

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5723030号
(P5723030)

(45) 発行日 平成27年5月27日 (2015. 5. 27)

(24) 登録日 平成27年4月3日 (2015. 4. 3)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 38/00	(2006. 01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 9/19	(2006. 01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 P 31/10	(2006. 01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 K 47/26	(2006. 01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2013-552091 (P2013-552091)
(86) (22) 出願日	平成24年1月31日 (2012. 1. 31)
(65) 公表番号	特表2014-507426 (P2014-507426A)
(43) 公表日	平成26年3月27日 (2014. 3. 27)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2012/070784
(87) 国際公開番号	W02012/103801
(87) 国際公開日	平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
審査請求日	平成25年8月28日 (2013. 8. 28)
(31) 優先権主張番号	201110034055.0
(32) 優先日	平成23年1月31日 (2011. 1. 31)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	513152713
	シャanghai テックウェル バイオファーマシューティカル カンパニー リミテッド
	SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD
	中華人民共和国 201108 上海、ジンドウ ロード、4258
	4258, Jindu Road, Shanghai 201108 China
(74) 代理人	100102842
	弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

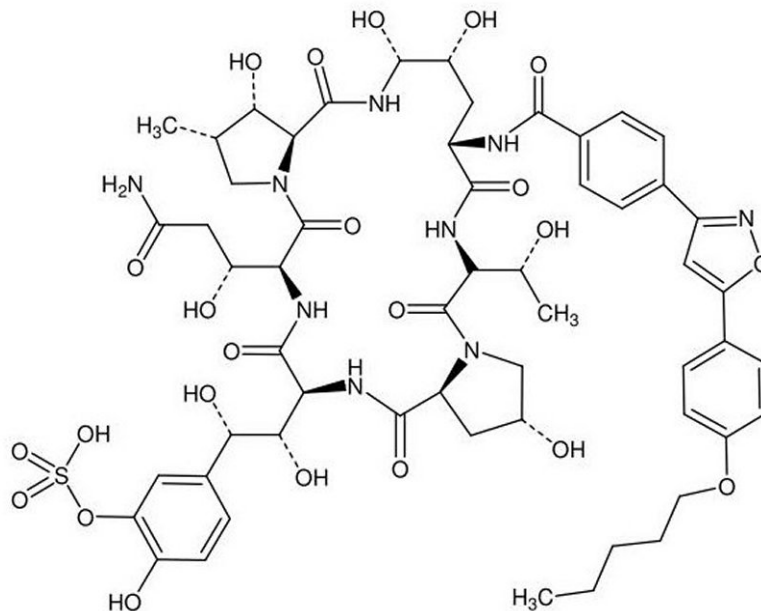
(54) 【発明の名称】 エキノカンジン系抗真菌剤であるミカファンギンを含む薬用組成物およびその製造方法と用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 薬学的有効量の式 (I)

【化 1】



I

の化合物又はその薬学的に許容される塩と、

b) 薬学的許容量の安定化剤であるトレハロースと、
を含み、

前記安定化剤であるトレハロースと式 (I) の化合物又はその塩との重量比は 100 : 1
~ 1 : 20 であり、

凍結乾燥製剤であることを特徴とする、抗真菌用の薬用組成物。

【請求項 2】

前記組成物はさらに pH 調整剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 3】

前記安定化剤であるトレハロースと式 (I) の化合物又はその塩との重量比は 20 : 1
~ 1 : 5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の薬用組成物。

【請求項 4】

a) 安定化剤であるトレハロースを水又は pH 調整剤を含有する溶液に溶解させる工程と、

b) 式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を加えて溶解させる工程と、

c) 工程 b で得られる溶液をろ過し凍結乾燥する工程と、

を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の薬用組成物の製造方法。

【請求項 5】

工程 a において、前記溶液における安定化剤であるトレハロースの含有量は 10 ~ 50
0 mg / ml であることを特徴とする、請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

工程 a において、前記溶液における安定化剤であるトレハロースの含有量は 20 ~ 40
0 mg / ml であることを特徴とする、請求項 5 に記載の製造方法。

【請求項 7】

工程 c において、前記溶液は式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を 5 ~ 200
mg / ml 含むことを特徴とする、請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 8】

工程 c において、前記溶液は式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を 10 ~ 15
0 mg / ml 含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 9】

工程 c において、前記溶液は式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を 20 ~ 100 mg / ml 含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 10】

感染性疾患を予防及び / 又は治療する薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の薬用組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

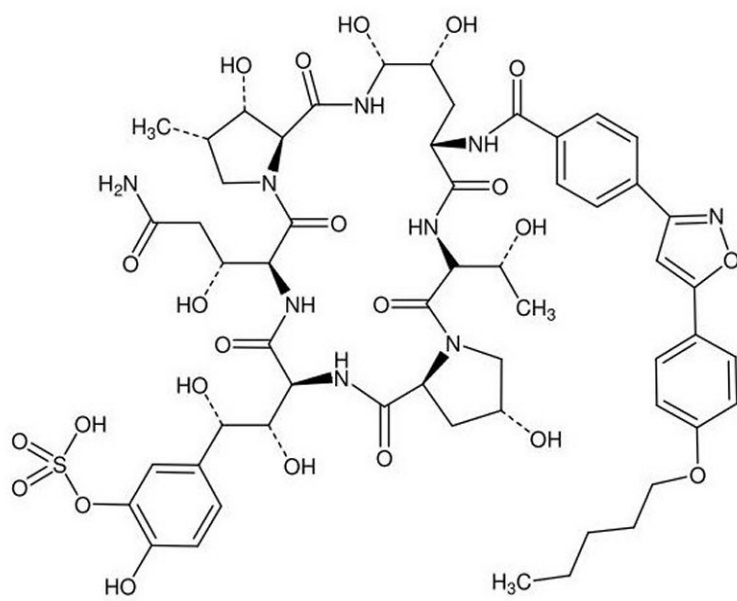
【技術分野】

【0001】

本発明は、感染性疾患を治療及び / 又は予防する薬用組成物に関する。より具体的には、本発明は、式 (I)

10

【化 1】



I

20

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩と、例えばトレハロースのような薬学的に許容される安定化剤とを含む薬用組成物に関する。それは、凍結乾燥組成物である。

30

【背景技術】

【0002】

式 (I) で表される化合物は、環状ポリペプチド化合物であって、即ちミカファンギンである。ミカファンギンナトリウム (Micafungin Sodium、FK463 とも言われ、商品名: Mycamine、アステラス製薬株式会社) は、カスポファンギンに続き、FDA より承認された二番目のエキノカンジン系抗真菌薬物であり、その構造が式 III のようであり、Coleophoma empedrit の発酵産物から化学修飾によって誘導されたものである。それは 2002 年に初めて日本で市販され、そして 2005 年の 5 月に FDA より承認され、米国で市販された。それによる臨床試験から明らかのように、ミカファンギンはカンジダ属やアスペルギルス属の治療に非常に有効であり、カンジダ感染によって引き起こされる疾患を治療するための第一選択薬として有望である。

40

【0003】

ミカファンギン及びその塩は、一般的に光、熱、湿度、酸などに対して不安定なので、該化合物及びその塩を安定化させる薬用組成物の開発が必要となる。特許 CN 1179748C においては、安定化剤としてラクトースを含むミカファンギンの凍結乾燥形態の安定した薬用組成物が開示されている。特許 CN 100352495C においては、安定化剤としてマルトースを含むミカファンギンの凍結乾燥形態の安定した薬用組成物が開示されている。しかしながら、それら 2 種の薬用組成物の安定化は最も理想的ではない。本発

50

明者らは意外なことに、トレハロースを安定化剤として含む、式(Ⅰ)の化合物の薬用組成物は、上記２種の薬用組成物よりもはるかに安定であることを見出した。

本発明によって提供される組成物によれば、安全、安定、および複製可能な凍結乾燥製剤が提供され、そのまま感染性疾患の治療／予防に用いることができる。

【０００４】

発明の内容

本発明者らは、エキノカンジン系抗真菌化合物であるミカファンギンの化学的安定性に対する研究において、ショ糖、ラクトース、マルトース、トレハロースを含む複数の安定化剤を試みて、そして安定化剤の含有量とミカファンギンを含む組成物の安定性との関係を研究したところ、意外なことに、トレハロースを安定化剤とする組成物は、さらにpH調整剤を添加するか否かにかかわらず、その化学的安定性が他の各種類の安定化剤を使用した組成物よりも顕著に優れ、特に中国特許CN100352495Cに開示されたマルトースや中国特許CN1179748Cに開示されたラクトースを安定化剤とする配合よりも優れた、ということを見出した。これに基づき、発明者らは本発明を完成した。

【０００５】

本発明によれば、

a) 式Ⅰで表される化合物又はその薬学的に許容される塩と、

b) 薬学的許容量の安定化剤であるトレハロースと、
を含む医薬組成物が提供される。

【０００６】

本発明によって提供される組成物において、安定化剤はトレハロースであることが好ましい。安定化剤であるトレハロースと式(Ⅰ)の化合物との重量比は100:1~1:20、好ましくは20:1~1:5である。

【０００７】

本発明によって提供される医薬組成物は、凍結乾燥により凍結乾燥粉末を得ることができる。該凍結乾燥粉末は、水溶液で再溶解することにより、非経口、好ましくは静脈内で投与するための液体組成物とすることができる。

【０００８】

前記水溶液は、無菌の0.9%塩化ナトリウム注射液であることが好ましく、無菌注射用水、5%のグルコース注射液、メチルパラベン及び／又はプロピルパラベン及び／又は0.9%のベンジルアルコールの静菌注射用水、或いはリンガー液及び／又は乳酸リンゲル液のうちのいずれかを含んでもよい。

【０００９】

一つの実施形態において、本発明に係る医薬組成物は、薬物活性成分としての式(Ⅰ)の化合物であるミカファンギンの薬学的に許容される塩と、適切な及び／又は凍結乾燥ケーキ状物の形成に有効な薬学的に許容される安定化剤であるトレハロースとを含み、さらにpH調整剤を含む或いは何ら含まない。

【００１０】

さらに、本発明に係る組成物は、本分野で公知の希釈剤又は担体を含む他の、例えば一種又は多種の薬学的に許容される安定化剤を含んでもよく、それらは、例えば筋肉内、皮下、静脈内、腹膜内又は筋肉内投与用の注射可能製剤のような、非経口投与に用いられると予想される組成物に適切である。このような安定化剤は、例えば酸化防止剤、皮張り防止剤、防腐剤、炭水化物、ロウ、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などを含んでもよい。

【００１１】

適切な溶媒や希釈剤としては、含水溶媒を含むが、それに限定されておらず、好ましくはメチルパラベン及び／又はプロピルパラベン及び／又は0.9%のベンジルアルコールの静菌注射用水、或いはノーマルセーライン(normal saline)或いは生理食塩水(physiological saline)、例えば0.9%の塩化ナトリウム溶液、或いは0.45%又は0.225%の塩化ナトリウム溶液、或いはリンガー液及

び／又は乳酸リンゲル液を含む。さらに、これらの溶媒及び／又は希釈剤は、凍結乾燥粉末形態の本発明に係る組成物の再溶解及び／又はこうして得られる再溶解溶液のさらなる希釈に用いてもよい。

【0012】

さらに、本発明のもう一つの面によれば、

a) 安定化剤であるトレハロースを水又は任意のpH調整剤を含有する溶液に溶解させる工程と、

b) 式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を加えて溶解させる工程と、

c) 工程b)で得られる溶液をろ過し凍結乾燥する工程と、

を含む、式Iの化合物を含む医薬組成物を調製する方法が提供される。

10

【0013】

前記工程aで得られる溶液において、安定化剤であるトレハロースの濃度は10mg/ml～500mg/ml、好ましくは20mg/ml～400mg/mlである。

【0014】

前記工程bで得られる溶液において、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の濃度は5mg/ml～200mg/ml、好ましくは10mg/ml～150mg/ml、より好ましくは40mg/ml～100mg/mlである。

【0015】

さらに、本発明によれば、カンジダ属の種及び／又はアスペルギルス属の種及び／又はニューモシスチス・ジロヴェチによる哺乳動物、好ましくは人の真菌感染症又は疾患を予防及び／又は治療するための薬剤、好ましくは静脈内投与用薬剤の調製における、本発明に係る組成物の使用が提供される。

20

【0016】

本文に用いられる用語の「ミカファンギン」及びその薬学的に許容される塩に対する説明は、US6774104B1に記載されている。ミカファンギンの薬学的に許容される塩は、ミカファンギンナトリウム塩であることが好ましい。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、実施例における配合1の、70で0日間のHPLCスペクトル。

【図2】図2は、実施例における配合1の、70で4週間のHPLCスペクトル。

30

【図3】図3は、実施例における配合3の、70で0日間のHPLCスペクトル。

【図4】図4は、実施例における配合3の、70で4週間のHPLCスペクトル。

【発明を実施するための形態】

【0018】

比較例1

特許CN100352495Cの実施例1に従って、組成物の調製を行った。配合1は以下の通りであった。

ミカファンギンナトリウム 2.5g

ラクトース 20g

無水クエン酸適量

40

水酸化ナトリウム適量

【0019】

ラクトースを50未満で加熱して純水(200ml)に溶解させた。20以下に冷却した後、ラクトース溶液にミカファンギンナトリウムを加え、気泡の発生を避けるように緩和に攪拌した。2%クエン酸水溶液(0.95ml)を加えた後、pH5.5に調節するように、溶液中に0.4%の水酸化ナトリウム水溶液(約2.4ml)を加えた後、純水で希釈し、所定の体積(250ml)を生じた。得られた溶液を容積10mlのバイアル100個に2.5mlずつ分注し、常法により凍結乾燥機で各バイアル内の溶液を凍結乾燥し、ミカファンギンナトリウムを25mg含む凍結乾燥組成物を得た。

得られた凍結乾燥製品を70で保管し、4週間後ミカファンギンの残留量の解析を行

50

った。

【 0 0 2 0 】

比較例 2

ラクトースの代わりにマルトース 15 g を用いた以外は、実施例 1 に従ってミカファンギンナトリウムを 25 mg 含む凍結乾燥組成物（配合 2）を調製した。

得られた凍結乾燥製品について、比較例 1 と同様にして安定性検討を行った。

【 0 0 2 1 】

実施例 3

ミカファンギン製剤の調製

調製は、まず安定化剤であるトレハロースを水又は任意の pH 調整剤を含有する溶液に溶解させ、そして式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を加えて溶解させ、所定の体積に定容してから、得られた溶液を凍結乾燥したことである。

【 0 0 2 2 】

ミカファンギンナトリウムの濃度及び / 又はトレハロースの濃度、ならびに pH 調整剤の pH を変更することにより、異なる配合を得た。凍結乾燥する前の組成物のそれぞれの配合は下表に示す。

【表 1】

配合 番号	ミカファン ギン ナトリウム mg / ml	トレハロース mg / ml	pH 調整剤 (pH)	トレハロースと ミカファンギン ナトリウムの 重量の比
3	10	200	無	20:1
4	10	100	無	10:1
5	50	400	無	8:1
6	100	20	無	1:5
7	200	10	無	1:20
8	200	5	無	1:40
9	20	200	25mM 酢酸塩 (pH5.5)	10:1
10	20	200	25mM リン酸塩 (pH5.5)	10:1
11	20	200	25mM リン酸塩 (pH6.0)	10:1

各配合の凍結乾燥が終了した後、比較例 1 と同様にして安定性検討を行った。

【 0 0 2 3 】

実施例 4

ミカファンギン製剤の安定性の比較

比較例 1、比較例 2 及び実施例 3 のサンプルについては、それぞれ安定性検討を行った後、HPLC で活性物質を解析した。用いられた解析用カラムは規格：250 × 4.6 mm

m, S - 5 μ m, 1.2 nmのYMC - Pack ODS - Aカラムであり、カラム温度 : 35、210 nmで検出し、移動相 : カプロニトリル - リン酸塩緩衝液 (pH 3.0) [リン酸二水素ナトリウム 16.56 gと過塩素酸ナトリウム 7.73 gを取り、水を加えて溶解させ、1000 mlに希釈し、希リン酸 (1 → 10) でpH 3.0に調節する] (45 : 70)。外部標準法によりミカファンギンの含有量を算出した。

4週間の70における安定性検討の結果は下表に示す。

【0024】

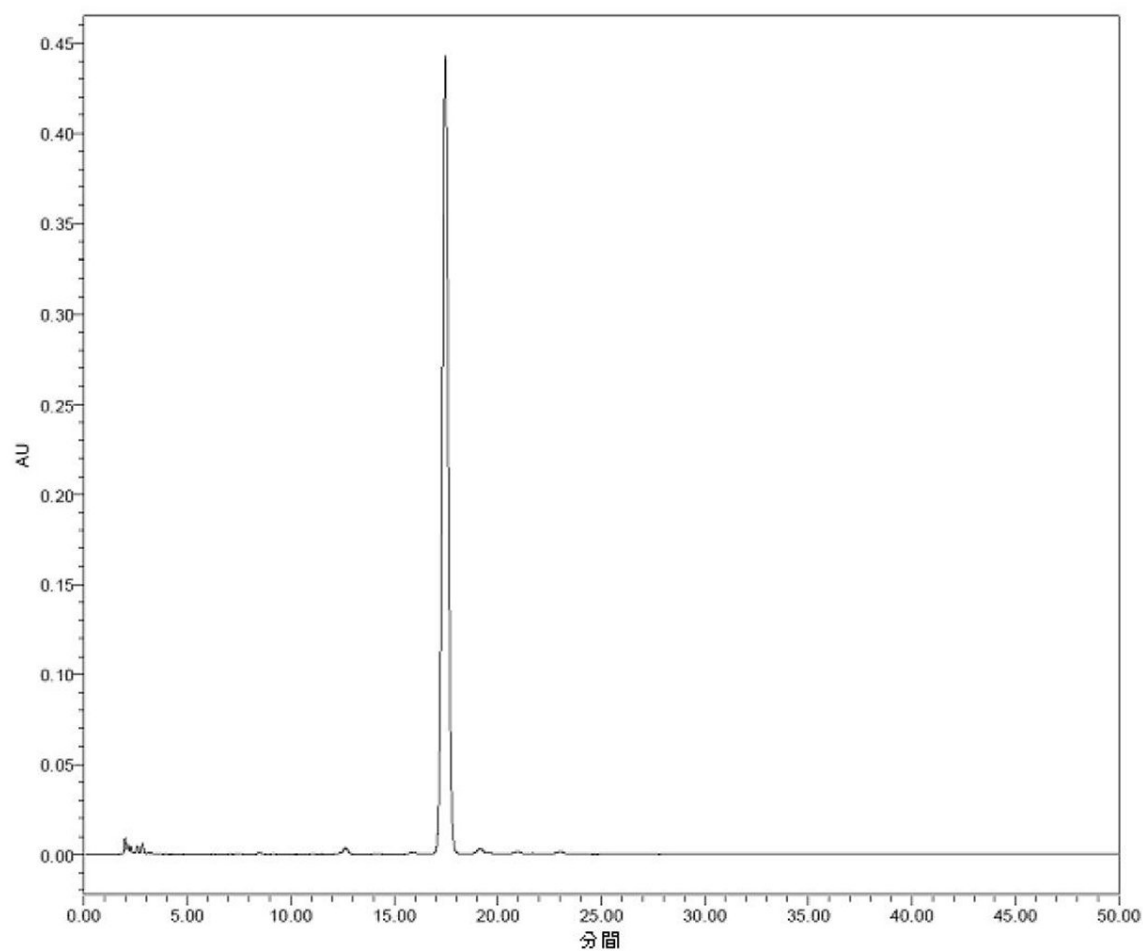
【表2】

配合番号	0日間			70℃、4週間	
	外観	水分、%	残留量、%	外観	残留量、%
1	白色塊状	1.01	100	白色塊状	87.6
2	白色塊状	0.97	100	白色塊状	85.7
3	白色塊状	1.17	100	白色塊状	98.9
4	白色塊状	1.20	100	白色塊状	98.9
5	白色塊状	1.41	100	白色塊状	98.7
6	白色塊状	0.92	100	白色塊状	98.0
7	白色塊状	0.89	100	白色塊状	91.5
8	白色塊状	0.83	100	白色塊状	77.9
9	白色塊状	1.23	100	白色塊状	98.8
10	白色塊状	1.08	100	白色塊状	98.7
11	白色塊状	1.13	100	白色塊状	98.8

【0025】

上記表から明らかなように、トレハロースを安定化剤とする配合は、特にトレハロースとミカファンギンナトリウムとの重量比は100 : 1 ~ 1 : 20、好ましくは20 : 1 ~ 1 : 5である場合、ラクトース又はマルトースを安定化剤とする配合よりも顕著に安定である。配合1および3のHPLC解析スペクトルは、図1 ~ 4に示される。

【図 1】

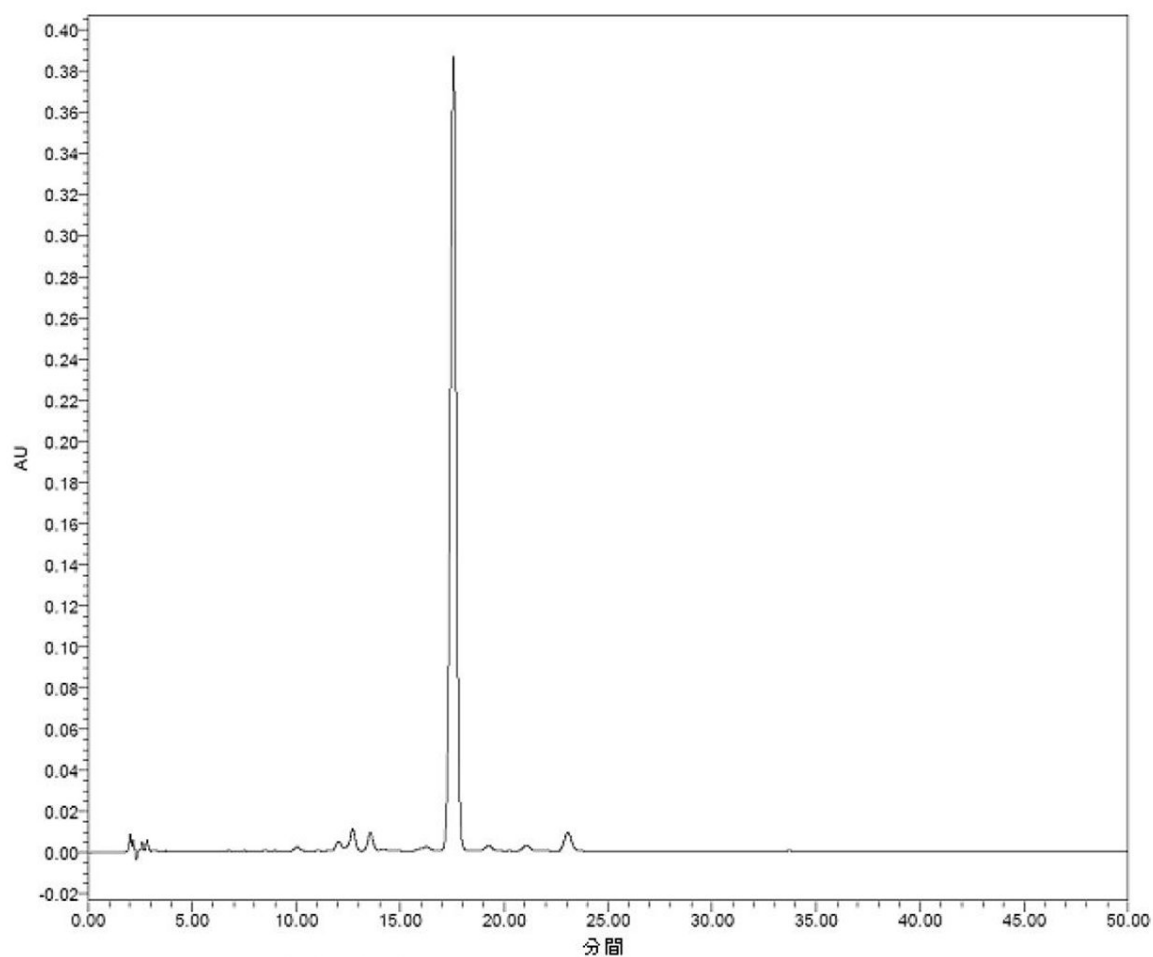


ピークの結果

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)
1		7.531	5746	329
2		8.469	12398	1068
3		8.694	1082	155
4		9.162	3095	211
5		11.045	5557	372
6		11.496	1523	114
7		12.650	69443	3613
8		15.883	22953	1093
9		16.562	4875	309
10		17.467	8845091	442627
11		18.398	1094	88

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)
12		19.143	75632	2864
13		20.955	35794	1425
14		21.721	16600	494
15		23.000	36389	1342
16		33.570	8540	171

【図 2】

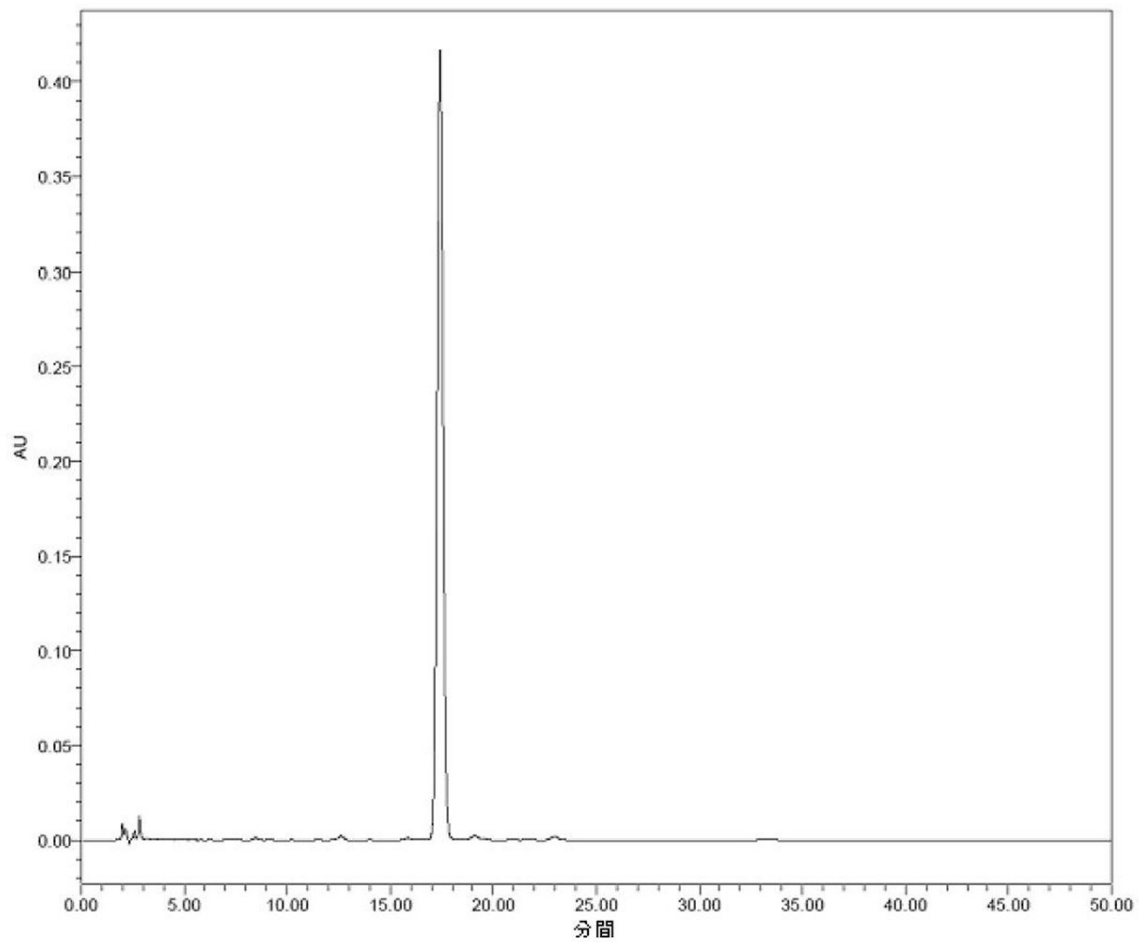


ピークの結果

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu\text{V} \cdot \text{s}$)	高度 (μV)
1		6.745	3911	451
2		7.514	3237	263
3		7.860	2023	163
4		8.498	8063	661
5		8.976	3211	200
6		10.044	41760	2351
7		11.005	4711	259
8		11.568	3961	309
9		12.034	95167	4775
10		12.718	211321	11032
11		13.563	161365	8936

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu\text{V} \cdot \text{s}$)	高度 (μV)
12		14.184	24435	948
13		14.801	8255	484
14		16.274	65800	2062
15		17.554	7755630	386472
16		18.518	5253	338
17		19.248	62829	2623
18		21.075	73266	2928
19		21.893	20808	673
20		23.059	234415	9298
21		24.343	2723	129
22		33.735	8949	176

【図 3】



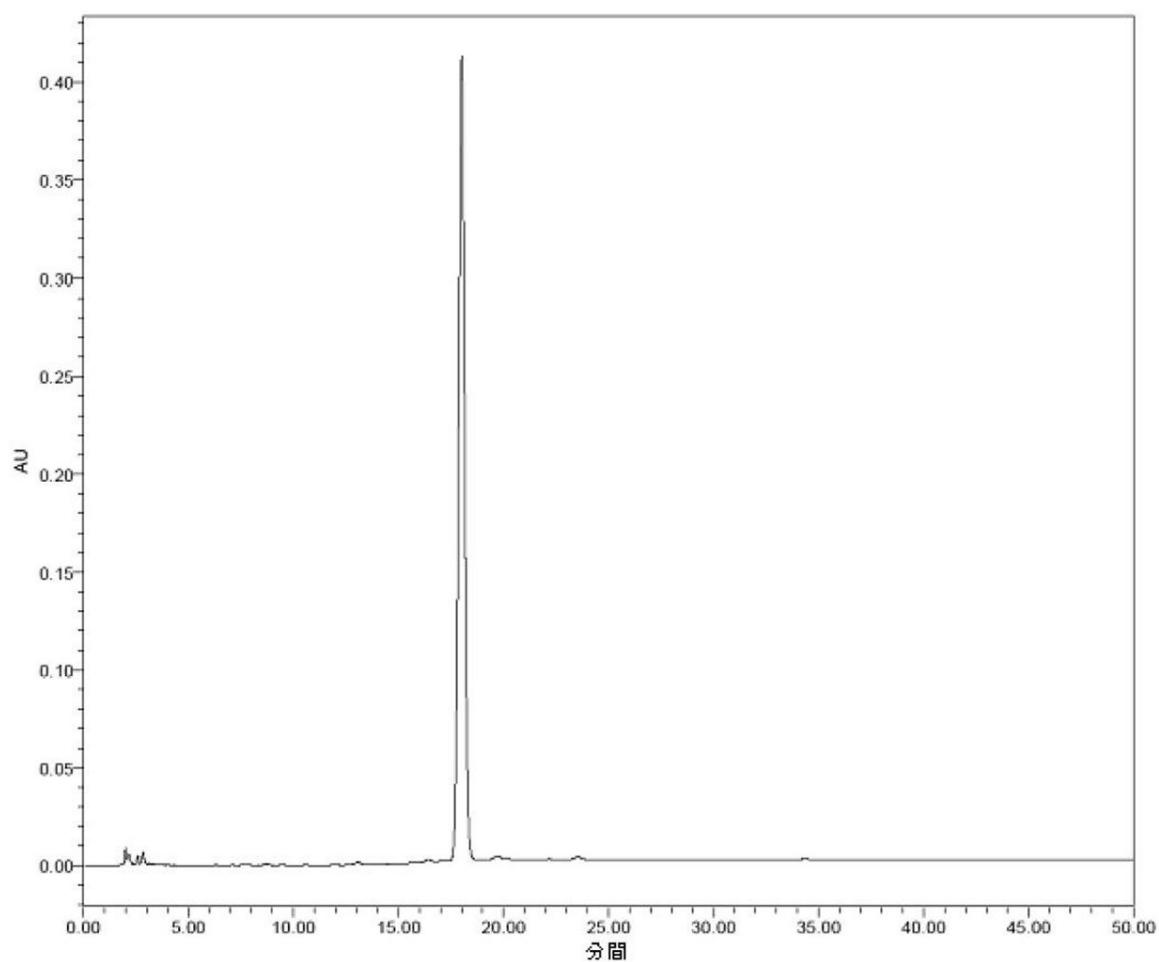
ピークの結果

名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)	% 面積
1	7.510	5035	325	0.06
2	8.454	14029	1206	0.16
3	9.152	3446	207	0.04
4	10.225	1229	78	0.01
5	11.483	1997	116	0.02
6	12.616	42460	2145	0.50
7	14.000	980	61	0.01
8	15.853	21078	1019	0.25
9	16.522	5100	309	0.06
10	17.426	8296756	416426	97.31
11	18.389	771	62	0.01

名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)	% 面積
12	19.095	52100	2181	0.61
13	19.513	7583	565	0.09
14	20.979	6889	281	0.08
15	21.703	10470	359	0.12
16	22.988	46876	1822	0.55
17	33.342	9120	179	0.11

図 3

【図 4】



ピークの結果

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)
1		7.771	4072	288
2		8.701	9315	740
3		9.473	2636	180
4		11.911	1718	108
5		13.069	33004	1538
6		16.403	23197	1042
7		17.100	6393	356
8		18.013	820663	410503
9		18.955	884	65
10		19.710	42264	1810
11		20.142	9967	567

	名称	保持時間 (分間)	面積 ($\mu V \cdot s$)	高度 (μV)
12		21.620	6056	254
13		22.196	10510	307
14		23.531	32840	1364
15		34.323	8133	153

図 4

フロントページの続き

- (72)発明者 ホーン, ユインハイ
中華人民共和国 201108 上海、ジンドウ ロード、ナンバー 4258
- (72)発明者 シュエ, イーン
中華人民共和国 201108 上海、ジンドウ ロード、ナンバー 4258
- (72)発明者 ジー, シヤオミン
中華人民共和国 201108 上海、ジンドウ ロード、ナンバー 4258

審査官 ▲高▼岡 裕美

- (56)参考文献 特表2003-503462(JP, A)
国際公開第2009/140162(WO, A1)
特表2014-504615(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00
CAplus/REGISTRY(STN)