0111】

[000112] 別の実施形態において、本発明の方法は、対象の1つまたは複数の細胞を免疫療法化合物と接触させるステップを更に含む。

【0112】

免疫療法化合物

[000113] ある実施形態において、本明細書において記載される免疫療法は、癌細胞表面

の特定の分子を認識するモノクローナル抗体である。1つの実施形態において、モノクローナル抗体が標的分子へ結合すると、標的分子を発現する細胞の免疫破壊が生じる。別の実施形態において、抗体はある特定の免疫細胞に結合して癌細胞に対するその作用を強化する。

【0113】

[000114] 1つの実施形態において、免疫療法化合物は、イマチニブまたはトラスツズマブを含む。1つの実施形態において、免疫療法化合物はチェックポイント阻害剤を含む。1つの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、プログラム細胞死タンパク質1 (PD1) 阻害剤またはプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) 阻害剤を含む。1つの実施形態において、PD-1またはPD-L1阻害剤は抗体である。1つの実施形態において、抗体は、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、ピジリズマブ、アベルマブ、BMS936559、またはMPDL3280Aを含む。1つの実施形態において、免疫療法化合物は、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR T細胞) を含む。

10

【0114】

[000115] 上記の添加物、賦形剤、製剤および投与方法のそれぞれは、本発明の個別の実施形態を表す。

【0115】

[000116] 本明細書において挙げられる全ての特許、特許出願、および科学刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0116】

20

[000117] 以下の例は、前述の開示を捕捉し、かつ本明細書において記載される発明の主題のより良い理解を提供するために提供される。これらの例は、記載される発明の主題を限定するものとみなされるべきではない。本明細書において記載される例および実施形態は、例示のみを目的とし、それを考慮したさまざまな改変または変更は、当業者であれば明らかであり、発明の真の範囲に含まれるべきであり、発明の真の範囲から逸脱することなく作製できることを理解されたい。

【実施例】

【0117】

[000118] Ct 26 腫瘍が移植された12匹のマウスの研究において、静菌水の対照注射を受けた6匹、および実験製剤を受けた6匹を実施例1に示す。

30

【0118】

実施例1

実験製剤は：

1. 3体積%のベンジルアルコール
2. 3重量%のデオキシコール酸Na (アルコール中に溶解された)
3. 1体積%の98%のノナエチレングリコールモノドデシルエーテル
4. 0.1%の99.5%無水1-メチル-2-ピロリジノン
5. 適量の静菌水

から構成されていた

【0119】

40

実施例2

方法

1. 3~5日の順化期間後、15BalB/C雌マウス右脇腹に100万個のCT26細胞 (100  $\mu$ l 1  $\times$  BH<sub>2</sub>O中に懸濁した) を接種した。
2. 細胞を接種して4日目から、腫瘍体積を、その平均体積が100 mm<sup>3</sup> (体積 = 長さ  $\times$  幅  $\times$  幅  $\times$  0.52) に達するまで毎日測定した。
3. 好ましい腫瘍体積を有する12匹の担腫瘍マウスを選択し、2つの群 (1群当たり n = 6) に無作為にグループ化し、個々に識別した (テールマークまたはイヤータグ)。
4. マウスの体重を量り、1および3日目に、次いで8および10日目、15および17日目、22および24日目、29および31日目、ならびに36日目に1  $\times$  BH<sub>2</sub>Oま

50

たは実験製剤を腫瘍内注射した。

5.  $1 \times B H_2 O$  または実験製剤の投薬体積は、第1週に関しては腫瘍1つにつき  $50 \mu l$ 、2週目に関しては腫瘍1つにつき  $100 \mu l$ 、残りの投薬に関しては腫瘍1つ当たり  $200 \mu l$  であった。

6. マウスの腫瘍体積および体重を、研究が終了するまでか、または対照群の平均腫瘍体積が研究を終了させることになる  $1500 \sim 2000 \text{ mm}^3$  に達するまで1週間に2回測定した。

#### 【0120】

[000119] 投薬後の3週間の観察期間の最後では、対照動物の腫瘍は  $2000 \text{ mm}^3$  を超えて成長し、同時に2匹の実験動物は腫瘍がなく、4匹の腫瘍体積は対照よりも劇的に小さかった。全ての動物を屠殺し、腫瘍部位の病理組織変化を評価した。データを例3に示す。

10

#### 【0121】

##### 実施例3

マウスにおける対照対処置された異種移植片の組織病理学的比較  
序論

[000120] この例で示す研究の目的は、例2で示した方法によって例1で示した製剤で処置されたマウスからの腫瘍の病理組織変化を評価することであった。

#### 【0122】

材料および方法

20

[000121] 異種移植腫瘍 ( $N = 11$ ) を組織病理学的検査のために提供した。組織を、標準的なCBI方法論を使用して調製した。腫瘍を肉眼でトリミングし、処置し、次いでパラフィンに包埋した。ブロックを  $5 \mu m$  にミクロトーム処理し、ヘマトキシリン-エオシンで染色した。組織を、資格を有する獣医病理学者によって組織病理学的に検査した。全ての組織は良好な状態であった。組織の取り扱いの結果として的人為的な変化は最小限から皆無であった。

#### 【0123】

結果

[000122] 腫瘍の形態は、異種移植細胞株と一致した。対照(静菌水を含む)と実験製剤で処置された腫瘍との間には、処置された腫瘍が明らかに小さく、その壊死領域が対照の腫瘍のものよりもはるかに大きかったという点において違いがあった。個々の所見を以下の表1に示す。

30

#### 【0124】

[000123] 処置された動物のうちの2匹は腫瘍の全ての外観が消失し、それらの組織は組織学研究に含まれていなかった点に留意するべきである。

【表 1】

表1.組織病理学的知見			
群	動物ID	腫瘍サイズ	腫瘍内壊死
対照	G1A-1	大	中等度
	G1A-2	大	軽度
	G1B-2	大	軽度
	G1B-3	非常に大きい	中等度
	G1B-4	大	中等度
処置	G2A-1	小	重度
	G2A-3	小	重度
	G2B-1	小	重度
	G2B-3	小	重度
	G2B-5	中	重度

10

## 【 0 1 2 5 】

20

[000124]本発明の好ましい実施形態を記載してきたが、本発明は厳格な実施形態に限定されず、さまざまな変更および変形が、添付の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく当業者によってその中で行われてもよいことを理解されたい。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/40264
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61K 31/7088; A61K 38/00; A61K 38/17 (2019.01) CPC - A61K 31/7088; A61K 31/7105; A61K 31/711		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 9,687,528 B2 (Hoffman) 27 June 2017 (27.06.2017) Entire document, especially Abstract, col 2 ln 64-67; col 3 ln 1-4; col 8 ln 14-21, 49-54; col 9 ln 52-57; Example 3	1-7, 9, 12-14 8, 10-11, 15-16
Y	WO 2006/099685 A1 (Medical Therapies Limited) 28 September 2006 (28.09.2006) Entire document, especially Abstract, page 8 ln 21; page 90 ln 30-31; page 92 ln 16-17	8
Y	WO 2005/072706 A2 (Baxter International Inc. and Baxter Healthcare S.A.) 11 August 2005 (11.08.2005) Entire document, especially Abstract, page 3 para 7; page 20 para 1, 2	10-11, 15-16
A	Kundu et al. "Cross-Talk between Bile Acids and Gastrointestinal Tract for Progression and Development of Cancer and its Therapeutic Implications." IUBMB Life, vol. 67, no. 7, 2015, pp. 514-523. doi:10.1002/lub.1399.	10, 15
A	Xing et al. "Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo." Anesthesiology, vol. 126, no. 5, 2017, pp. 868-881. doi:10.1097/aln.0000000000001528.	12
A	US 2017/0137532 A1 (The Regents of the University of California) 18 May 2017 (18.05.2017) Entire document	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 August 2019		Date of mailing of the international search report <b>13 NOV 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: <b>Lee W. Young</b>  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/40264

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 31-35  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

-- See Extra Sheets --

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-16

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/40264

Continuation of Box III - Observations where unity of invention is lacking

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

Group I: Claims 1-16, directed to a pharmaceutical composition comprising a combination of a sclerosing agent and a penetrating agent.

Group II: Claims 17-30, directed to a method of reducing a size of a tumor in a subject, comprising contacting a tumor with a composition comprising a therapeutically effective amount of a combination of a sclerosing agent and a penetrating agent.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group II requires a method of reducing a size of a tumor in a subject, comprising contacting a tumor with a composition comprising a therapeutically effective amount of a combination of a sclerosing agent and a penetrating agent, not required by Group I.

Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a composition comprising a combination of a sclerosing agent and a penetrating agent.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by as being anticipated by US 9,687,528 B2 to Hoffman. Hoffman discloses a composition (col 9 In 52-53 - Example 3 - "...Anhydrous Composition for Transdermal Administration of a Therapeutic Agent...") comprising a combination of a sclerosing agent (col 9 In 55 - "...Nonaethylene glycol monododecyl ether (3 mL)..."; see instant claim 2) and a penetrating agent (col 9 In 56 - "...1-methyl-2-pyrrolidinone (0.3 mL)..."; see instant claim 3).

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I and II lack unity under PCT Rule 13.

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ホフマン, スティーブン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 4 3 0, マファ, ナイッチェル・ロード 1 5

(72)発明者 ロスマン, ジョン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 3 3, レバノン, ビッセル・ロード 7 7

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC26 DD09F DD37 DD60N DD70 FF16 FF34 FF43