

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6284945号  
(P6284945)

(45) 発行日 平成30年2月28日(2018.2.28)

(24) 登録日 平成30年2月9日(2018.2.9)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	38/05	(2006.01)	A 6 1 K	38/05
A 6 1 K	31/216	(2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

請求項の数 30 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2015-539556 (P2015-539556)  
 (86) (22) 出願日 平成25年10月24日(2013.10.24)  
 (65) 公表番号 特表2015-535243 (P2015-535243A)  
 (43) 公表日 平成27年12月10日(2015.12.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2013/051246  
 (87) 国際公開番号 W02014/065751  
 (87) 国際公開日 平成26年5月1日(2014.5.1)  
 審査請求日 平成28年9月20日(2016.9.20)  
 (31) 優先権主張番号 1251211-7  
 (32) 優先日 平成24年10月26日(2012.10.26)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)  
 (31) 優先権主張番号 61/719,184  
 (32) 優先日 平成24年10月26日(2012.10.26)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513267523  
 オンコペプチデス エービー  
 Oncopeptides AB  
 スウェーデン国、111 53 ストック  
 ホルム、ベーストラ・トレードガーズガタ  
 ン 15  
 (74) 代理人 100108855  
 弁理士 蔵田 昌俊  
 (74) 代理人 100103034  
 弁理士 野河 信久  
 (74) 代理人 100075672  
 弁理士 峰 隆司  
 (74) 代理人 100153051  
 弁理士 河野 直樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メルファランフルフェナミドの凍結乾燥製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) およびスクロースを含み、前記メルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) とスクロースの重量比( w / w ) が、約 1 : 2 5 から約 1 : 7 5 である、凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 2】

前記メルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) とスクロースの重量比( w / w ) が約 1 : 5 0 である、請求項 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 3】

約 2 5 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) および約 1 . 2 5 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 4】

約 5 0 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) および約 2 . 5 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 5】

約 1 5 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) および約 0 . 7 5 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 6】

約 2 0 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩( J 1 ) および約 1 . 0 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 7】

約 40 mg のメルファランフルフェナミド塩酸塩（J 1）および約 2.0 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 8】

約 55 mg のメルファランフルフェナミド塩酸塩（J 1）および約 2.75 g のスクロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 9】

約 200 mg 以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩（J 1）を含む、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 10】

有機溶媒を含まないまたは実質的に含まない、請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の、メルファランフルフェナミド塩酸塩（J 1）の凍結乾燥医薬製剤を含む、組成物。

## 【請求項 12】

生理学的に許容される溶液を含む、請求項 11 に記載の組成物。

## 【請求項 13】

前記生理学的に許容される溶液がグルコース溶液である、請求項 12 に記載の組成物。

## 【請求項 14】

グルコースの量が、前記凍結乾燥製剤の約 4.5 ～ 5.5 重量％である、請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

（i）請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥医薬製剤；および

（ii）生理学的に許容される溶液を含む、構成品の組み合わせキット。

## 【請求項 16】

前記生理学的に許容される溶液がグルコース溶液である、請求項 15 に記載の構成品の組み合わせキット。

## 【請求項 17】

グルコースの量が約 4.5 ～ 5.5 重量％である、請求項 16 に記載の構成品の組み合わせキット。

## 【請求項 18】

医薬品として使用するための、請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 19】

癌の治療および／または予防に使用するための、請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 20】

前記癌が、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌または血液の癌の何れか 1 種である、請求項 19 に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 21】

前記凍結乾燥医薬製剤が 3 週間毎に供される、請求項 19 または 20 に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 22】

前記凍結乾燥医薬製剤が 3 週間毎に 3 ～ 6 回の治療サイクルで供される、請求項 21 に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 23】

移植前の、請求項 19 に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

## 【請求項 24】

癌の治療に使用するための、請求項 15 ~ 17 の何れか 1 項に記載の構成品の組み合わせキット。

【請求項 25】

前記癌が、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌または血液の癌の何れか 1 種である、請求項 24 に記載の構成品の組み合わせキット。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

a . メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を有機溶媒に溶解させて、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) 溶液を得ること；

b . 前記メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) 溶液をスクロースに添加して、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) / スクロース水溶液を得ること；および

c . 前記メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) / スクロース水溶液を凍結乾燥に供すること

による方法。

【請求項 27】

前記メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) とスクロースの重量比 ( w / w ) が、約 1 : 25 から約 1 : 75 である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) とスクロースの重量比 ( w / w ) が約 1 : 50 である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記有機溶媒が、tert - ブタノールまたはtert - ブタノールと水との混合物である、請求項 26 ~ 28 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記有機溶媒が、体積比約 1 : 1 のtert - ブタノールと水との混合物である、請求項 29 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メルファランフルフェナミド ( melphalan flufenamide ) または医薬として許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬製剤、それらを調製する方法、凍結乾燥医薬製剤を含む組成物、および癌の治療におけるそれらの使用を対象とする。

【背景技術】

【0002】

癌は、治すのが難しく、命にかかわる恐れのある疾患である。したがって、研究会では癌の新しい療法を開発する取り組みが常に行われている。癌の大多数は固形腫瘍、たとえば、肺癌、乳癌、前立腺癌として存在するが、残りは血液およびリンパ系の悪性腫瘍、たとえば、白血病およびリンパ腫である。

【0003】

この疾患を治すまたは緩和しようとする際に、化学療法が使用されることが多い。癌細胞は通常急速に分裂するので、化学療法は、通常、急速に分裂する細胞を死滅させることによって作用する。広義では、ほとんどの化学療法薬は、速く分裂する細胞を効率的に標的として、有糸分裂 ( すなわち細胞分裂 ) に損傷を与えることによって働く。これらの薬物は細胞に損傷を与えるので、細胞障害性と呼ばれている。ある薬物は、細胞にアポトーシス ( いわゆる「プログラム細胞死」 ) を引き起こす。抗腫瘍効果の最適化、副作用の最小化、耐性発現の防止のために、異なる作用様式を有する 2 つ以上の薬物が一緒に使用される場合、併用化学療法が使用されることが多い。化学療法で得られる結果は、腫瘍のタイプによって異なる。ある腫瘍は極めて感受性が高いので、治療すれば治癒に至る可能性が高い。

【0004】

10

20

30

40

50

化学療法薬は一般に、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン系薬剤、植物性アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、および他の抗腫瘍剤に分類することができる。これらの薬物は、細胞分裂またはDNA合成に影響を及ぼす。

【0005】

アルキル化剤、たとえばナイトロジェンマスタード、すなわちビス(2-クロロエチル)アミン誘導体から誘導される薬物は、広範な新生物疾患の治療において化学療法薬として使用されている。アルキル化剤は、細胞内の電氣的に陰性の部位にアルキル基を共有結合させる能力がある。よって、これらの薬剤は、生物学的に重要な分子、たとえばRNA、DNAおよびタンパク質内のヘテロ原子と共有結合を形成することにより細胞機能に損傷を与えることによって作用する。アルキル化剤の例には、細胞のDNAを化学的に修飾する、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、テモゾロミドおよびメルファランがある。

10

【0006】

WO 01/96367は、ジ-およびトリペプチド、ならびに1つまたは2つの付加アミノ酸またはアミノ酸誘導体のアルキル化を開示している。これらの誘導体は、様々な腫瘍タイプに対して効力が向上することが実証された。

【0007】

凍結乾燥またはフリーズドライは、安定性を保持するもしくは増大させるまたは分解を止めるために使用される、試料の脱水方法である。凍結乾燥製品の含水率は低く、通常は1~4%前後であるために、微生物および酵素の作用が阻害され、それによって製品寿命が延びる。凍結乾燥では、凍結乾燥しようとする試料を水性溶液に溶解させ、続いて凍結させ、その後周囲圧力を低下させる。次いで、凍結した水を固相から気相に直接昇華させるために、その試料を、任意に熱を加えることによって昇華に付さず。製品中の最終的な含水率は極めて低く、通常は1%から4%前後である。凍結乾燥は、医薬製品の貯蔵寿命を延ばすために医薬分野で汎用されている。

20

【発明の概要】

【0008】

本発明は、メルファランフルフェナミドとしても知られるメルファラニル-L-p-フルオロフェニルアラニンエチルエステル、ならびに医薬として許容されるその塩、特に、メルファランフルフェナミド塩酸塩、またはJ1としても知られる、メルファラニル-L-p-フルオロフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を含む凍結乾燥製剤に関する。

30

【0009】

メルファランフルフェナミドには、水性溶液に難溶性であるという問題がある。したがって、この化合物を溶解させるために、有機溶媒、たとえばDMA(ジメチルアセトアミド)の使用が必要である。しかし、有機溶媒は、有毒であることが多く、対象、たとえば癌患者に化合物を投与するために使用される医療用具の破損を引き起こす恐れもある。したがって、化合物を有機溶媒に溶解させて供することに伴う問題を克服するために、生理学的に許容される溶液に対する十分な溶解性および最適化された溶解速度を有する、メルファランフルフェナミドの代替医薬製剤が求められている。

40

【0010】

本発明の一側面は、メルファランフルフェナミド、または医薬として許容されるその塩、および賦形剤としてのスクロースを含む、凍結乾燥医薬製剤を対象とする。

【0011】

さらに本発明の側面は、水性溶液に可溶な凍結乾燥医薬製剤である。

【0012】

さらに本発明の側面は、ここに定義される凍結乾燥医薬製剤を含む第1の容器と生理学的に許容される溶液を含む第2の容器とを含む、構成品のキットである。

【0013】

さらに本発明の側面は、医薬品として使用するための、ここに記載される凍結乾医薬製剤である。

50

## 【 0 0 1 4 】

さらにまた本発明の側面は、医薬品として使用するための、ここに記載される構成品のキットである。

## 【 0 0 1 5 】

本発明の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌、および／または任意の固形または血液の癌の治療および／または予防に使用するための、ここに記載される凍結乾燥医薬製剤である。

## 【 0 0 1 6 】

さらにまた本発明の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌、および／または任意の固形または血液の癌の治療および／または予防に使用するための、ここに記載される構成品のキットである。

10

## 【 0 0 1 7 】

さらに本発明の側面は、ここに記載される凍結乾燥医薬製剤を治療有効用量でそれを必要とする対象に投与することによる、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌、および／または任意の固形または血液の癌を治療および／または予防する方法である。

## 【 0 0 1 8 】

特に定義のない限り、ここに使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。ここに記載されるものと同様または等しい方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、適切な方法および材料は以下に記載される。ここに挙げたすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれている。矛盾する場合は、定義を含めた本明細書が優先されることとなる。加えて、材料、方法および例は単なる例示であり、限定を意図するものではない。

20

## 【 0 0 1 9 】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、例、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

## 【 発明の詳細な説明 】

## 【 0 0 2 0 】

メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は水性溶液への溶解性が低いので、前記化合物または医薬として許容されるその塩を溶解させるために、有機溶媒、たとえばDMA（ジメチルアセトアミド）の使用を必要とすることがある。したがって、メルファランフルフェナミドを患者に投与しようとするとき、患者に投与する前に、その物質を有機溶媒、たとえばDMAに最初に溶解させ、その後輸液で希釈しなければならない。この方法によって患者は有機溶媒に曝露され、その曝露は患者にとって有害である恐れがある。また、有機溶媒は、メルファランフルフェナミドを対象、たとえば癌患者に投与するために使用される医療用具を破損することがある。

30

## 【 0 0 2 1 】

本発明の発明者らは、今回驚くべきことに、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩をスクロースの存在下で凍結乾燥すると、得られた凍結乾燥医薬製剤は生理学的に許容される溶液への高い溶解性を有し、さらにその溶解速度が高いことを見出し、それは、患者に投与する前または間の溶解させる間メルファランフルフェナミドの分解を防止するのに有益である可能性がある。

40

## 【 0 0 2 2 】

以前の調製では、メルファランフルフェナミドは、合成によって結晶形態の白色粉末として得られていた。この結晶形態は強酸性の水性溶液にしか溶解させることができず、それでは実用的な製造を目的とする場合には不可能である。賦形剤が存在しても、それ自体では溶解性が十分に向上しなかった。したがって、以前は、その代わりにメルファランフルフェナミドをDMA（ジメチルアセトアミド）のグルコース溶液に溶解させていた。その調製は実現可能であるが、不安定である。すなわち、1時間につき7%分解する。さら

50

に二量体化が起こり、溶液が鮮黄色に変わる。しかしながら、この調製は信頼性が低く、重合速度が許容できない様式で変動する。

【 0 0 2 3 】

したがって、十分な溶解速度で可溶であり、かつ安定性が向上した、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を供する代替手段を突き止めることが求められている。さらに、この製剤は、患者に供される製品中に有機溶媒（たとえばDMA）を有するという良くない問題を避けるために、水溶性であるべきである。

【 0 0 2 4 】

本発明の一側面では、メルファランフルフェナミド、または医薬として許容されるその塩、およびスクロースを含む凍結乾燥医薬製剤が提供される。

10

【 0 0 2 5 】

この側面の一態様では、前記メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）である。

【 0 0 2 6 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：2から約1：500である。

【 0 0 2 7 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：2、約1：10、約1：25、約1：50、約1：75、約1：100または約1：500から選択される。

20

【 0 0 2 8 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：2から約1：75である。

【 0 0 2 9 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：2から約1：50である。

【 0 0 3 0 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：25から約1：75である。

【 0 0 3 1 】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）は、約1：50である。

30

【 0 0 3 2 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約25mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約1.25gのスクロースを含む。

【 0 0 3 3 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約50mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.5gのスクロースを含む。

【 0 0 3 4 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約15mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約0.75gのスクロースを含む。

40

【 0 0 3 5 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約20mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約1.0gのスクロースを含む。

【 0 0 3 6 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約40mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.0gのスクロースを含む。

【 0 0 3 7 】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約55mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.75gのスクロースを含む。

50

## 【0038】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、約200mg以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）、たとえば、約300mg、400mg、500mg、600mg、700mgまたは800mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）を含む。かかる製剤は、単回高用量として、たとえば移植前に、特に有用であり得る。

## 【0039】

この側面の別の態様では、前記凍結乾燥医薬製剤は、有機溶媒を含まないまたは実質的に含まない。

## 【0040】

使用前に、メルファランフルフェナミド、または医薬として許容されるその塩、およびスクロースを含む凍結乾燥医薬製剤は、有用な組成物を得るために生理学的に許容される溶液で希釈されることとなる。したがって、この側面の別の態様では、本発明によるメルファランフルフェナミドの医薬製剤を含む組成物が提供される。

## 【0041】

この側面の別の態様では、前記組成物は生理学的に許容される溶液を含む。好ましくは、前記生理学的に許容される溶液は、グルコース溶液である。通常、グルコースの量は、凍結乾燥製剤の約4.5～5.5重量%である。

## 【0042】

本発明は、乾燥形態で安定であり、かつ有機溶媒の非存在下で水性溶液に可溶な凍結乾燥製剤を提供する。メルファランフルフェナミド単体の凍結乾燥製剤を調製することは以前から可能であったが、かかる製剤は、分解時間と比較すると水性溶液への溶解が遅すぎるものであった。スクロースを凍結乾燥メルファランフルフェナミド製剤に（最初の有機溶媒中の溶液を介して）組み込むと、再溶解時間がかかなり向上するが、再溶解したメルファランフルフェナミドの安定性が有意に変わることはない。結果として、再溶解したメルファランフルフェナミドの時間窓が広がるので、たとえば、必要なら点滴速度を下げるのが可能となることによって、患者の治療が向上する。「有機溶媒が存在しない」製剤は、微量の有機溶媒、通常は0.5%（w/w）未満の有機溶媒を含むことがあり得る。

## 【0043】

ここに記載されるメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の凍結乾燥医薬製剤は白色の飛散性粉末であり、それは、非凍結乾燥メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩が高密度でやや黄色がかった粉末の形態であり得るのとは対照的である。

## 【0044】

通常、凍結乾燥は、4つの工程、すなわち、前処理、凍結、一次乾燥、および二次乾燥を含む。前処理工程では、凍結乾燥しようとする物質を凍結乾燥するための準備を行い、たとえばそれは、許容される結果を得るために、所望の濃度を有する溶液を調製する、または物質をさらなる構成成分と混合することによって行われる。凍結工程は、たとえば、機械冷凍、ドライアイスおよびメタノール、または液体窒素によって冷却された浴中のフリーズドライ用フラスコ内で行われてもよい。凍結乾燥機は、より大規模な凍結乾燥に利用できる。通常、凍結温度は-50～-80である。

## 【0045】

一次乾燥工程では、圧力を数ミリバールの範囲まで下げ、水を材料から昇華させるために熱を供給してもよい。必要な熱量は、昇華する分子の昇華潜熱を使用して算出することができる。継続期間は時と場合によるが、材料の構造を維持するために数日間継続してもよい。

## 【0046】

最後の二次乾燥工程の目的は、未凍結の水分子をすべて取り除くことである。この段階では、水分子と凍結された材料の間に形成された物理化学的相互作用を断つために、温度を0より高くしてもよい。

## 【0047】

本発明の文脈において、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、凍結乾燥されていることが理解されるべきである。したがって、用語「メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の凍結乾燥医薬製剤」は、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩が凍結乾燥されていることを意味すると理解される。

【0048】

本発明のさらなる側面は、凍結乾燥メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩、かかるメルファランフルフェナミドを含む構成品のキット、かかるメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を調製する方法、かかる凍結乾燥メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を含む組成物およびそれらの使用を提供する。

10

【0049】

本発明の文脈に存在する「凍結乾燥」、「凍結乾燥された」などは、「フリーズドライ」、「フリーズドライされた」などと互換的に使用することができる。

【0050】

メルファランフルフェナミドは、その1つ以上の原子において、人為的な割合の原子同位体、たとえば重水素 ( $^2\text{H}$ ) も含有してもよい。化合物は、放射性同位体、たとえば、三重水素 ( $^3\text{H}$ )、ヨウ素 - 125 ( $^{125}\text{I}$ ) または炭素 - 14 ( $^{14}\text{C}$ ) など放射標識されてもよい。

【0051】

20

スクロースを含むと、凍結乾燥製剤がそれ自体で安定し、有機溶媒の非存在下でも分解速度と比較して十分な速度で水に可溶となるので、療法に有用となり、毒性が低下する。

【0052】

本発明のすべての側面の医薬として許容される塩は、たとえば、十分に塩基性であるここに記載の化合物の酸付加塩、たとえば、無機または有機酸などの、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、パラ-トルエンスルホン酸、2-メシチレンスルホン酸 (2-mesitylen sulphonic acid)、クエン酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、乳酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、マレイン酸、1,2-エタンジスルホン酸、アジピン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、エタンスルホン酸またはニコチン酸の酸付加塩であってもよい。

30

【0053】

本文書では、用語「メルファランフルフェナミド」が使用されるとき、そうと明記されていなくても、医薬として許容されるその塩 (複数可) が含まれることも意図している。

【0054】

前述の通りに、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩をスクロースの存在下で凍結乾燥させると、凍結乾燥医薬製剤の予想外に高い溶解性の増大を得ることができるので、凍結乾燥メルファランフルフェナミドを水性溶液、たとえば生理学的に許容される溶液に直接溶解させることが可能となる。これは、非凍結乾燥メルファランフルフェナミドが、水性溶液に直接溶解させることができず、水性溶液に希釈する前に最初に有機溶媒に溶解させなければならないのとは対照的である。したがって、ここでは、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を含む凍結乾燥医薬製剤であって、メルファランフルフェナミドがスクロースの存在下で凍結乾燥された凍結乾燥医薬製剤が提供される。

40

【0055】

非凍結乾燥メルファランフルフェナミドは、薬物を患者に投与するために使用される生理学的に許容される水性溶液への溶解性が低いので、非凍結乾燥メルファランフルフェナミドを有機溶媒、たとえばDMAに最初に溶解させることが必要である。したがって、メルファランフルフェナミドは、DMAに溶解させて保存することが多い。以前はメルファランフルフェナミドを水性溶液に直接溶解させることができず、有機溶媒を使用しなければならなかった。一旦有機溶媒に溶解させれば、こうしたメルファランフルフェナミドと

50



有機溶媒との溶液を生理学的に許容される溶液に溶解させて、対象に投与することができる。

【 0 0 5 6 】

メルファランフルフェナミドは極めて毒性が高いので、かかる薬物への医療関係者の曝露を最小限にするために、薬物を有機溶媒に溶解させた後に投与用溶液に移すための特殊な用具が使用される。これらの移送用具は、ポリカーボネートを含むプラスチック製チューブであることが多い。しかし、かかるチューブは、有機溶媒、たとえばDMAによって損傷を受けやすく、破損することがある。したがって、投与しようとする薬物がかかる有機溶媒に溶解されている場合、移送用具を使用することができない場合があり、その代わりに、溶解された薬物を、患者に投与する時間の直前に、投与に使用される生理学的に許容される溶液に直接添加しなければならない。これは、医療従事者には有害である恐れがあり、彼らはそのときに有毒な薬物に曝露される危険性がある。

10

【 0 0 5 7 】

上で述べた通りに、メルファランフルフェナミドの凍結乾燥により、生理学的に許容される溶液へのその溶解性が増大する。メルファランフルフェナミドをスクロースの存在下で凍結乾燥させると、この増大はさらに顕著なものとなり得る。ここに記載した通り、メルファランフルフェナミドをスクロースの存在下で凍結乾燥させると、非凍結乾燥メルファランフルフェナミドと比較して、メルファランフルフェナミドの溶解性を増大させることができる。有機溶媒、たとえばDMAを使用して、最初にメルファランフルフェナミドを溶解させることを避けることができる。

20

【 0 0 5 8 】

スクロースの存在下で凍結乾燥されたメルファランフルフェナミドは、生理学的に許容される溶液、たとえば、約4.5～5.5wt%、たとえば約5%のグルコース溶液またはNaCl水溶液（たとえば、約0.9wt%のNaCl）に直接溶解させることができる。それによって、メルファランフルフェナミドを投与するために使用される、ポリカーボネートを含む用具を使用して、医療関係者を薬物に曝露する危険性を最小限にすることが可能である。また、このようにして有毒なDMAを患者に投与することが避けられる。これにより、患者に投与するのに適した濃度でメルファランフルフェナミドを含む溶液を直接調製することが可能となる。あるいは、メルファランフルフェナミドの凍結乾燥医薬製剤を生理学的に許容される溶液中含む濃縮溶液を最初に調製し、次いで汎用される移送用具を使用して輸液バッグに移してもよい。

30

【 0 0 5 9 】

また、メルファランフルフェナミドがDMAに溶解するとき、通常はメルファランフルフェナミドとDMAの間に付加物が形成される。本発明によって提供される凍結乾燥医薬製剤を使用することによって、凍結乾燥されたメルファランフルフェナミドを生理学的に許容される溶液に直接溶解させることができるので、メルファランフルフェナミドをDMAに最初に溶解させなくてもよい。それによって、DMA-メルファランフルフェナミド付加物の形成を避けることができ、付加物とDMAをどちらも患者に投与しなくて済む。

【 0 0 6 0 】

ここに定義されるメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の凍結乾燥医薬製剤であって、ここに開示する、かかる凍結乾燥製剤を調製する方法によって任意に得られる凍結乾燥医薬製剤を含む、医薬組成物も提供される。かかる医薬組成物は、生理学的に許容される溶液、たとえば、NaCl水溶液（たとえば約0.9wt%）またはグルコース溶液（たとえば約4.5～5.5wt%、たとえば約5wt%のグルコース）をさらに含んでもよい。この医薬組成物は、対象に投与する前に希釈することが意図される濃縮溶液であっても、患者に直接投与できる溶液として存在してもよい。

40

【 0 0 6 1 】

ここに記載した通り、スクロースの存在下での凍結乾燥後にメルファランフルフェナミドの溶解性が増大するので、メルファランフルフェナミドの溶解液、たとえば、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物を調製すること

50

が可能であり、この溶液は、有機溶媒、たとえば、DMA、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸、n-ブタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、tert-ブタノール、sec-ブタノール、メタノール、エタノール、および酢酸を実質的に含まない。

【0062】

本文書において「実質的に含まない」とは、医薬組成物が有機溶媒を微量しか含まない、たとえば、有機溶媒ほぼ全体で約1wt%未満、好ましくは有機溶媒ほぼ全体で約0.5wt%未満、より好ましくは有機溶媒ほぼ全体で約0.1wt%未満しか含まないことを意味する。一側面では、凍結乾燥製剤または医薬組成物は、測定可能な量の有機溶媒を何も含有しない。かかる製剤は毒性が低くなると考えられるので、患者の忍容性が良くなる、すなわち、点滴したときに、副作用、たとえば、嘔吐、嘔気または他の全身症状が少なくなると考えられる。

10

【0063】

本発明の一側面では、有機溶媒を含まないまたは実質的に含まない、ここに記載される凍結乾燥医薬製剤が提供される。

【0064】

医薬組成物は、メルファランフルフェナミドまたはその医薬的な塩を含むここに開示される凍結乾燥医薬製剤、および生理学的に許容される溶液、たとえばグルコース溶液からなっているもよい。

20

【0065】

「生理学的に許容される溶液」という表現がここに定義され、それは、水性溶液、たとえばNaCl溶液（たとえば、約0.9wt%のNaCl）またはグルコース溶液、たとえば、約4.5~5.5wt%のグルコース、たとえば約5wt%、または他の生理学的に許容される溶液である。かかる溶液は何れも、任意に緩衝されていてもよい。

【0066】

凍結乾燥メルファランフルフェナミドおよび生理学的に許容される溶液を含む、対象に直接投与するための医薬組成物は、一般に、メルファランフルフェナミドを約1mg/ml以下、たとえば約0.2mg/mlの濃度で含む。しかし、該医薬組成物は、患者に投与する前に生理学的に許容される溶液で希釈するために、メルファランフルフェナミドを最大約4mg/mlの濃度で含んでもよい。

30

【0067】

本発明の別の側面は、凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

a. メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を有機溶媒に溶解させて、メルファランフルフェナミド溶液を得ること；

b. 前記メルファランフルフェナミド溶液をスクロースに添加して、メルファランフルフェナミド/スクロース水溶液を得ること；および

c. 前記メルファランフルフェナミド/スクロース水溶液を凍結乾燥に供することによる方法を提供する。

40

【0068】

この側面の一態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比(w/w)は、約1:2から、約1:10、約1:25、約1:50、約1:75、約1:100、または約1:500である。

【0069】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比(w/w)は、約1:2から約1:50である。

【0070】

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比(w/w)は、約1:50である。

【0071】

50

この側面の別の態様では、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( $w/w$ ) が約 1 : 25 から約 1 : 75 である方法が提供される。好ましくは、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( $w/w$ ) は、約 1 : 50 である。

【0072】

有機溶媒は、エタノール、酸含有エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド (DMA)、N - メチル - 2 - ピロリドン、イソプロパノール、n - ブタノール、tert - ブタノール、メチル tert - ブチルエーテル、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、酢酸、乳酸、プロピオン酸、n - ブタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、tert - ブタノール、tert - ブタノールと水との混合物、sec - ブタノール、メタノール、およびエタノールと水との混合物の何れか 1 つから選択されてもよい。好ましくは、前記有機溶媒は、tert - ブタノールまたは tert - ブタノールと水との混合物であり、より好ましくは体積比約 1 : 1 の tert - ブタノールと水との混合物である。

【0073】

本発明の別の側面は、ここに記載される凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

a) メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を有機溶媒に溶解させること；

b) 前記メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の溶液を約 0.2 ~ 3.0 mg/ml の濃度で得るために、工程 a) で得られた溶液に水を添加すること；

c) 工程 b) で得られた溶液にスクロースを添加すること；および

d) 工程 c) で得られた溶液を凍結乾燥に供すること  
による方法である。

【0074】

好ましくは、前記有機溶媒は tert - ブタノールである。

【0075】

本発明の別の側面は、ここに記載される凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

a) メルファランフルフェナミド塩酸塩 (J1) を tert - ブタノールと水との 1 : 1 ( $v/v$ ) 混合物に溶解させて、溶液を得ること；

b) メルファランフルフェナミド塩酸塩 (J1)、tert - ブタノール、水およびスクロースの溶液を得るために、工程 a) での溶液を凍結乾燥スクロースに添加すること；ならびに

c) 工程 c) で得られた溶液を凍結乾燥に供すること  
による方法である。

【0076】

工程 a) におけるメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を溶解させるのに有用な有機溶媒の例は、エタノール、酸含有エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド (DMA)、N - メチル - 2 - ピロリドン、イソプロパノール、n - ブタノール、tert - ブタノール、メチル tert - ブチルエーテル、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、酢酸、乳酸、プロピオン酸、n - ブタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、tert - ブタノール、tert - ブタノールと水との混合物、sec - ブタノール、メタノール、およびエタノールと水との混合物から選択される任意の 1 つであり得る。

【0077】

メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩が tert - ブタノールと水とに溶解されるとき、tert - ブタノールの濃度は、約 10 ~ 100 vol %、たとえば 10 ~ 90 vol %、30 ~ 70 vol %、または約 50 vol % であってもよ

い。

【0078】

本発明による凍結乾燥医薬製剤の試料を溶解させるおよび／または希釈するために使用される水は、滅菌もしくは精製水、または注射用水(WFI)である。

【0079】

凍結乾燥の実施方法についての情報は、たとえば、Rey, L. および May, J. Freeze Drying / Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products (2010)、ISBN 978-143982575-4に見出すことができる。凍結工程において、試料は、たとえば、ドライアイス-アセトン浴中、約 -70 ~ -90、たとえば、約 -70、-75、-78、-80、-82、-85、-88 または -90 の温度で、たとえば10分間から120分間凍結される。

10

【0080】

あるいは、試料は、冷凍庫内で、約 -14 から -25、たとえば14、-16、-18、-20、-22、または -25 の温度で、たとえば約10分間から24時間凍結されてもよい。試料を液体窒素中で凍結させることも可能である。

【0081】

一次フリーズドライ工程では、圧力を約0.1 mbar から50 mbar、たとえば1 mbar から10 mbar に下げることができる。温度は、通常0 未満、たとえば -50 から0、または -20 から -1、たとえば、-50、-40、-30、-20、-10、または -5 である。この段階は、たとえば、4時間から48時間、たとえば12時間から24時間続いてもよい。

20

【0082】

最後の乾燥工程では、大半の水が蒸発していれば、温度は、一次乾燥工程における温度と同様または0 超であってもよい。

【0083】

スクロースを、工程a) で得られた溶液を希釈する前または後で、かつ凍結乾燥を行う前に、添加することができる。スクロースは通常粉末の形状であるが、水溶液として添加されてもよい。

【0084】

本発明はまた、上に開示される方法によって得られる、ここに定義される凍結乾燥医薬製剤を対象とする。

30

【0085】

ここではまた、

(i)ここに記載されるメルファランフルフェナミドを含む凍結乾燥医薬製剤を含む第1の容器；および

(ii)生理学的に許容される溶液、たとえばNaCl溶液(たとえば約0.9 wt %のNaCl)もしくはグルコース溶液、たとえば約4.5 ~ 5.5 wt %のグルコース溶液、たとえば約5 wt %のグルコース溶液、または他の生理学的に許容される溶液を含む第2の容器

40

を含む、構成品の組み合わせキット(kit of parts combination)が提供される。

【0086】

かかるキットは、2つの容器の内容物を互いに混合するための用具および／または得られた混合物を患者に投与するための用具、たとえばグルコース溶液を含むバッグに移すための用具も含んでもよい。

【0087】

かかるキットは、ここに記載されるメルファランフルフェナミドを含む凍結乾燥医薬製剤を含む第1の容器と、生理学的に許容される溶液を含む第2の容器とからなってもよい。キット中のメルファランフルフェナミドはまた、医薬として許容される担体および／または賦形剤との混合物中に存在してもよい。一例は、たとえば1%のアルブミンまた

50

は他のタンパク質もしくは化合物を有する、5%グルコースである。生理学的に許容される溶液の量は、メルファランフルフェナミドを含む凍結乾燥医薬製剤の濃縮溶液を調製するために少量であっても、患者に投与するために望まれる濃度を有する溶液を調製できるように増量されていても、何れであってもよい。あるいは、キットは、凍結乾燥医薬製剤の濃縮溶液を調製するための生理学的に許容される溶液を含む容器と、対象に投与するためにさらに希釈した溶液を調製するために増量した生理学的に許容される溶液を含む第2の容器、たとえば輸液バッグ、の両方を含んでいてもよい。

【0088】

ここに提供される、凍結乾燥医薬製剤、医薬組成物またはキットは、抗腫瘍剤としてメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩だけを含んでもよい。しかし、メルファランフルフェナミドはまた、1種以上の抗腫瘍剤、たとえば他の抗腫瘍物質、たとえば、ゲムシタピン、エトポシド、ドキソルビシンまたはタキサンまたは他の治療的に有効な物質と組み合わせてもよい。他の抗腫瘍剤と組み合わせるとき、これらをメルファランフルフェナミドもしくは医薬として許容されるその塩と凍結乾燥前に混合し、したがってメルファランフルフェナミドもしくは医薬として許容されるその塩と一緒に凍結乾燥させてもよく、または凍結乾燥メルファランフルフェナミドもしくは医薬として許容されるその塩と、凍結乾燥後に、たとえばキット中もしくは医薬組成物中で組み合わせてもよい。凍結乾燥メルファランフルフェナミドはまた、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩が凍結乾燥された後に、凍結乾燥されていなくても乾燥形態である、1種以上の抗腫瘍物質と混合されてもよい。

【0089】

ここに提供されるメルファランフルフェナミドは細胞障害活性を有しているので、他で記載されるような癌の予防および/または治療（たとえばWO 01/96367を参照されたい）に使用されてもよい。メルファランフルフェナミドが腫瘍細胞生存を低下させることは、WO 01/96367において、様々な血液および/または固形腫瘍、たとえば、肺癌、骨髄腫、リンパ腫、白血病、乳癌、および卵巣癌で実証された。さらに、メルファランフルフェナミドは、WO 01/96367において、メルファラン耐性を回避することが実証された。したがって、メルファランフルフェナミドを癌の予防および/または治療に使用して、腫瘍増殖を減少させるおよび/または腫瘍細胞を死滅させることができる。よって、メルファランフルフェナミドは、癌疾患に罹患した患者の治療および/または延命に使用することができる。メルファランフルフェナミドは、癌患者の移植前の単回高用量として使用することもできる。

【0090】

本発明の別の側面は、ここに開示および特許請求される、凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の、医薬品としての使用を提供する。

【0091】

本発明の別の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および/または任意の他の固形または血液の癌の治療および/または予防に使用するための、ここに開示および特許請求される、凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の使用を提供する。

【0092】

この側面の一態様では、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および/または任意の他の固形または血液の癌の治療および/または予防に使用するための、ここに開示および特許請求される、前記凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物は、3週間毎に、通常3～6回の治療サイクルの間供される。

【0093】

本発明の別の側面は、移植前に、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および/または任意の他の固形または血液の癌に使用するための、ここに開示および特許請求される凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の使用を提供する。かかる使用において、製剤は、約200mg以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩

10

20

30

40

50

( J 1 )、たとえば約 3 0 0 m g、4 0 0 m g、5 0 0 m g、6 0 0 m g、7 0 0 m g または 8 0 0 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を含む。かかる製剤は、移植前の単回高用量として特に有用であり得る。

【 0 0 9 4 】

本発明の別の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌を治療および / または予防するための医薬品を調製するための、ここに開示および特許請求される凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の使用を提供する。

【 0 0 9 5 】

本発明の別の側面は、移植前に、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌の医薬品を調製するための、ここに開示および特許請求される凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の使用を提供する。かかる使用において、製剤は、約 2 0 0 m g 以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 )、たとえば約 3 0 0 m g、4 0 0 m g、5 0 0 m g、6 0 0 m g、7 0 0 m g または 8 0 0 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を含む。かかる製剤は、移植前の単回高用量として特に有用であり得る。

【 0 0 9 6 】

本発明の別の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌の治療および / または予防に使用するための、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を癌の治療に有用な他の薬物を合わせて含む、凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物を提供する。

【 0 0 9 7 】

さらにまた本発明の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌を治療および / または予防する方法である。該方法は、ここに提供される凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物を、治療有効用量でそれを必要とする対象に投与することを含むことができる。該対象は、通常はヒトまたは家畜である。

【 0 0 9 8 】

この側面の一態様では、治療有効用量を、それを必要とする対象へ、3 週間毎に、通常 3 ~ 6 回の治療サイクルの間投与される、ここに提供される、凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物である。

【 0 0 9 9 】

さらにまた本発明の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌を治療および / または予防する方法であって、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を含む、凍結乾燥医薬製剤、キット、または医薬組成物を、癌の治療に有用な他の薬物と組み合わせて、治療有効用量でそれを必要とする対象に供する方法である。該対象は、通常はヒトまたは家畜である。

【 0 1 0 0 】

さらにまた本発明の側面は、癌、たとえば、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌および / または任意の他の固形または血液の癌を治療および / または予防する方法であって、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を含む、凍結乾燥医薬製剤、キット、または医薬組成物を、移植前に治療有効用量でそれを必要とする対象に供する方法である。該対象は、通常はヒトまたは家畜である。かかる方法において、該製剤は、約 2 0 0 m g 以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 )、たとえば約 3 0 0 m g、4 0 0 m g、5 0 0 m g、6 0 0 m g、7 0 0 m g または 8 0 0 m g のメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) を含む。かかる製剤は、移植前の単回高用量として特に有用であり得る。

【 0 1 0 1 】

凍結乾燥医薬製剤、キットまたは医薬組成物の、それを必要とする対象への投与は、静脈注射によって行われてもよい。凍結乾燥メルファランフルフェナミドまたはかかる凍結

10

20

30

40

50

乾燥メルファランフルフェナミドを含む医薬組成物を体腔内に投与すること、たとえば、膀胱内、または腹膜もしくは胸膜腔内への点滴注入も可能である。

【0102】

メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、投与当たりのメルファランフルフェナミドの総量が、約20～130mg、たとえば25～75mg、たとえば、15、20、25、40、50または55mgの量で投与されてもよい。ここで提供される、メルファランフルフェナミドを含む医薬組成物またはキットは、したがって、この量を投与できるような量の凍結乾燥メルファランフルフェナミドを有してもよい。

【0103】

メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、投与当たりのメルファランフルフェナミドの総量が、約20～130mg、たとえば25～75mg、たとえば、15、20、25、40、50または55mgの量で投与されてもよい。ここで提供される、メルファランフルフェナミドを含む医薬組成物またはキットは、したがって、この量を3週間毎に通常3～6回の治療サイクルの間投与できるような量の凍結乾燥メルファランフルフェナミドを有してもよい。

【0104】

凍結乾燥されたメルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、毎日、2日毎もしくは3日毎、1週間毎、2週間、3週間、もしくは4週間毎に、または移植前などの単回高用量としてであっても、治療しようとする対象および癌の形態に応じて投与されてもよい。単回高用量は、約200mg以上のメルファランフルフェナミド、たとえば約300、400、500、600、700または800mgのメルファランフルフェナミドであってもよい。

【0105】

「予防」と言う表現は、ここで使用される場合、ここに記載される任意の癌の形態に対する化学療法を受けてきた患者、および前記癌から生じる転移(methastasis)を何れも予防することを目的として継続的な療法を受けている患者における療法を含むことを意図している。

【0106】

さらにまた本発明の側面は、メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の凍結乾燥製剤における賦形剤としてのスクロースの使用であって、水性溶媒で再溶解させるときに前記メルファランフルフェナミドの凍結乾燥製剤の再溶解時間を短縮するための使用を提供する。

【0107】

前記メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、好ましくはメルファランフルフェナミド塩酸塩(J1)である。

【0108】

前記メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、前記メルファランフルフェナミドを前記賦形剤に供する前に、好ましくはtert-ブタノールまたはtert-ブタノールと水との混合物に溶解される。

【0109】

本文書において、「凍結乾燥」、「フリーズドライ」、「凍結乾燥された」、「フリーズドライされた」などは、互換的に使用することができる。

【0110】

スクロースは、たとえばDanskkerによって市販され、CAS登録番号57-50-1を有する。

【0111】

さらにまた本発明の側面は、メルファランフルフェナミド、好ましくはメルファランフルフェナミド塩酸塩(J1)の凍結乾燥医薬製剤を調製する方法における、任意に水と混合されているtert-ブタノールの使用を提供する。好ましくは、前記tert-ブタノールは、体積比約1:1で水と混合されている。

## 【 0 1 1 2 】

メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩は、W O 0 1 / 9 6 3 6 7 に開示される通りに調製されてもよく、その開示は参照により組み込まれている。W O 0 1 / 9 6 3 6 7 の例 1 は、メルファランフルフェナミド ( L - メルファラニル - L - p - フルオロフェニルアラニンエチルエステル )、ならびにその塩酸塩であるメルファランフルフェナミド塩酸塩、J 1 ( L - メルファラニル - L - p - フルオロフェニルアラニンエチルエステル、化合物 J 1 ) を作製する合成手順を開示しており、その開示はここに組み込まれている。W O 0 1 / 9 6 3 6 7 において、メルファランフルフェナミドは、メルファランより低い濃度で使用されるときでさえ、腫瘍に対する殺細胞活性が向上することが実証された。加えて、メルファラン耐性を回避することができた。

10

## 【 0 1 1 3 】

本発明は以下の例によってさらに説明されるが、それらは本発明の範囲を限定するものではない。

## 【 0 1 1 4 】

## 例 1

凍結乾燥メルファランフルフェナミドの溶解速度に及ぼすスクロースの効果

スクロースを J 1 のフリーズドライプロセスに添加することによる、メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) の溶解速度を試験した。スクロースは、F D A ( 米国食品医薬品局 ) により一般に安全と認められる ( G R A S ) 配合剤である。

## 【 0 1 1 5 】

## 工程 1 - J 1 の調製および凍結乾燥

J 1 ( 5 m g ) の溶液を 1 : 1 の t e r t - ブタノール : 水 ( 5 m l ) 中で作製した。溶液 1 0 0  $\mu$  l を、スクロース 0 . 2 m g を含有するバイアルに添加した。バイアルをアルミ箔で覆い、ドライアイス - アセトン上で凍結させた。このバイアルは、0 . 1 m g の J 1 と 0 . 2 m g のスクロースからなっていた。その後、試料を有するバイアルを一晩フリーズドライした。フリーズドライは、L e y b o l d L y o v a c G T 2 装置で行った。

20

## 【 0 1 1 6 】

## 工程 2 - 溶解用グルコース溶液

5 % グルコース溶液 ( 1 0 0 m l ) を調製し、この溶液に内部マーカである 3 - メトキシ - 安息香酸 ( 0 . 8 m g / m l ) を添加した。

30

## 【 0 1 1 7 】

## 工程 3 - 溶解速度の決定

工程 2 からのグルコース溶液 0 . 5 m l を、工程 1 からの J 1 の試料を有するフリーズドライされたバイアルに添加した。バイアルを室温で 1 5 秒間振盪し、その後濾過し、ガラス製バイアルに移して、H P L C で J 1 の濃度を測定した。溶解した J 1 の量を、H P L C および検量線を使用して決定した。

## 【 0 1 1 8 】

## 結果

工程 3 の 1 5 秒の間にグルコース溶液に溶解した J 1 の濃度は 0 . 0 8 m g / m l であり、それは 1 5 秒で J 1 のおよそ 4 0 % が溶解したことを表す。

40

## 【 0 1 1 9 】

## 例 2

スクロースの量が水溶液へのメルファランフルフェナミドの溶解速度に及ぼす効果の試験

メルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) のフリーズドライプロセスに様々な量のスクロースを添加することによる溶解速度を試験した。実験を、上の例 1 で述べた通りに実行したが、スクロースの量を変化させた。J 1 ( 5 m g ) の溶液は、1 : 1 の t e r t - ブタノール : 水 ( 5 m l ) 中で作製した。この溶液 1 0 0  $\mu$  l を、フリーズドライしたスクロース 0 . 2 m g 、5 m g および 5 0 m g をそれぞれ含有するバイアルに添加した。パ

50



バイアルをアルミ箔で覆い、ドライアイス - アセトン上で凍結させた。これらのバイアルは、0.1 mg の J 1 と 0.2 mg のスクロース（比率 1 : 2 w / w）、0.1 mg の J 1 と 5 mg のスクロース（比率 1 : 50 w / w）、および 0.1 mg の J 1 と 50 mg のスクロース（比率 1 : 500 w / w）からなっていた。その後、試料を有するバイアルを一晩フリーズドライした。フリーズドライは、Leybold Lyovac GT2 装置で行った。水溶液（100 mL）を調製し、この溶液に内部マーカである 3 - メトキシ - 安息香酸（0.08 mg / mL）を添加した。J 1 の試料を有するフリーズドライしたバイアルのそれぞれにグルコース溶液 0.5 mL を添加した。バイアルを室温で 15 秒間振盪し、その後濾過し、ガラス製バイアルに移して、HPLC で J 1 の濃度を測定した。各バイアル中の溶解した J 1 の量を、HPLC および検量線を使用して決定した。各バイアルについて 15 秒の間に水溶液に溶解した J 1 の濃度を表 1 に示す。

10

【表 1】

表 1.

J1/精製白糖の量	重量比 J1:精製白糖(w/w)	15 秒間で溶解した J1 の割合(%)
0.1mg/0.2mg	1:2	46
0.1mg/5mg	1:50	97
0.1mg/50mg	1:500	20

20

【0120】

表 1 の結果から、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w / w）が約 1 : 50 であったときに溶解速度の予想外の増加が生じたが、溶解速度の実質的な増加が、前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w / w）が 1 : 2 であったときに生じたことが示される。

【0121】

例 3

30

スクロースの量がメルファランフルフェナミドのグルコース溶液への溶解速度に及ぼす効果の試験

J 1 の 1 mg / mL 溶液を 1 : 1 の tert - ブタノール / 水中で調製した。この溶液 100  $\mu$ L を、スクロース（0.2 mg、1 mg、2.5 mg、5.0 mg、7.5 mg、10 mg および 50 mg）を含有する 7 個の透明な 2 mL のガラス製バイアルに添加した。ガラス製バイアルは、フリーズドライ前に J 1 とスクロースの間に均質な混合物が形成されたことを監視できるように使用した。このバイアルを時々振盪した。バイアル 1 ~ 3 は 1 ~ 2 分後に透明な溶液（目視検査）を示したが、一方より多くの量のスクロースを含有するバイアル 4 ~ 7 は、すべての砂糖の塊が溶解する前に最長 20 分を要した。バイアル 6 および 7 については、二相系（t - ブタノール / 水）が観察され、均質な溶液が得られなかった。7 個のバイアルを冷却し、36 時間フリーズドライした。

40

【0122】

0.08 mg / mL の 3 - メトキシ - 安息香酸を含有する 5 % グルコース溶液（0.5 mL）を、J 1 : スクロースの凍結乾燥混合物を含有するポリプロピレン製バイアルのそれぞれに一度に 1 つずつ添加した。バイアルを室温で 15 秒間振盪し、この溶液をバイアルに付属の濾過器を通して濾過し、ガラス製バイアルに移して、HPLC で J 1 の濃度を分析した。HPLC の J 1 のピークの積分値を検量線と比較することによって、mg / mL における濃度を算出することができた。その結果を表 2 に示す。

【表 2】

表 2. 15 秒後の J1 の 5%グルコース溶液への溶解

試料	面積 (254 nM)	内標準面積 (305 nM)	溶解性 mg/mL(15 秒)	J1:精製白糖 (w/w)	溶解した J1 の割合(%)
1	1120	242	0.16	1:2	79
2	998	249	0.14	1:10	71
3	1263	260	0.18	1:25	90
4	1195	254	0.17	1:50	85
5	1173	255	0.17	1:75	83
6	513	250	0.07	1:100	36
7	1204	264	0.17	1:500	85

10

20

【 0 1 2 3 】

表 2 から、15 秒後の J1 の溶解速度は、36 %しか溶解しなかった試料 6 を除き、すべての比率のスクロースで速やかであったことが示される。上記の通りに、試料 6 および 7 はフリーズドライ前に不均質であったことから、これは妥当な説明と言えるであろう。

【 0 1 2 4 】

例 4

スクロースの量がバイアルを移した場合にメルファランフルフェナミドのグルコース溶液への溶解速度に及ぼす効果の試験

上の例 3 を繰り返したが、さらなる溶解を防ぐために、濾過した後に混合物をポリプロピレン製フィルターバイアルからガラス製バイアルに移したことが異なる。結果を表 3 に示す。

30

【表 3】

表 3. 15 秒後の J1 の 5%グルコース溶液への溶解

試料	面積 (254 nM)	内標準面積 (305 nM)	溶解性 mg/mL(15 秒)	J1:精製白糖 (w/w)	溶解した J1 の割合(%)
1	906	227	0.13	1:2	64
2	959	238	0.14	1:10	68
3	898	229	0.13	1:25	63
4	924	235	0.13	1:50	65
5	570	217	0.08	1:75	40
6	918	236	0.13	1:100	65
7	811	242	0.11	1:500	57

40

50

## 【 0 1 2 5 】

J 1 の溶解性は、例 3 に記載されるものよりいくらか低下した。したがって、これらの試験を実施したときにガラス製バイアルに移したことは、さらなる溶解を防止するために重要であると言えるであろう。これらの実験において内標準が 1 0 % 低下したことに注目されたい。これは、ガラス製バイアルとフィルターバイアルには圧力の差があり、それが H P L C への注入量の差となることによって説明することができよう。

## 【 0 1 2 6 】

## 例 5

スクロースの量が水溶液へのメルファランフルフェナミドの溶解速度に及ぼす効果の試験

1 5 秒後の J 1 の溶解にグルコースが及ぼす効果を調べるために、さらなる実験を行った。上の通りにフリーズドライを行うが、5 % グルコース溶液の代わりに、0 . 0 8 m g / m L の 3 - メトキシ安息香酸 ( 0 . 5 m L ) を含有する水溶液を、ガラス製バイアルのそれぞれに一度に 1 つずつ添加した。バイアルを室温で 1 5 秒間振盪し、ポリプロピレン製バイアルに移し、濾過し、さらなる溶解を防止するためにガラス製バイアルに移した。J 1 の濃度を H P L C で決定した。実験は二重で行った ( a および b )。その結果を表 4 に示す。

## 【 表 4 】

表 4. 15 秒後の J1 の水溶液への溶解

試料	面積 (254 nM)	内標準面積 (305 nM)	溶解性 mg/mL(15 秒)	J1:精製白糖 (w/w)	溶解した J1 の 割合(%)
1a	1032	205	0.15	J1:精製白糖 1:2	73
1b	968	209	0.14		68
2a	945	206	0.13	J1:精製白糖 1:10	67
2b	850	202	0.12		60
3a	876	197	0.12	J1:精製白糖 1:25	62
3b	879	203	0.12		62
4a	971	209	0.14	J1:精製白糖 1:50	69
4b	889	204	0.13		63
5a	464	203	0.06	J1:精製白糖 1:75	32
5b	571	204	0.08		40
6a	473	207	0.07	J1:精製白糖 1:100	33
6b	907	216	0.13		64
7a	782	214	0.11	J1:精製白糖 1:500	55
7b	773	221	0.11		54

## 【 0 1 2 7 】

表 4 と表 3 の比較から、1 5 秒後に溶解した J 1 の量は、水を 5 % グルコース溶液の代わりに使用したときと程度の差はあるが同じであることが示される。より重要なパラメー

タは、フリーズドライしたバイアル中のスクロースの量であると思われる。Ｊ１：スクロースの比率 １：５０での結果は、それより高いＪ１：スクロース比率での結果よりばらつきがないと思われる。

#### 【 0 1 2 8 】

##### 例 6

Ｊ１：tert - ブタノール溶液の安定性試験

Ｊ１およびtert - ブタノール：水、１：１（v / v）を含有する溶液の安定性を試験した。tert - ブタノール：水、１：１（v / v）および1 mg / mlの濃度のＪ１を含む溶液を、室温で５日間放置した。Ｊ１の量をHPLCによって測定したところ、そのシグナルは97.2%から85.5%に減少した。すなわち、11.7%の減少であった。Ｊ１を酸性エタノール - 水溶液に溶解させた同様の実験では、はるかに速いと思われる分解が示された。

#### 【 0 1 2 9 】

##### 例 7

本発明の製剤の投与計画

メルファランフルフェナミド塩酸塩（Ｊ１）およびスクロースを含む本発明の凍結乾燥医薬製剤を臨床的に試験する。パフォーマンスステータスが良好で主要な臓器機能を保持している、進行悪性腫瘍がある患者であって、標準的な抗癌療法に修正することができないが医学的治療を必要とする患者が、この試験に登録される。生物学的に活性なレベル以下で治療され、それにより治療効果を得る可能性が低くなる患者の数を最小限にするために、最初に加速的用量漸増デザイン（accelerated dose titration design）を選択する。各用量レベルで一人の患者が、用量制限毒性が観察されるまで治療される。この試験を次に、最大耐用量まで用量レベルにつき患者３～６人のコホートを有する保守的なデザインに切り換える。

#### 【 0 1 3 0 】

試験の開始用量は、25 mgの一定用量のＪ１（およそ14 mg / m<sup>2</sup>）であり、これは等モルという点でメルファランの用量14 mgまたは8 mg / m<sup>2</sup>に相当する。用量は、既定の投薬スケジュールに従い、観察される毒性に応じて増量 / 減量する。用量漸増法（dose escalating regimen）は、個々の患者にできる限り速く治療効果をもたらすという要望（wish）および必要性に基づくものであるが、不都合な毒性から患者を守ることが十分に配慮される。Ｊ１溶液は、許容量および腫瘍縮小効果に応じて、点滴静注として3週間毎に3～6回の治療サイクルの間投与される。

#### 【 0 1 3 1 】

すべての患者は、Ｊ１溶液を30分間の点滴静注として各治療サイクルの１日目に受け、治療の間に2日間置くが、最大3週間延期して臨床的に関連する有害事象がグレード1以下に戻るのを待つ可能性がある。患者は、少なくとも3回の治療サイクルを受けるように計画される。患者は、安全確認のために、各サイクルの8、10～12、15および21日目に医療機関に戻る。イベントのスケジュールは、観察される毒性および腫瘍縮小効果に応じて、最大6回の治療サイクルまで治療サイクル毎に繰り返す。

#### 【 0 1 3 2 】

治療的投与

本試験のすべての患者は、少なくとも3回の治療サイクルを、治療的投与の間に21日間置いて受けるように計画される。3サイクル目の終わりに、疾患が安定的に寛解したまたは腫瘍が客観的に寛解した、毒性が許容できる患者について、治験責任医師の判断により試験の範囲内で治療をさらに3サイクル延長することができる。その後、患者は試験から外れる。試験治療は、標準的な臨床ルーチンに従って埋め込まれる / 挿入される中心静脈カテーテルを介して投与される。Ｊ１濃縮物は、薬局によって、250 mlの5%グルコース中に希釈される。輸液チューブセットには、5%グルコースを予め充填しておくべきである。調製から点滴の終わりまでの時間は60分を超えるべきではなく、すなわち、点滴は、調製から30分経った後に開始するべきではなく、できる限り早く開始するべき

であり、かつ30分間の中心静脈点滴として投与されるべきである。J1溶液の投与の前に制吐薬を用いる予防的治療（たとえば、ナボパン；5mg ivおよびベタプレッド；4mg iv）が推奨される。その後の遅延性嘔吐に対する制吐薬は、治験責任医師の判断により投与される。患者は、試験薬の投与停止後少なくとも2時間医療機関に滞在する。通常は、フェーズIIaの開始用量は50mgである。

【0133】

腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果は、ベースラインおよび/または3週間毎もしくは9週目/3回目の治療サイクルで判定される。

【0134】

ベースラインで、腫瘍病変は以下の通りに分類される：

測定可能 従来技法の場合20mm以上、またはスパイラルCTスキャンもしくはMRIの場合10mm以上として、少なくとも1次元（記録すべき最長径）で正確に測定することができる病変。

【0135】

測定不能 小病変（最長径が、従来技法で20mm未満、またはスパイラルCTスキャンもしくはMRIで10mm未満）、および真の測定不能病変（すなわち、骨病変、軟髄膜疾患、腹水、胸水/心嚢水、炎症性乳房疾患、皮膚/肺のリンパ管症、画像処理技術によって確認および追跡されない腹部腫瘍、ならびに嚢胞性病変）を含めた、他のすべての病変。

【0136】

関連する臓器のうち代表的な臓器につき最大5箇所、合計で10箇所の測定可能な病変を標的病変として特定するべきであり、ベースラインとして記録および測定する。標的病変は、その大きさ（最長径を有するもの）およびその正確な繰り返し測定への適合性に基づいて選択するべきである。すべての標的病変の最長径和を算出し、ベースラインの最長径和として報告する。そのベースラインの最長径和を基準として使用し、それにより客観的な腫瘍縮小効果を特徴付ける。

【0137】

他のすべての病変（または疾患の部位）は非標的病変として特定するべきであり、これらもベースラインで記録するべきである。これらの病変の測定は必要とされていないが、それぞれの存在または非存在は、経過観察の間にわたって注意するべきである。

【0138】

標的病変の縮小効果の判定基準

完全奏効（CR） すべての標的病変の消失。

【0139】

部分奏効（PR） ベースラインの最長径和を基準として、標的病変の最長径和が少なくとも30%減少。

【0140】

安定（SD） 治療を開始してから最小の最長径和を基準として、部分奏効に値する十分な縮小がなく、進行に値する十分な増加もない。

【0141】

進行（PD） 治療の開始から記録された最小の最長径和を基準として、標的病変の最長径和が少なくとも20%増加、または1箇所以上の新たな病変の出現。

【0142】

非標的病変の縮小効果の判定基準

完全奏効（CR） すべての非標的病変の消失および腫瘍マーカーレベルの正常化。

【0143】

安定（SD） 1箇所以上の非標的病変（複数可）の残存および/または正常な限界値を超える腫瘍マーカーレベルの維持。

【0144】

10

20

30

40

50

進行（PD） 1箇所以上の新たな病変の出現および／または既存の非標的病変の明白な進行。

【0145】

他の態様

本発明をその詳細な説明と併せて記載してきたが、前述の説明は例示することを意図しており、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定することを意図するものでないことが理解されるべきである。他の側面、利点、および変形は、添付の特許請求の範囲内である。

以下に、本願の種々の実施態様を付記する。

[1] メルファランフルフェナミド、または医薬として許容されるその塩、およびスクロースを含む、凍結乾燥医薬製剤。

10

[2] 前記メルファランフルフェナミドがメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）である、[1]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[3] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が、約1：2から約1：500である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[4] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が、約1：2、約1：10、約1：25、約1：50、約1：75、約1：100、または約1：500である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[5] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が約1：500である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

20

[6] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が、約1：2から約1：75である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[7] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が、約1：2から約1：50である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[8] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が、約1：25から約1：75である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[9] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比（w/w）が約1：50である、[1]または[2]に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[10] 約25mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約1.25gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

30

[11] 約50mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.5gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[12] 約15mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約0.75gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[13] 約15mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約0.75gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[14] 約20mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約1.0gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[15] 約40mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.0gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

40

[16] 約55mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）および約2.75gのスクロースを含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[17] 約200mg以上のメルファランフルフェナミド塩酸塩（J1）を含む、[1]～[4]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[18] 有機溶媒を含まないまたは実質的に含まない、[1]～[17]の何れか1に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[19] [1]～[18]の何れか1に記載の、メルファランフルフェナミドの凍結乾燥医薬製剤を含む、組成物。

[20] 生理学的に許容される溶液を含む、[19]に記載の組成物。

[21] 前記生理学的に許容される溶液がグルコース溶液である、[20]に記載の組成

50

物。

[ 2 2 ] グルコースの量が、前記凍結乾燥製剤の約 4 . 5 ~ 5 . 5 重量%である、[ 2 1 ] に記載の組成物。

[ 2 3 ] ( i ) [ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤；および  
( i i ) 生理学的に許容される溶液

を含む、構成品の組み合わせキット。

[ 2 4 ] 前記生理学的に許容される溶液がグルコース溶液である、[ 2 3 ] に記載の構成品の組み合わせキット。

[ 2 5 ] グルコースの量が約 4 . 5 ~ 5 . 5 重量%である、[ 2 4 ] に記載の構成品の組み合わせキット。

[ 2 6 ] 医薬品として使用するための、[ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[ 2 7 ] 癌の治療および/または予防に使用するための、[ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤。

[ 2 8 ] 前記癌が、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌または血液の癌の何れか 1 種である、[ 2 7 ] に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

[ 2 9 ] 前記凍結乾燥医薬製剤が 3 週間毎に供される、[ 2 7 ] または [ 2 8 ] に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

[ 3 0 ] 前記凍結乾燥医薬製剤が 3 週間毎に 3 ~ 6 回の治療サイクルで供される、[ 2 9 ] に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

[ 3 1 ] 移植前の、[ 2 7 ] に記載の使用のための凍結乾燥医薬製剤。

[ 3 2 ] 癌の治療に使用するための、[ 2 3 ] ~ [ 2 5 ] の何れか 1 に記載の構成品の組み合わせキット。

[ 3 3 ] 前記癌が、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌または血液の癌の何れか 1 種である、[ 3 2 ] に記載の構成品の組み合わせキット。

[ 3 4 ] 癌を治療および/または予防する方法であって、[ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤をかける治療を必要とする対象に投与することによる方法。

[ 3 5 ] 前記癌が、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、中皮腫、多発性骨髄腫、乳癌または血液の癌の何れか 1 種である、[ 3 4 ] に記載の方法。

[ 3 6 ] 前記凍結乾燥医薬製剤を、かかる治療を必要とする対象に 3 週間毎に投与する、[ 3 4 ] または [ 3 5 ] に記載の方法。

[ 3 7 ] 前記凍結乾燥医薬製剤を、かかる治療を必要とする対象に 3 週間毎に 3 ~ 6 回の治療サイクルの間投与する、[ 3 6 ] に記載の方法。

[ 3 8 ] [ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤をかける治療を必要とする対象に投与することによる、癌を治療および/または予防する方法であって、前記凍結乾燥医薬製剤を、移植前に治療有効用量でそれを必要とする対象に供する方法。

[ 3 9 ] [ 1 ] ~ [ 1 8 ] の何れか 1 に記載の凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

a . メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を有機溶媒に溶解させて、メルファランフルフェナミド溶液を得ること；

b . 前記メルファランフルフェナミド溶液をスクロースに添加して、メルファランフルフェナミド/スクロース水溶液を得ること；および

c . 前記メルファランフルフェナミド/スクロース水溶液を凍結乾燥に供することによる方法。

[ 4 0 ] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( w / w ) が、約 1 : 2 から、約 1 : 1 0、約 1 : 2 5、約 1 : 5 0、約 1 : 7 5、約 1 : 1 0 0、または約 1 : 5 0 0 である、[ 3 9 ] に記載の方法。

[ 4 1 ] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( w / w ) が、約 1 : 2 から約 1 : 5 0 である、[ 3 9 ] に記載の方法。

[ 4 2 ] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( w / w ) が、約 1 : 2

10

20

30

40

50

5 から約 1 : 7 5 である、[ 3 9 ] に記載の方法。

[ 4 3 ] 前記メルファランフルフェナミドとスクロースの重量比 ( w / w ) が約 1 : 5 0 である、[ 3 9 ] に記載の方法。

[ 4 4 ] 前記有機溶媒が、t e r t - ブタノールまたは t e r t - ブタノールと水との混合物である、[ 3 9 ] ~ [ 4 3 ] の何れか 1 に記載の方法。

[ 4 5 ] 前記有機溶媒が、体積比約 1 : 1 の t e r t - ブタノールと水との混合物である、[ 4 4 ] に記載の方法。

[ 4 6 ] 前記メルファランフルフェナミドがメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) である、[ 3 9 ] ~ [ 4 5 ] の何れか 1 に記載の方法。

[ 4 7 ] メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩の凍結乾燥製剤における賦形剤としてのスクロースの使用であって、水性溶媒で再溶解させるときに前記メルファランフルフェナミドの前記凍結乾燥製剤の再溶解時間を短縮するための使用。

[ 4 8 ] 前記メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩がメルファランフルフェナミド塩酸塩 ( J 1 ) である、[ 4 7 ] に記載の使用。

[ 4 9 ] 前記メルファランフルフェナミドまたは医薬として許容されるその塩を、前記メルファランフルフェナミドを前記賦形剤に供する前に、t e r t - ブタノールまたは t e r t - ブタノールと水との混合物に溶解する、[ 4 7 ] または [ 4 8 ] に記載の使用。

[ 5 0 ] メルファランフルフェナミドの凍結乾燥医薬製剤を調製する方法における、任意に水と混合されている t e r t - ブタノールの使用。

[ 5 1 ] 前記 t e r t - ブタノールが、体積比約 1 : 1 で水と混合されている、[ 4 9 ] または [ 5 0 ] に記載の使用。

10

20



## フロントページの続き

- (74)代理人 100140176  
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100124394  
弁理士 佐藤 立志
- (74)代理人 100112807  
弁理士 岡田 貴志
- (74)代理人 100111073  
弁理士 堀内 美保子
- (72)発明者 スピラ、ジャック  
スウェーデン国、エスイー - 1 3 5 5 3 テイレセ、ネスビーベゲン 3 8
- (72)発明者 レーマン、フレドリック  
スウェーデン国、エスイー - 7 4 1 4 0 クニフスタ、フォースビーベゲン 1 0 シー

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特表2004-503564(JP, A)  
中国特許出願公開第101584669(CN, A)  
特表2007-504267(JP, A)  
特許第6042412(JP, B2)  
特表2010-510327(JP, A)  
J. Excipients and Food Chem., 2010年, Vol.1, No.1, p.41-54

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 38/00 - 38/58  
A61K 9/00 - 9/72  
A61K 47/00 - 47/69  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)