

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-520910 (P2020-520910A)

【公表日】令和 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-028

【出願番号】特願 2019-563379 (P2019-563379)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/675 Z N A

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 14 日 (2021.5.14)

【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

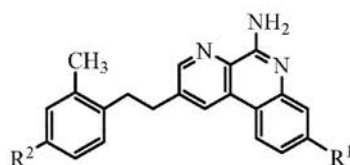
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

【化 1】



式 (A)

(式中、

R^1 は、 $-L_1R^4$ 、 $-L_1R^5$ 、 $-OL_1R^4$ 、 $-OL_1R^5$ 、 CH_3 、 $-C(=O)P(O)(OH)_2$ 又は $-C(=O)CF_2P(O)(OH)_2$ であり；

R^2 は、 $-L_2R^4$ 、 $-L_2R^6$ 、 $-L_2L_3L_2R^6$ 、 $-L_2L_3R^4$ 、 $-L_2L_3L_2R^4$ 、 $-OL_2R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-OL_2R^6$ 、 $-OL_2L_3R^6$ 、 $-OL_2L_3L_2R^6$ 、 $-OL_2L_3R^4$ 、 $-OL_2L_3L_2R^4$ 又は $-OCH_3$ であり；

各 R^3 は、H 及びフルオロから独立して選択され；

R^4 は、 $-P(O)(OH)_2$ であり、

R^5 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

R^6 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

L_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン又は $-(CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ であり、 L_1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、0～4個のフルオロ基で置換され；

各 L_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $-(CR^3R^3)_pO)_q(CH_2)_p-$ から独立して選択され、 L_2 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、0～4個のフルオロ基で置換され；

L_3 は、アリーレン又は5～6員ヘテロアリーレンであり；

各 p は、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され、及び

q は、1、2、3 又は 4 である)

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、アルミニウム含有粒子、緩衝剤及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、

前記緩衝剤はトリス緩衝液であり、前記薬学的に許容される賦形剤はマンニトール及びスクロースから選択され、前記組成物は6.5～9.0の範囲のpHを有し、前記アルミニウム含有粒子は水酸化アルミニウム粒子の懸濁液である、医薬組成物。

【請求項2】

0.5～2 mg/mLの、前記式(A)の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5～100 mMのトリス緩衝液、5～10% (w/v)のマンニトール及び1～4 mg/mLのアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

1 mg/mLの、前記式(A)の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5 mMのトリス緩衝液、5.5% (w/v)のマンニトール及び2 mg/mLのアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7.0～8.0の範囲のpHを有する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記式(A)の構造を有する前記化合物は、

3-(5-アミノ-2-(4-(2-(3,3-ジフルオロ-3-ホスホノプロポキシ)エトキシ)-2-メチルフェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸；

3-(5-アミノ-2-(2-メチル-4-(2-(2-(2-ホスホノエトキシ)エトキシ)エトキシ)フェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸；

3-(5-アミノ-2-(4-(4,4-ジフルオロ-4-ホスホノブトキシ)-2-メチルフェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸；

3-(5-アミノ-2-(2-メチル-4-(3-ホスホノプロポキシ)フェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸；

3-(5-アミノ-2-(4-(2-(2-(3,3-ジフルオロ-3-ホスホノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)-2-メチルフェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸；

3-(5-アミノ-2-(2-メチル-4-(2-(2-(2-(2-ホスホノエトキシ

) エトキシ) エトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;
 3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸、
 (3 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) プロピル) ホスホン酸 ;
 リン酸二水素 4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェニル ;
 ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ホスホン酸 ;
 5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロペンチルホスホン酸 ;
 (4 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロブチル) ホスホン酸 ;
 (3 - (2 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピル) ホスホン酸 ;
 3 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピルホスホン酸 ;
 2 - (4 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロエチルホスホン酸 ;
 (3 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) フェニル) ホスホン酸 ;
 (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エチル) ホスホン酸 ;
 (6 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ヘキシル) ホスホン酸 ;
 (6 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロヘキシル) ホスホン酸 ;
 (4 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ベンジル) ホスホン酸 ;
 (2 - (2 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) ホスホン酸 ;
 (5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ペンチル) ホスホン酸、及び
 (4 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ブチル) ホスホン酸、
 2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - オキソエチルホスホン酸 ;
 (E) - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) ビニル) ホスホン酸 ;
 2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) エチルホスホン酸 ;
 (E) - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) - 1 - フルオロビニル) ホスホン酸、又は
 (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナ

フチリジン - 8 - カルボニル) ホスホン酸

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記式 (A) の構造を有する前記化合物は、3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロボキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記式 (A) の構造を有する前記化合物は、3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

組合せ医薬であって、

- a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び
- b) CTLA - 4 受容体阻害剤、PD - 1 受容体阻害剤、LAG - 3 受容体阻害剤、TIM - 3 受容体阻害剤、BTLA 受容体阻害剤、KIR 受容体阻害剤、PD - L1 阻害剤又は PD - L2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物を含む組合せ医薬。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の組合せ医薬であって、

- a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び
 - b) 抗 PD - 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物
- を含む組合せ医薬。

【請求項 9】

組合せ医薬であって、

- a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、
 - b) CTLA - 4 受容体阻害剤、PD - 1 受容体阻害剤、LAG - 3 受容体阻害剤、TIM - 3 受容体阻害剤、BTLA 受容体阻害剤、KIR 受容体阻害剤、PD - L1 阻害剤又は PD - L2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物、及び
 - c) CTLA - 4 受容体阻害剤、PD - 1 受容体阻害剤、LAG - 3 受容体阻害剤、TIM - 3 受容体阻害剤、BTLA 受容体阻害剤、KIR 受容体阻害剤、PD - L1 阻害剤又は PD - L2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 3 の医薬組成物
- を含み、前記第 3 の組成物の前記チェックポイント阻害剤は、前記第 2 の組成物中の前記チェックポイント阻害剤と異なる、組合せ医薬。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組合せ医薬であって、

- a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、
 - b) 抗 PD - 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物、及び
 - c) 抗 CTLA - 4 抗体を含む第 3 の医薬組成物
- を含む組合せ医薬。

【請求項 11】

固形腫瘍の治療における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組合せ医薬。

【請求項 12】

前記固形腫瘍は、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、黒色腫又は内臓腫瘍である、請求項 11 に記載の医薬組成物 または組合せ医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 1 2 0 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 1 2 0 7 】

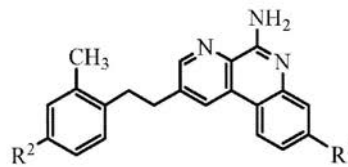
本明細書に記載された実施例及び実施形態は、例示のみを目的としており、それを考慮した様々な改良形態又は変更形態が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲に含まれるべきであることが理解される。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[請求項 1]

式 (A) :

【化 1】



式 (A)

(式中、

R^1 は、 $-L_1R^4$ 、 $-L_1R^5$ 、 $-OL_1R^4$ 、 $-OL_1R^5$ 、 CH_3 、 $-C(=O)$

$P(O)(OH)_2$ 又は $-C(=O)CF_2P(O)(OH)_2$ であり；

R^2 は、 $-L_2R^4$ 、 $-L_2R^6$ 、 $-L_2L_3L_2R^6$ 、 $-L_2L_3R^4$ 、 $-L_2L_3L_2$

R^4 、 $-OL_2R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-OL_2R^6$ 、 $-OL_2L_3R^6$ 、 $-OL_2L_3L_2$

R^6 、 $-OL_2L_3R^4$ 、 $-OL_2L_3L_2R^4$ 又は $-OCH_3$ であり；

各 R^3 は、H 及びフルオロから独立して選択され；

R^4 は、 $-P(O)(OH)_2$ であり、

R^5 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

R^6 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

L_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン又は $-(CR^4R^4)_pO$

$q(CH_2)_p-$ であり、 L_1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレン

は、0 ～ 4 個のフルオロ基で置換され；

各 L_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $-(CR^3R^3)_pO$ $q(CH_2)_p-$ から独

立して選択され、 L_2 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、0 ～ 4 個のフルオロ基で置換され

；

L_3 は、アリーレン又は 5 ～ 6 員ヘテロアリーレンであり；

各 p は、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され、及び

q は、1、2、3 又は 4 である）

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、アルミニウム含有粒子、緩衝剤及び 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[請求項 2]

前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、緩衝剤、マンニトール及びスクロースから選択される薬学的に許容される賦形剤を含み、6.5 ～ 9.0 の範囲の pH を有し、及び前記アルミニウム含有粒子は、アルミニウム含有粒子の懸濁液である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[請求項 3]

前記アルミニウム含有粒子は、水酸化アルミニウム粒子、オキシ水酸化アルミニウム粒子又はヒドロキシリン酸アルミニウム粒子であり、及び前記アルミニウム含有粒子の懸濁液は、水酸化アルミニウム粒子、オキシ水酸化アルミニウム粒子又はヒドロキシリン酸アルミニウム粒子の懸濁液である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

[請求項 4]

前記アルミニウム含有粒子は、水酸化アルミニウム粒子であり、及び前記アルミニウム含有粒子の懸濁液は、水酸化アルミニウム粒子の懸濁液である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 5]

前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、水酸化アルミニウム粒子の懸濁液、トリス緩衝液及びマンニトールを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 6]

0 . 5 ～ 2 m g / m L の、前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5 ～ 1 0 0 m M のトリス緩衝液、5 ～ 1 0 % (w / v) のマンニトール及び 1 ～ 4 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 7]

1 m g / m L の、前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5 ～ 2 0 m M のトリス緩衝液、5 ～ 1 0 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ～ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 8]

1 m g / m L の、前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、1 6 m M のトリス緩衝液、7 . 5 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ～ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 9]

1 m g / m L の、前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5 m M のトリス緩衝液、8 . 2 5 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ～ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 1 0]

1 m g / m L の、前記式 (A) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、5 m M のトリス緩衝液、5 . 5 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ～ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 1 1]

式 A の化合物の重量と、前記アルミニウム含有粒子の懸濁液中のアルミニウムの重量との (w / w) 比は、1 : 1 ～ 1 : 2 0 の範囲である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 1 2]

式 A の化合物の重量と、前記アルミニウム含有粒子の懸濁液中のアルミニウムの重量との (w / w) 比は、1 : 2 である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 1 3]

前記式 (A) の構造を有する前記化合物は、

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロボキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;

3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (4 , 4 - ジフルオロ - 4 - ホスホノブトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;

3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - ホスホノプロボキシ) フェネチル) ベ

ンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;
 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;
 3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸 ;
 3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸、
 (3 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) プロピル) ホスホン酸 ;
 リン酸二水素 4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェニル ;
 ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ホスホン酸 ;
 5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロペンチルホスホン酸 ;
 (4 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロブチル) ホスホン酸 ;
 (3 - (2 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピル) ホスホン酸 ;
 3 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピルホスホン酸 ;
 2 - (4 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロエチルホスホン酸 ;
 (3 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) フェニル) ホスホン酸 ;
 (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エチル) ホスホン酸 ;
 (6 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ヘキシル) ホスホン酸 ;
 (6 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) - 1 , 1 - ジフルオロヘキシル) ホスホン酸 ;
 ;
 (4 - ((4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ベンジル) ホスホン酸 ;
 (2 - (2 - (2 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) ホスホン酸 ;
 (5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ペンチル) ホスホン酸、及び
 (4 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 8 - メチルベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - メチルフェノキシ) ブチル) ホスホン酸、
 2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - オキシエチルホスホン酸 ;
 (E) - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) ビニル) ホスホン酸 ;

2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) エチルホスホン酸 ;

(E) - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) - 1 - フルオロビニル) ホスホン酸、又は
(5 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニル) ホスホン酸

である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 14]

前記化合物は、3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 15]

前記化合物は、3 - (5 - アミノ - 2 - (2 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - ホスホノエトキシ) エトキシ) エトキシ) フェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 16]

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、水酸化アルミニウム粒子の懸濁液、トリス緩衝液及びマンニトールを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 17]

0 . 5 ~ 2 m g / m L の 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、5 ~ 100 m M のトリス緩衝液、5 ~ 10 % (w / v) のマンニトール及び 1 ~ 4 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含む、請求項 1 ~ 5 又は 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 18]

1 m g / m L の 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、5 ~ 20 m M のトリス緩衝液、5 ~ 10 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ~ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ~ 5 又は 16 若しくは 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 19]

1 m g / m L の 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、16 m M のトリス緩衝液、7 . 5 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ~ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ~ 5 又は 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 20]

1 m g / m L の 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、5 m M のトリス緩衝液、8 . 25 % (w / v) のマンニトール及び 2 m g / m L のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ~ 8 . 0 の範囲の p H を有する、請求項 1 ~ 5 又は 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 21]

1 mg / mL の 3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、5 mM のトリス緩衝液、5 . 5 % (w / v) のマンニトール及び 2 mg / mL のアルミニウム含量を有する水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、7 . 0 ~ 8 . 0 の範囲の pH を有する、請求項 1 ~ 5 又は 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 2 2]

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩の重量と、前記アルミニウム含有粒子の懸濁液中のアルミニウムの重量との (w / w) 比は、1 : 1 ~ 1 : 2 0 の範囲である、請求項 1 ~ 5 又は 1 6 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 2 3]

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩の重量と、前記アルミニウム含有粒子の懸濁液中のアルミニウムの重量との (w / w) 比は、1 : 2 である、請求項 1 ~ 5 又は 1 6 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 2 4]

3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸又はその薬学的に許容される塩、5 ~ 1 0 0 mM のトリス緩衝液、5 ~ 1 0 % (w / v) のマンニトール及び水酸化アルミニウム粒子の懸濁液を含み、3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸の重量と、前記粒子の懸濁液中のアルミニウムの重量との (w / w) 比は、1 : 2 0 である、請求項 1 ~ 5 又は 1 6 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 2 5]

追加の治療剤をさらに含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 2 6]

前記追加の治療剤は、チェックポイント阻害剤、TLR 9 アゴニスト、TLR 8 アゴニスト、TLR 7 アゴニスト、STING アゴニスト又は化学療法剤である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

[請求項 2 7]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) CTLA - 4 受容体阻害剤、PD - 1 受容体阻害剤、LAG - 3 受容体阻害剤、TIM - 3 受容体阻害剤、BTLA 受容体阻害剤、KIR 受容体阻害剤、PD - L 1 阻害剤又は PD - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物を含む組合せ医薬。

[請求項 2 8]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) PD - 1 受容体阻害剤を含む第 2 の医薬組成物を含む組合せ医薬。

[請求項 2 9]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) PD - L 1 阻害剤を含む第 2 の医薬組成物を含む組合せ医薬。

[請求項 3 0]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) 抗 P D - L 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 1]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) 抗 P D - 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 2]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) C T L A - 4 受容体阻害剤、P D - 1 受容体阻害剤、L A G - 3 受容体阻害剤、T I M - 3 受容体阻害剤、B T L A 受容体阻害剤、K I R 受容体阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) C T L A - 4 受容体阻害剤、P D - 1 受容体阻害剤、L A G - 3 受容体阻害剤、T I M - 3 受容体阻害剤、B T L A 受容体阻害剤、K I R 受容体阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 3 の医薬組成物
を含み、前記第 3 の組成物の前記チェックポイントは、前記第 2 の組成物中の前記チェックポイント阻害剤と異なる、組合せ医薬。

[請求項 3 3]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) P D - L 1 阻害剤を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) C T L A - 4 受容体阻害剤を含む第 3 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 4]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) P D - 1 阻害剤を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) C T L A - 4 受容体阻害剤を含む第 3 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 5]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) 抗 P D - L 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) 抗 C T L A - 4 抗体を含む第 3 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 6]

組合せ医薬であって、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) 抗 P D - 1 抗体を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) 抗 C T L A - 4 抗体を含む第 3 の医薬組成物

を含む組合せ医薬。

[請求項 3 7]

固形腫瘍の治療を、それを必要とする対象に請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の組合せ医薬を投与することによって行うための方法。

[請求項 3 8]

固形腫瘍の治療を、それを必要とする対象に、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、

b) C T L A - 4 受容体阻害剤、P D - 1 受容体阻害剤、L A G - 3 受容体阻害剤、T I M - 3 受容体阻害剤、B T L A 受容体阻害剤、K I R 受容体阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物、及び

c) C T L A - 4 受容体阻害剤、P D - 1 受容体阻害剤、L A G - 3 受容体阻害剤、T I M - 3 受容体阻害剤、B T L A 受容体阻害剤、K I R 受容体阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 3 の医薬組成物

を含む組合せ医薬を投与することによって行うための方法であって、

前記第 3 の組成物の前記チェックポイントは、前記第 2 の組成物中の前記チェックポイント阻害剤と異なり、

前記第 1 の医薬組成物は、腫瘍内投与され、且つ前記第 2 の医薬組成物及び前記第 3 の医薬組成物は、腫瘍内、筋肉内、皮内、皮下、静脈内、腹腔内注射、灌流又は注入によって投与される、方法。

[請求項 3 9]

固形腫瘍の治療を、それを必要とする対象に、

a) 請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 の医薬組成物、及び

b) C T L A - 4 受容体阻害剤、P D - 1 受容体阻害剤、L A G - 3 受容体阻害剤、T I M - 3 受容体阻害剤、B T L A 受容体阻害剤、K I R 受容体阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤から選択されるチェックポイント阻害剤を含む第 2 の医薬組成物を含む組合せ医薬を投与することによって行うための方法であって、

前記第 1 の医薬組成物は、腫瘍内投与され、且つ前記第 2 の医薬組成物は、腫瘍内、筋肉内、皮内、皮下、静脈内、腹腔内注射、灌流又は注入によって投与される、方法。

[請求項 4 0]

前記固形腫瘍は、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、黒色腫又は内臓腫瘍である、請求項 3 7 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 4 1]

固形腫瘍の治療における、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用又は請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の組合せ医薬の使用。

[請求項 4 2]

前記固形腫瘍は、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、黒色腫又は内臓腫瘍である、請求項 4 1 の使用。

[請求項 4 3]

固形腫瘍の治療における使用のための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項 2 7 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の組合せ医薬。

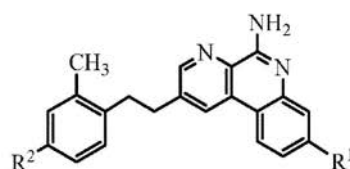
[請求項 4 4]

前記固形腫瘍は、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、黒色腫又は内臓腫瘍である、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

[請求項 4 5]

式 (A) :

【化 2】



式 (A)

(式中、

R^1 は、 $-L_1R^4$ 、 $-L_1R^5$ 、 $-OL_1R^4$ 、 $-OL_1R^5$ 、 CH_3 、 $-C(=O)$

$P(O)(OH)_2$ 又は $-C(=O)CF_2P(O)(OH)_2$ であり；

R^2 は、 $-L_2R^4$ 、 $-L_2R^6$ 、 $-L_2L_3L_2R^6$ 、 $-L_2L_3R^4$ 、 $-L_2L_3L_2$

R^4 、 $-OL_2R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-OL_2R^6$ 、 $-OL_2L_3R^6$ 、 $-OL_2L_3L_2$

R^6 、 $-OL_2L_3R^4$ 、 $-OL_2L_3L_2R^4$ 又は $-OCH_3$ であり；

各 R^3 は、H 及びフルオロから独立して選択され；

R^4 は、 $-P(O)(OH)_2$ であり、

R^5 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

R^6 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

L_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン又は $-(CR^4R^4)_pO)_$

$q(CH_2)_p-$ であり、 L_1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレン

は、0～4個のフルオロ基で置換され；

各 L_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $-(CR^3R^3)_pO)_q(CH_2)_p-$ から独

立して選択され、 L_2 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、0～4個のフルオロ基で置換され

；

L_3 は、アリーレン又は5～6員ヘテロアリーレンであり；

各 p は、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され、及び

q は、1、2、3 又は 4 である）

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む凍結乾燥品。

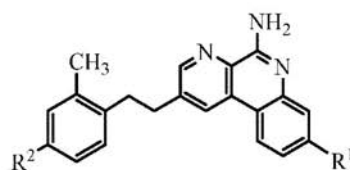
[請求項46]

前記化合物は、3-(5-アミノ-2-(4-(2-(3,3-ジフルオロ-3-ホスホノプロポキシ)エトキシ)-2-メチルフェネチル)ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル)プロパン酸である、請求項45に記載の凍結乾燥品。

[請求項47]

6.5～9.0のpHを有し、且つ式(A)：

【化3】



式(A)

(式中、

R^1 は、 $-L_1R^4$ 、 $-L_1R^5$ 、 $-OL_1R^4$ 、 $-OL_1R^5$ 、 CH_3 、 $-C(=O)$

$P(O)(OH)_2$ 又は $-C(=O)CF_2P(O)(OH)_2$ であり；

R^2 は、 $-L_2R^4$ 、 $-L_2R^6$ 、 $-L_2L_3L_2R^6$ 、 $-L_2L_3R^4$ 、 $-L_2L_3L_2$

R^4 、 $-OL_2R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-OL_2R^6$ 、 $-OL_2L_3R^6$ 、 $-OL_2L_3L_2$

R^6 、 $-OL_2L_3R^4$ 、 $-OL_2L_3L_2R^4$ 又は $-OCH_3$ であり；

各 R^3 は、H 及びフルオロから独立して選択され；

R^4 は、 $-P(O)(OH)_2$ であり、

R^5 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

R^6 は、 $-CF_2P(O)(OH)_2$ 又は $-C(O)OH$ であり；

L_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン又は $-(CR^4R^4)_pO)_$

$q(CH_2)_p-$ であり、 L_1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレン

は、0～4個のフルオロ基で置換され；

各 L_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $-(CR^3R^3)_pO)_q(CH_2)_p-$ から独

立して選択され、 L_2 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、0～4個のフルオロ基で置換され

i

L₃ は、アリーレン又は 5 ～ 6 員ヘテロアリーレンであり；

各 p は、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され、及び

q は、1、2、3 又は 4 である）

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩及び緩衝剤を含む溶液から調製される凍結乾燥品。

[請求項 4 8]

前記化合物は、3 - (5 - アミノ - 2 - (4 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロ - 3 - ホスホノプロポキシ) エトキシ) - 2 - メチルフェネチル) ベンゾ [f] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) プロパン酸である、請求項 4 7 に記載の凍結乾燥品。

[請求項 4 9]

請求項 4 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の凍結乾燥品を水で再構成し、且つアルミニウム含有粒子の懸濁液と混合することによって調製される医薬組成物。

[請求項 5 0]

請求項 4 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の凍結乾燥品を水で再構成し、且つ 1 ～ 4 m g / m L のアルミニウム含量を有するアルミニウム含有粒子の懸濁液と混合することによって調製される、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

[請求項 5 1]

前記アルミニウム含有粒子は、水酸化アルミニウム粒子である、請求項 4 9 又は 5 0 に記載の医薬組成物。