

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7078396号
(P7078396)

(45)発行日 令和4年5月31日(2022.5.31)

(24)登録日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(51)国際特許分類

C 0 8 F	8/30 (2006.01)	F I	C 0 8 F	8/30
A 6 1 K	31/155 (2006.01)		A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	47/32 (2006.01)		A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	51/04 (2006.01)		A 6 1 K	51/04 1 0 0
A 6 1 P	35/00 (2006.01)		A 6 1 K	51/04 2 0 0

請求項の数 32 (全83頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2017-540977(P2017-540977)
 (86)(22)出願日 平成27年10月23日(2015.10.23)
 (65)公表番号 特表2017-534742(P2017-534742)
 A)
 (43)公表日 平成29年11月24日(2017.11.24)
 (86)国際出願番号 PCT/US2015/057222
 (87)国際公開番号 WO2016/065322
 (87)国際公開日 平成28年4月28日(2016.4.28)
 審査請求日 平成30年10月22日(2018.10.22)
 審判番号 不服2020-7267(P2020-7267/J1)
 審判請求日 令和2年5月28日(2020.5.28)
 (31)優先権主張番号 62/068,598
 (32)優先日 平成26年10月24日(2014.10.24)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者 517144488
 モレキュラー インサイト ファーマシュー
 ティカルズ、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10000
 7, ニューヨーク, ワン ワールド ト
 レード センター, 47ティーエイチ
 フロア, スイート ジェイ
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

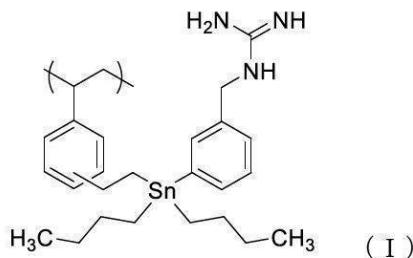
(54)【発明の名称】 メタ - ヨードベンジルグアニジン及びその前駆体の調製物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーを含む調製物であって、前記ポリマーが式(I)：

【化32】



のセグメントまたはその薬学的に許容される塩を含み、
 前記薬学的に許容される塩がHOAc塩であり、
 前記調製物に含まれる水が、前記調製物の重量%に対して2.0重量%未満であり、
 前記調製物中に存在する浸出性スズの濃度が0ppm~150ppmの範囲内であり、
 前記調製物に含まれる有機溶媒が、前記調製物の重量%に対して0.5重量%未満であり
 、そして

前記調製物が、単峰性粒径分布により特徴付けられる、
前記調製物。

【請求項 2】

容器中に不活性ガス下で封入される、請求項 1 に記載の調製物。

【請求項 3】

前記ポリマー調製物が - 20 ℃において不活性ガス下で少なくとも 6 ヶ月間保存された後に、前記浸出性スズの濃度が 0 ppm ~ 150 ppm の範囲内である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の調製物。

【請求項 4】

前記不活性ガスが窒素である、請求項 2 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の調製物。 10

【請求項 5】

浸出性スズの前記濃度が 0 ppm ~ 120 ppm の範囲内である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の調製物。

【請求項 6】

浸出性スズの前記濃度が 0 ppm ~ 50 ppm の範囲内である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の調製物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の調製物であって、式 (I) のセグメント、またはその薬学的に許容される塩を含む前記ポリマーが、前記調製物の少なくとも 98 重量 % を構成する前記調製物。 20

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の調製物であって、含まれる水が前記調製物の重量 % に対して 1.5 重量 % 未満である前記調製物。

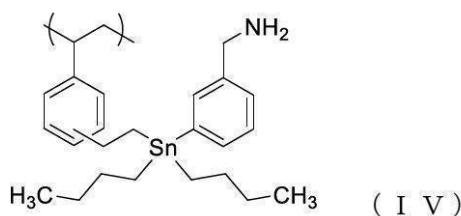
【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の調製物であって、含まれる水が前記調製物の重量 % に対して 1.0 重量 % 未満である前記調製物。

【請求項 10】

前記ポリマーが含む式 (IV) :

【化 3 3】



30

のセグメントまたはその薬学的に許容される塩が 0.5 重量 % 未満である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の調製物。

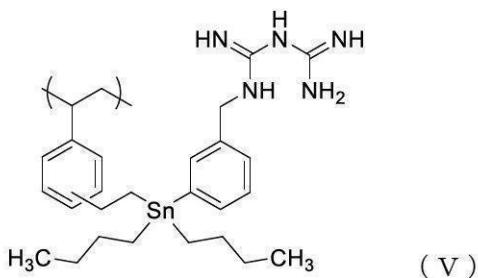
【請求項 11】

前記ポリマーが含む式 (V) :

40

50

【化 3 4】



10

のセグメントまたはその薬学的に許容される塩が0.5重量%未満である、請求項1～10のいずれか1項に記載の調製物。

【請求項12】

前記調製物が-20において不活性ガス下で少なくとも1ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項1～11のいずれか1項に記載の調製物。

【請求項13】

前記調製物が-20において不活性ガス下で1ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項12に記載の調製物。

20

【請求項14】

前記不活性ガスが窒素である、請求項13に記載の調製物。

【請求項15】

前記調製物が-20において不活性ガス下で少なくとも3ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項1～11のいずれか1項に記載の調製物。

【請求項16】

前記調製物が-20において不活性ガス下で3ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項15に記載の調製物。

30

【請求項17】

前記不活性ガスが窒素である、請求項16に記載の調製物。

【請求項18】

前記調製物が-20において不活性ガス下で少なくとも6ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項1～11のいずれか1項に記載の調製物。

【請求項19】

前記調製物が-20において不活性ガス下で6ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項18に記載の調製物。

【請求項20】

前記不活性ガスが窒素である、請求項19に記載の調製物。

40

【請求項21】

前記調製物が-20において不活性ガス下で少なくとも9ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項1～11のいずれか1項に記載の調製物。

【請求項22】

前記調製物が-20において不活性ガス下で9ヶ月間保存された後に、浸出性スズの濃度が0 ppm～120 ppmの範囲内である、請求項21に記載の調製物。

【請求項23】

前記不活性ガスが窒素である、請求項22に記載の調製物。

50

【請求項 2 4】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で少なくとも 1 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の調製物。

【請求項 2 5】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で 1 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 2 4 に記載の調製物。

【請求項 2 6】

前記不活性ガスが窒素である、請求項 2 5 に記載の調製物。

【請求項 2 7】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で少なくとも 2 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の調製物。

【請求項 2 8】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で 2 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 2 7 に記載の調製物。

【請求項 2 9】

前記不活性ガスが窒素である、請求項 2 8 に記載の調製物。

【請求項 3 0】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で少なくとも 3 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の調製物。

20

【請求項 3 1】

前記調製物が - 2 0 において不活性ガス下で 3 年間保存された後に、浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 2 0 p p m の範囲内である、請求項 3 0 に記載の調製物。

【請求項 3 2】

前記不活性ガスが窒素である、請求項 3 1 に記載の調製物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

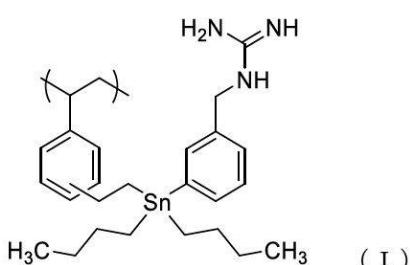
30

特定の放射標識ハロ芳香族化合物が、核医学において有用であることが判っている。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0 0 0 2】**

本出願人らは、以下の式 (I) の単量体を含むスタニル化ポリマーは、(例えば、オンタリオ大学の D u n c a n H u n t e r 及び X i z h e n Z h u に対する米国特許第 7 , 6 5 8 , 9 1 0 号、以下「大学特許」、に記載されるような) 利用可能な方法に従って調製される場合には、一般に、相当な濃度 (例えば、> 1 5 0 p p m ~ > 1 , 0 0 0 p p m) の浸出性スズを含有する副生成物によって汚染されることを見出している。本明細書中の例 7 ~ 9 を参照されたい。

40

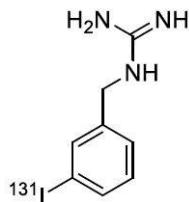
【化 1】

50

【 0 0 0 3 】

大学特許の方法に従って調製された式(Ⅰ)の単量体を含む上記汚染されたポリマーは、放射性同位体ヨウ化物などのヨウ化物によって処理すると、許容できない濃度の浸出性スズを含有した副生成物を有する、放射標識された、メタ-ヨードベンジルグアニジンまたはMIBGとしても知られるイオベンギングアンを生成し得る。

【化2】

¹³¹I MIBG

10

【 0 0 0 4 】

本出願人らはこの問題を認識しており、理論に拘束されるものではないが、この問題のある原因を特定している。本開示は、かかる原因に対処し、それによって新規且つ所望の組成物ならびにスタニル化ポリマー及び／またはMIBGなどの放射標識ハロ芳香族化合物の調製及び使用に関する技術を提供する、有用な解決法を説明する。

20

【 0 0 0 5 】

例えば、本明細書に記載されるように、本出願人らは、大学特許に記載される方法と比較して改良された、式(Ⅰ)の単量体を含むポリマーの調製方法を開発しており、該方法は、式(Ⅰ)の単量体を含むポリマー中の浸出性スズを含有する副生成物の当初濃度を最小化する。

【 0 0 0 6 】

また、本出願人らは、大学特許に記載される方法と比較して改良された、式(Ⅰ)の単量体を含むポリマーの精製方法を開発しており、該方法は、式(Ⅰ)の単量体を含む精製されたポリマー中の浸出性スズを含有する副生成物の濃度を最小化する。

30

【 0 0 0 7 】

加えて、本出願人らは、式(Ⅰ)の単量体を含むポリマーが、驚くべきことに水分、O₂及び／または周囲温度及び高温に敏感であることを見出した。実際に、本出願人らは、水分、O₂の存在下で、及び／または周囲温度及び高温において、上記ポリマーが徐々に且つ連続的に分解し、そのようにして浸出性スズを含有するフラグメントの濃度が上昇していくことを見出した。本明細書の例8を参照されたい。

【 0 0 0 8 】

本明細書に記載されるように、本出願人らは、例えば、式(Ⅰ)の単量体を含む精製されたポリマー中における浸出性スズを含有する副生成物の生成及び／または存在を最小にする、窒素などの不活性ガス下、任意選択で低温(例えば-20)にて、式(Ⅰ)の単量体を含むポリマーを保存する方法を始めとする、様々な改良した技術を開発している。

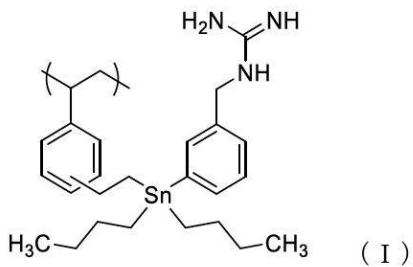
40

【 0 0 0 9 】

したがって、いくつかの態様において、ポリマーの調製物であって、上記ポリマーが式(Ⅰ)：

50

【化3】



10

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含み、該調製物中に存在する浸出性スズの濃度が約0 ppm～約150 ppmの範囲内である上記調製物が提供される。

【0010】

いくつかの態様において、本開示は式(I)の単量体を含むポリマーの開示される調製物を含むキットを提供する。

【0011】

いくつかの態様において、本開示は、式(I)の単量体を含むポリマーの開示される調製物に、ヨウ素もしくはヨウ化物塩を接触させることによって生成するMIBGまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

20

【0012】

いくつかの態様において、本開示は精製されたポリマー組成物の提供方法または調製方法を提供する。

【0013】

いくつかの態様において、本明細書に記載の開示されるポリマー調製物に、ヨウ化物塩を接触させることを含む、メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)またはその薬学的に許容される塩の調製方法が提供される。

【0014】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載のポリマーを含む調製物の製造、精製、保存及び/または分析のための様々な技術を提供する。

30

【0015】

いくつかの実施形態において、本開示は、大学特許に記載されるものなどの先行の方法論に由来し得る調製物と比較して、(1種もしくは複数種の汚染物質または望ましからざる構造の濃度の低下などの)1種または複数種の望ましい特性を再現可能に示すポリマー調製物、及びそれらを提供するための技術を提供する。

【0016】

いくつかの実施形態において、本開示は、関連するポリマー調製物及び/または放射標識ハロ芳香族化合物の合成、精製、及び/または保存のための先行技術の1または複数の態様に関する問題の原因を特定する。

【0017】

いくつかの実施形態において、本開示は、式(I)の単量体を含むポリマーの調製物を製造、精製及び/または保存するために用いられる、1または複数の先行の合成方法論において用いられる反応ステップ及び/または精製及び保存プロトコルに対する改良を提供する。

40

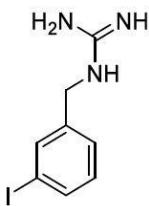
【0018】

いくつかの態様において、

(a) メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)：

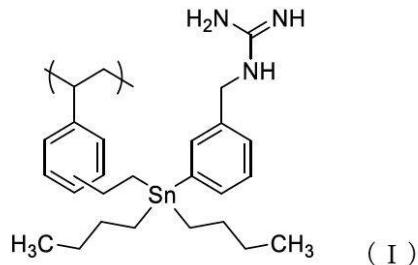
50

【化4】



またはその薬学的に許容される塩であって、式(Ⅰ)：

【化5】



の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であり、含まれる浸出性スズの濃度が0 ppm～150 ppmである、式(Ⅰ)の単量体を含む上記ポリマーの上記調製物に、ヨウ化物塩を接触させることによって生成する上記MIBGまたは上記その塩と、

(b) 薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物を、対象に投与することを含む方法が提供される。

【0019】

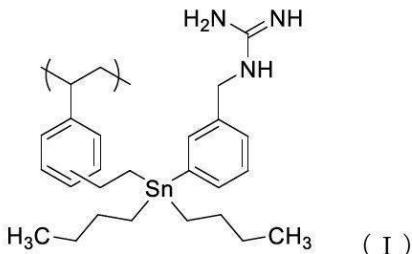
上記方法のいくつかの実施形態において、上記医薬組成物が投与時に含む浸出性スズの濃度は0 ppm～150 ppmである。

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

ポリマーを含む調製物であって、前記ポリマーが式(Ⅰ)：

【化32】



の単量体またはその薬学的に許容される塩を含み、該調製物中に存在する浸出性スズの濃度が約0 ppm～約150 ppmの範囲内である前記調製物。

(項目2)

前記薬学的に許容される塩が前記単量体のHOAc塩である、項目1に記載の調製物。

(項目3)

容器中に不活性ガス下で封入される、項目1または2に記載の調製物。

(項目4)

前記不活性ガスが窒素である、項目3に記載の調製物。

10

20

30

40

50

(項目5)

浸出性スズの前記濃度が約0 ppm～約120 ppmの範囲内である、項目1～4のいずれか1項に記載の調製物。

(項目6)

浸出性スズの前記濃度が約0 ppm～約50 ppmの範囲内である、項目1～4のいずれか1項に記載の調製物。

(項目7)

項目1～6のいずれか1項に記載の調製物であって、式(I)の単量体、またはその薬学的に許容される塩を含む前記ポリマーが、該調製物の少なくとも98%を構成する前記調製物。

10

(項目8)

項目1～7のいずれか1項に記載の調製物であって、含まれる水が該調製物の重量%に対して1.5重量%未満である前記調製物。

(項目9)

項目1～7のいずれか1項に記載の調製物であって、含まれる水が該調製物の重量%に対して1.0重量%未満である前記調製物。

(項目10)

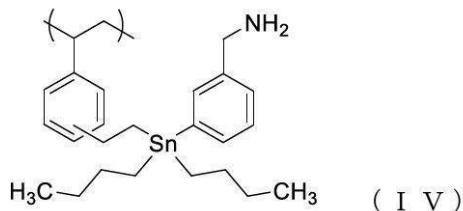
項目1～9のいずれか1項に記載の調製物であって、含まれる有機溶媒が該調製物の重量%に対して0.5重量%未満である前記調製物。

20

(項目11)

前記ポリマーが含む式(IV)：

【化33】



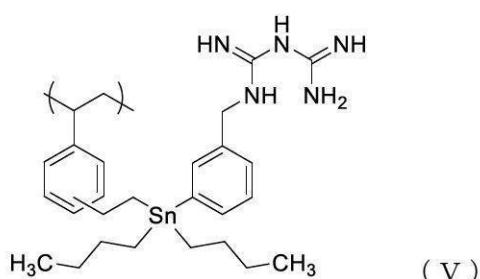
の単量体またはその薬学的に許容される塩が約0.5重量%未満である、項目1～10のいずれか1項に記載の調製物。

30

(項目12)

前記ポリマーが含む式(V)：

【化34】



40

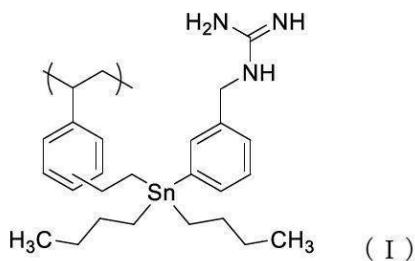
の単量体またはその薬学的に許容される塩が約0.5重量%未満である、項目1～11のいずれか1項に記載の調製物。

(項目13)

調製物を備えるキットであって、該調製物が式(I)：

50

【化 3 5】



10

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーを含み、該調製物中に存在する浸出性スズの濃度が約 0 p.p.m ~ 約 150 p.p.m の範囲内であり、前記式 (I) の単量体を含むポリマーを不活性ガス下で収納する容器を更に備える前記キット。

(項目 14)

項目 2 ~ 12 に記載の調製物のいずれか 1 を備える、項目 13 に記載のキット。

(項目 15)

式 (I) の単量体、またはその塩を含む前記精製されたポリマーが、 - 20 で少なくとも 6 ヶ月間、最も少ない 98 重量 % の純度である、項目 13 に記載のキット。

20

(項目 16)

- 20 で少なくとも 6 ヶ月間、浸出性スズの含有量を 150 p.p.m 未満の濃度に維持する、項目 13 に記載のキット。

(項目 17)

- 20 で少なくとも 9 ヶ月間、浸出性スズの含有量を 20 p.p.m 未満の濃度に維持する、項目 13 に記載のキット。

(項目 18)

含まれる水が前記調製物の重量 % に対して 1.5 重量 % 未満である、項目 13 に記載のキット。

(項目 19)

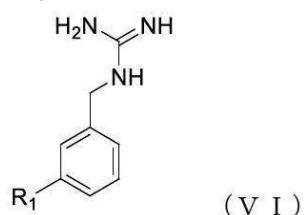
含まれる水が前記調製物の重量 % に対して 1.0 重量 % 未満である、項目 13 に記載のキット。

30

(項目 20)

(a) 式 (V I) :

【化 3 6】



40

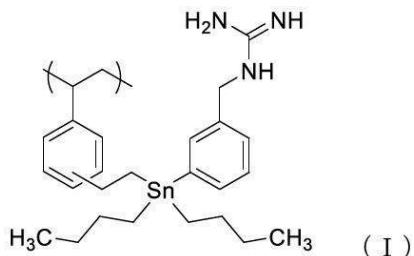
の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、R1 は放射性同位体標識であり、

式 (I) :

50

【化37】



の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であり、含まれる浸出性スズの濃度が約0 ppm～約150 ppmである、式(I)の単量体を含む前記ポリマーの前記調製物に、ハロゲンイオンの放射性同位体を接触させることによって生成する前記化合物または前記その塩と、

(b) 薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物。

(項目21)

項目2～12に記載の調製物のいずれか1を含む、項目20に記載の医薬組成物。

(項目22)

前記ハロゲンイオンの放射性同位体がフッ化物、臭化物、ヨウ化物またはアスタチンである、項目20に記載の医薬組成物。

(項目23)

前記ハロゲンイオンの放射性同位体が¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵Iまたは¹³¹Iである、項目20に記載の医薬組成物。

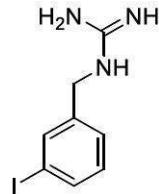
(項目24)

前記ハロゲンイオンの放射性同位体が²¹¹Atである、項目20に記載の医薬組成物。

(項目25)

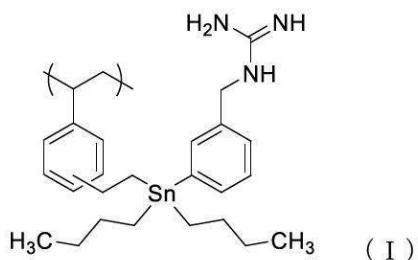
(a) メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)：

【化38】



またはその薬学的に許容される塩であって、式(I)：

【化39】



の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であり、含まれる浸出性スズの濃度が0 ppm～150 ppmである、式(I)の単量体を含む前記ポリマーの前記調製物に、ヨウ化物塩を接触させることによって生成する前記MIBGまたは前記その塩と、

10

20

30

40

50

(b) 薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物。

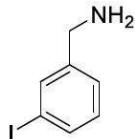
(項目26)

項目2~12に記載の調製物のいずれか1を含む、項目25に記載の医薬組成物。

(項目27)

項目25に記載の医薬組成物であって、該組成物中に存在するメタ-ヨードベンジルアミン(MIBA)：

【化40】



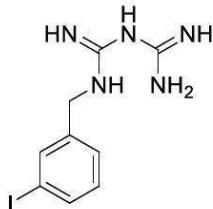
10

またはその薬学的に許容される塩が約0.5重量%以下である前記組成物。

(項目28)

項目25に記載の医薬組成物であって、該組成物中に存在するメタ-ヨードベンジルビグアニジン(MIBBG)：

【化41】



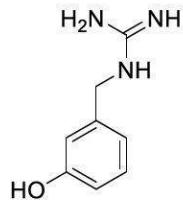
20

またはその薬学的に許容される塩が約0.5重量%以下である前記組成物。

(項目29)

項目25に記載の医薬組成物であって、該組成物中に存在するメタ-ヒドロキシベンジルグアニジン(MHBG)：

【化42】



30

またはその薬学的に許容される塩が約0.5重量%以下である前記組成物。

(項目30)

項目25に記載の医薬組成物であって、該組成物中に存在するメタ-ヨードベンジルアミン(MIBA)、メタ-ヨードベンジルビグアニジン(MIBBG)、及び/またはメタ-ヒドロキシベンジルグアニジン(MHBG)：

40

50

【化43】



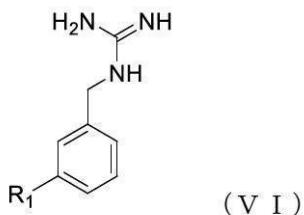
10

あるいはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩が約0.5重量%以下である前記組成物。

(項目31)

式(VI):

【化44】



20

の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含み、

式中、R₁は放射性同位体標識であり、

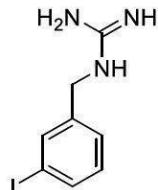
含まれる浸出性スズの濃度が0 ppm ~ 150 ppmである医薬組成物。

30

(項目32)

メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG):

【化45】



40

またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含み、

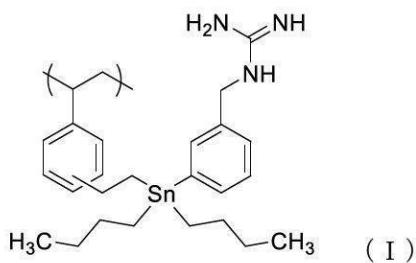
含まれる浸出性スズの濃度が0 ppm ~ 150 ppmである医薬組成物。

(項目33)

式(I):

50

【化46】



10

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの精製された組成物の調製方法であって、

前記ポリマーまたはその薬学的に許容される塩を含む調製物を溶媒に接触させ、次いで実質的に全ての前記溶媒を除去して、前記ポリマーまたはその薬学的に許容される塩を含む、溶媒を枯渇させた物質を生成させることによって、前記調製物を溶媒処理するステップと、

前記溶媒を枯渇させた物質を減圧、及び約30～約50の範囲内の温度に晒すステップと

を含み、

前記晒すことが、存在する浸出性スズが約150 ppm以下となるように、したがって前記ポリマー、またはその薬学的に許容される塩の精製された組成物が生成するようにするために十分な条件下で及びかかる時間行われる前記方法。

(項目34)

前記溶媒がアルコールであるまたはアルコールを含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記アルコールがエタノールであるまたはエタノールを含む、項目34に記載の方法

(項目36)

前記調製物を溶媒処理する前記ステップが、第1及び第2の溶媒を用いて行われる第1及び第2の溶媒処理ステップを含み、第1の溶媒がアルコール水溶液であり、第2の溶媒が無水アルコールである、項目33に記載の方法。

(項目37)

第1の溶媒がアルコール水溶液であり、第2の溶媒が無水エタノールである、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記精製された組成物が含む水が該組成物の重量%に対して1.5重量%未満である、項目33に記載の方法。

(項目39)

前記精製された組成物が含む水が該組成物の重量%に対して1.0重量%未満である、項目33に記載の方法。

(項目40)

前記精製された組成物を不活性ガス下で保存するステップを更に含む、項目33に記載の方法。

(項目41)

式(I)：

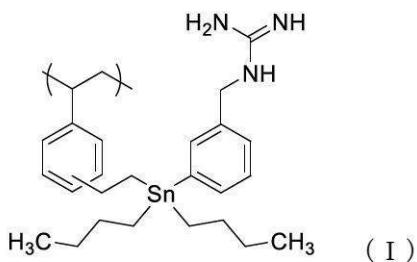
20

30

40

50

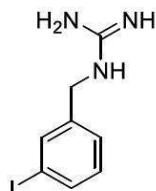
【化47】



10

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーを含む調製物であって、該調製物中に存在する浸出性スズの濃度が 150 ppm 未満であるような、浸出性スズを実質的に含まない前記調製物に、ヨウ化物塩を接触させるステップを含む、メタ-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) :

【化48】



20

またはその薬学的に許容される塩の調製方法。

(項目42)

前記接触させるステップが、項目2～12のいずれか1に記載の調製物に接触させることを含む、項目41に記載の方法。

30

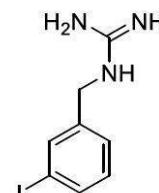
(項目43)

前記ヨウ化物塩がI-131ヨウ化ナトリウムである、項目41に記載の方法。

(項目44)

(a) メタ-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) :

【化49】

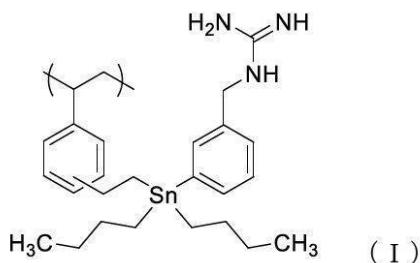


40

またはその薬学的に許容される塩であって、式(I)：

50

【化 5 0】



10

の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であり、含まれる浸出性スズの濃度が 0 ppm ~ 150 ppm である、式 (I) の単量体を含む前記ポリマーの前記調製物に、ヨウ化物塩を接触させることによって生成する前記 MIBG または前記その塩と、

(b) 薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物を、対象に投与することを含む方法。

(項目 4 5)

前記医薬組成物が投与時に含む浸出性スズの濃度が 0 ppm ~ 150 ppm である、項目 4 4 に記載の方法。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】米国特許第 7,658,910 号に記載される方法に従って製造された式 (I) の単量体を含むポリマーに関する、典型的な二峰性粒径分布を示す図である。粒径は公知の湿式分散レーザー回折法に基づいて測定した。上記二峰性粒径分布の平均径は 32.64 μm であることが判った。

【図 2】例 1 ~ 6 などの本明細書に記載の方法に従って製造された式 (I) の単量体を含むポリマーの典型的な粒径分布を示す図である。粒径は公知の湿式分散レーザー回折法に基づいて測定した。Dv10、Dv50 及び Dv90 の平均の試験結果を以下の表に示す。

【表 A】

30

繰返し	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	体積平均径 (VMD) (μm)	重み付き 残差 (%)	吸光度 (%)
1	15.350	86.736	174.910	91.930	0.33	11.14
2	18.830	78.235	154.065	83.541	0.29	11.47
3	16.861	88.760	183.930	123.024	0.38	11.58
平均値	17.0	84.6	171.0	99.5	NA	NA
RSD (%)	10.3%	6.6%	9.0%	NA	NA	NA

40

【発明を実施するための形態】

【0021】

放射標識ハロ芳香族化合物

特定の放射標識ハロ芳香族化合物が、核医学において有用であることが判っている。例えば、MIBG は診断薬または治療薬として使用するために、ヨウ素で放射標識することができる。特に、放射標識 MIBG は MIBG スキャンと呼ばれるシンチグラフィー法で用いられる。異なる用途に対して異なるヨウ素放射性同位体を用いて MIBG を標識する。例えば、ヨウ素 - 123 (例えば、AdreView (登録商標) イオベンゲアン - 123) は、一般的に画像診断目的 (例えば、心臓または腫瘍の画像診断用) に用いられ、ヨウ素 - 131 (例えば、Azedra (登録商標) イオベンゲアン - 131) はより長寿

50

命で且つより高い放射強度を与え、一般的には治療用途（例えば、腫瘍の治療におけるような、組織破壊が所望される場合）に用いられるが、造影剤として用いることもできる。イオベンジングアンはアドレナリン作動性組織に局在化し、したがって、例えば、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経芽細胞腫及び／または他の神経内分泌腫瘍などの腫瘍を標的とするために用いることができる。

【 0 0 2 2 】

同位体標識MIBGを非放射性の非放射性MIBGに対して相対的に高収率で生成されることが望ましい。とりわけ、MIBGの注入による患者の治療に際しては、非放射性の非放射性「担体」MIBG分子が存在すると、放射標識MIBGの取込みが阻害され、その結果、例えば、腫瘍の照射が低下し及び／または心臓血管への副作用の危険性が増大する場合があることが認知されている。したがって、非放射性MIBGに対して相対的に高濃度の放射標識MIBGの投与は、少なくとも2の重要な利点を提供する。すなわち、腫瘍によるより多くの取込み及び、例えば、MIBG注入中の多くの場合に発生し得る、高血圧、恶心または嘔吐などの副作用の頻度または重篤度の低減などの、薬理学的毒性の低減である。

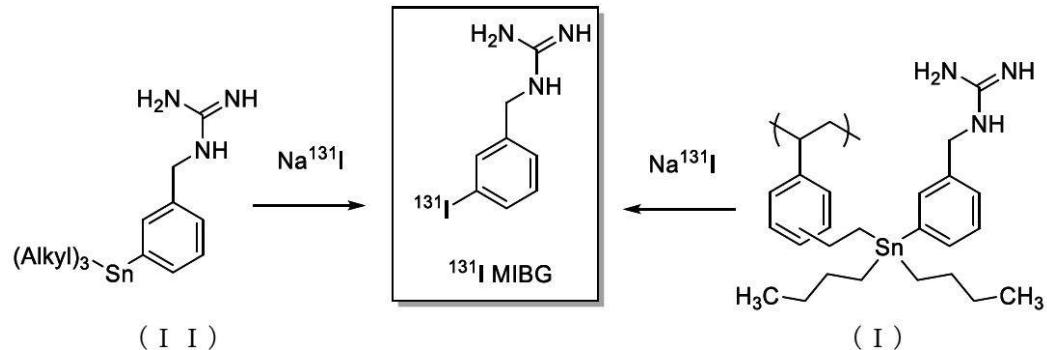
(0 0 2 3)

MIBGの注入

同位体標識イオベンジングアンを高収率で生成させるための努力により、放射性ヨウ化物と容易に交換するために十分な反応性を有する有機スズ前駆体を使用するに至った。例えば、米国特許第5,565,185号は、以下のスキーム1に示す式(I)の低分子トリアルキルアリールスズ前駆体のヨード脱スタニル化(iododesstannylation)によるMIBGの放射標識化プロセスを開示する。しかしながら、このプロセスは、スズを含有する副生成物が生成し、これらが放射標識MIBGと共に溶液中に浸出するために非実用的である。これらの有毒なスズ含有汚染物質は放射標識MIBGから分離することが困難である。

【化 6】

スキーム1



【 0 0 2 4 】

浸出性有機スズ化合物は毒性が強い。トリプチルスズ含有化合物（例えば、水素化トリプチルスズまたはトリプチルオキシド）はかつて、海洋船舶の効率を改善するための海洋の抗生物付着剤として広く使用されていたが、これらの化合物の毒性に対する懸念により、国際海事機関による全世界的な禁止に至っている。いくつかの報告は、リットル当たり1ナノグラムという低濃度における海洋生物への負の生物学的影響を記述している。Gajda, M. and Jancso, A. (2010) "Organotins, formation, use, speciation and toxicology" Metal Ions in Life Sciences vol. 7, pp. 11-152 (Eds. A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel)

e 1) , R S C P u b l i s h i n g T h o m a s G r a h a m H a u s e を参
照されたい。

【 0 0 2 5 】

米国特許第 7 , 6 5 8 , 9 1 0 号はこの問題に対する解決策、特に式(I)の単量体を含む上記のスタニル化ポリマー、及び単量体(I)を含む上記ポリマーからの M I B G のヨード脱スタニル化による M I B G の放射標識化プロセスを記述する。原理的には、単量体(I)を含む上記ポリマー前駆体のヨード脱スタニル化によって放射標識 M I B G が溶液中に放出される一方、有毒なスズ含有副生成物は不溶性ポリマーに結合したままである。本開示は、実際には浸出性スズを含有する副生成物が上記ポリマーと共に副生し、放射標識 M I B G の調製物中に望ましからざる濃度で残り得るとの洞察を包含する。本発明は、実質的に汚染物質を含まない、式(I)の単量体を含むスタニル化ポリマー、及び M I B G 治療薬(例えは、放射標識 M I B G 、特に、I - 1 2 3 または、特定の実施形態においては I - 1 3 1 などの放射性ヨウ素で標識された M I B G)の改良された調製物が必要とされているとの洞察を提供する。
10

【 0 0 2 6 】

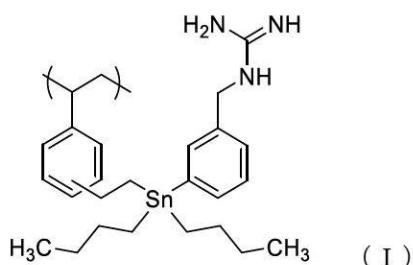
ポリマー調製物

議論したように、本出願人らは、例えは大学特許に記載されるものを始めとする先行技術に従って製造される式(I)の単量体を含むポリマーの調製物は、一般に許容できない濃度の浸出性スズで汚染されていること、更には、かかる濃度は一般的に経時的に増加することを見出した。本明細書に記載されるように、本出願人らは、大学特許に記載される反応の一部を改変し、更に、式(I)の単量体を含むポリマーの調製物中の浸出性スズの濃度を効果的に低減し、且つ得られる M I B G 治療薬及び該治療薬を含む医薬組成物中の浸出性スズの濃度を効果的に低減する精製プロトコル及び保存条件を開発した。
20

【 0 0 2 7 】

いくつかの態様において、式(I)：

【 化 7 】



の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物が提供される。

【 0 0 2 8 】

本明細書では、用語「薬学的に許容される塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしにヒト及び下等動物の組織に接触させて用いることに適した塩をいい、合理的な利益 / 危険性比に見合うものである。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えは、S . M . B e r g e らは、参照によって本明細書に援用される J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 に、薬学的に許容される塩を詳細に記述する。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機及び有機の酸ならびに塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸を用いて、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸を用いて、あるいはイオン交換などの当技術分野で用いられる他の方法を用いることによって生成させたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩
40

10

20

30

40

50

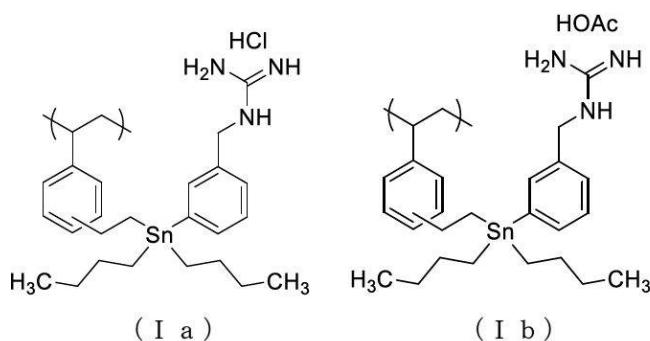
、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオニ酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバリニン酸塩、プロピオニ酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

10

【0029】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のポリマーの調製物は、1種または複数種の塩の形態、特には、薬学的に許容される塩の形態（例えば、アミノ基の薬学的に許容される塩を含む）の単量体を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は塩酸（HCl）塩であり、式（I a）の単量体を含むポリマーを与える。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は酢酸（HOAc）塩であり、式（I b）の単量体を含むポリマーを与える。

【化8】

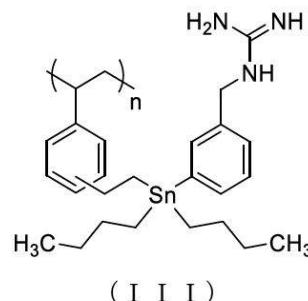


20

【0030】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のポリマーは、少なくとも一部において、式（III）：

【化9】



40

に示すホモポリマーセグメントを含み、式中、nは2～1,000,000である。いくつかの実施形態において、nは100～100,000である。いくつかの実施形態において、nは500～100,000である。いくつかの実施形態において、nは500～50,000である。いくつかの実施形態において、nは500～10,000である。いくつかの実施形態において、nは500～1,000である。いくつかの実施形態にお

50

いて、 n は 100 ~ 500 である。いくつかの実施形態において、 n は 2 ~ 100 である。いくつかの実施形態において、ポリマーは架橋されている。

【0031】

浸出性スズの濃度の低減

本明細書で提供される技術は、浸出性スズの濃度が低いポリマー調製物の調製及び／または維持を可能にする。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、例えば、大学特許に記載されるものを始めとする従来技術を用いて確実に得られる組成物と比較して、低い浸出性スズの濃度を有する。

【0032】

本明細書では、用語「浸出性スズ」、「浸出性スズを含有する副生成物」及び「スズ含有フラグメント」は同義で用いられ、水（例えば、水溶液）または有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ヘキサン、アセトン、トルエンもしくはアセトニトリル）に可溶な、またはこれらと混和性のスズ塩あるいはスズ含有化合物をいう。例えば、本明細書で言及される浸出性スズ成分としては、水及び／または有機溶媒による処理または洗浄の際にポリマーから洗い流される、式（I）の単量体を含むポリマー由来のスズ含有フラグメントを挙げることができる。式（I）の単量体を含むポリマーのいくつかの実施形態において、浸出性スズを含有する副生成物は 2,000 ダルトン未満の分子量を有する。いくつかの実施形態において、浸出性スズを含有する副生成物は 1,000 ダルトン未満の分子量を有する。いくつかの実施形態において、浸出性スズを含有する副生成物は 500 ダルトン未満の分子量を有する。いくつかの実施形態において、浸出性スズを含有する副生成物の少なくとも一部はジ-ブチル-スズを含有する置換基を含む。

10

20

30

40

【0033】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 0 ppm ~ 約 850 ppm の範囲内である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 850 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 800 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 750 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 700 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 650 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 600 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 550 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 500 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 450 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 400 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 350 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 300 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 250 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 200 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 150 ppm 未満である。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は約 0 ppm ~ 約 150 ppm の範囲内である。いくつかの実施形態において、式（I）の単量体を含むポリマーを含む調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 140 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 130 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 120 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性ス

50

ズの濃度は 0 ppm ~ 110 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 100 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 90 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 80 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 70 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 60 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 50 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 40 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 30 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 20 ppm である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む浸出性スズの濃度は 0 ppm ~ 10 ppm である。

【 0 0 3 4 】

本出願人らは、式（I）の単量体を含むポリマー中の浸出性スズの濃度が、経時的に及び／または水分、温度及び O₂ の 1 もしくは複数への曝露に際して増加し得ることを見出した。いくつかの実施形態において、低い浸出性スズの濃度を有する本明細書に記載の提供されるポリマー調製物は、適当な保存条件下で、該調製物の低い浸出性スズの濃度を長期間維持する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の提供されるポリマー調製物には、経時的な浸出性スズの濃度の上昇が生じるが、公知のポリマー調製物（例えば、米国特許第 7,658,910 号のもの）が経時に浸出性スズの濃度を生じるよりも、有意により生じ難い及び／またはより低い速度で生じる。

【 0 0 3 5 】

いくつかの特定の実施形態において、提供されるポリマー調製物は、-20° で保存される場合には低いスズの濃度を維持し、いくつかのかかる実施形態において、少なくとも 6 ヶ月、少なくとも 1 年、少なくとも 2 年、少なくとも 3 年、またはそれを越える期間、上記低いスズの濃度は約 850 ppm 未満、約 800 ppm 未満、約 750 ppm 未満、約 700 ppm 未満、約 650 ppm 未満、約 600 ppm 未満、約 550 ppm 未満、約 500 ppm 未満、約 450 ppm 未満、約 400 ppm 未満、約 350 ppm 未満、約 300 ppm 未満、約 250 ppm 未満、約 200 ppm 未満、150 ppm 未満、約 100 ppm 未満、約 90 ppm 未満、約 80 ppm 未満、約 70 ppm 未満、約 60 ppm 未満、約 50 ppm 未満、約 40 ppm 未満、約 30 未満、約 20 ppm 未満、及び／または約 10 ppm 未満の濃度である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、約 40%、20%、0%、-10% または -20° において、少なくとも 6 ヶ月間、約 850 ppm 未満、約 800 ppm 未満、約 750 ppm 未満、約 700 ppm 未満、約 650 ppm 未満、約 600 ppm 未満、約 550 ppm 未満、約 500 ppm 未満、約 450 ppm 未満、約 400 ppm 未満、約 350 ppm 未満、約 300 ppm 未満、約 250 ppm 未満、約 200 ppm 未満、約 150 ppm 未満、約 140 ppm 未満、約 130 ppm 未満、約 120 ppm 未満、約 110 ppm 未満、約 100 ppm 未満、約 90 ppm 未満、約 80 ppm 未満、約 70 ppm 未満、約 60 ppm 未満、約 50 ppm 未満、約 40 ppm 未満、約 30 ppm 未満、約 20 ppm 未満、約 10 ppm 未満、約 5 ppm 未満であるか、またはそれよりも低い。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、N₂ などの不活性ガス下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 ヶ月～約 6 ヶ月間、または約 6 ヶ月間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が 1%～25%、25%～50%、50%～75%、75%～90%、またはそれを越える空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 ヶ月～約 6 ヶ月間、または約 6 ヶ月間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 60% である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 ヶ月～約 6 ヶ月間、ま

たは約 6 ヶ月間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 75 % である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 ヶ月～約 6 ヶ月間、または約 6 ヶ月間保存される。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、約 40 、 20 、 0 、 -10 または -20 において、少なくとも 1 年間、約 850 ppm 未満、約 800 ppm 未満、約 750 ppm 未満、約 700 ppm 未満、約 650 ppm 未満、約 600 ppm 未満、約 550 ppm 未満、約 500 ppm 未満、約 450 ppm 未満、約 400 ppm 未満、約 350 ppm 未満、約 300 ppm 未満、約 250 ppm 未満、約 200 ppm 未満、約 150 ppm 未満、約 140 ppm 未満、約 130 ppm 未満、約 120 ppm 未満、約 110 ppm 未満、約 100 ppm 未満、約 90 ppm 未満、約 80 ppm 未満、約 70 ppm 未満、約 60 ppm 未満、約 50 ppm 未満、約 40 ppm 未満、約 30 ppm 未満、約 20 ppm 未満、約 10 ppm 未満、約 5 ppm 未満であるか、またはそれよりも低い。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、N₂などの不活性ガス下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 6 ヶ月～約 1 年間、または約 1 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が 1 % ～ 25 % 、 25 % ～ 50 % 、 50 % ～ 75 % 、 75 % ～ 90 % 、またはそれを越える空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 6 ヶ月～約 1 年間、または約 1 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 60 % である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 6 ヶ月～約 1 年間、または約 1 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 75 % である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 6 ヶ月～約 1 年間、または約 1 年間保存される。

10

20

30

40

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、約 40 、 20 、 0 、 -10 または -20 において、少なくとも 2 年間、約 850 ppm 未満、約 800 ppm 未満、約 750 ppm 未満、約 700 ppm 未満、約 650 ppm 未満、約 600 ppm 未満、約 550 ppm 未満、約 500 ppm 未満、約 450 ppm 未満、約 400 ppm 未満、約 350 ppm 未満、約 300 ppm 未満、約 250 ppm 未満、約 200 ppm 未満、約 150 ppm 未満、約 140 ppm 未満、約 130 ppm 未満、約 120 ppm 未満、約 110 ppm 未満、約 100 ppm 未満、約 90 ppm 未満、約 80 ppm 未満、約 70 ppm 未満、約 60 ppm 未満、約 50 ppm 未満、約 40 ppm 未満、約 30 ppm 未満、約 20 ppm 未満、約 10 ppm 未満、約 5 ppm 未満であるか、またはそれよりも低い。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、N₂などの不活性ガス下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 年～約 2 年間、または約 2 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が 1 % ～ 25 % 、 25 % ～ 50 % 、 50 % ～ 75 % 、 75 % ～ 90 % 、またはそれを越える空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 年～約 2 年間、または約 2 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 60 % である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 年～約 2 年間、または約 2 年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約 75 % である空気下で、上記の温度のいずれか 1 または任意の 2 の間の温度で約 1 年～約 2 年間、または約 2 年間保存される。

40

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、約 40 、 20 、 0 、 -10 または -20 において、少なくとも 3 年間、約 850 ppm 未満、約 800 ppm 未満、約 750 ppm 未満、約 700 ppm 未満、約 650 ppm 未満、約 600 ppm 未満、約 550 ppm 未満、約 500 ppm 未満、約 450 ppm 未満

50

0 ppm未満、約 400 ppm未満、約 350 ppm未満、約 300 ppm未満、約 250 ppm未満、約 200 ppm未満、約 150 ppm未満、約 140 ppm未満、約 130 ppm未満、約 120 ppm未満、約 110 ppm未満、約 100 ppm未満、約 90 ppm未満、約 80 ppm未満、約 70 ppm未満、約 60 ppm未満、約 50 ppm未満、約 40 ppm未満、約 30 ppm未満、約 20 ppm未満、約 10 ppm未満、約 5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、N₂などの不活性ガス下で、上記の温度のいずれか1または任意の2の間の温度で約2年～約3年間、または約3年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が1%～25%、25%～50%、50%～75%、75%～90%、またはそれを越える空気下で、上記の温度のいずれか1または任意の2の間の温度で約2年～約3年間、または約3年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約60%である空気下で、上記の温度のいずれか1または任意の2の間の温度で約2年～約3年間、または約3年間保存される。いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は、相対湿度が約75%である空気下で、上記の温度のいずれか1または任意の2の間の温度で約2年～約3年間、または約3年間保存される。

【0040】

不活性雰囲気

本出願人らは、式(I)の単量体を含むポリマー及び/またはスズを含有するその合成前駆体を空気及び/またはO₂に暴露することで、該ポリマー由来のスズ含有フラグメントが分解し、ポリマー調製物中の浸出性スズの濃度が上昇し得ることを見出している。この知見により、特定の先行の調製技術に関する問題の原因の特定が実現する。

【0041】

この知見に照らして、本出願人らは、不活性雰囲気条件下に本明細書に記載のポリマー調製物を維持することで、一定の望ましく且つ有益な利点を提供することができることを認識した。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、不活性ガス下に維持された（例えば、不活性ガス下の容器に封入された）ポリマー調製物を提供する。いくつかの実施形態において、上記不活性ガスは窒素である。いくつかの実施形態において、上記不活性ガスはアルゴンである。

【0042】

水分の低減

本出願人らは更に、式(I)の単量体を含むポリマー、及び/またはスズを含有するその合成前駆体を水分に暴露することで、該ポリマー由来のスズ含有フラグメントが分解し、ポリマー調製物中の浸出性スズの濃度が上昇し得ることを見出している。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、含有する水が、例えば当該調製物中のポリマーの重量%に対して、2.0重量%未満であるポリマー調製物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、含有する水が、例えば当該調製物中のポリマーの重量%に対して、1.5重量%未満、約1.4重量%未満、約1.3重量%未満、約1.2重量%未満、約1.1重量%未満、約1.0重量%未満、約0.9重量%未満、約0.8重量%未満、約0.7重量%未満、約0.6重量%未満、約0.5重量%未満、約0.4重量%未満、約0.3重量%未満、約0.2重量%未満、または約0.1重量%未満、もしくは約0.05重量%未満であるポリマー調製物を提供する。

【0043】

溶媒不含有

本出願人らはまた、式(I)の単量体を含む上記ポリマー、及びスズを含有するその前駆体を有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ヘキサン、アセトン、トルエンまたはアセトニトリル）に暴露することで、該ポリマー由来のスズ含有フラグメントが分解し、浸出性スズの濃度が上昇し得ることも見出している。いくつかの実施形態において、式(I)の単量体を含む上記ポリマーを含む上記調製物の含有する有機溶媒は、例えば当該調製物中のポリマーの重量%に

10

20

30

40

50

対して、約 0 . 5 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、上記調製物が含む有機溶媒は、例えば当該調製物中のポリマーの重量 % に対して、約 0 . 4 重量 % 未満、約 0 . 3 重量 % 未満、約 0 . 2 重量 % 未満、約 0 . 1 重量 % 未満である。

【 0 0 4 4 】

純粋な及び / または安定なポリマー

本開示において提供される洞察及び技術によって、実質的に純粋なポリマー調製物の製造及び / または維持が可能になり、従って、実質的に純粋なポリマー調製物が提供される。

【 0 0 4 5 】

例えば、いくつかの実施形態において、本発明は、式 (I) の単量体、またはそれらの塩を含むポリマーの実質的に純粋な調製物を提供する。いくつかの実施形態において、純粋な調製物とは、該調製物中の単量体の少なくとも 9 0 重量 % が、式 (I) の構造またはその塩を有するとの点で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記調製物中の単量体の少なくとも 9 5 重量 %、少なくとも 9 6 重量 %、少なくとも 9 7 重量 %、少なくとも 9 8 重量 %、少なくとも 9 9 重量 %、少なくとも 9 9 . 5 重量 % またはそれを越える量が、式 (I) の構造またはその塩を有する。

10

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、本開示は、選択された条件下で指定された期間にわたって、式 (I) の構造を有する単量体またはその塩のパーセンテージが上記に指定された濃度を上回った状態を維持するとの点で、長期間安定な純粋なポリマー調製物を提供する。

20

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 9 5 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 1 年間、少なくとも 9 5 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 2 年間、少なくとも 9 5 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 3 年間、少なくとも 9 5 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。

【 0 0 4 8 】

他の関連する実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 9 8 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 1 年間、少なくとも 9 8 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 2 年間、少なくとも 9 8 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記調製物は、 - 2 0 において少なくとも 3 年間、少なくとも 9 8 重量 % の、式 (I) の単量体、またはその塩を含むポリマーを含む。

30

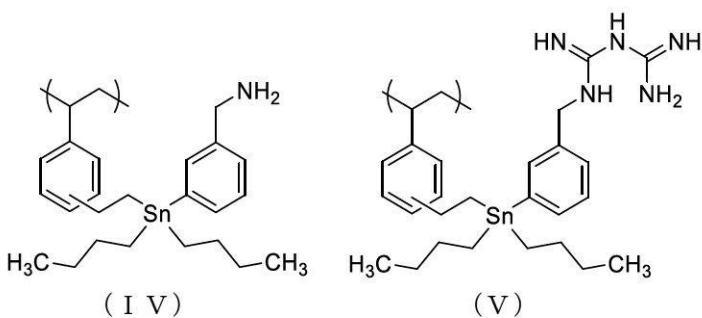
【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるポリマー調製物（例えば、純粋なポリマー調製物）は、単量体式 (I) を含む意図しない副生成物ポリマーを実質的に含まない。いくつかの特定の実施形態において、かかる提供されるポリマー調製物は、式 (I V) 及び / または (V) :

40

50

【化10】



の単量体またはそれらの薬学的に許容される塩、及び／またはそれらを含むポリマーを実質的に含まない。

【0050】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物が含有する式(IV)の単量体、式(V)の単量体、もしくはこれらの両方、またはそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、それらの約最大濃度未満である。いくつかの実施形態において、上記最大濃度は約0.5重量%である。すなわち、いくつかの実施形態において、本発明は、その中に存在する式(IV)の構造を有する単量体、またはそれらの薬学的に許容される塩の濃度が、該ポリマー中の式(I)の構造を有する単量体の重量%に対して、約0.5重量%未満であるポリマー調製物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、その中に存在する式(V)の構造を有する単量体、またはそれらの薬学的に許容される塩の濃度が、該ポリマー中の式(I)の構造を有する単量体の重量%に対して、約0.5重量%未満であるポリマー調製物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、その中に存在する式(IV)もしくは式(V)の構造を有する単量体、またはそれらの薬学的に許容される塩の濃度が、該ポリマー中の式(I)の構造を有する単量体の重量%に対して、約0.5重量%未満であるポリマー調製物を提供する。いくつかの実施形態において、上記最大濃度は、約0.4%、0.3%、0.2%、0.1%であるかまたはそれよりも低い。

【0051】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の単量体を含むポリマー調製物であって、上記ポリマー中の上記単量体の少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%またはそれを越える量が式(I)の単量体である、上記調製物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の単量体を含むポリマー調製物であって、式(IV)または式(V)の単量体が、上記ポリマー中の単量体の0.5%以下、0.4%以下、0.3%以下、0.2%以下、0.1%以下であるかまたはそれよりも少ない、上記調製物を提供する。

【0052】

キット

本明細書に記載のように、本出願人らは、式(I)の単量体を含むポリマー、及び／またはスズを含有するその合成前駆体を空気、O₂、水分、有機溶媒及び／または周囲温度もしくは高温に暴露することで、該ポリマー由来のスズ含有フラグメントが分解し、ポリマー調製物中の浸出性スズの濃度が上昇し得ることを見出している。とりわけ、本出願人らは、かかる分解を最小限に抑える条件下でポリマー調製物を維持するための戦略を開発した。

【0053】

例えば、いくつかの実施形態において、本発明は、ポリマー調製物を、該調製物の製造から、該調製物がMIBGを調製するために用いられる及び／またはMIBGに転化されるまでの一部または全ての時間の間、不活性ガス下で保存するための技術を提供する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)：

10

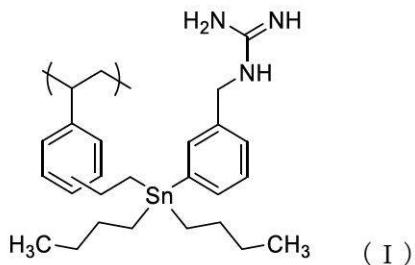
20

30

40

50

【化11】



10

の構造を有する単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であって、該調製物中のポリマーはnの単量体を含み、浸出性スズの濃度が約0 ppm～約150 ppmの間である低い濃度であり、該ポリマー調製物を不活性ガス下で収納する1または複数の容器を更に備えるキット中で提供される、上記調製物を提供する。

【0054】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは本明細書に記載のポリマー調製物のいずれかを含むことができる。

【0055】

いくつかの実施形態において、上記薬学的に許容される塩は、塩酸(HCl)塩である。他の実施形態において、上記薬学的に許容される塩は酢酸(HOAc)塩である。

20

【0056】

いくつかの実施形態において、提供されるキット中に備えられる容器はポリマー調製物を窒素下で収納する。いくつかの実施形態において、提供されるキット中に備えられる容器はポリマー調製物をアルゴン下で収納する。

【0057】

いくつかの実施形態において、提供されるキットに備えられる容器はガラスバイアルである。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルはI型ホウケイ酸ガラスまたはII型ソーダ石灰ガラス製である。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは緑色または褐色などに着色されている。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは、約0.1mL～1.0mL、1.0mL～2.0mL、2.0mL～5.0mL、5.0mL～10.0mL、10.0mL～20.0mL、20.0mL～30.0mL、20.0mL～40.0mL、40.0mL～50.0mL、またはそれを越える容積を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約2.0mLの容積を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約10～50mmの高さを有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約30～40mmの高さを有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは、約35mmの高さを有してもよい。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約5～10mmの内径を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約7～8mmの内径有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは、5～25mmの外径を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約10～20mmの外径を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約12～13mmの外径を有する。いくつかの実施形態において、上記ガラスバイアルは約16mmの外径を有する。

30

【0058】

いくつかの実施形態において、提供されるキットに備えられる容器はガラスバイアルであって、該バイアルを密封し、密封した該バイアルの内部から窒素などの不活性ガスが漏れることを実質的に防止する、高分子材またはゴム（例えば合成ゴム）の栓または閉止具を有する上記バイアルである。いくつかの実施形態において、上記高分子材の栓は合成ゴム製である。いくつかの実施形態において、上記高分子材の栓はプロモブチルポリマー製である。いくつかの実施形態において、プロモブチル製の栓などの上記高分子材の栓はフッ

40

50

素化ポリマーコーティングによって被覆され、該コーティングは例えば噴霧乾燥コーティングプロセスによって上記栓に塗布され、該被覆された栓を実質的に化学的に不活性にする。

【0059】

いくつかの実施形態において、提供されるキットに備えられるガラスバイアルなどの上記容器は、密封した該バイアルの内部から窒素などの不活性ガスが漏れることを実質的に防止するゴム製セプタムで密封される。いくつかの実施形態において、提供されるキットに備えられる容器は、容積が約2.0 mL、高さが約35 mm、外径が約12~16 mmの間の、I型ホウケイ酸ガラス製の褐色ガラスバイアルである。いくつかの実施形態において、上述の褐色ガラスバイアルはプロモブチルポリマー製の高分子材の栓で密封され、但し、該栓はフッ素化ポリマーコーティングによって被覆され、該コーティングの厚さは約10 μm~約20 μmである。いくつかの実施形態において、上記ゴム製セプタムはアルミニウム製密閉具によりガラスバイアルに固定される。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、提供されるキット及び/または該キット中に備えられる容器は、当該キットを周囲温度よりも低温（例えば、20、0、-10もしくは-20）に冷却するための、ドライアイスなどの手段、または冷凍装置を備える。

【0061】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは使用説明書を備える。

20

【0062】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは、本明細書に記載のポリマー調製物を、該調製物の（例えば、浸出性スズ濃度の濃度に関する及び/または、例えば本明細書に記載の意図しない副生成物に関する）安定性を維持しつつ、長期間にわたって保存することを可能にする。いくつかの実施形態において、安定性は-20で、少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも2年、少なくとも3年、またはそれを越える期間維持される。

【0063】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは、ポリマー調製物中の、式(I)の構造を有する単量体、またはその薬学的に許容される塩の最小のパーセンテージに関する安定性を維持する。いくつか実施形態において、かかるパーセンテージは、少なくとも96%、96%、97%、98%、99%、99.5%であるか、またはそれを越える。

30

【0064】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは、1種または複数種の意図しない副生成物の最大濃度に関する安定性を維持する。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるキットは、式(IV)の構造を有する単量体、またはそれらの薬学的に許容される塩の最大のパーセンテージ及び/または式(V)の構造を有する単量体、またはそれらの薬学的に許容される塩の最大のパーセンテージ、あるいはそれらの両方に関する安定性を維持する。いくつかの実施形態において、かかる最大のパーセンテージは、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、約0.1%未満である、またはそれよりも低い。

40

【0065】

いくつかの実施形態において、提供されるキットは、浸出性スズの含有量の最大濃度について安定性を維持する。いくつかの実施形態において、かかる最大濃度は、約150 ppm未満約100 ppm未満、約50 ppm未満約25 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

【0066】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも6ヶ月間、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm

50

m未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

【0067】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも6ヶ月間、約20 ppm未満である。

【0068】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも9ヶ月間、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

10

【0069】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも9ヶ月間、約20 ppm未満である。

【0070】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも1年間、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

20

【0071】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも1年間、約20 ppm未満である。

【0072】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも2年間、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

30

【0073】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも2年間、約20 ppm未満である。

【0074】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも3年間、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満であるか、またはそれよりも低い。

40

【0075】

上記キットのいくつかの実施形態において、ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、-20において少なくとも3年間、約20 ppm未満である。

【0076】

上記キットのいくつかの実施形態において、上記ポリマー調製物が含有する水の濃度は、例えば当該調製物中のポリマーの重量%に対して、2.0重量%未満の水である。上記キットのいくつかの実施形態において、上記ポリマー調製物が含有する水は、例えば当該調製物中のポリマーの重量%に対して、1.5重量%未満の水、約1.4重量%未満の水、

50

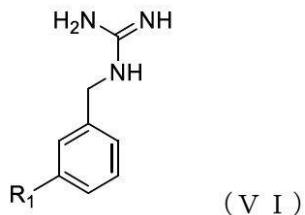
約1.3重量%未満の水、約1.2重量%未満の水、約1.1重量%未満の水、約1.0重量%未満の水、約0.9重量%未満の水、約0.8重量%未満の水、約0.7重量%未満の水、約0.6重量%未満の水、約0.5重量%未満の水、約0.4重量%未満の水、約0.3重量%未満の水、約0.2重量%未満の水、または約0.1重量%未満の水、もしくは約0.05重量%未満である。

【0077】

MIBG組成物及び式(VI)の化合物を含む組成物

本発明は、とりわけ、例えば、MIBG組成物、及び式(VI)：

【化12】



の化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、R₁は放射性同位体標識である。)を含む組成物の製造のために、本明細書に記載のポリマー調製物を利用する技術を提供する。

【0078】

本明細書では、用語R₁の「放射性同位体標識」とは、当該放射性同位体標識を含む化合物もしくは組成物の検出を可能にする原子またはイオンの放射性同位体を意味すること意図する。上記放射性同位体標識としては、フッ化物(18F)、臭化物(74Br、75Br、76Br、77Br、78Br、80Br、82Br、83Br、84Br、85Br、86Br、87Br、88Br、89Brもしくは90Br)、ヨウ化物(123I、124I、125I、131I)、またはアスタチン(209At、210Atもしくは211At)のいずれか1種を含む放射性ハロゲン同位体(すなわち、原子またはイオン)が挙げられるが、これらに限定はされない。

【0079】

いくつかの実施形態において、R₁は¹⁸Fである。

【0080】

いくつかの実施形態において、R₁は、74Br、75Br、76Br、77Br、78Br、80Br、82Br、83Br、84Br、85Br、86Br、87Br、88Br、89Brまたは90Brである。

【0081】

いくつかの実施形態において、R₁は、123I、124I、125I、131Iである。いくつかの実施形態において、R₁は123Iである。いくつかの実施形態において、R₁は124Iである。いくつかの実施形態において、R₁は125Iである。いくつかの実施形態において、R₁は131Iである。いくつかの実施形態において、R₁は123Iである。いくつかの実施形態において、R₁は124Iである。いくつかの実施形態において、R₁は125Iである。いくつかの実施形態において、R₁は131Iである。

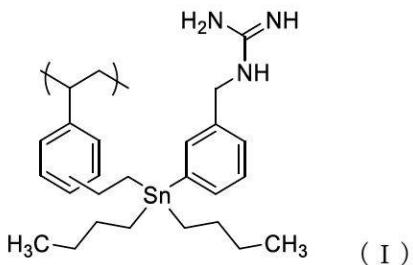
【0082】

いくつかの実施形態において、R₁は、209At、210Atまたは211Atである。いくつかの実施形態において、R₁は209Atである。いくつかの実施形態において、R₁は210Atである。いくつかの実施形態において、R₁は211Atである。

【0083】

いくつかの態様によれば、MIBG、または式(VI)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物であって、上記MIBGが、本明細書に記載のポリマー調製物、すなわち、式(I)：

【化13】



10

の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物に、ヨウ素またはヨウ化物塩を接触させることによって生成する、上記医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、上記ポリマー調製物が含む浸出性スズの濃度は0 ppm ~ 150 ppmである。

【0084】

いくつかの実施形態において、上記ポリマー調製物が有する浸出性スズの濃度は、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満または約5 ppm未満である。

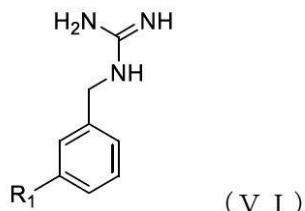
20

【0085】

更なる態様によれば、

式(VI)：

【化14】



30

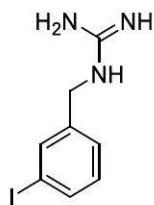
の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクリルとを含む医薬組成物であって、式中、R₁は放射性同位体標識であり、該医薬組成物が含む浸出性スズの濃度が0 ppm ~ 150 ppmである上記医薬組成物が提供される。

【0086】

いくつかの実施形態において、メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)：

40

【化15】



50

またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物であって、該医薬組成物が含む浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 150 p p m である上記医薬組成物が提供される。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、M I B G、または式（V I）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は、約 150 p p m 未満、約 140 p p m 未満、約 130 p p m 未満、約 120 p p m 未満、約 110 p p m 未満、約 100 p p m 未満、約 90 p p m 未満、約 80 p p m 未満、約 70 p p m 未満、約 60 p p m 未満、約 50 p p m 未満、約 40 p p m 未満、約 30 p p m 未満、約 20 p p m 未満、約 10 p p m 未満または約 5 p p m 未満である。

10

【 0 0 8 8 】

本明細書においては、本明細書に開示されるいづれかのポリマー調製物中の浸出性スズの濃度をキャラクタライズする方法、及び式（V I）の化合物またはM I B G を含むいづれかの開示される医薬組成物中の浸出性スズの濃度をキャラクタライズする方法が記載される。いくつかの実施形態において、かかる方法としては誘導結合プラズマ質量分析（I C P - M S）の使用が挙げられる。かかる方法は後述の実施例においてより詳細に説明する。本出願人らは、開示されるいづれかの医薬組成物中の浸出性スズの濃度をキャラクタライズするための方法は、式（V I）の化合物またはM I B G の非放射性同位体類似体を含む組成物に対して簡便に行うことができることに留意する。例えば、式（I）の単量体を含むポリマーを非放射性同位体ヨウ素またはヨウ化物に接触させて、非放射性同位体M I B G を生成させてもよく、該M I B G を安全に I C P - M S などの分析方法に供して、当該非放射性同位体M I B G 組成物中の浸出性スズの濃度を定量することができる。かかる濃度は、放射性同位体ヨウ化物から生成する放射性同位体M I B G を含む組成物と容易に相関させることができる。

20

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、式（V I）の化合物は、本明細書に記載のポリマー調製物、すなわち、式（I）の単量体を含むポリマーの調製物にハロゲンイオンの放射性同位体を接触させることによって生成する。

【 0 0 9 0 】

提供されるM I B G 組成物の特定の実施形態において、上記M I B G は、本明細書において提供されるポリマー調製物にヨウ化物塩を接触させることによって生成する。

30

【 0 0 9 1 】

式（V I）の化合物を含む提供される組成物の特定の実施形態において、式（V I）の化合物は、本明細書において提供されるポリマー調製物にフッ化物、臭化物、ヨウ化物またはアスタチンの放射性同位体を接触させることによって生成する。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態において、提供されるM I B G 組成物、または式（V I）の化合物を含む組成物は、それを必要とする患者への投与用に製剤される。

【 0 0 9 3 】

上記医薬組成物のいくつかの実施形態において、上記ヨウ化物塩はヨウ化ナトリウムである。他の実施形態において、上記ヨウ化物塩は I - 123 ヨウ化ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記ヨウ化物塩は I - 131 ヨウ化ナトリウムである。

40

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、提供されるM I B G 組成物、または式（V I）の化合物を含む組成物は、患者への静脈内投与用に製剤される。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、提供されるM I B G 組成物、または式（V I）の化合物を含む組成物は、例えば、それを必要とする患者への静脈内投与時に、1 ~ 50 m C i / k g、5 ~ 30 m C i / k g、10 ~ 25 m C i / k g または約 3 ~ 6 m C i / k g の（例えば、I - 131 または、A t - 211 の）放射能を与える画像診断線量として製剤され

50

る。いくつかの実施形態において、上記画像診断線量は、例えば、患者が放射線医学の開始基準を満たすかどうかを判定するために、及び／または当該対象に対する線量測定を確立するために用いられる。

【0096】

いくつかの実施形態において、提供されるMIBG組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物は、例えば、それを必要とする患者への静脈内投与時に、50～1,000mCi/kg、100～800mCi/kg、400～600mCi/kgまたは約500mCi/kgの(例えば、I-131または、At-211の)放射能を与える治療線量として製剤される。いくつか実施形態において、上記治療線量に統いて、注入後7日以内に当該患者の画像診断が行われる。いくつかの実施形態において、上記治療線量は、線量測定の評価結果により合理的な理由がある場合には、任意選択により等しく調整される。いくつかの実施形態において、患者は、少なくとも2、3、4ヶ月後またはそれ以降に、2回目のMIBGの治療線量を投与されることとなる。

10

【0097】

本明細書では、用語「患者」とは、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。いくつかの実施形態において、上記患者は、副腎髄質に発生する、稀であり、アクセスが困難な神経内分泌腫瘍である悪性褐色細胞腫の治療を必要とする。いくつかの実施形態において、上記患者は、神経系及び内分泌系の稀な腫瘍である神経内分泌腫瘍(NET)の治療を必要とする。いくつかの実施形態において、上記NETは、小児期の最も一般的な頭蓋外の固形がん及び幼児期における最も一般的ながんである神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態において、上記患者は神経芽細胞腫の治療を必要とする小児である。他の実施形態において、上記患者は副腎髄質の神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫の治療を必要とする成人である。

20

【0098】

用語「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」とは、それと共に製剤される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の医薬組成物において用いることができる薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられるが、これらの限定はされない。

30

【0099】

いくつかの実施形態において、式(I)の単量体を含むポリマーの上記に開示した調製物のいずれかに、ヨウ化物塩を接触させることによって生成するMIBG、またはその薬学的に許容される塩、特にはその酢酸(HOAc)塩を含む医薬組成物を、経口的に、非経口的に、吸入噴霧器によって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経膣的にまたは移植リザーバを介して投与してもよい。本明細書では、用語「非経口的」は、皮下、静脈内、筋内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技法を含む。上記組成物は静脈内投与されることが好ましい。本発明の組成物の無菌注射剤形は水性または油性の懸濁液であってよい。これらの懸濁液は、適宜の分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を用いて、当該術分野で公知の技法に従って製剤することができる。上記無菌注射剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液であってもよい。

40

【0100】

いくつかの実施形態において、上記無菌注射剤は0.0001～0.1mg/mLの濃度でMIBGを含む。いくつかの実施形態において、上記無菌注射剤は0.001～0

50

・ 0.1 mg / mL の濃度で MIBG を含む。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は > 90 % または > 95 % の放射化学的純度を有する。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は、例えば、2 ~ 200 mg / mL または 20 ~ 25 mg / mL の濃度で ゲンチシン酸塩を含む。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は、例えば、2 ~ 200 mg / mL または 48 ~ 64 mg / mL の濃度で アスコルビン酸塩を含む。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は ゲンチシン酸塩を含む。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は 3 ~ 7 の pH を有する。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は 4 ~ 6 の pH を有する。いくつかの実施形態において、上記無菌注射製剤は 4.5 ~ 5.5 の pH を有する。

【0101】

10

いくつかの実施形態において、提供される MIBG 組成物（例えば、提供されるポリマー調製物にヨウ化物塩を接触させることによって生成する）、または式（VI）の化合物を含む組成物は、メタ - ヨードベンジルアミン（MIBA）、メタ - ヨードベンジルビグアニジン（MIBBG）、及び／またはメタ - ヒドロキシベンジルグアニジン（MHBG）を実質的に含まない（例えば、これらの含有量が 2 重量 % 未満）。

【化16】



【0102】

いくつかの実施形態において、提供される MIBG 医薬組成物、または式（VI）の化合物を含む医薬組成物が含有する MIBA は、MIBG の重量 % に対して約 1.0 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBA は約 0.5 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBA は約 0.4 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBA は約 0.3 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBA は約 0.2 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBA は約 0.1 重量 % 未満である。

【0103】

いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記医薬組成物、または式（VI）の化合物を含む医薬組成物が含有する MIBBG は、MIBG の重量 % に対して約 1.0 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBBG は約 0.5 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBBG は約 0.4 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBBG は約 0.3 重量 % 未満である。いくつかの実施形態において、MIBG を含む上記組成物、または式（VI）の化合物を含む組成物が含有する MIBBG は約 0.2 重量 % 未満である。

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBBGは約0.1重量%未満である。

【0104】

いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記医薬組成物、または式(VI)の化合物を含む医薬組成物が含有するMHBGは、MIBGの重量%に対して約1.0重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMHBGは約0.5重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMHBGは約0.4重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMHBGは約0.3重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMHBGは約0.2重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMHBGは約0.1重量%未満である。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記医薬組成物、または式(VI)の化合物を含む医薬組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは、MIBGの重量%に対して約1.0重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは約0.5重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは約0.4重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは約0.3重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは約0.2重量%未満である。いくつかの実施形態において、MIBGを含む上記組成物、または式(VI)の化合物を含む組成物が含有するMIBA、MIBBG及び/またはMHBGは約0.1重量%未満である。

20

【0106】

ポリマーの合成及び精製

30

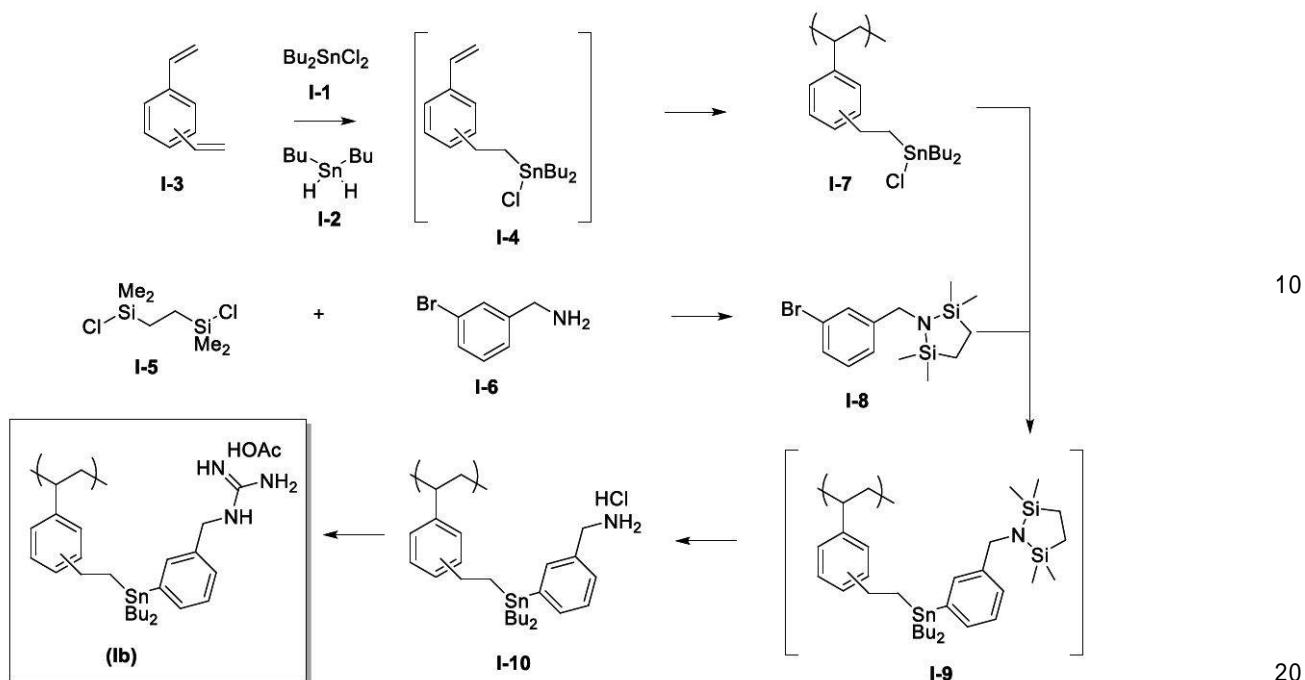
特定の実施形態において、本発明に従って提供されるポリマー調製物は、以下に示すスキーム2の合成方法に従って調製される。

40

50

【化17】

スキーム2: 式(I)の単量体を含むポリマーへの合成経路



【0107】

いくつかの実施形態において、提供されるポリマー調製物は以下のようにして調製される。ヒドリドを用いて二塩化ジ-n-ブチルスズ出発物質を還元する。例1a及び1bに後述するように、本出願人らは、NaBH₄による還元が、一般的にLiAlH₄を利用する既報の反応よりも迅速であり、安定しており、収率が高いことを見出した。NaBH₄を用いる還元はより安全であり、スケールアップに対してより適していた。いくつかの実施形態において、温度は0～10の間に維持される。本出願人らは、得られた二水素化ジ-n-ブチルスズが、NaBH₄による還元からの後処理の際には、LiAlH₄による還元の際よりもより容易に精製されることを見出した。理論に拘束されるものではないが、NaBH₄による還元時に新たに調製される二水素化ジ-n-ブチルスズは、より純粋なスズ含有出発物質を生成させ、最終的には、浸出性スズを含有するフラグメントがより少ない、より純粋な形態のポリマーに寄与すると考えられる。いくつかの実施形態において、NaBH₄による還元の水系での後処理に続いて、粗製二水素化ジ-n-ブチルスズの蒸留による精製が行われる。

【0108】

いくつかの実施形態において、次いで、2,3-ブロモベンジルアミン(I-6)遊離塩基を、周囲温度で少なくとも約14時間、トリエチルアミンを含むジクロロメタン中で1,2-ビス(クロロジメチルシリル)エタン(I-5)と反応させる。いくつかの実施形態において、得られる懸濁液をろ過し、生成物を含有するろ液を濃縮し、ヘキサンと共にすり潰して副生成物を沈殿させ、該副生成物をろ別して粗製の油状物へと濃縮する。高真空蒸留により精製すると、生成物I-8が無色の油状物として得られる。

【0109】

次のステップでは、シリカで精製したジビニルベンゼン及びAINの存在下、周囲温度でジ-n-ブチルスズヒドリ(I-2)を二塩化ジ-n-ブチルスズ(I-1)と混ぜ合わせて、3,4-(2-ジブチルクロロスタニルエチル)ビニルベンゼン単量体(I-4)を生成させる。この単量体を、追加のシリカで精製したジビニルベンゼン及びAINと共に、1-オクタノール水溶液中、還流下で懸濁重合させて、ポリマーI-7を生成させ、該ポリマーをろ過によって単離し、水洗し、その後、アセトン、メタノール、トルエン及びテトラヒドロフランを含む1種または複数種の溶媒を7用いて、遠心分離による

洗浄を行う。

【0110】

次のステップは、初めに、テトラヒドロフラン中 - 65 ~ - 80 での、I - 8 と 2 . 5 M の n - ブチルリチウムのヘキサン溶液との反応を含む。次いで、ポリマー I - 7 を一度に仕込み、反応を - 65 ~ - 80 で 12 ~ 18 時間継続させる。この懸濁液を室温まで加温し、メタノールでクエンチし、シリル保護基の除去のために、1 M の HCl 水溶液などの酸を用いて pH を 4 ~ 5 に調節する。周囲温度での終夜の攪拌に続いて、次いで、ポリマー I - 10 を遠心分離によって收取し、メタノール、メタノール / 水 (1 : 1)、及び最後にメタノールで洗浄する。

【0111】

次に、ポリマー I - 10 を、トルエン中、54 ~ 56 で約 24 ~ 26 時間、シアナミド及びトリエチルアミンとカップリングさせて、塩化グアニジニウム中間体ポリマー (Ia) を生成させる。該中間体ポリマーを単離し、アセトニトリル、メタノール及び再度アセトニトリルを用いて遠心分離による洗浄を行い、その後真空乾燥する。次いで、1 . 0 M 酢酸ナトリウムのエタノール : 純水 (70 : 30) 溶液を用いた複数回 (例えば 8 回) の遠心分離による洗浄によって酢酸塩による塩交換を行い、酢酸グアニジニウムポリマー (Ib) を生成させる。

【0112】

得られた式 (I) の单量体を含む上記ポリマーの酢酸塩を多段階精製プロトコルに供する。第一に、得られたポリマー (Ib) 酢酸塩を 95 % エタノール水溶液 (8 × 4 . 3 容量) で洗浄し、次いでブフナーフラスコ及びロートを用いた窒素下でのろ過により単離する。ポリマー (Ib) を周囲温度で真空乾燥する。第二に、減圧を停止し、ポリマー (Ib) が入ったブフナーロートに窒素ガス及び無水エタノール (4 × 4 . 30 容量) を仕込む。窒素下での無水エタノールによる洗浄によってポリマー (Ib) が更に精製され、湿潤状態のケーキから痕跡量の水が除去される。第三に、ポリマー (Ib) を、(i) 周囲温度及び大気圧における窒素流通下での乾燥、(ii) 減圧下、周囲温度における窒素流通下での乾燥、及び (iii) 残留溶媒を駆逐するための減圧下、30 ~ 40 における窒素流通下での乾燥を含む多段階乾燥プロセスに供する。ポリマー (Ib) は過度の熱には敏感であるが、この多段階乾燥プロセスの温和な加熱には耐性を有する。最後に、使用するまでの保存のために、精製されたポリマー (Ib) を窒素などの不活性ガス下で保存し、場合により - 20 に冷却する。

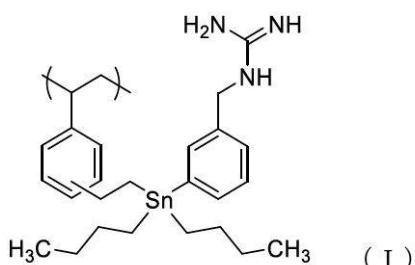
【0113】

いくつかの実施形態において、本開示は、エタノール水溶液洗浄、無水エタノール洗浄、減圧、加熱及び減圧における窒素ガス下での保存を含む多段階精製プロトコルを提供及び / または利用し、式 (I) の单量体を含むポリマーの純度及び安定性を大幅に改善し、その結果、浸出性スズが 0 ppm ~ 150 ppm の濃度に最小化されることが明らかになった。

【0114】

いくつかの態様によれば、式 (I) :

【化18】



10

20

30

40

50

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの精製された組成物の調製方法であって、

上記ポリマーまたはその薬学的に許容される塩を含む調製物を溶媒に接触させ、次いで実質的に全ての上記溶媒を除去して、上記ポリマーまたはその薬学的に許容される塩を含む、溶媒を枯渇させた物質を生成させることによって、上記調製物を溶媒処理するステップと上記溶媒を枯渢させた物質を減圧、及び約30～約50の範囲内の温度に晒すステップと

を含み、

上記晒すことが、存在する浸出性スズが約150 ppm以下となるように、したがって、上記ポリマー、またはその薬学的に許容される塩の精製された組成物が生成するようにするために十分な条件下で及びかかる時間行われる上記方法が提供される。

【0115】

いくつかの実施形態において、上記調製物はアルゴンまたは窒素などの不活性ガス下で加熱される。いくつかの実施形態において、上記溶媒が枯渢した物質は、水分及び/またはO₂から保護され、周囲温度または低温（例えば、10、0、-10、-20、もしくは-30よりも低温）で保存される。

【0116】

いくつかの実施形態において、本発明は、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ヘキサン、アセトン、トルエン、アセトニトリル、もしくはそれらの組合せであるかまたはそれらを含む溶媒を利用する。いくつかの実施形態において、本発明は、アルコール、例えば、メタノールまたはエタノールである溶媒を利用する。いくつかの実施形態において、本発明は、エタノールであるまたはエタノールを含む溶媒を利用する。

【0117】

本出願人らは、いくつかの場合において、複数回（例えば2～15回）の「洗浄サイクル」であって、各洗浄サイクルが上記ポリマーまたはその薬学的に許容される塩を含む調製物を溶媒処理するステップ及び実質的に全ての当該溶媒を除去するステップを含む、上記複数の洗浄サイクルを行うことが有益であることを見出している。いくつかの実施形態において、2～5回の洗浄サイクルが用いられ、それによって2～5回、上記調製物が溶媒処理され、次いで当該溶媒が実質的に除去される。いくつかの実施形態において、5～10回の洗浄サイクルが用いられ、それによって5～10回、上記調製物が溶媒処理され、次いで当該溶媒が実質的に除去される。いくつかの実施形態において、10～15回の洗浄サイクルが用いられ、それによって10～15回、上記調製物が溶媒処理され、次いで当該溶媒が実質的に除去される。いくつかの実施形態において、上記調製物は更に、1サイクルの30～50の熱及び/または減圧に晒される。いくつかの実施形態において、上記調製物は更に、1～10サイクルの30～50の熱及び/または減圧に晒される。

【0118】

理論に拘束されるものではないが、本出願人らは、水性溶媒は式（I）の単量体を含む上記ポリマーから効果的に塩及び水溶性の汚染物を除去した一方、無水エタノールなど無水の溶媒は上記ポリマー調製物から効果的に水を除去したことを見出した。本出願人らは、いくつかの場合において、調製物を水性溶媒に接触させ、該水性溶媒を除去し、更に上記調製物を無水の溶媒に接触させ、同様に上記ポリマーから上記無水の溶媒を除去することが有益であることを見出した。例えば、いくつかの実施形態において、上記ポリマーまたはその塩をエタノール水溶液に接触させ、該エタノール水溶液を実質的に除去し、上記調製物を更に無水エタノールに接触させ、同様に該無水エタノールを該ポリマーから除去する。

【0119】

いくつかの実施形態において、上記調製物を溶媒処理するステップは、第1及び第2の溶媒を用いて行われる第1及び第2の溶媒処理ステップを含み、第1の溶媒はメタノール、

10

20

30

40

50

エタノール、またはジエチルエーテルなどの水混和性溶媒であり、第2の溶媒は無水の水混和性溶媒である。いくつかの実施形態において、第1の溶媒はメタノール、エタノール、またはジエチルエーテルの水溶液であり、第2の溶媒は無水メタノール、エタノール、またはジエチルエーテルである。

【0120】

本出願人らは本方法に従ってポリマー調製物を開発し、該調製物は一般に、米国特許第7,658,910に記載される方法に従って調製されたポリマー調製物よりも含む水の濃度が低い。理論に拘束されるものではないが、本開示のポリマー調製物における低い水の濃度が、米国特許第7,658,910に記載される方法に従って調製されたポリマー調製物と比較して、確固たる安定性及び浸出性スズを含有する不純物の低い濃度に寄与していると考えられる。10

【0121】

いくつかの実施形態において、得られるポリマー調製物が含有する水の濃度は、例えば該調製物中のポリマーの重量%に対して、2.0重量%未満の水である。いくつかの実施形態において、上記ポリマー調製物が含有する水は、例えば該調製物中のポリマーの重量%に対して、1.5重量%未満、約1.4重量%未満、約1.3重量%未満、約1.2重量%未満、約1.1重量%未満、約1.0重量%未満、約0.9重量%未満、約0.8重量%未満、約0.7重量%未満、約0.6重量%未満、約0.5重量%未満、約0.4重量%未満、約0.3重量%未満、約0.2重量%未満、または約0.1重量%未満、もしくは約0.05重量%未満である。20

【0122】

いくつかの実施形態において、上記調製物は25～80で加熱される。他の実施形態において、上記調製物は30～60で加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は30～50で加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は30～40で加熱される。

【0123】

いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで5～60分間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで1～4時間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで4～12時間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで12～24時間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで1～2日間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで2～6日間加熱される。いくつかの実施形態において、上記調製物は上記の温度範囲のいずれかで1～2週間加熱される。30

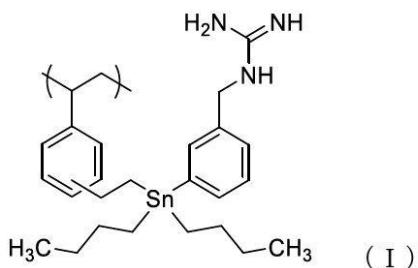
【0124】

いくつかの実施形態において、上記調製物は1～12時間減圧に晒される。いくつかの実施形態において、上記調製物は12～24時間減圧に晒される。いくつかの実施形態において、上記調製物は1～2日間減圧に晒される。いくつかの実施形態において、上記調製物は2～6日間減圧に晒される。いくつかの実施形態において、上記調製物は1～2週間減圧に晒される。40

【0125】

いくつかの態様によれば、式(I)：

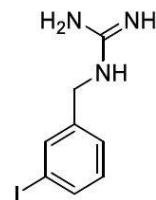
【化 1 9】



10

の単量体またはその薬学的に許容される塩を含むポリマーを含む調製物であって、含まれる浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 5 0 p p m である上記調製物に、ヨウ化物塩を接触させることを含む、メタ - ヨードベンジルグアニジン (M I B G) :

【化 2 0】



20

またはその薬学的に許容される塩の調製方法が提供される。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式 (I) の単量体を含む上記ポリマーを含む上記調製物のいずれか 1 を含む。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、上記方法は、M I B G、または含まれる浸出性スズの濃度が 0 p p m ~ 1 5 0 p p m である、M I B G を含む医薬組成物を与える。

30

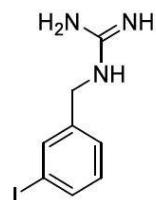
【 0 1 2 8 】

投与方法

いくつかの態様において、

(a) メタ - ヨードベンジルグアニジン (M I B G) :

【化 2 1】

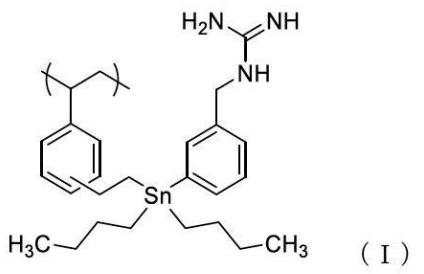


40

またはその薬学的に許容される塩であって、式 (I) :

50

【化22】



10

の単量体もしくはその薬学的に許容される塩を含むポリマーの調製物であり、含まれる浸出性スズの濃度が 0 ppm ~ 150 ppm である、式 (I) の単量体を含む上記ポリマーの上記調製物に、ヨウ化物塩を接触させることによって生成する上記 MIBG または上記その塩と、

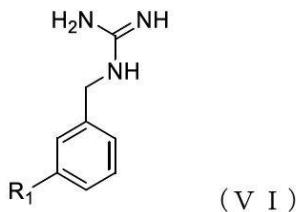
(b) 薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物を、対象に投与することを含む方法が提供される。

【0129】

更なる態様によれば、対象に、式 (VI) :

【化23】

20



30

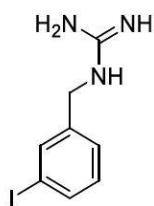
の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物を投与することを含み、式 (VI) 中、R₁ は放射性同位体標識であり、上記医薬組成物が含む浸出性スズの濃度が 0 ppm ~ 150 ppm である方法が提供される。

【0130】

いくつかの実施形態において、上記方法は、対象に、メタ - ヨードベンジルグアニジン (MIBG) :

【化24】

40



またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む医薬組成物を投与することを含み、上記組成物が含む浸出性スズの濃度が

50

0 ppm ~ 150 ppm である方法。

【0131】

上記方法のいくつかの実施形態において、MIBG、または式(VI)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は、約150 ppm未満、約140 ppm未満、約130 ppm未満、約120 ppm未満、約110 ppm未満、約100 ppm未満、約90 ppm未満、約80 ppm未満、約70 ppm未満、約60 ppm未満、約50 ppm未満、約40 ppm未満、約30 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満または約5 ppm未満である。

【0132】

上記方法のいくつかの実施形態において、投与時に上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は約0 ppm ~ 約100 ppmの範囲内である。上記方法のいくつかの実施形態において、投与時に上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は約0 ppm ~ 約75 ppmの範囲内である。上記方法のいくつかの実施形態において、投与時に上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は約0 ppm ~ 約50 ppmの範囲内である。上記方法のいくつかの実施形態において、投与時に上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は約0 ppm ~ 約25 ppmの範囲内である。上記方法のいくつかの実施形態において、投与時に上記医薬組成物が有する浸出性スズの濃度は約0 ppm ~ 約10 ppmの範囲内である。本明細書では、用語「投与時」とは、対象への投与時または投与の直前の、例えば、投与の前日、投与と同日の、投与の8時間以内の、投与の2時間で、投与の1時間以内の、または投与と同一の時間の期間をいう。

10

20

【0133】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記ポリマーの調製物は本明細書に記載の調製物のいずれかである。

【0134】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記ヨウ化物塩はナトリウムI - 131ヨウ化物である。

【0135】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記対象は、該対象における1または複数の潜在的な神経内分泌腫瘍の画像診断を必要とする。上記方法のいくつかの実施形態において、上記対象は、該対象における1または複数の潜在的な神経内分泌腫瘍の治療を必要とする。上記方法のいくつかの実施形態において、上記神経内分泌腫瘍は転移性である。上記方法のいくつかの実施形態において、少なくとも1または複数の神経内分泌腫瘍が当該対象の副腎内に存在する。上記方法のいくつかの実施形態において、上記対象は、1または複数の褐色細胞腫の治療を必要とする。上記方法のいくつかの実施形態において、上記対象は、1または複数の傍神経節腫、すなわち、当該対象の副腎の外側の治療を必要とする。上記方法のいくつかの実施形態において、上記対象は1または複数の神経芽細胞腫の治療を必要とする。

30

【実施例】

【0136】

以下の実施例は、本発明の部分的な範囲及び特定の実施形態として例証として提示され、本発明の範囲を限定することを意味しない。略語及び化学記号は、別段の表示がない限り、通常の及び慣習的な意味を有する。別段の表示がない限り、本明細書に記載の化合物は、本明細書に開示されるスキーム及び他の方法を用いて調製、単離及びキャラクタライズされているか、または同一もしくは類似の手順を用いて調製することができる。

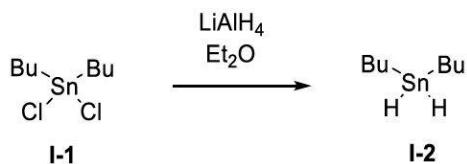
40

【0137】

50

【化25】

スキーム3

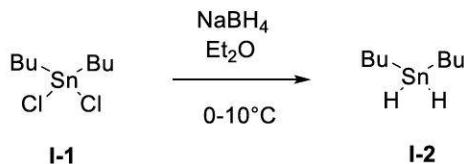
例1a : LiAlH₄による二水素化ジ-n-ブチルスズ(I-2)の合成

二塩化ジ-n-ブチルスズ(25.0 g、1.0当量)を周囲温度でジエチルエーテル(1.65容量)に溶解して溶液を形成した。別途にジエチルエーテル溶液中の1Mの水素化アルミニウムリチウム(1.0当量)とジエチルエーテル(2.48容量)との溶液を調製し、23以下で60分間かけて添加し、続いて34~35で17時間40分還流した。次いで、ヒドロキノン(0.023当量)を仕込み、25以下で精製水を滴下によって添加することにより反応をゆっくりとクエンチした。酒石酸カリウム四水和物(0.95当量)の精製水(3.31容量)溶液を調製し、上記懸濁液に周囲温度で仕込み、続いて23で1時間攪拌した。副生物の大きな塊が存在する灰色の二相の「スラッジ」が生成した。TLC分析が、反応が完了したことを示した(90:10のシクロヘキサン:酢酸エチル溶離液)。上記水性スラッジのジエチルエーテル抽出は、相分離が不良であり、且つ容器からの排出中に出口弁の閉塞があり、問題が多かった。硫酸マグネシウム上で乾燥し、洗浄し、濃縮した後に、17.4 g(収率90%)の粗製二水素化ジ-n-ブチルスズを得た。これを高真空蒸留により精製した。二水素化ジ-n-ブチルスズを5~12ミリバール、約56~74の間で、無色油状物として約65%の収率で回収した。この反応は主として後処理が困難であることに起因して安定とはいえず、スケールアップが困難であろうことが判明した。

【0138】

【化26】

スキーム4

例1b : NaBH₄による二水素化ジ-n-ブチルスズ(I-2)の合成

以下のNaBH₄を用いた還元はA.G.Hernan et al., Journal of Organometallic Chemistry, 691, (2006), pp 1466~1475によって記述される方法から適合化を行った。

【0139】

小規模実験：水素化ホウ素ナトリウム(5.33当量)を0で精製水(11.3容量)に溶解し、窒素を30分間バーリングすることによって脱酸素を行った。二塩化ジ-n-ブチルスズ(9.0 g、1.0当量)の溶液を11.3容量のジエチルエーテル中で調製し、上記溶液を45分間かけてゆっくりと添加し、次いで添加が完了した後に更に15分間攪拌した。生成物を含む有機層を分離し、精製水(2×2.78容量)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、二水素化ジ-n-ブチルスズを無色油状物として得た(6 g、収率85%)。¹H NMRによって二水素化ジ-n-ブチルスズが生成したことを確認した。高純度の二水素化ジ-n-ブチルスズを確実に生成させるために蒸留による精製を追加した。

【0140】

大規模実験：水素化ホウ素ナトリウムによる還元を90 gの規模に拡大することに成功した。この場合もまた、還元はTLCにより20分後に完了し、後処理を行って67.6 g

10

20

30

40

50

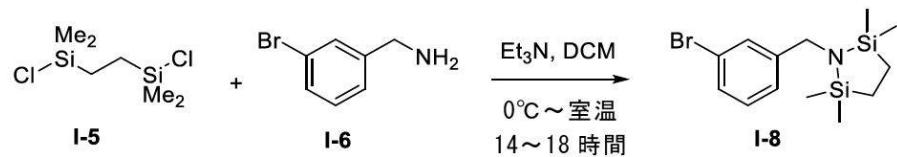
(収率 97%) の粗製二水素化ジ-n-ブチルスズを得た。該粗製二水素化ジ-n-ブチルスズを、ビグリューカラムを取り付けた 1.0 L の丸底フラスコから蒸留精製した。発泡は認められず、53.5 g (収率 77%) の二水素化物を、5~6 ミリバールの間、56 度で透明な無色液体として回収した。¹H 及び ¹³C NMR によって二水素化ジ-n-ブチルスズが回収されたことを確認した。GC 分析は 99% 超のピーク面積純度を示した。洗浄ステップ中の下相の水相はなおも懸濁液ではあったが、LiAlH₄ を用いた相当する反応と比較してそれ程問題を生じることなく、上相の生成物を含むジエチルエーテル相から分離された。この NaBH₄ を用いる還元は、相当する LiAlH₄ を用いる反応よりも迅速であり、安定しており、収率が高い。

【0141】

10

【化27】

スキーム 5



例 2 : 1 - (3 - プロモベンジル) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 2 , 5 - アザジシロリジン (azadisilolidine) (I - 8) の合成

遊離塩基の調製 : 3 - プロモベンジルアミン塩酸塩 (1.0 当量) を周囲温度で精製水 (15.8 容量) に溶解した。別途に水酸化ナトリウム (1.05 当量) を精製水 (0.83 容量) に溶解し、周囲温度で上記溶液に添加し、30 分間攪拌した。遊離塩基を 3 × 5.0 容量のジクロロメタン洗浄液を用いて抽出し、これを硫酸マグネシウム上で脱水し、その後ろ過によりこの脱水剤を除去し、続いて 35~40 度でロータリーエバポレータによって濃縮乾固した。3 - プロモベンジルアミン遊離塩基を黄色 / 橙色の油状物として収率約 100% で得た。

【0142】

20

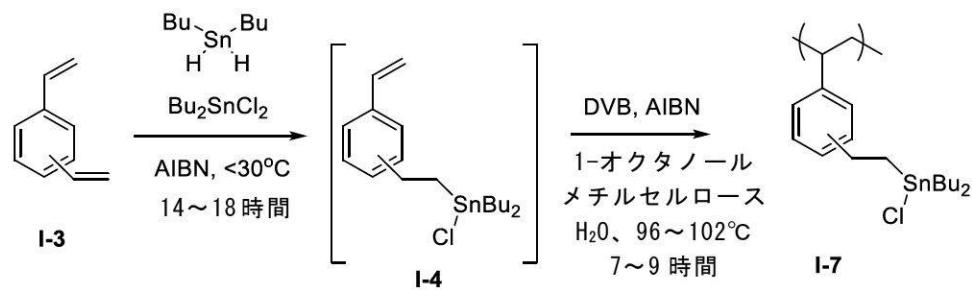
反応 : 3 - プロモベンジルアミン (48.7 g、1.0 当量) をジクロロメタン (7.4 容量) 及びトリエチルアミン (2.75 当量) に溶解して溶液を形成し、これを窒素下で 0~5 度に冷却した。別途に 1 , 2 - ビス (クロロジメチルシリル) エтан (1.0 当量) のジクロロメタン (5.13 容量) 溶液を調製し、0~5 度で約 30 分間かけて滴下によって添加した。得られた懸濁液を自然に周囲温度まで加温し、少なくとも 14 時間攪拌した後、反応物をろ過して副生成物を除去し、湿潤ケーキをジクロロメタン (2 × 1.54 容量) で洗浄し、減圧下、35~40 度で粗製の油状物へと濃縮した。この粗生成物をヘキサン (6.2 容量) と共にすり潰して更に副生成物を沈殿させ、ろ過し、湿潤ケーキをヘキサン (2 × 1.54 容量) で洗浄した。ろ液を再び減圧下、40~45 度で粗製の油状物へと濃縮した。蒸留精製を用い、5~10 ミリバールの間、150~160 の間で無色油状物として約 62% の収率で回収された 1 - (3 - プロモベンジル) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 2 , 5 - アザジシロリジンを単離した。

【0143】

30

【化28】

スキーム 6



40

50

例 3 : 单量体 I - 7 を含むポリマーの合成

3 , 4 - ジビニルベンゼンを、このプロセスで使用する前に、シリカゲルカラムを用いて精製してラジカルスカベンジャを除去した。周囲温度で二塩化ジ - n - ブチルスズ (0 . 9 7 当量) をろ過したジビニルベンゼン (1 . 2 3 当量) に溶解し、次いで < 1 0 に冷却した。次いで二水素化ジ - n - ブチルスズ (1 . 0 当量) をこの反応混合物に仕込み、続いてろ過したジビニルベンゼン (1 . 1 8 当量) 及び A I B N (0 . 0 4 0 当量) を添加した。冷却を除去し、溶液を < 3 0 で 1 4 ~ 1 8 時間攪拌して单量体 I - 4 を生成させた。

【 0 1 4 4 】

次いでこれに周囲温度で、精製水 (8 . 9 4 容積) 中のメチルセルロース (1 5 c P、 0 . 0 2 3 w / w) 、続いてろ過したジビニルベンゼン (0 . 5 5 当量) 、 1 - オクタノール (3 . 7 容量) 及び A I B N (0 . 0 6 5 当量) を仕込んだ。得られた懸濁液を (約 9 8 ~ 1 0 2) で約 5 0 0 r p m で加熱還流し、 7 ~ 9 時間攪拌して、单量体 I - 7 を含むポリマーを生成させた。加熱を除去し、上記混合物を少なくとも 1 4 時間攪拌した後、精製水 (9 . 6 容量) を加えた。

【 0 1 4 5 】

单量体 I - 7 を含むポリマーをろ過により回収し、ろ過により単離しながら、更に 5 回、精製水 (各 9 . 6 容量) による再スラリー化を行った。これに続いて、以下の再スラリー化：アセトン (5 × 7 . 7 容量) ; メタノール (2 × 7 . 7 容量) ; トルエン (3 × 7 . 7 容量) ; 及び T H F (2 × 7 . 7 容量) を行い、それぞれの再スラリー化において上記ポリマーを遠心分離によって単離した。

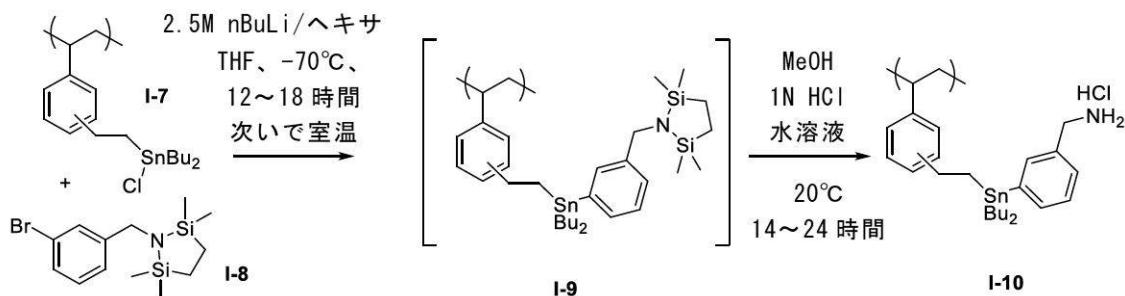
【 0 1 4 6 】

次いで、单量体 I - 7 を含むポリマーを周囲温度で一定重量 (最短で 1 時間の乾燥で 1 % 未満の減量) になるまで減圧下で乾燥した。收率 5 6 %。

【 0 1 4 7 】

【 化 2 9 】

スキーム 7



例 4 : 单量体 I - 1 0 を含むポリマーの合成

フラスコに、 1 - (3 - プロモベンジル) 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 2 , 5 - アザジシロリジン (1 . 0 6 当量) 、 続いてテトラヒドロフラン (8 . 7 5 容量) を仕込み、この溶液を < - 6 5 に冷却した。 2 . 5 M の n - ブチルリチウム (1 . 0 6 当量) ヘキサン溶液を 3 0 分間かけて添加した。单量体 I - 7 を含むポリマーを固体のまま一度に添加し、その後、この反応混合物を < - 6 5 で 7 ~ 9 時間攪拌し、次いで 1 ~ 2 時間で室温まで自然に加温した。メタノールを加え、続いて 1 M の H C l (水溶液) を添加して pH を 4 ~ 5 に調節した。次いで、单量体 I - 1 0 を含むポリマーを遠心分離によって回収した。液体をデカントし、单量体 I - 1 0 を含むポリマーを、順次、メタノール (4 × 6 . 2 5 容量) 、メタノール / 水 (1 : 1) (2 × 6 . 2 5 容量) 、メタノール (4 × 6 . 2 5 容量) で洗浄し、次いで真空乾燥器中で乾燥して、单量体 I - 1 0 を含むポリマーを 8 2 % の收率で得た。

【 0 1 4 8 】

10

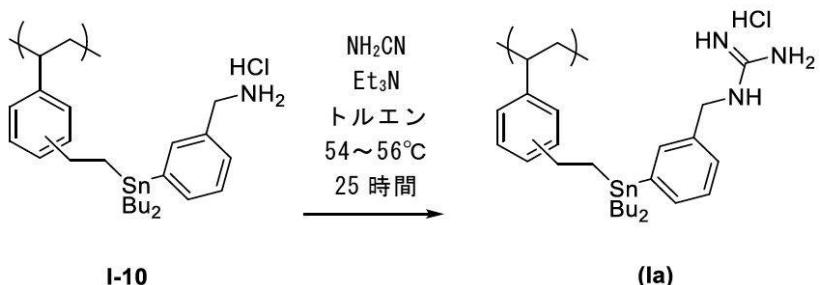
20

30

40

50

【化30】



例 5 : 单量体 I - 10 を含むポリマーのグアニジニル化による单量体 (I a) HCl を含むポリマーの生成

トルエン（8.6容量）をフラスコに仕込み、54～56に加熱した。単量体I-10を含むポリマー（1.0当量）を添加し、続いてシアナミド（9.13当量）及びトリエチルアミン（0.018当量）を添加した。この反応混合物を54～56で24～26時間攪拌し、次いで周囲温度まで冷却した。単量体（Ib）を含むポリマーを遠心分離によって単離し、順次、アセトニトリル（4×4.7容量）、メタノール（4×4.7容量）及びアセトニトリル（2×4.7容量）で洗浄した。単離したポリマーを周囲温度の真空乾燥器中で乾燥した。

【 0 1 4 9 】

本出願人らは、シアナミドカップリングの反応時間（24～26時間）及び温度（54～56℃）を、不純物の生成、特にmIBBGを制御するための重要なパラメータとして特定した。この反応の10gでの試行を実施し、54～56℃でのシアナミドカップリングに際して、約20～48時間の間の不純物生成を監視した。分析した各時点で、約2.5mlの懸濁液を取り出し、ろ過及び5×5mLのメタノールで洗浄した後、周囲温度で真空乾燥した。

[0 1 5 0]

これらの実験の結果は、mIBA出発物質が19.5時間での0.35%から48時間後の0.09%まで徐々に減少することを示した。mIBBG不純物は1.02%まで徐々に増加したが、1.02%となったのは48時間後が初めてであった。15~30時間、18~28時間、またはより詳細には24~26時間の反応時間枠内では、この反応は、残存mIBAが低いこととmIBBG生成が上昇しないことの間の良好なバランスを与えるように思われる。

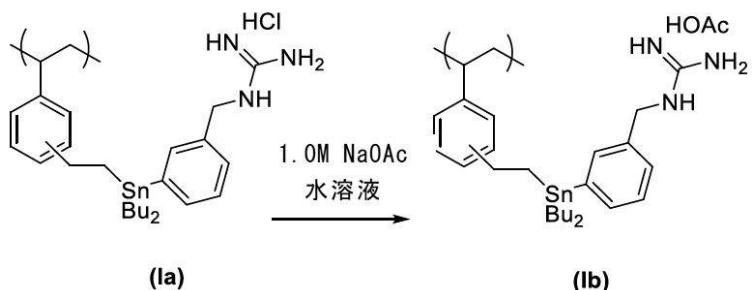
[0 1 5 1]

上記の各時点における不純物生成の実験は、いくつかの実施形態において、上記プロセスを、例えば 50 ~ 60 で 15 ~ 30 時間、52 ~ 58 で 20 ~ 28 時間、またはより詳細には 54 ~ 56 で 24 ~ 26 時間の、与えられたプロセスパラメータ内で運転する必要があることを示唆している。

【 0 1 5 2 】

【化 3 1】

スキーム 9



例 6 : 单量体 (I a) HCl を含むポリマーの対イオン交換による单量体 (I b) HOAc を含むポリマーの生成及び精製

ステップ 1 : 单量体 (I a) の塩酸塩を含むポリマーの対イオン交換を、70%エタノール水溶液中の 1M の酢酸ナトリウム溶液中でスラリー化し、続いて遠心分離 (9 × 4 . 3 容量) することによって実現した。

【0153】

ステップ 2 : 得られた单量体 (I b) の HOAc 塩を含むポリマーを 95%エタノール水溶液 (8 × 4 . 3 容量) で洗浄しすることによって精製し、次いで適當な、清浄で乾燥したブナーフラスコ及びロートを用いて、窒素下でろ過することによって単離した。单量体 (I b) を含むポリマー (收率 84%) を周囲温度の真空乾燥器中で乾燥した。

【0154】

ステップ 3 : 減圧を停止し、单量体 (I b) を含むポリマーが入ったブナーロートに、窒素ガス下で無水エタノール (4 × 4 . 30 容量) を仕込んだ。上記窒素下での無水エタノール洗浄によって、单量体 (I b) を含むポリマーは更に精製され、湿潤ケーキから痕跡量の水が除去されたことが判明した。

【0155】

例 7 : ICP-MS による浸出性スズ濃度の測定のための分析方法

单量体 (I b) を含むポリマー中の浸出性スズの濃度を以下の表に概要を示す一般的な分析方法に従って測定した。

表 1 装置、器具、物質及び試薬

【表 1 A】

種類	
装置	ICP-MS アジレント 7900 天秤 最低 5 柄の天秤 乳棒及び乳鉢 フラスコ振とう器 スチュアートサイエンティフィック社
器具	プラスチック器具 種々の容量のメスフラスコ及びメスシリンド プラスチック遠沈管 50ml、15ml、及び 10ml の容積目盛付きの適宜のグレードの管 自動ピペット 50 μl ~ 5000 μl の種々の容量 プラスチックピペット シリング 10ml シリングフィルタ PTFE アクロディスク 0.2 μm
物質	インジウム (In) 標準物質 スズ (Sn) 標準物質 セリウム (Ce) 標準物質 コバルト (Co) 標準物質 イットリウム (Y) 標準物質 チューニング溶液
試薬	水 UHQ グレード エタノール 無水 硝酸 (67~70%) ICP-MS グレード 20% 塩酸 ICP-MS グレード

表 2 試薬の調製

10

20

30

40

50

【表 2】

試薬	種類	保存	使用期限
希釈剤 A	5%エタノール 25ml の無水エタノールをメスフラスコ 中で 500ml に希釈	周囲温度	1ヶ月間
希釈剤 B	2%硝酸 29.4mL の濃硝酸をメスフラスコ中で 1L に補充	周囲温度	1ヶ月間

10

表 3 内部標準液の調製

【表 3】

溶液	繰返し	添加	希釈後の容積(mL)	用いる希釈剤	保存	使用期限
2ppm In 内部標準液	1	5.0ml の 10ppm In 内部標準液	25ml	B	周囲温度	10日間
2ppm Sn 標準液	1	1.0ml の 100 ppm Sn 標準液	50	B	周囲温度	10日間
2ppm Sn 確認用標準液	1	1.0ml の 100 ppm Sn 標準液	50	B	周囲温度	10日間

20

表 4 作業用標準液の調製

【表 4】

30

溶液	添加	希釈後の容積(mL)	用いる希釈剤	保存	使用期限
較正用ブランク液	1ml の濃硝酸 + 2.5ml のエタノール及び 0.5ml の内部標準液	プラスチック遠沈管中に 50ml	UHQ 水	周囲温度	10日間
50ppb 作業用標準液	2.5ml の 2ppm Sn 標準液 + 5.0ml のエタノール + 1.0ml の内部標準液 + 2.0ml の濃硝酸	100ml	UHQ 水	周囲温度	10日間
150ppb 確認用標準液	7.5ml の 2ppm スズ標準液 + 5.0ml のエタノール + 1ml の内部標準液 + 2.0ml の濃硝酸	100ml	UHQ 水	周囲温度	10日間
50ppb 確認用標準液	2.5ml の 2ppm Sn 確認用標準液 + 5.0ml のエタノール + 2.0ml の濃硝酸	100ml	UHQ 水	周囲温度	10日間

40

試料調整ステップ：

50

1. 乳棒及び乳鉢を用いて、以下を秤量するのに十分な薬物を微粉に摩碎する。
 2. 清浄なテフロン（登録商標）製 50 ml 遠沈管中で約 40 mg の薬物物質を精秤する。
 3. 10.0 ml の 5% エタノールを加える。
 4. 低速で 1 時間振とうする。
 5. 0.45 μm の PTFE フィルタを通して HDPE 瓶中にろ過する。2% 硝酸 1 滴を上記試料に添加する。
 6. 上記試料の代わりに UHQ 水を用いて上記のステップを通して進めることにより、試料と共にメソッドブランク液を調製する。メソッドブランク液と試料を單一で調製する。
- 6 日間の使用期限にて周囲温度で保存する。

表 5 装置パラメータ：ICP-MS 装置は、一例として、以下のパラメータを用いて設定される

【表 5】

パラメータ	設定
フォワードパワー	(7500c) 1500、(7500a) 1300
取得積分時間	1 点当たり Sn 0.10 秒及び In 0.05 秒
積分モード	自動
繰返し	3
ピーク当たりの点数	3
有効な質量	^{118}Sn 、 ^{120}Sn
好ましい質量	^{118}Sn
内部標準質量	^{115}In
洗い流し時間	100 秒(必要に応じて増加可)
洗い流し速度	0.5 rps
洗い流し溶液	1% HNO ₃ 及び HCl
取込時間	40 秒(必要に応じて増加可)
取込速度	0.5 rps
安定化時間	20 秒
分析ポンプ速度	0.1 rps
スプレーチャンバ	石英ダブルパス
ネプライザー	同心型
ネプライザー流速	0.95~1.16 L/分
全てのその他の設定	チューニングにより決定

表 6 要件のチューニング

【表 6】

パラメータ	設定
チューニング質量	^{59}Co 、 ^{89}Y 、 ^{140}Ce
^{59}Co 、 ^{89}Y 、 ^{140}Ce における解像度	±0.10 AMU、W-10% 0.65~0.80
最小 CPS ^{89}Y 、 ^{140}Ce	200,000 (20,000 カウント/0.1 秒)
^{89}Y 、 ^{140}Ce の % 表示 RSD	≤ 10%
酸化物 156/140 AMU	≤ 2%
二価帶電 70/140 AMU	≤ 5%

10

20

30

40

50

表 7 干渉式

【表 7】

影響を受ける 同位体	補正
^{120}Sn	$120*1 - 125*0.01344726$
^{115}In	$115*1 - 118*0.01403799$

表 8 同位体 L O Q

【表 8】

同位体	L O Q ($\mu\text{ g/L}$)
^{118}Sn	0.3
^{120}Sn	0.3

方法の手順

1. (表 5 ~ 7) 及び装置の標準作業手順書 (SOP) に掲載されるパラメータに従って ICP-MS を設定する。

2. チューニング溶液を用いてチューニングを実施する。ICP-MS をチューニングして、表 6 に指定される所望の分解能、感度、酸化物比及び二価帶電比を得る。150 ppm のスズ標準液を用いて P/A ファクターを行う。

3. 上記の節及び試料調製ステップに従って、標準液及び試料溶液を調製する。

4. 7.5 $\mu\text{ L}$ のインジウム内部標準液を 7.5 mL のろ過した試料に添加して混合する。自動サンプラーに試料及び標準液を装填する。

5. 較正ブランク液と 50 ppm 標準液を用いて装置を較正する。

6. 較正が完了した後、試料としてブランク液を測定する。ブランク液は L O Q (表 8) 未満の読取値となる必要がある。ブランク液が規格範囲外になる場合には、分析を続行する前に原因を調査して問題を修正する。

7. ブランク液を測定した後に較正確認用標準液を試料として測定する。確認用標準液は 50 ppm \pm 5 ppm の読取値となる必要があり、3 回の繰返しでの装置の読取値の間の RSD は 4 % 未満である必要がある。確認用標準液が規格範囲外になる場合には、分析を続行する前に原因を調査して問題を修正する。

8. メソッドブランク液を分析する。メソッドブランク液が L O Q (表 8) よりも小さい読取値となる場合が最善である。メソッドブランク液がこれらの値を超えてはいるが、試料中の元素濃度がメソッドブランク液濃度の 10 倍を超えてはいるか、または L O Q よりも小さい場合、当該試料は調製したものをそのまま測定することができる。試料中の元素濃度がメソッドブランク液濃度の 10 倍未満、但し L O Q を超える場合は、ブランク液及び試料の両方を再調製する。清浄なブランク液を得るために必要ないずれかのステップを実行する。

9. 試料を分析する。試料は、線形範囲内に入るように、必要に応じて更に希釈してもよい。検証中に確認される線形範囲の上限は 5000 $\mu\text{ g/L}$ である。全ての希釈液に対する酸強度、及び全ての希釈液中の 20 $\mu\text{ g/L}$ のインジウムの合計内部標準濃度を維持する。

10. 10 試料毎の後、または全試料が終了した時点のいずれか早い方で、50 ppm の較正標準液及びブランク液を分析する。50 ppm の標準液及びブランク液を測定する前に 10 を越える試料を測定しないこと。50 ppm の標準液は 50 ppm \pm 5 ppm の読取値となる必要があり、3 回の繰返しでの装置の読取値の間の RSD は < 4 % である必要があり、ブランク液は L O Q 未満の読取値となる必要がある。50 ppm の標準液または

10

20

30

40

50

プランク液が規格範囲外になる場合には、装置を再較正し、最後に許容範囲を示した標準液及びプランク液の時点以降に分析した全ての試料を再度測定する必要がある。

11. 分析終了時に 50 ppm の標準液及びプランク液を分析する。50 ppm の標準液は 50 ppm ± 5 ppm の読み取り値となる必要があり、3回の繰返しでの装置の読み取り値の間の RSD は < 4 % である必要があり、プランク液は LOQ 未満の読み取り値となる必要がある。50 ppm の標準液またはプランク液が規格範囲外になる場合には、装置を再較正し、最後に許容範囲を示した標準液及びプランク液の時点以降に分析した全ての試料を再度測定する必要がある。

12. 装置を標準作業手順書 (SOP) に従って待機状態にする。

表 9 分析 - 以下の代表的な注入シーケンスを実施

【表 9】

	ICP-MS
洗浄	○
較正プランク液	○
較正標準液	○
洗浄	○
IQC 標準液	○
洗浄	○
試料（2回繰返しを含む）	○
スパイクした試料（複数可）	○
洗浄	○
10 試料後及び注入シーケンス終了後の確認	○
洗浄	○

表 10 計算

【表 10】

$\frac{\mu\text{g 試料}}{\text{g}} = \frac{(C \times D \times V)}{W}$	
C	装置から読み取った元素の濃度 ($\mu\text{g/L}$ 表示)
V	試料調製液の容積 (mL 表示)
W	用いた試料の重量 (mg 表示)
D	希釈ファクター (1mL を最終容積 50mL に希釈する場合 D は 50 となる。)

【0156】

質量及び容積の単位の変換が上記の式に組み込まれる。データを試料中のスズの $\mu\text{g/g}$ として報告する。濃度は検量線から直接読み取ることができる。較正範囲内の元素濃度となるように試料を希釈する必要がある場合は、試料中の最終濃度を求める際に希釈ファクターを考慮する必要がある。

例 8 : 米国特許第 7,658,910 号に開示される方法に従って調製された単量体 (Ib) の組成物を含むポリマーの試料中の浸出性スズ濃度の比較分析

表 11 ICP-MS による浸出性スズ

10

20

30

40

50

【表 1 1】

条件	結果 (Sn)
時間 0 における範囲	155~318 ppm 平均値 (n=9)= 198.3 ± SD 84.5 ppm
-20°C で 3 年後における範囲	576~660 ppm
25°C、相対湿度 60% で 3 年後における範囲	818~928 ppm
40°C、相対湿度 75% で 3 年後における範囲	847~1207 ppm

10

上記の分析は、米国特許第 7,658,910 号に開示される方法に従って調製されたポリマー (Ib) 中には、浸出性スズが高濃度 (例えば、155~318 ppm) で存在していたことを示す。この分析は更に、水分、O₂ 及び / または周囲温度及び高温への曝露に起因して、浸出性スズの濃度が経時に増加したことを示している。

例 9：例 1~6 の方法に従って調製された単量体 (Ib) の組成物を含むポリマーの試料中の浸出性スズ濃度の分析

20

表 1 2 I C P - M S による浸出性スズ

【表 1 2】

期間 (月)	保存条件 及び結果 (Sn) 別段の表示がない限り GMP ロット	25°C 相対湿度 60%	40°C 相対湿度 75%
0	-20°C 18~19 ppm (GMP ロット) 7.9 ppm (非 GMP ロット) 平均値 (n=2) = 13 ppm	19 ppm	19 ppm
1	20 ppm	243 ppm	582 ppm
3	14 ppm	304 ppm	636 ppm
6	15 ppm	327 ppm	447 ppm
9	12 ppm	476 ppm	

30

GMP = 良好な製造実施 (Good manufacturing practice)
s)

上記の分析は、例 1~6 の本方法に従って調製したポリマー (Ib) 中に存在する浸出性スズの濃度は、広範な期間に対して低かった (例えば、7.9~19 ppm) ことを示す。

40

例 10：オーブン電量カール・フィッシャー滴定による水分含有量の測定のための分析方法

表 1 3 装置、器具、物質及び試薬

50

【表 1 3】

		種類
装置	KF 電量計 天秤	オープンサンプラー付 最低 5 柄
器具	発生電極 バイアル、密封具 及び蓋 デシケータ シリカゲル	ダイアフラムなしのセル、メトラー社 使用前に 75°C で終夜乾燥
試薬	アノード液 ガスの種類	カール・フィッシャー試薬 AG-オープン (シグマ・アルドリッヂ社 カタログ番号 34739 または同等品) 窒素、流量を 150~200mL/分に設定

10

表 1 4 装置パラメータ

【表 1 4】

パラメータ	値
試料パラメータ	
種類	重量
最小 (g)	0.135
最大 (g)	0.165
エントリー	前
速度 (%)	40
混合時間 (s)	300
設定温度	160°C
対照パラメータ	
電流 (μ A)	2.0
終点 (mV)	100
発生速度	通常
終了パラメータ	
最大時間 (s)	1200
ドリフト停止	Re1.
ドリフト (μ g/min)	15
ブランク液 (μ g)	自動
ドリフト	要求

パラメータ	値
計算 1	
R1 =	X[%]*f1
F1 =	1.000
単位	%
小数点以下桁数	2
統計処理	あり
最大相対標準偏差 (Max. srel) (%)	0.000
計算 2	
R2 =	X[mg]*f2
F2 =	1.000
単位	mg
小数点以下桁数	3
統計処理	あり
最大相対標準偏差 (%)	0.000
待機	あり
報告	
出力	印刷+コンピュータ
種類	GLP

20

30

40

表 1 5 試験バイアル - 以下の表に記載の試験バイアルを調製。密封具及び蓋によりすぐ
に封止。

50

【表 1 5】

溶液	繰返し	添加	保存	使用期限
ドリフト バイアル	1	アルミニウム・インサー ト	周囲温度	すぐに使 用
ブランク 液 バイアル	1	該当せず	周囲温度	すぐに使 用
試料 バイアル	2	150mg(±10%)試料	周囲温度	すぐに使 用

10

表 1 6 分析 - 以下の分析シーケンスを実施

【表 1 6】

水の測定	
ブランク液	○
試料 1 繰返し 1	○
試料 1 繰返し 2	○
試料 2 繰返し 1	○
試料 2 繰返し 2	○
・・・最大で 13 の分析まで	

20

表 1 7 計算

【表 1 7】

水含有量	水含有量を上記装置により、以下の式に従って算出した。 $\text{水含有量} (\%w/w) = \frac{\{ \text{水} - [B + (D \times T)] \}}{1000} \times \frac{100}{W_{\text{試料}} \times 1000}$
	式中、 水 = 水含有量 (μg) B = ブランク液 (μg) D = ドリフト ($\mu g/\text{分}$) T = 滴定時間 (分) $W_{\text{試料}}$ = 試料の重量 (g) 繰返しの結果を以下の範囲内で確実に一致させる： 水含有量が < 0.1% の場合 制限なし 0.1% ~ 1.0% の場合 絶対値として 0.2% 以内で一致 > 1.0% の場合 絶対値として 0.5% 以内で一致

30

40

表 1 8 報告

50

【表 1 8】

水含有量	2 の繰返しの平均値を報告する。 $< 0.3\%w/w$ の結果は $< 0.3\%w/w$ として報告する。
データを分析作業記録表／作業記録書に記録する。 得られた結果を関連する規格の限度に対して比較する。得られた結果が規格の限度に従っている場合は、当該の結果を RFA フォームに報告する。結果が規格を満たしていない場合には、OOS の検討を開始する。	

10

例 1 1 : 例 1 ~ 6 の方法に従って調製した単量体 (I b) を含むポリマーの組成物の水分含有量の分析

表 1 9 a 水分含有量

【表 1 9 a】

試験	規格	結果
時間 0 における残留水分(カール・フィッシャーによる水含有量)	$\leq 1.5\%$	0.92%(GMP) 1.0%(非 GMP)

20

表 1 9 b 種々の期間にわたる水分含有量

【表 1 9 b】

期間 (月)	保存条件 及び結果(残留水分、すなわち、カール・フィッシャーによる水含有量) 別段の表示がない限り GMP ロット		
	-20°C	25°C 相対湿度 60%	40°C 相対湿度 75%
0	0.92%(GMP) 1.0%(非 GMP)	0.92%	0.92%
1	0.99%	0.86%	1.1%
3	0.60%	1.6%	0.78%
6	0.80%	0.71%	0.89%
9	0.67%	0.89%	

30

例 1 2 : GC ヘッドスペース分析を用いた単量体 (I b) を含むポリマーの組成物中の残留溶媒の測定のための分析方法

40

表 2 0 a 装置、器具、物質及び試薬 (選択肢 A)

50

【表 20 a】

		種類
装置	GC	FID 及びヘッドスペースサンプラー付ガス クロマトグラフ
	天秤	最低 5 衡の天秤
器具	カラム	RES-SOLV 30m×0.53mm 1.00 μ m
	ライナー	内径 4mm のオープンチューブライナー (アリ ジエント 210-3003)
	セプタム	高温用一ブリード / 温度最適化したもの (アリジエント 5183-4757 または同等品)
	ガラス器具	グレード A
	ヘッドスペー	20mL
	スバイアル	
物質	ARS5483	酢酸イソプロピル
	ARS5496	テトラヒドロフラン
試薬	DMSO	分析グレード

10

表 20 b 装置、器具、物質及び試薬 (選択肢 B)

【表 20 b】

20

		種類
装置	GC	FID 及びヘッドスペースサンプラー付ガス クロマトグラフ
	天秤	最低 5 衡の天秤
器具	カラム	ZB-624、60m×0.53mm、3.00 μ m
	ライナー	内径 2mm のオープンチューブライナー (アリ ジエント 5181-88-18)
	セプタム	高温用一ブリード / 温度最適化したもの (アリジエント 5183-4757 または同等品)
	ガラス器具	グレード A
	ヘッドスペー	20mL
	スバイアル	
物質	ARS 5443	ジエチルエーテル
	ARS5916	ジクロロメタン
	ARS5815	トリエチルアミン
	ARS5413	ヘキサン
	ARS5467	アセトン
	ARS5414	メタノール
	ARS5402	トルエン
	ARS 5814	テトラヒドロフラン
	ARS5424	アセトニトリル
	ARS5465	エタノール
	ARS5828	1-オクタノール
試薬		分析グレード
	N, N-	
	ジメチルアセトアミド	
	(DMA)	

30

40

表 21 試薬の調製

50

【表 2 1】

試薬	種類	保存	使用期限
プランク液 及び 標準液/試料の希釈剤	DMSO(または N,N-ジメチル アセトアミド(DMA)) 全ての分析に単一のビンを 使用	周囲温度	1ヶ月間

表 2 2 a 装置パラメータ(選択肢 A)

【表 2 2 a】

GC オープンパラメータ	値		
開始温度	40°C		
開始時間	1.70 分		
合計測定時間	15.37 分		
温度勾配	速度 (°C/分) 6.00 30.00	最終温度 (°C) 90.0 250.0	最終ホールド 時間 (分) 0 0
注入パラメータ	値		
モード	スプリット		
開始温度	220°C		
スプリット比	7:1		
ガスの種類	ヘリウム		
カラムパラメータ			
カラム	RES-SOLV、30m×0.53mm、1.0 μ m		
モード	一定流量		
開始流量	4.9		
検出器パラメータ	値		
温度	260°C		
水素流量	45mL/分		
空気流量	450mL/分		
モード	一定メークアップ流量		
メークアップ流量(窒素)	10mL/分		
ヘッドスペースパラメータ			
オープン温度	130°C		
ループ温度	140°C		
移送ライン温度	150°C		
GC サイクル	25 分		
バイアル平衡化時間	15 分		
バイアル加圧時間	0.2 分		
ループ充填時間	0.15 分		
ループ平衡化時間	0.05 分		
注入温度	1 分		
攪拌	高		

表 2 2 b 装置パラメータ(選択肢 B)

10

20

30

40

50

【表 2 2 b】

GC オープンパラメータ	値		
開始温度	45°C		
開始時間	3.0 分		
合計測定時間	26.0 分		
温度勾配	速度 (°C /分) 10.00	最終温度 (°C) 255.0	最終ホールド 時間 (分) 2.0
注入パラメータ	値		
モード	スプリット		
初期温度	220°C		
スプリット比	7:1		
ガスの種類	ヘリウム		
カラムパラメータ	値		
カラム	ZB-624、60m×0.53mm、3.0 μ m		
モード	一定流量		
初期流量	4.0 mL/分		
検出器パラメータ	値		
温度	300°C		
水素流量	45mL/分		
空気流量	450mL/分		
モード	一定メークアップ流量		
メークアップ流量(窒素)	10mL/分		
ヘッドスペースパラメータ	値		
オープン温度	130°C		
ループ温度	140°C		
移送ライン温度	155°C		
GC サイクル	32 分		
バイアル平衡化時間	15 分		
バイアル加圧時間	0.2 分		
ループ充填時間	0.2 分		
ループ平衡化時間	0.2 分		
注入温度	1 分		
攪拌	高		

表 2 3 試験溶液 - 以下の表に記載の試験溶液を調製。5 mL の試験溶液を個々の 20 mL の GC ヘッドスペースバイアルに移し、必要な各注入に対して 1 のバイアルを調製。試料溶液を GC ヘッドスペースバイアル中で直接調製。

10

20

30

40

50

【表 2 3】

試験物質	繰返し	添加	希釈剤による 希釈後の容積 (mL)	保存	使用期限
標準液 原液 1	1	約 50mL の希釈剤 1000mg の ARS5483	100	周囲 温度	24~40 時間
標準液 原液 2	1	約 50mL の希釈剤 360mg の ARS5496	100	周囲 温度	24~40 時間
作業用 標準液	1	10.0mL の標準液原 液 1 及び 1.0mL の標 準液原液 2	100	周囲 温度	24~40 時間
試料	2	250mg ($\pm 10\text{mg}$) の 選択肢 A 100mg ($\pm 10\text{mg}$) の選 択肢 B	5-選択肢 A 2-選択肢 B	周囲 温度	24~40 時間

10

表 2 4 分析 - 代表的な測定シーケンスを以下に示す。

【表 2 4】

20

シーケンス	注入回数
ブランク液	1
標準液	1
標準液	1
作業用標準液	1-6
ブランク液	1
試料 1 繰返し 1	1
試料 1 繰返し 2	1
ブランク液	1
試料 2 繰返し 1	1
試料 2 繰返し 2	1
・ ・ ・ 一まとめに扱うための標準液の間に最大で 7 回の注入	・ ・ ・
標準液	1

30

表 2 5 a データ処理(選択肢 A)

40

50

【表 2 5 a】

積分	標準液及び、存在する場合は試験溶液における各指定の溶媒のピークを積分する。		
代表的な保持時間	[残留溶媒]	[代表的な保持時間(分)]	
	テトラヒドロフラン	3.4	
	酢酸イソプロピル	4.0	
システム適合性基準	確実に以下のシステム適合性基準を満たすこと: [パラメータ]		
	保持時間	最初の3回の標準液	各溶媒について RSD ≤ 2%
	感度	最初の3回の標準液	各溶媒について RSD ≤ 15%
	保持時間	全標準液	各溶媒について RSD ≤ 2%
	感度	全標準液	各溶媒について RSD ≤ 15%
	保持時間	全試料	平均の標準液保持時間の ± 0.5 分以内

10

表 2 5 b データ処理(選択肢 B)

20

【表 2 5 b】

積分	標準液及び、存在する場合は試験溶液における各指定の溶媒のピークを積分する。		
代表的な保持時間	[残留溶媒]	[代表的な保持時間(分)]	
	ジエチルエーテル	6.3	
	ジクロロメタン	7.4	
	トリエチルアミン	10.3	
	ヘキサン	8.1	
	アセトン	6.7	
	メタノール	5.1	
	トルエン	12.6	
	テトラヒドロフラン	9.5	
	アセトニトリル	7.2	
	エタノール	6.1	
	1-オクタノール	18.5	
システム適合性基準	確実に以下のシステム適合性基準を満たすこと: [パラメータ]		
	保持時間	最初の6回の標準液	各溶媒について RSD ≤ 2%
	感度	最初の6回の標準液	各溶媒について RSD ≤ 15%
	保持時間	全標準液	各溶媒について RSD ≤ 2%
	感度	全標準液	各溶媒について RSD ≤ 15%
	保持時間	全試料	平均の標準液保持時間の ± 0.5 分以内

30

40

表 2 6 計算

50

【表 2 6】

残留溶媒含有量	<p>テトラヒドロフラン及び酢酸イソプロピルの含有量を以下の式を用いて算出した。</p> $\text{残留溶媒含有量 (ppm)} = \frac{R_{\text{試料}} \times W_{\text{標準液}} \times DF_{\text{試料}} \times 1000000}{R_{\text{標準液}} \times W_{\text{試料}} \times DF_{\text{標準液}}}$ <p>式中、</p> <ul style="list-style-type: none"> $R_{\text{試料}}$ = 試料中の溶媒の感度 $R_{\text{標準液}}$ = 全ての標準液の注入に対する感度の平均値 W = 試料または標準液の重量 (mg) DF = 試料または標準液の希釈ファクター <p>繰返しの結果を、<500 ppm の結果に対しては絶対値として 100 ppm 以内で、≥500 ppm の結果に対しては±25%以内で確実に一致させる。</p>
報告限度 (LOQ)	$\text{報告限度 (ppm)} = \frac{W_{\text{標準液}} \times DF_{\text{試料}} \times 1000000 \times 10}{W_{\text{試料}} \times DF_{\text{標準液}} \times N}$ <p>式中、</p> <ul style="list-style-type: none"> $W_{\text{試料}}$ = 名目上の試料重量 (mg) $W_{\text{標準液}}$ = 標準液中の溶媒の重量 (mg) N = 第1回の標準液におけるノイズに対するシグナル比 DF = 試料または標準液の希釈ファクター

表 2 7 報告

【表 2 7】

残留溶媒含有量	≥報告限度 (LOQ) で存在する各残留溶媒の量を、直近の整数で報告する。存在しないまたは報告限度未満で存在する全ての溶媒を「<LOQ」として報告する。
---------	--

例 1 3 : G C ヘードスペース分析によって測定した、例 1 ~ 6 の方法に従って調製された単量体 (I b) を含むポリマーの組成物中の残留溶媒の分析

表 2 8 残留溶媒

10

20

30

40

50

【表 2 8】

GC による残留溶媒	規格 (ppm)	GMP ロット の結果(ppm)	非 GMP ロット A の結果(ppm)	非 GMP ロット B の結果(ppm)
ジエチルエーテル	≤5000	<1	7	<1
ジクロロメタン	≤600	<11	ND	<11
トリエチルアミン	結果を報 告	<2	ND	<2
ヘキサン	≤290	<1	ND	<1
アセトン	≤5000	21	21	<3
メタノール	≤3000	47	58	<5
トルエン	≤890	<3	ND	<3
テトラヒドロフラン	≤720	<2	ND	<2
アセトニトリル	≤410	<5	56	<5
エタノール	≤5000	479	4530	156
1-オクタノール	結果を報 告	<101	ND	<101

ND = 検出されず

10

20

4530 ppm のエタノールを有する非GMP ロット A を、減圧下、窒素気流下で再乾燥に供し、156 ppm のエタノールを有する非GMP ロット B に転換させた。

例 1 4 : 単量体 (I b) を含むポリマー由来の純度、不純物及び浸出性分解生成物の測定のための HPLC 分析方法

表 2 9 装置、器具、物質及び試薬

【表 2 9】

30

装置	HPLC UV検出を備える逆相HPLCシステム
器具	カラム ウォータース XBridge C18、100×4.6mm、3.5 μ m
物質	m-ヨードベンジルグアニジン(mIBG) m-ヨードベンジルアミン塩酸塩(mIBA) m-ヨードベンジルビグアニジン(mIBBG) ベンジルグアニジン(BG) m-ヒドロキシベンジルグアニジン(mHBG)

表 3 0 試薬の調製

40

50

【表 3 0】

試薬	種類	保存	使用期限
移動相 A	0.1% TFA/2.0% CANの水溶液 (一般的には、メスフラスコ中で500mLの水に1mLのTFA及び20mLのアセトニトリルを加え、水で1000mLに希釈する。)	周囲温度	7日間
移動相 B	0.1% TFAのアセトニトリル溶液 (一般的には、メスフラスコ中で500mLのアセトニトリルに1mLのTFAを加え、アセトニトリルで1000mLに希釈する。)	周囲温度	1ヶ月間
バッファ C	リン酸バッファ、pH7.4 (一般的には、0.13g(±2%)のNaH ₂ PO ₄ 及び0.54g(±0.011g)のNa ₂ HPO ₄ を490mLの水に溶解し、必要に応じて1M NaOHまたはリン酸でpHを7.4に調節し、水で500mLに希釈する。)	2~8°C	7日間
希釈剤 D	1.0mg/mL チオ硫酸ナトリウムのリン酸バッファ溶液 (一般的には、100mg(±10mg)のチオ硫酸ナトリウムをバッファ Cに溶解し、バッファ Cで100mLに希釈する。)	2~8°C	7日間
希釈剤 E	UHQ水	周囲温度	7日間
溶液 F	酸化剤溶液 5mLのメスフラスコ中で1.34mLの30% 過酸化水素及び0.2mLの酢酸を混合する。 UHQ水で容量まで希釈する。	周囲温度	各使用日に新たに調製
溶液 G	0.02M リン酸ナトリウム/0.1M 水酸化ナトリウムの水溶液 56.8mg(±2.84mg)を20mLのメスフラスコ中に量り取り、容量まで0.1Mの水酸化ナトリウムで希釈する。		
溶液 H	ヨウ化ナトリウム原液 400mg(±40mg)を20mLのメスフラスコ中に量り取り、容量まで溶液 Gで希釈する。		

表 3 1 装置パラメータ

10

20

30

40

50

【表 3 1】

パラメータ	値		
試料温度	周囲温度		
カラム温度	30°C (±2°C)		
流速	2.0L/分		
勾配	時間(分)	A(%)	B(%)
	0	100	0
	1	100	0
	12	74	26
	13	50	50
	15	50	50
	16	100	0
	20	100	0
合計測定時間	20分間		
波長	210nm		
注入容積	20 μL及び100 μL(注入シーケンスを参照のこと)		
針の洗浄	90/10v/vの水/アセトニトリル		

10

表 3 2 標準液の希釀

20

【表 3 2】

試験溶液	原液	容積 (mL)	希釀後 の容積 (mL)	用いる 希釀剤	保存	使用 期限
システム 安定性 原液	一次原液	それぞれ の0.2 (200 μL)	10	D	周囲 温度	24時間
システム 安定性 溶液2%	システム 安定性 原液	1.0	10	D	周囲 温度	4日間
感度 溶液0.3%	システム 安定性 溶液2%	0.15	1	D	周囲 温度	24時間

30

表 3 3 純度、不純物及び浸出性物質試料溶液 - 注意：不純物は、樹脂上に担持された3-ベンジルグアニジンをヨウ素化し、mIBG生成物の純度及び不純物を測定することによって測定される。以下の表に記載の試料溶液を調製する。

40

50

【表 3 3】

溶液	繰返し	調製	保存	使用期限	
純度及び不純物試料	3	下記に詳述の通り	周囲温度	75時間	
純度及び不純物マトリクス・ブランク液	2		周囲温度	75時間	
浸出性物質試料	2		周囲温度	49時間	
浸出性物質ブランク液	1		周囲温度	49時間	
[純度及び不純物試料ならびにマトリクス・ブランク液調製手順]					
<ul style="list-style-type: none"> ・ 80mg ($\pm 8.0\text{mg}$) の試料を 20mL のメスフラスコ中に量り取る。ブランク・マトリクス液の調製では試料を割愛する。 ・ 以下の順に添加する: <ol style="list-style-type: none"> 1) 0.5mL のエタノール、旋回させ 5 分間静置して湿潤化する。 2) 2.0mL の水(希釈剤 E)。 3) 1.0mL の溶液 H。 4) 0.5mL の溶液 F。 ・ この混合物を 5 秒間ボルテックスで混合する。 ・ 反応混合物をフラスコ振とう器上で 500 にて 60 分間混合する。 ・ UHQ 水(希釈剤 E) で容量まで希釈。 ・ 上記混合物を遠沈管に移し、4000rpm で 15 分間遠心分離する。 ・ ブランク液及び試料の 1 本のみの 4.0mL の上清液を希釈剤 D で 25mL に希釈する。 ・ 調製した試料を試料濃度確認シーケンスに従って分析する。 ・ 残余の 2 本の試料のそれぞれに対して、100 $\mu\text{g}/\text{mL} \pm 20\%$ の mIBG 濃度を得るために必要な原液試料の量を算出する。 ・ 算出した容積の上清液を希釈剤 D で 25mL に希釈することによって、ブランク液及び他の 2 本の試料を調製する。 ・ 調製した試料を、純度、不純物及び浸出性物質シーケンスに従って分析する。 					
[浸出性物質試料及びブランク液の調製手順]					
<ul style="list-style-type: none"> ・ 20mg ($\pm 2.0\text{mg}$) の試料を COC バイアル中に量り取る。ブランク液の調製では割愛。 ・ 7.5mL の水(希釈剤 E) を加える。 ・ 5 秒間混合する。 ・ 上記バイアルを 20~28°C の室温で 60 \pm 10 分間インキュベートする。 ・ 試料及びブランク液を 0.2 μm の PTFE シリンジフィルタを通してろ過する。 ・ 試料を更に希釈することなく分析を行う。 					

表 3 4 データ処理

【表 3 4】

代表的な保持時間	mIBG の代表的な保持時間: -10.3 分 ピーク	RT(分)	RRT
	mHBG	3.85	0.38
	BG	5.85	0.57
	mIBA	8.16	0.79
	mIBBG	9.54	0.93

例 15：例 1～6 の方法に従って調製した、単量体（I b）を含むポリマーの組成物中の純度、不純物及び浸出性分解生成物の測定

表 35 a 時間 = 0 月におけるポリマー（I b）中の純度、不純物及び浸出性分解生成物
【表 35 a】

試験	規格	GMP ロット	非 GMP ロットの結果
HPLC による 純度：ヨウ素 との反応	MIBG(イオベンジアン) ≥98% MIBA≤1.0% MIBBG≤1.0% ≥0.3 面積%の不明の 不純物を報告	MIBG 99.2% MIBA 0.27% MIBBG<0.15% 不明の不純物:0.26 面積%	MIBG 99.1% MIBA 0.39% MIBBG<0.16% 不明の不純物:0.34 面積%
水中の浸出性 TOC	≤1%	<0.01%	0.24%
浸出性分解生 成物の HPLC アッセイ	ベンジルグアニジン≤ 0.1%($\leq 0.04 \mu\text{g/mL}$) メタ-ヒドロキシベン ジルグアニジン≤ 0.1%($\leq 0.04 \mu\text{g/mL}$) 全不明の不純物≤0.5% ($\leq 0.2 \mu\text{g/mL}$)	ベンジルグアニジ ン:不検出 メタ-ヒドロキシベ ンジルグアニジン: 検出されず 全不明の不純 物:0.01%	ベンジルグアニジ ン:<0.01% メタ-ヒドロキシベ ンジルグアニジン: <0.01% 全不明の不純物:ND

ND = 検出されず

表 35 b 経時的なポリマー（I b）中の純度及び不純物

10

20

30

40

50

【表 3 5 b】

期間 (月)及び	保存条件 及び結果(GMP ロット、種々の条件における経時的な純度)		
	-20°C	25°C 相対湿度 60%	40°C 相対湿度 75%
0			
MIBG (%)	99.2	99.2	99.2
MIBA (%)	0.27	0.27	0.27
MIBBG (%)	<0.15	<0.15	<0.15
不明の不純物:面積%	0.26	0.26	0.26
1			
MIBG (%)	99.2	99.5	99.4
MIBA (%)	<0.3	<0.3	<0.3
MIBBG (%)	<0.3	<0.3	<0.15
不明の不純物:面積%	0.27	<0.3	<0.28
3			
MIBG (%)	99.2	99.3	99.1
MIBA (%)	<0.3	0.25	<0.3
MIBBG (%)	<0.3	<0.3	<0.3
不明の不純物:面積%	<0.3; <0.3 (2回測定)	<0.3; <0.3 (2回測定)	0.32; <0.3; <0.3 (3回測定)
6			
MIBG (%)	99.3	99.3	98.8
MIBA (%)	<0.3	<0.3	<0.3
MIBBG (%)	<0.3	<0.3	<0.3
不明の不純物:面積%	<0.3; <0.3 (2回測定)	<0.3; 0.26 (2回測定)	0.59; <0.3; <0.3 (3回測定)
9			
MIBG (%)	99.0	98.8	
MIBA (%)	0.3	0.3	
MIBBG (%)	<0.3	<0.3	
不明の不純物:面積%	<0.3; 0.3; <0.3 (3回測定)	5回測定、全て<0.3	

【0157】

例16 イオベングアン製剤

イオベングアンを(Ultradtrace (登録商標))単量体(Ib)を含むポリマーから調製し、ここで、該ポリマーは例1~6の方法に従って調製した。以下の表36に記載するように、イオベングアンを製剤してバイアルに封入した。

表36 イオベングアン製剤

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1】

全充填容積 (線量測定)	1.5~2.5mL/バイアル	全充填容積 (治療)	20~25mL/ バイアル
活性医薬成分: 容器栓	[I-131]-MIBG 30mLの無菌、空の排気したバイアル(Hollister Stier社 P/N 7521ZA) 20mmのLyo NovaPure Stopper(ウェスト社/19700311) 20mmのアルミニウム製密閉具(ウェイトン社/224178-01)	保存条件	≤-70°C
規格	許容基準 種類	標準試験法	方法の種類
概観	透明溶液、目視可能な粒子 を含まない	QC-STM-0034	目視検査
放射化学的同定	[I-131]-MIBGの保持時間は 標準溶液の90~110%である	QC-STM-0026	HPLC-UV- 放射測定に よる検出
放射性核種同定	364±10keVにおけるガンマ光 子放射	USP <821>	ガンマ分 光
TOCにおけるアッセイ			
MIBG濃度	0.001~0.010mg/mL	QC-STM-0026	HPLC-UV
アスコルビン 酸塩	48~64mg/mL	QC-STM-0016	HPLC-UV
ゲンチジン酸 塩	20~25mg/mL	QC-STM-0016	HPLC-UV
放射性濃度	TOCにおいて13.5~ 16.5mCi/mL	QC-STM-0026	線量較正器
全放射能 (線量測定)	TOCにおいて20~42mCi/バイ アル	USP <821>	線量較正器
全放射能 (治療)	TOCにおいて270~413mCi/バ イアル	USP <821>	線量較正器
物理的試験			
pH	4.5~5.5	QC-STM-0021	pH計
放射化学純度試験			
放射化学的純 度	≥96%	QC-STM-0026	HPLC-放射 測定による 検出
全放射化学的 不純物(遊離I- 131及び他の不 純物)	≤4%	QC-STM-0026	HPLC-放射 測定による 検出
微生物学的試験			
菌体内毒素	≤2EU/mL	STM-MIC-GEN- 10-0001	ゲル化法に よるUSP <85>
無菌性	増殖がないこと	MIC-STM-0005	膜ろ過によ

10

20

30

40

【表 3 6 - 2】

フィルタ完全 性試験	≥47psi	PRD-STM-0001	るUSP <71> 気泡発生時
---------------	--------	--------------	--------------------

【0158】

例17 悪性の再発性または難治性褐色細胞腫 / 傍神経節腫の患者におけるUltreat race (登録商標) イオベンギアン I - 131 の効能及び安全性を評価するフェーズI

50

I 治験

目的 - 第 1 の目的 :

約 3 ヶ月間隔で投与された 2 回の、それぞれ 5 0 0 m C i (または体重 6 2 . 5 k g 以下の被験者に対して 8 m C i / k g) の治療線量の U l t r a t r a c e イオベンゲン I 1 3 1 の結果、少なくとも 6 ヶ月または 2 サイクルの間に、全ての降圧剤が少なくとも 5 0 % 低減された (中止を含む) 被験者の割合を判定すること。

目的 - 第 2 の目的 :

- ・ 正常な臓器へのヒト放射線吸収線量推定を始めとする、悪性褐色細胞腫 / 傍神経節腫の被験者における U l t r a t r a c e イオベンゲン I 1 3 1 の安全性を評価すること。 10
- ・ R E C I S T 基準によって、完全奏功 (C R) または部分奏功 (P R) の全体としての腫瘍の奏功がある被験者の割合を評価すること。

・ R E C I S T 基準によって、 C R 、 P R または M R (中程度の奏功、すなわち、標的病変の最長径の合計が 1 5 ~ 3 0 % 減少し、非標的にいて進行性疾患 [P D] の証左が見られないこと) の全体としての腫瘍の奏功がある被験者の割合を評価すること。

・ ソロウェイ・スケール (S o l o w a y S c a l e) により骨病変の状態を評価すること。

・ 褐色細胞腫 / 傍神経節腫に関連する、 2 4 時間の尿及び他の血清 / 血漿腫瘍マーカーにおける腫瘍マーカーの奏功を評価すること。

・ 治療後に、 E O R T C Q L Q - C 3 0 の質問票により、全体的な生活の質のベースラインからの変化を記述すること。 20

・ 治療後に、国立衛生研究所 (N I H) の褐色細胞腫及び傍神経節腫の生活の質ならびに症状の質問票を用いて、症状のベースラインからの変化を記述すること。

・ 鎮痛剤 (a n a l g e s i c s) 及び鎮痛薬 (p a i n m e d i c a t i o n s) の使用の変化を評価すること。

・ 治療後に、カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスを記述すること。

・ 治療後 5 年間までの全体の生存を評価すること。

【 0 1 5 9 】

治験設計

本治験は多施設、非盲検、単一群治験である。各 5 0 0 m C i (または体重 6 2 . 5 k g 以下の被験者に対して 8 m C i / k g) の治療線量の 2 回の U l t r a t r a c e イオベンゲン I 1 3 1 を与えた 5 8 名の被験者が、効能及び安全性について評価を受けることとなることを確保するために、約 7 5 名の被験者を登録することとなることが見込まれる。 1 回目の治療線量の投与に先立って、被験者は画像診断線量 (3 m C i ~ 6 m C i) の U l t r a t r a c e イオベンゲン I 1 3 1 を投与され、腫瘍結合活性を評価するため、ならびに正常な器官の分布を測定し、正常な器官への放射線量測定の算出を可能にするための、イオベンゲン I 1 3 1 によるシンチグラフィー・スキャンを受けることとなる。上記放射線量測定の検討結果が、調整を行うことが妥当であることを示す場合には、被験者に対する 2 回の治療線量を共に、同一の量で適宜に減量させることとなる。

【 0 1 6 0 】

ベースライン及び 1 回目の治療線量の 3 、 6 、 9 及び 1 2 ヶ月後に、腫瘍をコンピュータ断層撮影 (C T) または磁気共鳴 (M R) によって測定することとなる。スクリーニング / ベースライン時に骨スキャンを行い、転移性疾患の可能性が認められる場合には、 3 、 6 、 9 及び 1 2 ヶ月時点に更に骨スキャンを行うこととなる。 3 、 6 、 9 及び 1 2 ヶ月時点に、 R E C I S T 基準による全体としての腫瘍の奏功を、独立した盲検の読影者により一元的に評価することとなる。治験の現場がフルオロジオキシグロコース (F D G) スキャンを行う能力を有する場合、ベースラインならびに 3 、 6 、 9 及び 1 2 ヶ月時点で、該スキャンを実施して生存可能な腫瘍組織を評価してもよい。腫瘍マーカー [血清クロモグラニン A 、無血漿メタネフリン及びノルメタネフリン、 2 4 時間尿中バニリルマンデル酸 (V M A) 、血漿カテコールアミン (ドーパミン、エピネフリン及びノルエピネフリン) 、 2 4 時間尿カテコールアミン (ドーパミン、エピネフリン及びノルエピネフリン) なら 40

10

20

30

40

50

びに尿メタネフリン及びノルメタネフリンを、プロトコルに記載された間隔で中央検査室により評価することとなる。ベースライン時及び6ヶ月及び12ヶ月時の効能確認のための訪問時に、クレアチニン排出または糸球体ろ過速度（GFR）のいずれかによって腎機能を評価することとなる。12ヶ月時の効能確認のための訪問時に、甲状腺機能（T3 T4及びTSH）の評価及び可能性のある口腔乾燥症の臨床評価を実施することとなる。腫瘍関連の徴候及び症状に必要な降圧剤、痛み及び他に対する薬剤の使用及び用量を、外来によること含めて継続的に記録することとなる。被験者が報告する生活の質の測定値を、EORTC QLQ-C30 v3及びNITHの褐色細胞腫及び傍神経節腫に関する生活の質ならびに症状の質問票を通じて得ることとなる。上記処置の頻度は処置の計画表中にまとめてある。

10

【0161】

安全性は、治療下で発現する有害事象（AE）、ならびにベースライン及び注入前及び注入後のECG、身体検査、バイタルサイン測定値、検査測定値（臨床化学、血液学及び尿検査を含む）、ならびに標的病変及び正常な器官に対するヒト放射線吸収線量推定の解析を通じて評価されることとなる。

【0162】

治験期間

被験者は、インフォームドコンセントに署名した時点から1回目の治療線量のUltratraceイオベンジングアンリ131の12ヶ月後まで、治験のための訪問に参加することとなる。被験者はその後長期の経過観察に入り、1回目の治療線量後の5年間経過観察を維持することとなる。

20

選択基準

全ての被験者は：

1. 書面によるインフォームドコンセント（及び18歳未満の被験者に対する同意書）を提出し、プロトコル要件を遵守すること
2. 少なくとも12歳であること
3. 組織学によってまたは他の支持するデータ（例えば、メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）による異常な診断検査、または腫瘍マーカーの上昇）を用いて医師によって確認された、褐色細胞腫または傍神経節腫のいずれかの書面化された（診療記録）診断を有すること

30

4. 褐色細胞腫の根治的手術を受けることができないこと
5. 以前に褐色細胞腫／傍神経節腫の治療に失敗したか、または化学療法もしくは他の根治的療法の候補者ではないこと

6. 1回目の治療線量に先立つ少なくとも30日間に、腫瘍関連高血圧に対する安定した降圧剤レジメンを受けるていること（安定した降圧剤レジメンとは、1回目の治療線量の前の30日において、降圧剤の追加または削除がなく、用いている降圧剤の1日の総用量または投与経路の変更もないことと定義される。）

7. CTまたはMRまたはイオベンジングアンリ131スキャンによる少なくとも1の腫瘍部位を有すること

8. 明確なMIBG腫瘍結合活性を有すること

40

9. 医師によって予見された少なくとも6ヶ月間の予想生存期間があることを必要とする。

除外基準

次のいずれかの条件が認められる場合には、被験者は除外されることとなる：

1. FDG（データが利用可能である場合）陽性病変の内、MIBGに対して結合活性であるものが<50%である
2. 妊娠中または授乳中の女性
3. 治験への登録の3ヶ月以内のCTまたはMRスキャンによる活動的な中枢神経系（CNS）病変
4. ニューヨーク心臓協会クラスIVの心不全、症候性うっ血性心不全 [別の医学的障害

50

を伴うニューヨーク心臓協会クラスⅤ]、不安定狭心症、心臓不整脈

5. 治験への登録の3ヶ月以内に骨髓毒性を生じる全身放射線療法を以前受けた、または
U l t r a t r a c e イオベンゲアンⅠ 131 治験の有効な期間または経過観察期間中に更なる治療を必要とする（褐色細胞腫／傍神経節腫以外の）活動性悪性腫瘍を有する。
(1回目の治療線量に先立つ3ヶ月以内でなければ、以前のイオベンゲアンⅠ 131による治療は許容される)。

6. 以前全身放射線療法を受けた

7. 骨髄の > 25% に外部ビーム放射線治療を受けた

8. 治験への登録に先立つ30日以内に化学療法を受けたか、または更なる治療を必要とする（褐色細胞腫／傍神経節腫以外の）活動性悪性腫瘍を有する。 10

9. カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが < 60 である

10. 血小板 < 80,000 / μL

11. 絶対好中球数 (ANC) < 1,200 / μL

12. 総ビリルビン > 正常値の上限の 1.5 倍

13. AST / SGOT または ALT / SGPT > 正常値の上限の 2.5 倍

14. 患者の病歴により AIDS または HIV 陽性と診断された。

15. 活動性の慢性アルコール乱用、慢性肝疾患（肝転移を除く）、または肝炎（患者の病歴に記載されている HbsAg 及び抗 HCV の陽性検査によって検出された A、B または C 型肝炎）

16. U l t r a t r a c e イオベンゲアンⅠ 131 の排泄の遅延及び全身の線量増加の可能性があるため、腎機能不全 / 機能障害 (< 30 mL / 分のクリアチニン排出または < 30 mL / 分の糸球体ろ過速度 (GFR)) によって定義される) 20

17. 医学的介入を必要としているイオベンゲアンに対する既知のアレルギー

18. 本治験への参加以前の30日以内に治験化合物及び / または医療機器による施術を受けた

19. 腫瘍によるイオベンゲアンⅠ 131 の取込みを阻害する薬剤投与を受けている

20. 任意の医学的状態または他の状況（すなわち、治験要件の遵守を制限するであろう、進行中もしくは活動性の感染症または精神病 / 社会的状況を含む、但しこれらに限定されない、制御されていない現在ある病気）。

21. 治験実施者の意見により、被験者の安全または要件遵守を損なう可能性のある、または被験者が治験を順調に完結することを妨げることになるであろうその他の任意の状況。 30

【0163】

治験薬

各被験者に、当該被験者が放射線医学の開始基準を満たしているかどうかを確認するため、及び線量測定法を確立するために、3 mCi ~ 6 mCi の U l t r a t r a c e イオベンゲアンⅠ 131 (「画像診断線量」という。) を投与することとなる。次いで、開始基準を満たす全ての被験者は、治療線量 (500 mCi または試験体の体重が 62.5 kg 以下の場合は 8 mCi / kg) の U l t r a t r a c e イオベンゲアンⅠ 131 と呼ばれる治験製品の投与を受け、それに続いて、注入後 7 日以内に画像診断を受けることとなる。線量測定評価の結果によって妥当である場合には、2 回の治療線量を等しく調整することとなる。少なくとも 3 ヶ月後に、被験者は 2 回目の治療線量の投与を受けることとなる。 40

【0164】

画像診断パラメータ

ベースライン期間中に、(医学的状態またはアレルギーによってその使用が妨げられない限り) IV 造影剤を用いた胸部、腹部及び骨盤の CT または MR スキャン及び骨スキャンを得て、疾患の程度を判定することとなる。それぞれの腎臓の腎臓容積の測定が必要となる。吸収線量を更に評価するために、他の臓器及び組織について解剖学的容積を測定してもよい。

【0165】

画像診断線量（3 mCi ~ 6 mCi）のUltratrace イオベンゲンI 131の後、被験者は、上記線量の1時間後、1~2日後及び2~5日後に、Ultratrace イオベンゲンI 131による前部及び後部の全身プラナースキャンを受けて、生体分布を評価し、（1回目の投与については）RECIST基準を満たす少なくとも1の既知の腫瘍における取込みを確認することとなる。各画像取得の間に少なくとも18時間の間隔が必要である。背景に対する腫瘍の比は2である必要があり、該比は24時間の画像から最もよく視覚化され、背景からの排出を可能にする。例えば、肝臓病変は背景の正常肝臓の2倍である必要がある一方、軟組織病変は周囲の軟組織中の背景を使用することとなる。

【0166】

10

被験者は各治療線量後7日以内にUltratrace イオベンゲンI 131による全身スキャンを受けて、生体内分布を更に評価する。

【0167】

被験者は1回目の治療線量のUltratrace イオベンゲンI 131の3、6、9及び12ヶ月後に経過観察のためのCTまたはMRスキャンを受けて、腫瘍の奏功の評価を行う。被験者はまた、1回目の治療線量のUltratrace イオベンゲンI 131の3、6、9及び12ヶ月後に、任意選択の経過観察のためのFDGスキャンを受けてもよい。スクリーニングのための骨スキャンにおいて転移性疾患の可能性が認められる場合、骨スキャンを3、6、9、12ヶ月目に実施することとなる。被験者は奏功の確認のために予定外の訪問で追加の傷（Scars）を受ける場合がある。

20

【0168】

全ての画像は中央の画像診断中核検査室に送られ、匿名化後に評価が行われることとなる。オフサイトCTまたはMRの評価は、画像診断中核検査室によって発行された許可証に則って、独立したCT及びMRで経験を積んだ読影者によって実施されることとなる。これらの読影者は、画像診断許可証に記載されるように、臨床被験者に対して盲検となる。上記読影者はRECIST基準に従って客観的な腫瘍の奏功を判定することとなる。CTまたはMR画像のオンラインでの読影を行ってもよいが、客観的な腫瘍の奏功評価には盲検化された読影の結果のみが使用されることとなる。

【0169】

30

長期経過観察の一環として、被験者は追加のスキャンを受けて、施設毎の標準治療によって病状を監視してもよく、これらの画像は中央検査室による評価はなされないこととなる。

【0170】

評価項目 - 第1の評価項目：

本治験の第1の評価項目は、少なくとも6ヶ月または2サイクルのUltratrace イオベンゲンI 131に対して、全ての降圧剤が少なくとも50%低減された（中止を含む）治験被験者の割合である。第1の評価項目は治験の完了または中止のどちらか早い方の時点で評価されることとなる。

評価項目 - 第2の評価項目：

- ・ RECIST基準によるCRまたはPRの全体的な腫瘍の奏功のあった被験者の割合、
- ・ RECIST基準によるCR、PRまたはMR（中程度の奏功）の全体的な腫瘍の奏功のあった被験者の割合

40

- ・ソロウェイ・スケールによる骨病変の奏功
- ・褐色細胞腫 / 傍神経節腫に関連する、24時間の尿及び他の血清 / 血漿腫瘍マーカーにおける腫瘍マーカーの奏功
- ・高血圧の状況及び血圧の変化
- ・EORTC QLQ-C30マニュアルの推奨指針による生活の質
- ・NINHの褐色細胞腫及び傍神経節腫に関する生活の質ならびに症状の質問票によって評価した症状。
- ・鎮痛剤（analgesics）及び鎮痛薬（pain medications）の使用の変化

50

・登録日から如何なる原因であっても死亡した日までの時間として定義される全生存期間（O S）。O S時間は、確認がないまたは不明のときには、当該の被験者が生存していたことが判っている最後の日で打ち切られることとなる。

・検査値、身体検査またはバイタルサインの変化、及び治療下で発現する有害事象の発生により評価した安全性

・正常な器官に対するヒト放射線吸収線量推定

【0171】

症例数

58名の被験者が2回の投与を受け、安全性及び効能について評価可能となることを確保するために、約75名の被験者を登録することとなることが予想される。本治験の片側対立仮説は、少なくとも6ヶ月または2サイクルに対して、全ての降圧剤が少なくとも50%低減される（中止を含む）被験者の割合は、当該割合が0.10である帰無仮説に対して、0.25であるというものである。治験実施計画書に適合した被験者集団中の58名の被験者の症例数は、=0.025の片側有意水準及び0.90（90%）の検出力に基づくものであった。

10

【0172】

例18：MIBGを含む組成物中の浸出性スズ濃度の比較

式（I）の単量体を含むポリマーから調製されたMIBGを含む組成物中の浸出性スズ濃度を比較するための例示的な方法が提供される。かかるポリマーは、例えば、（a）米国特許第7,658,910号（比較的高濃度の浸出性スズを生じる）または（b）例1～6の方法（比較的低濃度の浸出性スズを生じる）に従って調製することができる。

20

【0173】

例1～6の方法に従って調製された、比較的にスズを含まないジアルキルスタンナン官能化ポリマー薬物物質前駆体（DSP）のヨウ素化によって生成する、開裂したMIBG生成物においては、浸出性スズが低濃度であることが望ましい。DSP中の浸出性スズが低濃度であると、同様に含有するスズの濃度が低い、ヨウ素化された薬物物質が与えられることが期待される。スズは米国及び他の規制当局によるとクラス3の不純物である。

【0174】

対照的に、米国特許第7,658,910号に記載される方法に従って調製されたポリマー中の比較的高濃度の浸出性スズは、ヨウ素化による樹脂からのその開裂の後にMIBG薬物物質に存続し得る。ポリマー前駆体中の高濃度及び低濃度の浸出性スズ含有量がMIBG薬物物質中の浸出性スズ濃度にどの程度影響を及ぼすかに関する定量的データを提供するために、MIBG中のスズ濃度を調べることができる。

30

【0175】

理論に拘束されるものではないが、式（I）の単量体を含むポリマー中の浸出性スズ濃度は、一般に、アリールグアニジン部分とポリ（ジビニルベンゼン）樹脂との間の有機スタンナン結合の加溶媒分解に由来する。この加溶媒分解反応は、残留溶媒、例えばエタノール及び水によって媒介される場合があり、これらの両方は、いくつかの実施形態において、真空乾燥前の最終洗浄シーケンスにおいて使用される場合がある。米国特許第7,658,910号に記載される方法に関して、洗浄及び乾燥ステップの例1～6の該ステップと対比した比較を以下の表1に示す。

40

【表 1 B】

	洗浄	乾燥
米国特許第 7,658,910号に 記載の方法	95:5 EtOH:H ₂ O (ブフナーろ過により 10 回 洗浄)	周囲温度の真空デシケータで恒量 になるまで
例 1~6 の方法	95:5 EtOH:H ₂ O (遠心分離で 8 回洗浄) EtOH(無水) (ブフナーろ過により 6 回洗 浄)	真空乾燥器中 3 段階の乾燥 シーケンス 1) 周囲温度で N ₂ 流あり、減圧な し、1~2 時間 2) 周囲温度で N ₂ 流あり、全開で 減圧、≥14 時間 3) 30±3°C で N ₂ 流あり、全開 で減圧、恒量になるまで ≥14 時間

【0176】

ポリマー担持塩化ベンジルグアニジニウムを酢酸塩形態に交換するイオン交換ステップによつて、式(I)の単量体を含むポリマーの単一のバッチを製造することができる。最終的な洗浄及び乾燥シーケンスの前に、上記樹脂を 2 の部分ロットに分割し、最終的な洗浄及び乾燥シーケンスを(a)米国特許第 7,658,910 号に記載の方法または(b)例 1~6 の方法に従つて実施することができる。両方の部分ロットを完全放出試験によつて分析することができる。このようにして、樹脂のバッチを、(a)米国特許第 7,658,910 号に記載の方法(相対的に生じる残留スズ濃度が高い。)または(b)実施例 1~6 の方法(相対的に生じる残留スズ濃度が低い。)に従つて製造することができる。

【0177】

次いで、部分ロット(a)及び(b)の両方を上記の例 1~4 の方法を用いてヨウ素化に供することができ、次に、このようにして生成したそれぞれの MIBG 溶液のスズ含有量を、後述の例 1~9 の方法などの方法を用いて、ICP-MS によってそれぞれ試験することができる。樹脂が米国特許第 7,658,910 号における洗浄及び乾燥手順の後に包装される場合、貯蔵中に浸出性スズが実質的に増加することが本出願人らによって認められているので、この実験の更なる態様は、安定性の検討を実施するべきものとし、これによりそれぞれの樹脂を低温(例えば -20°C)で 1、3、及び 6 ヶ月間保存することとする。各時点で、(1)各樹脂の浸出性スズ含有量の分析、及びそれに続く各ポリマーのヨウ素化、(2)それぞれの開裂した MIBG 薬物物質またはそれを含む医薬組成物のスズ含有量の試験を含む分析を実施することができる。

【0178】

例 1~9 : 代表的な ICP-MS プロトコル

1. 範囲

この手順は、溶解、酸消化及びマイクロ波消化によって比較的透明な水溶液を与えるマトリクス中の ICP-MS によって検出可能な元素の測定に好適である。この方法はまた、メタノール、エタノール及び DMSO などの低炭素含有量の有機溶媒中で透明な溶液を与えるマトリクスにも適用される。

【0179】

ICP-MS を用いて、以下の元素、Al、Au、As、B、Ba、Be、Bi、Ca、Cd、Ce、Co、Cr、Cs、Cu、Er、Eu、Fe、Ga、Gd、Hg、Ho、Hf、In、Ir、K、La、Li、Lu、Mg、Mn、Mo、Na、Nd、Ni、Os、P、Pb、Pd、Pr、Pt、Re、Rb、Rh、Ru、Sb、Se、Sm、Sn、Sr、Ta、Te、Th、Tl、Tm、U、V、W、Zn 及び Zr(但しこれらに限定されな

10

20

30

40

50

い) の分析を行うことができる。

【0180】

この技法の適用範囲は一般的に、試料中の $0.1 \text{ mg} / \text{kg} \sim 1000 \text{ mg} / \text{kg}$ の間の分析対象物の濃度に有効であるが、これに限定されない。

【0181】

分析者は、特定の元素の組み合わせ、例えば銀と塩化物、バリウムとイオウにおいて、消化後に溶解性が低下することを認識する必要がある。但し、10%のHClはAgを、錯体形成により（溶液中の Ag^+ が $\text{Ag}(\text{Cl})^{X-} (\text{X}-1)$ として）水溶液中に最大 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ 保持する。

【0182】

この方法に適さない元素としては、酸溶液中で沈殿する場合があるケイ素、及び溶解度が低いチタン（ TiO_2 由来の場合）が挙げられる。

【0183】

マイクロ波技法を用いて全ての有機物質を消化することができるわけではない。水溶液の場合、以下は特殊なケースであり、別途に調製する必要がある。すなわち、オスミウム：硝酸を使用しないこと。代わりに塩酸を使用すること。銀：希塩酸は回避する必要がある。スズ：溶液は $10 \sim 20\%$ の塩酸で調製する必要がある。

2. 装置、機具、物質及び試薬

【表C】

10

20

種類		
装置	ICP-MS 天秤 マイクロ波	アジレント 7900 最低 5 枠の天秤 Mars 5
器具	プラスチック器具 プラスチック遠沈管 自動ピペット	種々の容量のメスフラスコ及びメスシリンド 50ml、15ml、及び 10ml の容積目盛付き の適宜のグレードの管 50 μL ~ 10000 μL の種々の容量
物質	10ppm、1000ppm または 10000ppm の標準液原液(单一または複数の元素の溶液)。CoA が提供される場合には他の原液を用いる場合がある。	
試薬	水 67~70%硝酸 35%塩酸 30%過酸化水素 必要に応じて他の ICP グレードの試薬を用いることができる。	UHQ ICP-MS グレード ICP-MS グレード ICP-MS グレード

30

40

【0184】

3. 有機物（例えば、メタノール、エタノール及びDMSOまたはそれらの酸性水溶液との混合物）のための装置設定

トーチを内径 1.5 mm に交換し、ISTD配管を取り外し、針を 1 ppb のアジレント社チューニング溶液（水溶液）に入れ、プラズマを作動させてスタートアップのトーチ軸設定のみを行う。プラズマを停止し、待機の状態を待つ。ハードウェアウィンドウにおけるプラズマモードを有機溶媒に変更し、SC冷却を停止する（DMSOの場合のみ）。

【0185】

適宜の有機溶媒テンプレートをロードして調整する。

【0186】

50

有機マトリクス（D M S O、エタノールまたは他の溶媒）で希釈することによって 1 p p b のチューニング溶液を調製する。安定性を高めるために上記有機チューニング溶液に 1 % の H N O₃ を添加する。チューニングに移り、自動チューニングを実行し、次いで適当な名称を付したバッチとしてテンプレートを保存する。試料リストを編集し、キューに追加する。注意：

- ・安定性を高めるために、全ての有機試料及び標準液に 1 ~ 5 % の酸を添加することを推奨する
- ・ D M S O に対しては廃液配管を有機物とする必要がある。
- ・試料配管は、T y g o n M H 3 (G l a s s E x p a n s i o n 社) または同等品を用いる必要がある。
- ・エタノール及びD M S O にはN i コーンを使用できる。但し、P t コーンがより良好であり、より高い炭素含有量の溶媒にはP t コーンを用いる必要がある。

4 . 試薬の調製

【表 D】

試薬	種類	保存	使用期限
希釈剤 A	水(または、装置が有機物用に設定の場合には有機物)	周囲温度	7 日間

10

20

【0 1 8 7】

試料及び較正標準液 / 内部標準液 / Q C の希釈剤は、可能であれば一致させる必要がある。

【0 1 8 8】

5 . 標準液の調製

5 . 1 一般的な考慮事項

分析者は、混合元素の標準液を用いる場合、例えば、銀は希塩酸溶液からは沈殿する等、当該標準液中の全ての元素に対して（当該元素が分析に必要であるかどうかにかかわらず）、最終的なマトリクスが適していることに注意を払う必要がある。

30

【0 1 8 9】

標準溶液は、硝酸及び塩酸濃度（または有機溶媒が使用される場合は有機物含有量）の観点から、マトリクスを可能な限り試料と一致させる必要がある。

【0 1 9 0】

少なくとも、以下の較正溶液が必要である。

- ・較正ブランク液
- ・2 種の較正標準液
- ・上記の節のとおり、独立した確認用標準液
- ・上記の節のとおり、報告 / 規格限度標準液。この標準液は較正標準液の 1 つとして用いてもよい（当該限度が高過ぎて分析に含めることができない場合は省略することができる。）。

40

【0 1 9 1】

全ての標準溶液は 1 種または複数種の内部標準の添加を必要とする。あるいは、オンライン内部標準添加を用いることもできる。

【0 1 9 2】

一般的に、1 . 0 p p b 及び 1 0 p p b で調製した標準液は許容範囲を与える。痕跡量の濃度のみが予想される場合には、1 0 p p b の標準液を 0 . 1 p p b の標準液に置き換えてよい。より高い濃度が予想される場合には、1 p p b を 1 0 0 p p b の標準液に置き換えてよい。これらの濃度は目安を意図するに過ぎない。顧客の範囲及び報告要件により当てはまる場合には、上記に代わる濃度を調製してもよい。

50

【0193】

汚染の危険性を低減するために、栓をした 50 mL のプラスチック遠沈管中で較正溶液に液を補充する。該遠沈管は較正された容積目盛を有し、内部標準を含まない溶液または内部標準がオンラインで導入される場合の希釈に対しては、これを用いる必要がある。内部標準が添加されている場合には、最終体積への正確な希釈は必要ないので、較正されていない遠沈管上の容積目盛を最終希釈に使用してもよい。

【0194】

ニッケルコーンを用いる場合は、ICP-MS 分析には酸濃度は 10% v/v を超えてはならない。

【0195】

全ての標準液調製物を分析者の生データに明確に記録する必要がある。結果が範囲を超えている場合には、より高濃度の標準液を調製してもよいが、線形性を実証する必要がある。この線形性を実証は、更なる標準溶液を分析測定に追加することによって行うことができる。感度が予想値の 10% 以内であれば線形性が保証される。

10

【0196】**5.2 内部標準液の調製**

以下は、内部標準液を調製するための希釈スキームとして用いることができるが、精度に関して妥協のないものであれば、代替のスキームも許容される。

【0197】

以下の表に記載される内部標準及び標準溶液を調製する。これらの内部標準溶液は慣用の使用に適した様々な質量を提供するが、より適切であると考えられる場合にはこれらに代わる元素を用いてもよい。

20

【表 E】

溶液	繰返し	添加	希釈後の容積 (mL)	用いる希釈剤	保存	使用期限
1000 ppb 混合内部標準液	1	5mL の 10ppm 原液 (スカンジウム、イットリウム、インジウム、テルビウム及びビスマス標準液) + 1mL の硝酸	50	A	周囲温度	7 日間
オンライン添加用 200 ppb 混合内部標準液	1	1mL の 10ppm 原液 (スカンジウム、イットリウム、インジウム、テルビウム及びビスマス標準液) + 1mL の硝酸	50	A	周囲温度	7 日間

30

40

【0198】**5.3 較正標準液 - 調製**

以下は、較正標準液を調製するための希釈スキームとして用いることができるが、精度に関して妥協のないものであれば、代替のスキームも許容される。以下の表に記載される原液標準溶液（二次混合標準液）を調製する。

50

【表 F】

溶液	繰返し	添加	希釈後の容積(mL)	用いる希釈剤	保存	使用期限
1000ppb 二次混合標準液 (100ppb Hg)	1	0.5mL の 10ppm Hg + 必要に応じて 5mL の原液金属標準液 (10ppm) + 1mL の硝酸	50	A	周囲温度	7日間

10

【0199】

較正ブランク液

50mLの遠沈管中の脱イオン水に酸を加えて、最終的な試料調製物中の濃度を一致させる。0.5mLの混合内部標準溶液を加え、水で容量まで希釈する。

【0200】

1ppb混合作業用標準液 (0.1ppb Hg)

0.05mLの二次混合標準液を50mLのプラスチック遠沈管に加える。較正ブランク液に対すると同様の酸及び0.5mLの混合内部標準溶液を加える。容量まで希釈する。

20

【0201】

10ppb混合作業用標準液 (1ppb Hg)

0.50mLの二次混合標準液を50mLのプラスチック遠沈管に加える。較正ブランク液に対すると同様の酸及び0.5mLの混合内部標準溶液を加える。容量まで希釈する。

【0202】

100ppb混合作業用標準液 (10ppb Hg)

5.00mLの二次混合標準液を50mLのプラスチック遠沈管に加える。較正ブランク液に対すると同様の酸及び0.5mLの混合内部標準溶液を加える。容量まで希釈する。

30

【0203】

使用期限

上記較正標準液は、各分析用に新たに調製し、24時間を超えて保存しないことが必要である。注：水銀較正液は、装置内の洗い流し時間が長くなるため、10ppbを超えないことが推奨される。水銀を含有する較正溶液は1%塩酸を含有するマトリクスを必要とすることとなる。

【0204】

6.品質管理標準液の調製

独立したQC(IQC)標準液は別の原液から調製し、較正後に分析する必要がある。IQC標準液の結果は予想される(保証された)値の85~115%以内である必要がある。

40

【0205】

十分な物質が利用可能であることを条件として、10のバッチの全てのバッチまたはそれら一部に対して、1試料を2回繰り返しで分析する必要がある。一般的には、2の結果の差異は平均値の10%以内である必要があるが、これは必ずしも達成可能なわけではない(たとえば、装置の定量限界近辺で測定する場合)。

50

【表 G】

試料の番号	繰返しの回数
1~10	1
11~20	2
21~30	3
31~40	4

【0206】

マトリクス効果が予想される場合には、消化または溶解の前に、測定対象の各元素を試料にスパイクする必要がある（それが適切な場合）。スパイクの回復率は定量分析の目標の85~115%の範囲内である必要がある。スパイクの濃度は当該試験の要件に対して適切である必要がある。限度試験に対しては規格限度でのスパイクが適切である。スパイクの回収率はマトリクス干渉及び分析手順の回収率の総体的影響に関する情報を提供し、マトリクス効果が予想される場合には、当該バッチ中の各マトリクスの種類に対して少なくとも1回実施する必要がある。回収率は、通常、試料からの寄与を差し引いた後の検出されたスパイクに対する添加されたスパイクのパーセンテージとして算出される。但し、試料からの寄与が添加されたスパイク量を超える場合には、回収率は、予想される総元素量に対する検出された総元素量のパーセンテージとして表すことができる。限度試験用の規格でスパイクする場合、試験溶液中の元素の濃度がスパイク溶液中の濃度の半分未満との条件において、より低い回収率が許容され得る。

10

【0207】

透明な溶液を得ることができない場合、調製前に測定対象の各元素を試料にスパイクする必要がある。わずかに濁った溶液を遠心分離することは許容され、データはスパイク回収率の成績から検証されることとなり、該回収率は目標の85~115%以内である必要がある。

20

【0208】

内部標準は全ての分析に必要であり、適宜の濃度で添加される。内部標準の回収率は70%~130%の範囲である必要がある。あるいは、オンライン内部標準添加を用いることができ、MassHunterが測定間の内部標準の偏差を監視することとなる。この偏差は70%~130%の範囲内である必要がある。

30

【0209】

較正標準液は必要な報告／仕様限度で調製する必要がある（適用可能である場合）。算出される濃度は80~120%の範囲内である必要がある。（上記限度が高過ぎて分析に含めることができない場合には割愛することができる）

【0210】

7. 試料の調製及び取り扱い

希酸（例えば10% HNO₃）を用いて完全に溶解することができる場合には、消化は不要である。

40

【0211】

希酸を用いて溶解することができない場合には、濃酸を用いた酸消化が代替手段となり得る。

【0212】

酸消化によって透明な溶液が得られない場合には、マイクロ波消化を使用することとなる。マイクロ波消化についてはAOI-189を参照されたい。当該物質が消化に適していることを確認すること。

【0213】

有機溶媒は、それが適切な場合には、消化に代わる代替の選択肢である。

【0214】

試料が均一であることを確認すること。塊状の試料は、試料採取の前にプラスチック製ス

50

パチュラで粉碎及び混合する必要がある。

【0215】

Easy Prepは使用前に酸洗浄する必要がある。試料に用いる消化用酸混合物を使用した洗浄運転を実施する必要がある。注：洗浄に用いる酸は、試料分析に用いる高純度グレードであってはならない。この目的のためには、Analytical gradeまたは同等品が適していると考えられる。

【0216】

微量分析を行う場合、消化することができる最大の試料重量は約0.5gである。一般的には、これを10mLの酸で消化することとなる。

【0217】

QC要件による必要に応じて、可能な場合には、同一サイズのアリコートを用いて、スパイク及び繰り返し測定用調製物を調製する。スパイクは、消化剤の添加の前に、二次混合標準液の適宜のアリコートを添加することによって調製する。添加するスパイクの量は、当該試料の規格限度または当該試料中の予想される量に相当する量に一致させることが推奨される。

【0218】

少量の酸を用いる場合、精製水を加えて液体の総容量を10mLにする必要がある。

【0219】

マイクロ波消化AOI-189に従って210で試料を消化する。

【0220】

消化が完了したところで、試料を50mLのプラスチック遠沈管に移す。水銀が測定対象である場合には、塩酸を添加して10%塩酸の名目上の濃度になるようにする必要がある。例えば、消化において10mLの硝酸を用いた場合、この段階で5mLの塩酸を添加する必要がある。逆王水を用いた場合には、2mLの硝酸と3mLの塩酸を追加する必要がある。この溶液を水で50mLに希釈する。スズまたは銀の分析を必要とする試料には更に5mLの塩酸の添加が必要であり、その後容量まで液を補充して20%の塩酸溶液を得る。

【0221】

酸濃度が10%v/vを超えないように調製物を更に希釈する。一般に、1.0mLの消化原液及び0.10mLの混合内部標準溶液を水で10mLに希釈する。これに代わる希釈比を用いる場合は、添加する酸の容積を調整する必要がある場合がある。上記の節を参照されたい。一般に、(水銀の分析が必要な場合)作業溶液は2%の硝酸及び1%の塩酸を含有する必要がある。

【0222】

MS分析のために調製した全ての溶液は沈殿物が全くなく透明である必要がある。消化した試料中の不溶性物質の存在は、調製方法が分析に対して不適切または不完全であることを意味し得る。2mLの過酸化水素を添加した後に更に消化を試みてもよい。

【0223】

透明な溶液を得ることができない場合、わずかに濁った溶液を遠心分離することは許容される(上記の節を参照のこと。)。データはスパイク回収率の成績から検証されることとなる。

一般的な注意事項：

- ・上記に詳述した試料調製技法は包括的な概要であることを意図し、有益であることが判っており、消化後に透明な水溶液を与えるのであれば、任意の酸の組み合わせを用いてよい。
- ・ほとんどの用途では硝酸単独が好適であるが、パラジウム、銀、スズ、金及び白金には硝酸及び塩酸(逆王水として知られる8:2)が用いられる。溶解性が十分であるならば、これに代わる酸を用いることができる。
- ・消化が困難な物質(例えばプラスチック)については、過酸化水素1mLを硝酸に添加してもよい。

10

20

30

40

50

- ・水銀に関する溶液は、安定性と装置内での良好な洗い流し時間を確保するために、1%の塩酸を含有する最終的なマトリクスが必要である。
- ・I C P - M S 分析用の最終的な試験溶液中の総無機固形分は0.3%を超えてはならない。
- ・消化試料溶液は1週間を超えて安定であると考えるべきではなく、消化原液の希釈は分析の当日に行うことが必要である。

【0224】**8. 装置パラメータ**

スタートアップは装置の基本性能を最適化することとなる。スタートアップで実行される最適化は装置の基本性能に適用される。分析に特有の最適化は各バッチにおける自動チューニングによって実行される。

10

【0225】

装置のメソッド・パラメータの例を以下に詳述する。

【表H】

データ取得	
パラメータ	値
質量当たりの点数	3
繰返し	3
掃引	100
自動チューニング	オン
P/A ファクター調整	オン
ぜん動ポンプ	
パラメータ	値
データ取得前	
取込み速度	0.30rps
取込み時間	60秒
安定化時間	60秒
データ取得後(プローブ洗浄)	
洗い流し速度	0.30rps
洗い流しポート上での洗い流し(試料)	30秒
洗い流しポート上での洗い流し(標準液)	30秒
データ取得後(洗い流し)	
洗い流しバイアル1	2
洗い流し速度	0.30rps
洗い流しまたは洗い流しバイアル(ステップ1)	60秒
洗い流しまたは洗い流しポート(ステップ1)	0秒
洗い流しバイアル2	1
洗い流し速度	0.30rps
洗い流しまたは洗い流しバイアル(ステップ2)	30秒
洗い流しまたは洗い流しポート(ステップ2)	0秒
洗い流しバイアル3	1
洗い流し速度	0.20rps
洗い流しまたは洗い流しバイアル(ステップ3)	30秒
洗い流しまたは洗い流しポート(ステップ3)	0秒
予防的洗い流しの実施	オフ
予防的洗い流し時間	0秒
データ取得終了時の洗い流しの停止	オフ

20

30

40

【0226】**分析**

未知のマトリクス上での分析を行う場合、各元素の少なくとも2種の同位体を選択するこ

50

とが推奨される（可能であれば）。同位体に関するデータは以下の基準に基づいて報告する。

- ・多原子干渉及び等圧干渉がないこと
- ・最良の Q C データ
- ・最も豊富に存在すること

【 0 2 2 7 】

以下の代表的な注入シーケンスを実施する。

【表 I】

	ICP-MS
洗浄	○
較正プランク液	○
較正標準液	○
洗浄	○
IQC 標準液	○
洗浄	○
試料（繰返しを含む）	○
スパイクした試料	○
洗浄	○
10 の試料後及びシーケンスの終了時に確認標準液	○
洗浄	○

10

20

30

【 0 2 2 8 】

洗浄溶液は、較正プランク液の酸濃度（または溶媒）と一致するように構成された酸希釈液である。洗浄液について得られる読取値を監視して、試験中の元素のカウントが当該元素のバックグラウンド濃度まで確実に戻る必要がある。そうでない場合は、必要に応じて追加の洗浄を挿入して上記シーケンスをやり直し、試験溶液間のキャリーオーバーを確実に最小限に抑える必要がある。最小限のバックグラウンドの読取値の増加は許容される。

【 0 2 2 9 】

1 0 . システム適合性 - 判定基準

試薬 / プロセスプランク液を、試料調製に用いる試薬のバックグラウンド濃度及び外部源からの汚染を評価するために、試料と同様の調製方法を用いて測定する。プランク液濃度の 3 倍未満の結果は報告しなくてもよい。

【 0 2 3 0 】

分析者の各読取値と内部標準との R S D は < 1 0 % である必要がある。この値を超える R S D は、ゼロに近づいていく濃度の場合を除いて、装置に関して安定性に乏しいこと及び問題がある可能性の徴候を示す。

【 0 2 3 1 】

較正グラフの線形性を評価する。較正の相関係数は 0 . 9 9 8 である必要がある。

【 0 2 3 2 】

較正標準液は、可能であれば、必要な定量 / 報告限度で調製する必要がある。較正に基づいて算出される濃度は、予想される濃度の 8 0 ~ 1 2 0 % の範囲内である必要がある。（分析に含めるには限度が高過ぎる場合、予め規定された限度がない場合、または限度が、例えば、H g 、 A s 及び C d の合計が < 1 p p m といった、2 以上の元素の総体的な濃度に対するものである場合には割愛することができる）。

40

50

【 0 2 3 3 】

確認用較正標準液を 10 の試料毎に、及びシーケンスの最後の試料として測定し、確実に、測定の全過程にわたって過度のドリフトが発生しないようにする。結果は予想値の 85 ~ 115 % の間である必要がある。

【 0 2 3 4 】

IQC 標準液の結果は、予想される（保証された）値の 85 ~ 115 % 以内である必要がある。

【 0 2 3 5 】**1 1 . 計算**

p p b で表される結果：以下の式：

結果 (p p b) = 試験溶液中の濃度 (p p b) × 希釀率
を用いて微量元素の濃度を算出する。

10

【 0 2 3 6 】**1 2 . 報告**

微量元素の含有量：結果を 2 衔の有効数字で報告する。

【 0 2 3 7 】**均等物**

本発明のいくつかの実施形態を本明細書に記載し説明してきたが、当業者は、当該機能を実行し、及び / または当該結果及び / または本明細書に記載の 1 または複数の利点を得るためのさまざまな他の手段及び / または構造を容易に想定することとなり、それぞれのかかる変化形及び / または改変は本発明の範囲内にあると見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載の全てのパラメータ、寸法、材料、及び構成は例示的であることを意図し、実際のパラメータ、寸法、材料及び / または構成は、本発明の教示が用いられる具体的な 1 または複数の用途に依存することとなることを容易に認識しよう。当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または慣用的な実験のみを用いてこれらを確認することができよう。したがって、前述の実施形態は単なる例示として提示されること、及び本発明は、添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内で、具体的に記載され及び権利請求されるもの以外の方法で実施され得ることが理解される必要がある。本発明は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、キット、及び / または方法を対象とする。加えて、かかる特徴、システム、物品、キット、及び / または方法の 2 以上の任意の組合せは、かかる特徴、システム、物品、材料、キット及び / または方法が相互に矛盾しない場合、本発明の範囲内に包含される。いくつかの実施形態において、本明細書では、用語「約」とは、± 2 %、5 %、または 10 % を意味する。いくつかの実施形態において、本明細書では、用語「実質的に純粋な」とは、99 %、98 %、95 % または 90 % の純度を意味する。

20

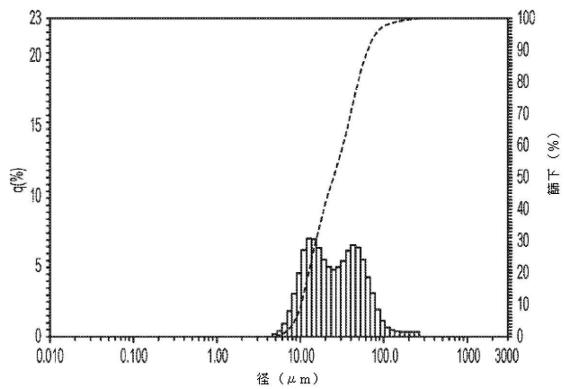
30

40

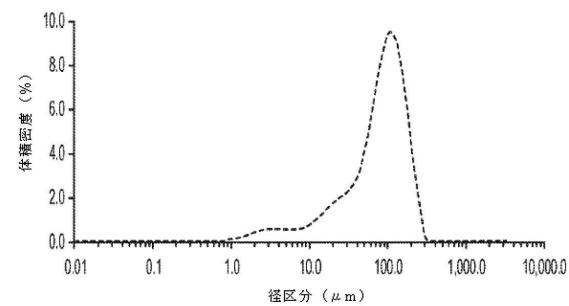
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
C 0 7 B 59/00

(31)優先権主張番号 62/069,029

(32)優先日 平成26年10月27日(2014.10.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 モス , ジェイソン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10007 , ニューヨーク , ワン ワールド トレード センター , 47 ティーエイチ フロア , スイート ジェイ , モレキュラー インサイト ファーマシューティカルズ , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ラオ , マキナニ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10007 , ニューヨーク , ワン ワールド トレード センター , 47 ティーエイチ フロア , スイート ジェイ , モレキュラー インサイト ファーマシューティカルズ , インコーポレイテッド 気付

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 大島 祥吾

審判官 佐藤 健史

(56)参考文献 米国特許出願公開第2003/0012730 (US, A1)

特表2013-528161 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C08F 8/30

A61K 31/155

A61K 47/32

A61K 51/04