

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-539154

(P2023-539154A)

(43)公表日 令和5年9月13日(2023.9.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/7048(2006.01)	A 6 1 K	31/7048		4 C 0 7 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全65頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2023-512354(P2023-512354)	(71)出願人	523057219		
(86)(22)出願日	令和3年8月19日(2021.8.19)		セラクト ファーマ ジーエムビーエイチ		
(85)翻訳文提出日	令和5年3月30日(2023.3.30)		ドイツ連邦共和国, 4 4 2 2 7 ドルト		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/073034		ムント, オットー - ハーン - シュトラ		
(87)国際公開番号	WO2022/038226		セ 1 5		
(87)国際公開日	令和4年2月24日(2022.2.24)	(74)代理人	100088904		
(31)優先権主張番号	2012956.5		弁理士 庄司 隆		
(32)優先日	令和2年8月19日(2020.8.19)	(74)代理人	100124453		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 資延 由利子		
(31)優先権主張番号	2012954.0	(74)代理人	100135208		
(32)優先日	令和2年8月19日(2020.8.19)		弁理士 大杉 卓也		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100183656		
			弁理士 庄司 晃		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(74)代理人	100224786		
	最終頁に続く		弁理士 大島 卓之	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 エトポシドトニリベート製剤

(57)【要約】

エトポシドトニリベートと、ポリソルベートと、エタノールとを含む液体医薬製剤。上記液体医薬製剤を希釈することを含む、輸液の調製方法。癌の治療を必要とする患者における、癌の治療に使用するための上記組成物又は溶液。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体医薬製剤であって、
 エトポシドトニリベートと、
 ポリソルベートと、
 エタノールと、
 を含む、液体医薬製剤。

【請求項 2】

エトポシドトニリベートを 50 mg/ml ~ 100 mg/ml の範囲の濃度で含む、請求項 1 に記載の液体医薬製剤。

10

【請求項 3】

前記ポリソルベートがポリソルベート 80 である、請求項 1 又は 2 に記載の液体医薬製剤。

【請求項 4】

ポリソルベート濃度が 600 mg/ml ~ 800 mg/ml の範囲である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 5】

前記ポリソルベート濃度が 750 mg/ml である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 6】

エタノール濃度が 200 mg/ml ~ 300 mg/ml の範囲である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

20

【請求項 7】

前記エタノール濃度が 250 mg/ml である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 8】

前記液体医薬製剤が、
 50 mg/ml のエトポシドトニリベートと、
 750 mg/ml のポリソルベート 80 と、
 250 mg/ml のエタノールと、
 を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

30

【請求項 9】

前記液体医薬製剤が、
 91 mg/ml のエトポシドトニリベートと、
 631 mg/ml のポリソルベート 80 と、
 252 mg/ml のエタノールと、
 を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 10】

前記液体医薬製剤が、
 50 mg/ml のエトポシドトニリベートと、
 750 mg/ml のポリソルベート 80 と、
 250 mg/ml のエタノールと、
 からなる又はそれらから本質的になる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

40

【請求項 11】

前記液体医薬製剤が、
 91 mg/ml のエトポシドトニリベートと、
 631 mg/ml のポリソルベート 80 と、
 252 mg/ml のエタノールと、
 からなる又はそれらから本質的になる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の液体医薬製

50

剤。

【請求項 1 2】

前記液体医薬製剤が、pH3～pH4の範囲のpHを有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 1 3】

前記液体医薬製剤が、3.7のpHを有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 1 4】

輸液を調製する方法であって、請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む、方法。

10

【請求項 1 5】

請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬製剤を希釈剤で希釈することにより調製される輸液。

【請求項 1 6】

請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤と、希釈剤とを含む輸液。

【請求項 1 7】

前記希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、請求項14に記載の方法、又は請求項15若しくは16に記載の輸液。

【請求項 1 8】

前記希釈剤が注射用水である、請求項17に記載の方法又は輸液。

20

【請求項 1 9】

前記輸液中のエトポシドトリベートの濃度が1 mg/ml～10 mg/mlの範囲である、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

【請求項 2 0】

前記輸液中の前記エトポシドトリベートの濃度が1 mg/ml～5 mg/mlの範囲である、請求項14～19のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

【請求項 2 1】

前記輸液中の前記エトポシドトリベートの濃度が3.1 mg/mlである、請求項14～20のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

30

【請求項 2 2】

請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤と、希釈剤とを含むキット。

【請求項 2 3】

前記希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、請求項22に記載のキット。

【請求項 2 4】

治療法における使用のための、請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項15～21のいずれか一項に記載の輸液。

【請求項 2 5】

癌を治療する方法における使用のための、請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項15～21のいずれか一項に記載の輸液。

40

【請求項 2 6】

胆道癌を治療する方法における使用のための、請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項15～21のいずれか一項に記載の輸液。

【請求項 2 7】

癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法であって、有効量の請求項1～13のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項15～21のいずれか一項に記載の輸液を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2 8】

液体医薬製剤であって、

50

エトポシドトニリベートと、
PEGと、
ポリソルベートと、
エタノールと、
ベンジルアルコールと、
を含む、液体医薬製剤。

【請求項 29】

10 mg/ml ~ 20 mg/mlの範囲の濃度、任意に10 mg/ml又は20 mg/mlの濃度のエトポシドトニリベートを含む、請求項28に記載の液体医薬製剤。

【請求項 30】

前記ポリソルベートがポリソルベート80である、請求項28又は29に記載の液体医薬製剤。

【請求項 31】

前記PEGがPEG200 ~ PEG600である、請求項28 ~ 30のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 32】

前記PEGがPEG200 ~ PEG400である、請求項28 ~ 31のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 33】

前記PEGがPEG300である、請求項28 ~ 32のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 34】

前記液体医薬製剤が、pH5.0 ~ pH7.8の範囲のpHを有する、請求項28 ~ 33のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 35】

前記液体医薬製剤が、7.3 ~ 7.8の範囲のpHを有する、請求項28 ~ 34のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 36】

前記液体医薬製剤が、6.0 ~ 7.0の範囲のpHを有する、請求項28 ~ 34のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 37】

前記液体医薬製剤が、5.0 ~ 6.0の範囲のpHを有する、請求項28 ~ 34のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 38】

前記液体医薬製剤がクエン酸を更に含む、請求項28 ~ 37のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 39】

前記液体医薬製剤が、
10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
を含む、請求項28 ~ 38のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項 40】

前記液体医薬製剤が、
20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlの脱水エタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、

10

20

30

40

50

を含む、請求項28～38のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項41】

前記液体医薬製剤が、

10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、

650 mg/mlのPEG300と、

80 mg/mlのポリソルベート80と、

242 mg/mlの脱水エタノールと、

31 mg/mlのベンジルアルコールと、

からなる又はそれらから本質的になる、請求項28～37のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

10

【請求項42】

前記液体医薬製剤が、

20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、

650 mg/mlのPEG300と、

80 mg/mlのポリソルベート80と、

242 mg/mlのエタノールと、

31 mg/mlのベンジルアルコールと、

からなる又はそれらから本質的になる、請求項28～37のいずれか一項に記載の液体医薬製剤。

【請求項43】

輸液を調製する方法であって、請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む、方法。

20

【請求項44】

請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤を希釈剤で希釈することにより調製される輸液。

【請求項45】

請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤と、希釈剤とを含む輸液。

【請求項46】

前記希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、請求項43に記載の方法、又は請求項44若しくは45に記載の輸液。

30

【請求項47】

前記希釈剤が注射用水である、請求項46に記載の方法又は輸液。

【請求項48】

前記輸液中のエトポシドトニリベートの濃度が0.1 mg/ml～1 mg/mlの範囲である、請求項43～47のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

【請求項49】

前記輸液中の前記エトポシドトニリベートの濃度が0.5 mg/ml～0.8 mg/mlの範囲である、請求項43～48のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

【請求項50】

前記輸液中の前記エトポシドトニリベートの濃度が0.5 mg/ml又は0.8 mg/mlである、請求項43～49のいずれか一項に記載の方法又は輸液。

40

【請求項51】

請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤と、希釈剤とを含むキット。

【請求項52】

前記希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、請求項51に記載のキット。

【請求項53】

治療法における使用のための、請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項43～45のいずれか一項に記載の輸液。

【請求項54】

50

癌を治療する方法における使用のための、請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項43～50のいずれか一項に記載の輸液。

【請求項55】

胆道癌を治療する方法における使用のための、請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項43～50のいずれか一項に記載の輸液。

【請求項56】

癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法であって、有効量の請求項28～42のいずれか一項に記載の液体医薬製剤、又は請求項43～50のいずれか一項に記載の輸液を前記患者に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エトポシドトニリベートの新たな安定した医薬製剤、エトポシドトニリベートの輸液、及び上記製剤と輸液を用いる癌の治療法に関する。

【背景技術】

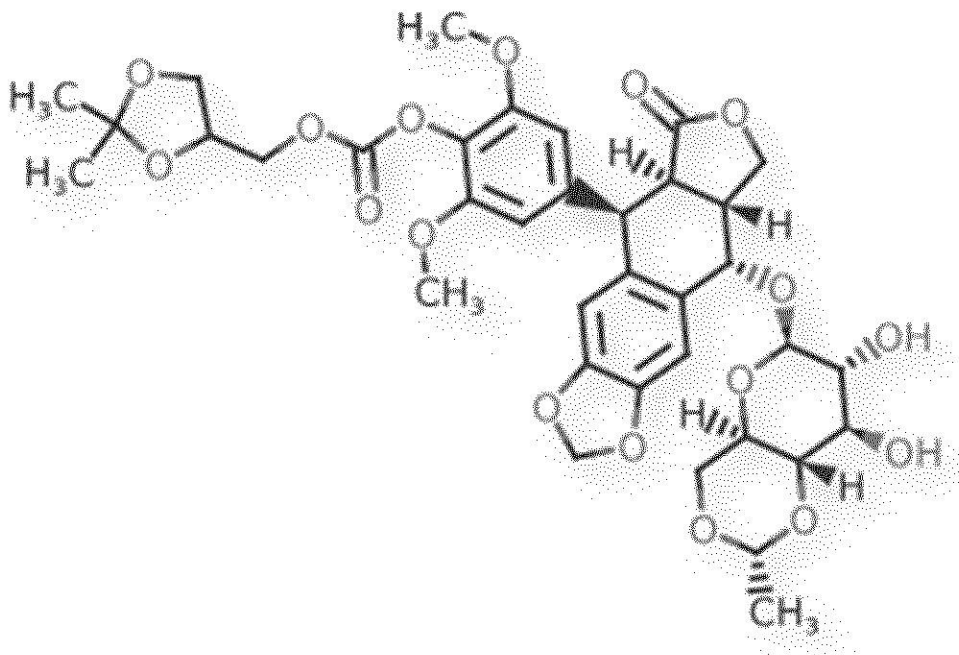
【0002】

エトポシドはポドフィロトキシンに由来する化学療法薬であり、トポイソメラーゼIIの阻害剤として作用する。酵素であるトポイソメラーゼIIは、一過性のDNA二本鎖切断を誘導し、DNAの三次構造を変化させる。エトポシドはトポイソメラーゼII毒として作用し、切断可能な複合体を安定化させ、修復不可能な二本鎖切断を多発させる。

【0003】

エトポシドトニリベートは、エトポシドの類縁体及び/又はプロドラッグであり、エトポシドに水溶性エステル基が結合している点がエトポシドとは異なる。エトポシドトニリベートは、式Iによる化合物に相当する。

【化1】



(Formula I)

【0004】

エトポシドトニリベート (Cap7.1又はEDO-S7.1としても知られている) は、転移性腫瘍、臓器機能を低下させる腫瘍を含む癌、及び/又は進行した進行性癌若しくは末期癌

を有する患者の治療に有効である。エトポシドトニリベートの癌の治療における有効性については、例えば、以下のような報告がある：Keilholz U et al. First-in-man dose escalation and pharmacokinetic study of CAP7.1, a novel prodrug of etoposide, in adults with refractory solid tumours. Eur J Cancer. 2017 Jul; 80:14-25及びPape UF et al. Randomized, multicenter phase II trial of CAP7.1 in patients with advanced biliary tract cancers. J. Clin. Oncol; 2016, 34:4_suppl, 441-441 (これらの各々が、引用することにより本明細書の一部をなす)。

【0005】

エトポシドトニリベートは有効な抗癌療法であるが、これまで製剤化が困難なことが証明されてきた。現在、エトポシドトニリベートは粉末として製剤化されており、-70 °Cでの保存が必要である。粉末はガラス製バイアル内でポリエトキシ化ヒマシ油（例えば、Cremophor EL（商標））とエタノール（油：エタノールが50：50）に可溶化し、その後、点滴用に塩化ナトリウム（0.9%）で希釈する必要がある。これは、エトポシドトニリベート製剤の大規模生産には不相当であり、再構成工程は煩雑で時間がかかる。そのため、エトポシドトニリベートの新しい安定した製剤が必要とされている。

10

【0006】

本発明の利点の1つは、当該技術分野におけるこの課題に対する解決策を提供することである。

【発明の概要】

20

【0007】

本発明は、冷蔵庫温度（2 °C ~ 8 °C）、室温（20 °C ~ 25 °C）で少なくとも3ヶ月間安定で、更に高温でも安定なエトポシドトニリベートの新たな液体製剤を提供する。本発明の医薬製剤は、直接希釈して、患者への投与に適した輸液を形成することができる。本発明による医薬製剤から調製された輸液も室温で安定である。したがって、本発明は、エトポシドトニリベートの既知の製剤と比較して、保存及び取り扱いが容易な製剤を提供する。

【0008】

したがって、第1の態様においては、本発明は、液体医薬製剤であって、エトポシドトニリベートと、ポリソルベートと、エタノールと、を含む、液体医薬製剤を提供する。

30

【0009】

別の態様においては、本発明は、液体医薬製剤であって、エトポシドトニリベートと、PEGと、ポリソルベートと、エタノールと、ベンジルアルコールと、を含む、液体医薬製剤を提供する。

40

【0010】

或る特定の好ましい実施の形態においては、製剤は、10 mg/ml ~ 20 mg/mlの範囲の濃度のエトポシドトニリベートを含む。

【0011】

或る特定の好ましい実施の形態においては、製剤は、40 mg/ml ~ 100 mg/ml、好ましくは、50 mg/ml ~ 100 mg/mlの範囲の濃度のエトポシドトニリベートを含む。或る特定の好ましい実施の形態においては、製剤は、50 mg/ml又は91 mg/mlの濃度のエトポシドトニリベートを含む。

【0012】

或る特定の好ましい実施の形態においては、PEGは、PEG200 ~ PEG600である。或

50

る特定の好ましい実施の形態においては、PEGは、PEG200～PEG400である。好ましい実施の形態においては、PEGは、PEG200、PEG300、及びPEG400から選択される。或る特定の好ましい実施の形態においては、製剤中のPEGは、PEG300である。

【0013】

或る特定の実施の形態においては、製剤は、クエン酸を更に含む。

【0014】

或る特定の好ましい実施の形態においては、ポリソルベートは、ポリソルベート80である。

【0015】

好ましい実施の形態においては、製剤は非水性である。

10

【0016】

或る特定の実施の形態においては、製剤は、pH3～pH5、好ましくはpH3～pH4の範囲のpHを有する。或る特定の実施の形態においては、製剤は、pH3.5～pH4.0の範囲のpHを有する。或る特定の実施の形態においては、製剤は、3.7のpHを有する。

【0017】

或る特定の実施の形態においては、製剤は、pH5～pH8、好ましくはpH5.0～pH7.8の範囲のpHを有する。或る特定の実施の形態においては、製剤は、5.0～7.0、任意にpH5.0～pH6.0、又はpH6.0～pH7.0の範囲のpHを有する。或る特定の代替的な好ましい実施の形態においては、製剤は、7.3～7.8の範囲のpHを有する。

【0018】

更なる態様においては、本発明による医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む、輸液の調製方法が提供される。更なる態様においては、かかる方法に従って調製された輸液が提供される。

20

【0019】

好ましい実施の形態においては、希釈剤は、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される。好ましい実施の形態においては、希釈剤は注射用水である。好ましい実施の形態においては、輸液は、1 mg/ml～10 mg/mlの範囲、好ましくは1 mg/ml～5 mg/mlの範囲のエトポシドトニリベート濃度を有する。好ましくは、エトポシドトニリベートの濃度は、3.1 mg/mlである。

【0020】

別の好ましい実施の形態においては、輸液は、0.5 mg/ml～0.8 mg/mlの範囲のエトポシドトニリベート濃度を有する。好ましくは、エトポシドトニリベートの濃度は、0.5 mg/ml又は0.8 mg/mlである。

30

【0021】

更なる態様においては、本発明による医薬製剤と、希釈剤とを含むキットが提供される。好ましい実施の形態においては、希釈剤は、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される。好ましい実施の形態においては、希釈剤は注射用水である。

【0022】

別の態様においては、本発明による医薬製剤と、希釈剤とを含むキットが提供される。好ましい実施の形態においては、希釈剤は、注射用水、5%グルコース溶液、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される。好ましい実施の形態においては、希釈剤は注射用水である。

40

【0023】

更なる態様においては、治療に使用するための、本発明による医薬製剤又は輸液が提供される。

【0024】

更なる態様においては、癌を治療する方法に使用するための、本発明による医薬製剤又は輸液が提供される。

【0025】

50

更なる態様においては、胆道癌を治療する方法に使用するための、本発明による医薬製剤又は輸液が提供される。

【0026】

更なる態様においては、癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の本発明による医薬製剤又は輸液を患者に投与することを含む。

【0027】

本発明の全ての態様の好ましい実施の形態においては、医薬製剤は、以下を含む：

50 mg/mlのエトポシドトニリベート、
750 mg/mlのポリソルベート80、及び、
250 mg/mlのエタノール。

10

【0028】

本発明の全ての態様の好ましい実施の形態においては、医薬製剤は、以下を含む：

91 mg/mlのエトポシドトニリベート、
631 mg/mlのポリソルベート80、及び、
252 mg/mlのエタノール。

【0029】

本発明の全ての態様の好ましい実施の形態においては、医薬製剤は、以下を含む：

10 mg/mlのエトポシドトニリベート、
650 mg/mlのPEG300、
80 mg/mlのポリソルベート80、
242 mg/mlのエタノール、及び、
31 mg/mlのベンジルアルコール。

20

【0030】

本発明の全ての態様の好ましい実施の形態においては、医薬製剤は、以下を含む：

20 mg/mlのエトポシドトニリベート、
650 mg/mlのPEG300、
80 mg/mlのポリソルベート80、
242 mg/mlのエタノール、及び、
31 mg/mlのベンジルアルコール。

【発明を実施するための形態】

30

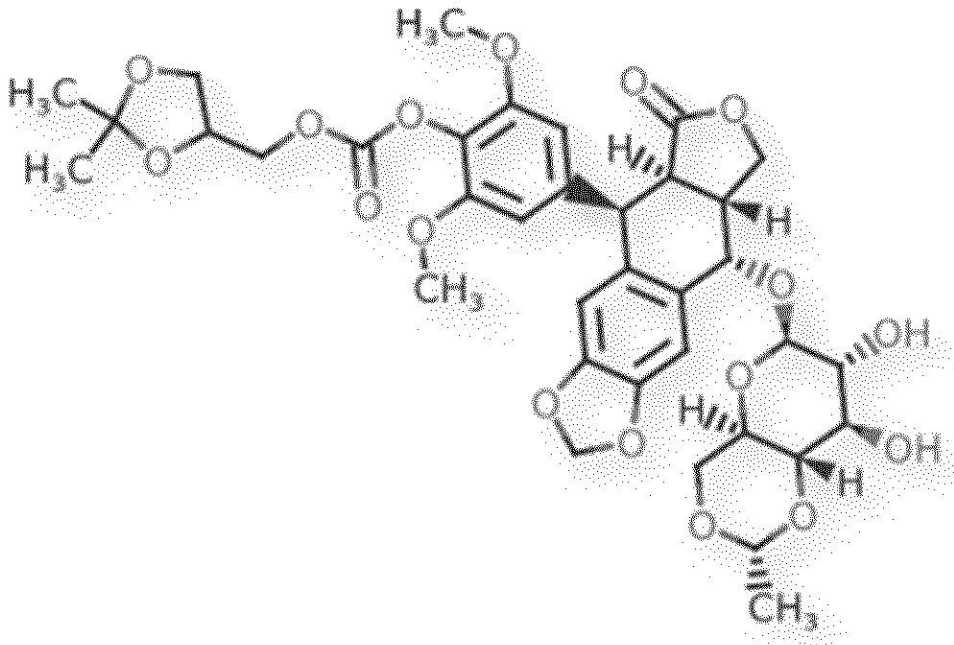
【0031】

本明細書で使用される場合、「エトポシドトニリベート」及び「Cap7.1」は、式Iによる化合物を指すために同じ意味で使用される。

40

50

【化 2】



10

20

(Formula I)

【0032】

エトポシドトニリベートの化学療法による癌の治療には、上記化合物の適切な製剤が必要である。これまでエトポシドトニリベートは乾燥粉末として製剤化されており、-70での保存が必要であり、これにより信頼性の高い保存及び流通のコールドチェーンの維持に対する需要が高まっている。

【0033】

投与に際しては、粉末をポリエトキシ化ヒマシ油（例えば、Cremophor EL（商標））及びエタノール（油対エタノールの比が50：50）に溶解して再構成し、その後、点滴用に塩化ナトリウム（0.9%）で希釈する。

【0034】

本発明はエトポシドトニリベートの新たな製剤を提供し、その結果、この薬物は有効で安定的な保存が可能であり、患者への投与のための調製を効率的に行うことができる。

【0035】

したがって、第1の態様においては、本発明は、液体医薬製剤であって、
エトポシドトニリベートと、
ポリソルベートと、
エタノールと、

を含む、液体医薬製剤を提供する。

【0036】

別の態様においては、本発明は、液体医薬製剤であって、
エトポシドトニリベートと、
PEG300と、
ポリソルベートと、
エタノールと、

ベンジルアルコールと、
を含む、液体医薬製剤を提供する。

30

40

50

【0037】

以下の実施例で実証されるように、これらの原料を含む製剤は、冷蔵庫の温度から40までの温度範囲で長期安定性を示す。この製剤を容易に希釈して患者に投与するための輸液を調製することもできる。本発明の医薬製剤から調製された輸液も、実施例に示すように、室温で特に良好な安定性を示す。

【0038】

当業者には理解されるように、この文脈における「医薬製剤」は、患者への投与に適した製剤を指し、本明細書では「製剤」と同じ意味で使用される。

【0039】

好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、1 mg/ml ~ 50 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、5 mg/ml ~ 40 mg/ml、好ましくは5 mg/ml ~ 30 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、10 mg/ml ~ 20 mg/mlの範囲である。

【0040】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は10 mg/mlである。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は20 mg/mlである。

【0041】

別の好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、25 mg/ml ~ 150 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、30 mg/ml ~ 140 mg/ml、好ましくは40 mg/ml ~ 130 mg/ml、好ましくは40 mg/ml ~ 110 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は、50 mg/ml ~ 100 mg/ml、好ましくは50 mg/ml ~ 91 mg/mlの範囲である。

【0042】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は50 mg/mlである。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエトポシドトニリベートの濃度は91 mg/mlである。

【0043】

本発明の医薬製剤は、ポリソルベートを含む。ポリソルベートは、脂肪酸（例えばオレイン酸）でエステル化したPEG化ソルビタン（ソルビトールの誘導体）に由来する界面活性剤である。ポリソルベートとしては、ポリソルベート80及びポリソルベート20（それぞれTween 80及びTween 20としても知られる）が挙げられる。或る特定の実施形態においては、製剤中のポリソルベートは、ポリソルベート80及びポリソルベート20から選択される。本発明の医薬製剤の好ましい実施形態においては、ポリソルベートは、ポリソルベート80（ポリオキシエチレンソルビタン（20）モノオレエート）である。

【0044】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のポリソルベート（好ましくはポリソルベート80）の濃度は、500 mg/ml ~ 1000 mg/mlの範囲である。好ましくは、ポリソルベートは、600 mg/ml ~ 800 mg/ml、より好ましくは630 mg/ml ~ 800 mg/mlの範囲の濃度である。好ましい実施形態においては、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80）は、630 mg/ml ~ 750 mg/mlの範囲の濃度で製剤中に存在する。好ましくは、ポリソルベートは、750 mg/mlの濃度で存在する。或いは好ましくは、ポリソルベートは、631 mg/mlの濃度で存在する。

【0045】

別の好ましい実施形態においては、製剤中のポリソルベート（好ましくはポリソルベート80）の濃度は、50 mg/ml ~ 100 mg/mlの範囲である。好ましくは、ポリソルベートは、60 mg/ml ~ 100 mg/ml、より好ましくは60 mg/ml ~ 90 mg/mlの範囲の濃度である。好ましい実施形態においては、ポリソルベートは、70 mg/ml ~ 90 mg/mlの範囲、より好ましくは75 mg/ml ~ 85 mg/mlの範囲の濃度で、製剤中に存在する。

好ましくは、ポリソルベートは、80 mg/mlの濃度で存在する。

【0046】

最も好ましくは、ポリソルベートはポリソルベート80であり、80 mg/mlの濃度で製剤中に存在する。

【0047】

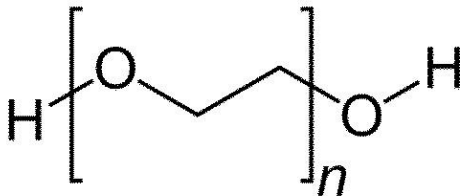
最も好ましくは、ポリソルベートはポリソルベート80であり、750 mg/mlの濃度で製剤中に存在する。

【0048】

本発明の医薬製剤は、PEG200～PEG600、すなわち、200 g/mol～600 g/molの範囲の平均分子量を有するポリエチレングリコールを含む。本発明の製剤に用いられるPEGは、一般式：

10

【化3】



20

(式中、「n」は4～12の範囲である)を有する。例えば、「n」は4、5、6、7、8、9、10、11又は12であってもよい。

【0049】

当業者は、本発明の製剤に用いられるPEGについて、分子量又は繰り返し単位の数「n」が、用いられる特定のPEGについての平均を指すことを理解するであろう。

【0050】

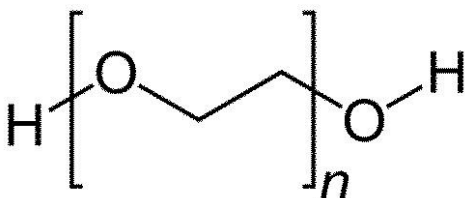
或る特定の好ましい実施形態においては、PEGは、PEG200～PEG400である。好ましい実施形態においては、PEGは、PEG200、PEG300、及びPEG400から選択される。

30

【0051】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のPEGは、PEG300である。すなわち、一般式：

【化4】



40

(式中、「n」は6である)を有するポリエチレングリコールである。当業者には理解されるであろうが、PEG300は、PEG6、マクロゴール300又はポリグリコール300としても知られている。

【0052】

好ましい実施形態においては、製剤中のPEG(例えば、PEG300)の濃度は、100 mg/ml～1000 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中のPEGの濃度は、500 mg/m

50

1~1000 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中のPEG、好ましくはPEG300の濃度は、500 mg/ml~700 mg/ml、より好ましくは600 mg/ml~700 mg/mlの範囲である。

【0053】

最も好ましい実施形態においては、医薬製剤中のPEGの濃度は650 mg/mlである。好ましくは、PEGはPEG300である。

【0054】

本発明の医薬製剤は、エタノール、すなわち、100%エタノールを含む。100%エタノールは、脱水アルコール、無水エタノール、又は無水エチルアルコールとしても知られる。

【0055】

好ましい実施形態においては、製剤中の脱水アルコールの濃度は、10 mg/ml~1000 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中の脱水アルコールの濃度は、50 mg/ml~500 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中の脱水アルコールの濃度は、100 mg/ml~400 mg/ml、より好ましくは200 mg/ml~300 mg/mlの範囲である。更なる好ましい実施形態においては、製剤中の脱水アルコールの濃度は、240 mg/ml~260 mg/mlの範囲である。

【0056】

最も好ましい実施形態においては、医薬製剤中のエタノールの濃度は250 mg/mlである。

【0057】

好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、1%~50%（体積/体積）の範囲である。好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、5%~50%（体積/体積）の範囲である。より好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、10%~40%（体積/体積）、より好ましくは20%~40%（体積/体積）の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、25%~35%（体積/体積）の範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は31%（体積/体積）である。

【0058】

好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、10 mg/ml~1000 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、50 mg/ml~500 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、100 mg/ml~400 mg/ml、より好ましくは200 mg/ml~300 mg/mlの範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、240 mg/ml~250 mg/mlの範囲である。

【0059】

最も好ましい実施形態においては、医薬製剤中のエタノールの濃度は242 mg/mlである。

【0060】

好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、1%~50%（体積/体積）の範囲である。好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、5%~50%（体積/体積）の範囲である。より好ましくは、製剤中のエタノールの濃度は、10%~40%（体積/体積）、より好ましくは20%~40%（体積/体積）の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は、25%~35%（体積/体積）の範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は30%（体積/体積）である。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のエタノールの濃度は33%（体積/体積）である。

【0061】

本発明の医薬製剤は、ベンジルアルコール（ベンゼンメタノールとしても知られる）を含む。

10

20

30

40

50

【0062】

好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、1 mg/ml ~ 100 mg/mlの範囲である。好ましくは、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、5 mg/ml ~ 50 mg/mlの範囲である。より好ましくは、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、10 mg/ml ~ 40 mg/ml、より好ましくは20 mg/ml ~ 40 mg/mlの範囲である。更なる好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、30 mg/ml ~ 35 mg/mlの範囲である。

【0063】

最も好ましい実施形態においては、医薬製剤中のベンジルアルコールの濃度は31 mg/mlである。

10

【0064】

好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、0.1% ~ 10% (体積/体積)の範囲である。好ましくは、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、0.5% ~ 10% (体積/体積)の範囲である。

【0065】

好ましくは、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、1% ~ 4% (体積/体積)、より好ましくは2% ~ 4% (体積/体積)の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、2.5% ~ 3.5% (体積/体積)の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、2.8% ~ 3.3% (体積/体積)の範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は3% (体積/体積)である。

20

【0066】

或いは好ましくは、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、4% ~ 10% (体積/体積)、より好ましくは4% ~ 8% (体積/体積)の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、5% ~ 7% (体積/体積)の範囲である。更に好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は、5.5% ~ 6.5% (体積/体積)の範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、製剤中のベンジルアルコールの濃度は6% (体積/体積)である。

【0067】

或る特定の実施形態においては、製剤は、pH3 ~ pH4、好ましくはpH3.5 ~ pH4.0の範囲のpHを有する。或る特定の実施形態においては、製剤は、3.7のpHを有する。

30

【0068】

或る特定の実施形態においては、本発明の製剤は、pH5 ~ pH8の範囲のpHを有する。或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、pH5.0 ~ pH7.8の範囲のpHを有する。

【0069】

好ましくは、医薬製剤は、pH7.3 ~ pH7.8の範囲のpHを有する。

【0070】

或いは好ましくは、医薬製剤は、pH5.0 ~ pH7.3の範囲のpH、好ましくはpH5.0 ~ pH7.0の範囲のpHを有する。

40

【0071】

好ましくは、医薬製剤は、pH6.0 ~ pH7.0の範囲のpHを有する。

【0072】

或いは好ましくは、医薬製剤は、pH5.0 ~ pH6.0の範囲のpHを有する。

【0073】

製剤のpHは、適切な有機酸、例えばクエン酸、酢酸、酒石酸、リンゴ酸又はコハク酸、好ましくはクエン酸の添加により調整することができる。

【0074】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤は、更にクエン酸を含む。

【0075】

50

好ましい実施形態においては、製剤はクエン酸を含み、7.3未満のpH、例えば、pH5.0～pH7.3の範囲のpH、好ましくはpH5.0～pH7.0の範囲のpHを有する。好ましくは、製剤はクエン酸を含み、6.0～7.0の範囲のpHを有する。或いは好ましくは、製剤はクエン酸を含み、5.0～6.0の範囲のpHを有する。

【0076】

代替的な好ましい実施形態においては、製剤はクエン酸を含まない。

【0077】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、50 mg/mlのエトポシドトニリベートと、750 mg/mlのポリソルベート80と、250 mg/mlのエタノールと、を含む。

10

【0078】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、91 mg/mlのエトポシドトニリベートと、631 mg/mlのポリソルベート80と、252 mg/mlのエタノールと、を含む。

【0079】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、50 mg/mlのエトポシドトニリベートと、750 mg/mlのポリソルベート80と、250 mg/mlのエタノールと、から本質的になる。

20

【0080】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、91 mg/mlのエトポシドトニリベートと、631 mg/mlのポリソルベート80と、252 mg/mlのエタノールと、から本質的になる。

30

【0081】

かかる実施形態においては、製剤は、上述のように、製剤が所望のpHを有するように、適切な酸（例えば、クエン酸）を更に含んでもよい。

【0082】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、50 mg/mlのエトポシドトニリベートと、750 mg/mlのポリソルベート80と、250 mg/mlのエタノールと、からなる。

【0083】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、91 mg/mlのエトポシドトニリベートと、631 mg/mlのポリソルベート80と、252 mg/mlのエタノールと、からなる。

40

【0084】

好ましい態様においては、本明細書に記載の本発明の医薬製剤4 mlを充填したバイアルを含む医薬製品が提供される。好ましいかかる実施形態においては、本発明による医薬製剤は、

0.2 gのエトポシドトニリベートと、

50

3 gのポリソルベート80と、
1 gのエタノールと、
を含む。

【0085】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
を含む。

10

【0086】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
を含む。

20

【0087】

かかる実施形態においては、製剤は、上述のように、製剤が所望のpHを有するように、適切な酸（例えば、クエン酸）を更に含んでもよい。

【0088】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
から本質的になる。

30

【0089】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
から本質的になる。

【0090】

かかる実施形態においては、製剤は、上述のように、製剤が所望のpHを有するように、適切な酸（例えば、クエン酸）を更に含んでもよい。

40

【0091】

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
からなる。

【0092】

50

或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、
20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
650 mg/mlのPEG300と、
80 mg/mlのポリソルベート80と、
242 mg/mlのエタノールと、
31 mg/mlのベンジルアルコールと、
からなる。

【0093】

本発明の製剤は、以下の実施例で実証されるように、その安定性により特に有利である。本明細書で使用される場合、安定な医薬製剤は、エトポシドトニリベートが、意図された保存温度（例えば、2 ~ 8 °C 又は室温）での保存時にその物理的安定性及び / 又は化学的安定性及び / 又は生物活性を維持するものである。例えば、安定な医薬製剤は、製造されてから使用されるまで（又は意図した保存期間が終了するまで）の間、その物理的、化学的、又は生物学的な特性にいかなる変化もなく、意図した医薬用途に対して安全でない、又は有効でない状態にならない。

10

【0094】

エトポシドトニリベート製剤の安定性は、例えば、沈殿の結果として製剤中に蓄積される微粒子のレベルにより物理的安定性を評価することにより決定することができる。

【0095】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、2 ~ 8 °C で72時間保存した後、沈殿を示さない。

20

【0096】

安定性は、製剤中の不純物の割合の経時的な変化を測定することによっても評価することができる。不純物レベルを、当業者に知られている方法、例えばクロマトグラフィー法によっても決定することができる。

【0097】

或る特定の実施形態においては、本発明の製剤は、2 ~ 8 °C で3ヶ月間に0.5%未満の製剤中の総不純物の割合の増加、好ましくは2 ~ 8 °C で3ヶ月間に0.4%未満の製剤中の総不純物の増加を示す。或る特定の実施形態においては、本発明の製剤は、2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.5%未満の製剤中の総不純物の割合の増加、好ましくは2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.4%未満の製剤中の総不純物の増加を示す。或る特定の好ましい実施形態においては、本発明の製剤は、2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.3%未満の製剤中の総不純物の割合の増加、好ましくは2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.2%未満の製剤中の総不純物の増加を示す。（不純物の割合の変化は絶対値で表示される。すなわち、所与の期間内に不純物合計が0.1%から0.3%に増加した場合は0.2%の変化となる）。

30

【0098】

或る特定の実施形態においては、本発明の製剤は、2 ~ 8 °C で3ヶ月間に0.3%未満の製剤中のcis-Cap7.1不純物の割合の増加を示す。或る特定の実施形態においては、本発明の製剤は、2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.3%未満、好ましくは2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.2%未満の製剤中のcis-Cap7.1不純物の割合の増加を示す。

40

【0099】

安定性は、エトポシドトニリベートの濃度の経時的な変化を測定することによっても評価することができる。

【0100】

或る特定の好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、2 ~ 8 °C で5ヶ月間に0.5 mg/ml以下のエトポシドトニリベートの濃度の減少を示す。或る特定の好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、2 ~ 8 °C で5ヶ月間に出発濃度の5%以下のエトポシドトニリベートの濃度の減少を示す。

【0101】

安定性は、APIの純度レベルの経時変化で示される化学的安定性を評価することによつ

50

ても決定され得る。純度レベルを、当業者に知られている方法、例えば、クロマトグラフィ法、好ましくはHPLCによって決定することができる。

【0102】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大72時間、好ましくは最大7日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大12日間、任意に最大19日間、最大26日間、最大39日間、最大49日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大12週間保存した後に目に見える沈殿を示さない。

【0103】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大72時間、好ましくは最大7日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大12日間、任意に最大14日間、任意に最大19日間、最大24日間、最大26日間、最大28日間、最大35日間、最大39日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大12週間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大90日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。かかる実施形態においては、20 ~ 25 での保存は、相対湿度(RH)60%である。

10

【0104】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、30 で最大7日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大14日間、任意に最大24日間、最大28日間、最大35日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大12週間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大90日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。かかる実施形態においては、30 での保存は、相対湿度(RH)65%である。

20

【0105】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、40 で最大7日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大14日間、任意に最大24日間、最大28日間、最大35日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、40 で最大12週間保存した後に目に見える沈殿を示さない。好ましくは、本発明による製剤は、40 で最大90日間保存した後に目に見える沈殿を示さない。かかる実施形態においては、40 での保存は、相対湿度(RH)75%である。

30

【0106】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大72時間、好ましくは最大7日間保存した後、99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大12日間、任意に最大19日間、最大26日間、最大39日間、最大49日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、2 ~ 8 で最大12週間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。

40

【0107】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大72時間、好ましくは最大7日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大12日間、任意に最大14日間、任意に最大19日間、最大24日間、最大26日間、最大28日間、最大35日間、最大39日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大12週間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、20 ~ 25 で最大90日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。かかる実施形態においては、20 ~ 25 での保存は、相対湿度(RH)60%である。

50

【0108】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、30 で最大7日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大14日間、任意に最大24日間、最大28日間、最大35日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大12週間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大90日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。かかる実施形態においては、30 での保存は、相対湿度(RH)65%である。

【0109】

好ましい実施形態においては、本発明による製剤は、40 で最大7日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、30 で最大14日間、任意に最大24日間、最大28日間、最大35日間、最大42日間、最大49日間、最大56日間、最大63日間、任意に最大75日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、40 で最大12週間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。好ましくは、本発明による製剤は、40 で最大90日間保存した後に99%を超えるAPI純度を示す。かかる実施形態においては、40 での保存は、相対湿度(RH)75%である。

【0110】

更なる態様においては、本発明は、本発明によるエトポシドトニリベート製剤を製造する方法を提供し、この方法は、(a)ポリソルベートとエタノールとを混合し、混合物を攪拌すること、(b)工程(a)で得られた混合物にエトポシドトニリベートを添加し、得られた混合物を攪拌することを含む。

【0111】

更なる態様においては、本発明は、本発明によるエトポシドトニリベート製剤を製造する方法を提供し、この方法は、(a)エトポシドトニリベート、エタノール、及びベンジルアルコールを混合し、混合物を攪拌すること、(b)工程(a)で得られた混合物にPEG300及びポリソルベートを添加し攪拌して溶液を得ることを含む。或る特定の実施形態においては、攪拌の速度は、工程(a)から工程(b)へ増速される。

【0112】

或る特定の実施形態においては、上記方法は、酸(例えばクエン酸)の添加により、工程(b)で得られた混合物のpHを調整することを更に含む。

【0113】

或る特定の実施形態においては、上記方法は、工程(b)で得られたエトポシドトニリベート溶液を濾過滅菌することを更に含む。或る特定の好ましい実施形態においては、ポリソルベートは、7未満のpH、好ましくはpH3~pH7の範囲のpHを有するポリソルベート80である。

【0114】

更なる態様においては、本発明は、本発明による医薬製剤を含むキットを提供する。或る特定の実施形態においては、キットは、製剤の使用に関する説明書を更に含む。或る特定の実施形態においては、医薬製剤はバイアルでキットにおいて提供される。

【0115】

或る特定の実施形態においては、医薬製剤は、5 ml~20 mlの範囲の充填量でバイアルにおいて提供される。或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、10 mlの充填量でバイアルにおいて提供される。

【0116】

好ましい実施形態においては、バイアルは、光保護バイアル、例えば、褐色バイアルである。或る特定の実施形態においては、医薬製剤は、1 ml~20 mlの範囲の充填量でバイアルにおいて提供される。或る特定の好ましい実施形態においては、医薬製剤は、4 ml~10 mlの範囲の充填量でバイアルにおいて提供される。或る特定の好ましい実施形

10

20

30

40

50

態においては、医薬製剤は、4 ml ~ 6 mlの範囲の充填量でバイアルにおいて提供される。

【0117】

或る特定の実施形態においては、キットは、本発明による輸液を調製するための説明書を含む。或る特定の実施形態においては、キットは、本明細書で提供される治療方法に従って患者を治療するための説明書を含む。

【0118】

或る特定の実施形態においては、キットは、希釈剤を更に含む。或る特定のかかる実施形態においては、希釈剤は、塩化ナトリウム溶液（任意に0.45%又は0.9%の塩化ナトリウム溶液）、グルコース溶液（任意に5%のグルコース溶液）、及び注射用水から選択される。

10

【0119】

患者へエトポシドトニリベートの静脈内投与が好ましい。有効な静脈内投与に適した輸液を調製するため、本発明の医薬製剤は、適切な希釈剤で希釈する必要がある。

【0120】

本明細書で実証されるように、本発明の医薬製剤を希釈して調製した輸液は、それらの輸液が室温（20 ~ 25 °C、60%RHで制御）で安定であるという利点がある。実施例に示すように、グルコース溶液、塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）、又は注射用水（WFI）のいずれかを用いて調製した輸液を室温（20 ~ 25 °C）、相対湿度（RH）60%で24時間保存しても沈殿を生じなかった。

20

【0121】

実施例に示すように、グルコース溶液、塩化ナトリウム溶液（0.45%又は0.9%）、又は注射用水（WFI）のいずれかを用いて調製した輸液は、室温で24時間保存した場合、物理的安定性（沈殿が生じないことにより示される）及び化学的安定性（99%超の純度）を示した。この安定性により、輸液の投与前の調製及び取り扱いが便利であり、輸液を特に有利なものにしている。

【0122】

したがって、更なる態様においては、本発明は、本発明による医薬製剤と、希釈剤とを含む輸液を提供する。本発明はまた、輸液を調製する方法を提供し、この方法は、本発明による医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む。本発明は更に、かかる方法に従って調製された輸液を提供する。

30

【0123】

これらの態様の各々の或る特定の実施形態においては、希釈剤は、塩化ナトリウム溶液（任意に0.45%塩化ナトリウム溶液又は0.9%塩化ナトリウム溶液）、グルコース溶液（任意に5%グルコース溶液）、及び注射用水から選択される。或る特定の実施形態においては、希釈剤は塩化ナトリウム（生理食塩水）であり、任意に0.45%又は0.9%の生理食塩水である。或る特定の実施形態においては、希釈剤はグルコース溶液であり、任意に5%グルコース溶液である。或る特定の実施形態においては、希釈剤は、注射用水（WFI）である。希釈剤としてWFIを使用することは、実施例に示すように、得られる輸液の有益な浸透圧が280 mOsm/kg ~ 290 mOsm/kgの生理的浸透圧に最も近いことから、特に好ましい。

40

【0124】

或る特定の実施形態においては、輸液中のエトポシドトニリベートの濃度は、0.1 mg/ml ~ 5 mg/mlの範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトニリベートの濃度は、0.5 mg/ml ~ 3 mg/mlの範囲である。

【0125】

或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトニリベートの濃度は、0.5 mg/ml ~ 0.8 mg/mlの範囲である。

【0126】

或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトニリベートの濃度は、

50

0.5 mg/ml又は0.8 mg/mlである。或る特定の代替的な好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は、0.7 mg/ml又は2.9 mg/mlである。

【0127】

或る特定の実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は、1 mg/ml~10 mg/mlの範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は、1 mg/ml~5 mg/ml、好ましくは2 mg/ml~4 mg/mlの範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は、3 mg/ml~4 mg/ml、好ましくは、3.0 mg/ml~3.5 mg/mlの範囲である。或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は3.1 mg/mlである。或る特定の好ましい実施形態においては、輸液中のエトポシドトリベートの濃度は、3.2 mg/mlである。

10

【0128】

当業者は、本発明による輸液中の製剤成分の濃度が、溶液が調製される医薬製剤に対するエトポシドトリベートの希釈を反映していることを理解するであろう。例えば、30 mg/mlのエトポシドトリベート濃度を有する医薬製剤から3 mg/mlの濃度のエトポシドトリベートを有する輸液を調製する場合、輸液中の他の成分の濃度は医薬製剤の濃度に対して10倍に希釈されることになる。

【0129】

更なる態様においては、本発明は、癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の本発明による医薬製剤又は本発明による輸液を患者に投与することを含む。

20

【0130】

或る特定の好ましい実施形態においては、製剤又は輸液を静脈内投与する。

【0131】

或る特定の好ましい実施形態においては、癌は、胆道癌、腺癌（例えば、大腸腺癌及び大腸直腸腺癌）、下咽頭癌（例えば、扁平上皮咽頭癌、特に肺転移を伴う）、肺癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌、及び肺の扁平上皮癌）、びまん性大細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、組織球性リンパ腫、リンパ性リンパ腫、急性T細胞性白血病、B型急性リンパ芽球性白血病、胸腺癌（例えば、肉腫様胸腺癌、特に肺転移を伴う）、尿路上皮癌、精巣癌（例えば、精巣胚細胞腫瘍、セミノーマ及び非セミノーマ、特に腎臓、肺、後腹膜、肝臓及び/又は脳の転移を伴う）、前立腺癌、膀胱癌、AIDS関連カポジ肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫（特に小児神経芽細胞腫、特に進行性小児神経芽細胞腫）、卵巣癌（例えば、卵巣胚細胞腫瘍又は卵巣悪性腫瘍（ovarian carcinoma））、及び乳癌からなる群から選択される。好ましい実施形態においては、上記方法は、胆道癌を治療する方法である。

30

【0132】

本明細書で使用される場合、「患者」とは、例えば、癌等の治療を行う対象を指す。本発明の全ての態様の好ましい実施形態においては、患者はヒト患者である。

【0133】

特許請求の範囲で使用される場合、「含む（comprising）」は、特許請求の範囲に記載されたものに加えて、任意の更なる構成要素、工程又は特徴が存在し得ることを意味する慣用的な解釈が与えられる。「~から本質的になる（Consisting essentially of）」は、製剤の本質的な特性に重大な影響を与えない限り、更なる成分が存在してもよいことを意味することを意図する。「~からなる（Consisting of）」は、特許請求の範囲に記載されたものを超える更なる構成要素、工程又は特徴が存在しないことを意味する慣用的な解釈が与えられる。

40

【0134】

上記文脈と関連して、以下に連続的に箇条書きされるA実施形態は、本発明の更なる具体的な態様を提供する。

【0135】

50

項A1：液体医薬製剤であって、
 エトポシドトニリベートと、
 PEGと、
 ポリソルベートと、
 エタノールと、
 ベンジルアルコールと、
 を含む、液体医薬製剤。

【0136】

項A2：10 mg/ml～20 mg/mlの範囲の濃度、任意に10 mg/ml又は20 mg/mlの濃度のエトポシドトニリベートを含む、項A1の医薬製剤。

10

【0137】

項A3：ポリソルベートがポリソルベート80である、項A1又は項A2の医薬製剤。

【0138】

項A4：PEGがPEG200～PEG600である、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

【0139】

項A5：PEGがPEG200～PEG400である、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

【0140】

項A6：PEGがPEG300である、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

【0141】

項A7：医薬製剤が、pH5.0～pH7.8の範囲のpHを有する、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

20

【0142】

項A8：医薬製剤が、7.3～7.8の範囲のpHを有する、項A1～A7のいずれか1つの医薬製剤。

【0143】

項A9：医薬製剤が、6.0～7.0の範囲のpHを有する、項A1～A7のいずれか1つの医薬製剤。

【0144】

項A10：医薬製剤が、5.0～6.0の範囲のpHを有する、項A1～A7のいずれか1つの医薬製剤。

30

【0145】

項A11：医薬製剤がクエン酸を更に含む、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

【0146】

項A12：医薬製剤が、
 10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 650 mg/mlのPEG300と、
 80 mg/mlのポリソルベート80と、
 242 mg/mlのエタノールと、
 31 mg/mlのベンジルアルコールと、
 を含む、上記の項Aのいずれかの医薬製剤。

40

【0147】

項A13：医薬製剤が、
 20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 650 mg/mlのPEG300と、
 80 mg/mlのポリソルベート80と、
 242 mg/mlの脱水エタノールと、
 31 mg/mlのベンジルアルコールと、
 を含む、項A1～A11のいずれか1つの医薬製剤。

【0148】

項A14：医薬製剤が、

50

10 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 650 mg/mlのPEG300と、
 80 mg/mlのポリソルベート80と、
 242 mg/mlの脱水エタノールと、
 31 mg/mlのベンジルアルコールと、
 からなる又はそれらから本質的になる、項A1～A10のいずれか1つの医薬製剤。

【0149】

項A15：医薬製剤が、
 20 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 650 mg/mlのPEG300と、
 80 mg/mlのポリソルベート80と、
 242 mg/mlのエタノールと、
 31 mg/mlのベンジルアルコールと、
 からなる又はそれらから本質的になる、項A1～A10のいずれか1つの医薬製剤。

10

【0150】

項A16：輸液を調製する方法であって、項A1～A15のいずれか1つによる医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む、方法。

【0151】

項A17：項A1～A15のいずれかによる医薬製剤を希釈剤で希釈することにより調製される輸液。

20

【0152】

項A18：項A1～A15のいずれか1つによる医薬製剤と、希釈剤とを含む輸液。

【0153】

項A19：希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、項16による方法、又は項A17若しくはA18による輸液。

【0154】

項A20：希釈剤が注射用水である、項A19による方法又は輸液。

【0155】

項A21：輸液中のエトポシドトニリベートの濃度が0.1 mg/ml～1 mg/mlの範囲である、項A16～A20のいずれか1つによる方法又は輸液。

30

【0156】

項A22：輸液中のエトポシドトニリベートの濃度が0.5 mg/ml～0.8 mg/mlの範囲である、項16～21のいずれか1つによる方法又は輸液。

【0157】

項A23：輸液中のエトポシドトニリベートの濃度が0.5 mg/ml又は0.8 mg/mlである、項A16～A22のいずれか1つによる方法又は輸液。

【0158】

項A24：項A1～A15のいずれか1つの医薬製剤と、希釈剤とを含むキット。

【0159】

項A25：希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、項A24のキット。

40

【0160】

項A26：治療法における使用のための、項A1～A15のいずれか1つによる医薬製剤、又は項A16～A23のいずれか1つによる輸液。

【0161】

項A27：癌を治療する方法における使用のための、項A1～A15のいずれか1つによる医薬製剤、又は項A16～A23のいずれか1つによる輸液。

【0162】

項A28：胆道癌を治療する方法における使用のための、項1～15のいずれか1つによる医薬製剤、又は項A16～A23のいずれか1つによる輸液。

50

【 0 1 6 3 】

項A29：癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法であって、有効量の項A1～A15のいずれか1つによる医薬製剤、又は項A16～A23のいずれか1つによる輸液を患者に投与することを含む、方法。

【 0 1 6 4 】

本発明の範囲内の更なる好ましい実施形態は、以下に箇条書きされるB実施形態として示される。

【 0 1 6 5 】

項B1：液体医薬製剤であって、
 エトポシドトニリベートと、
 ポリソルベートと、
 エタノールと、
 を含む、液体医薬製剤。

10

【 0 1 6 6 】

項B2：エトポシドトニリベートを50 mg/ml～100 mg/mlの範囲の濃度で含む、項B1の医薬製剤。

【 0 1 6 7 】

項B3：ポリソルベートがポリソルベート80である、項B1又は項A2の医薬製剤。

【 0 1 6 8 】

項B4：ポリソルベート濃度が600 mg/ml～800 mg/mlの範囲である、上記の項Bのいずれかの医薬製剤。

20

【 0 1 6 9 】

項B5：ポリソルベート濃度が750 mg/mlである、上記の項Bのいずれかの医薬製剤。

【 0 1 7 0 】

項B6：エタノール濃度が200 mg/ml～300 mg/mlの範囲である、上記の項Bのいずれかの医薬製剤。

【 0 1 7 1 】

項B7：エタノール濃度が250 mg/mlである、上記の項Bのいずれかの医薬製剤。

【 0 1 7 2 】

項B8：医薬製剤が、
 50 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 750 mg/mlのポリソルベート80と、
 250 mg/mlのエタノールと、
 を含む、上記の項Bのいずれかの医薬製剤。

30

【 0 1 7 3 】

項B9：医薬製剤が、
 91 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 631 mg/mlのポリソルベート80と、
 252 mg/mlのエタノールと、
 を含む、項B1～B7のいずれかに1つの医薬製剤。

40

【 0 1 7 4 】

項B10：医薬製剤が、
 50 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 750 mg/mlのポリソルベート80と、
 250 mg/mlのエタノールと、
 からなる又はそれらから本質的になる、項B1～B7のいずれか1つの医薬製剤。

【 0 1 7 5 】

項B11：医薬製剤が、
 91 mg/mlのエトポシドトニリベートと、
 631 mg/mlのポリソルベート80と、

50

252 mg/mlのエタノールと、
からなる又はそれらから本質的になる、項B1～B7のいずれか1つの医薬製剤。

【0176】

項B12：医薬製剤が、pH3～pH4の範囲のpHを有する、上記の項のいずれかの医薬製剤。

【0177】

項B13：医薬製剤が、3.7のpHを有する、上記の項のいずれかの医薬製剤。

【0178】

項B14：輸液を調製する方法であって、項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤を希釈剤で希釈することを含む、方法。

10

【0179】

項B15：項B1～B13のいずれかによる医薬製剤を希釈剤で希釈することにより調製される輸液。

【0180】

項B16：項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤と、希釈剤とを含む輸液。

【0181】

項B17：希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、項B14による方法、又は項B15若しくはB16による輸液。

【0182】

20

項B18：希釈剤が注射用水である、項B17による方法又は輸液。

【0183】

項B19：輸液中のエトポシドトリベートの濃度が1 mg/ml～10 mg/mlの範囲である、項B14～B18のいずれか1つによる方法又は輸液。

【0184】

項B20：輸液中のエトポシドトリベートの濃度が1 mg/ml～5 mg/mlの範囲である、項B14～B19のいずれか1つによる方法又は輸液。

【0185】

項B21：輸液中のエトポシドトリベートの濃度が3.1 mg/mlである、項B14～B20のいずれか1つによる方法又は輸液。

30

【0186】

項B22：項B1～B13のいずれか1つの医薬製剤と、希釈剤とを含むキット。

【0187】

項B23：希釈剤が、注射用水、5%グルコース溶液、0.45%NaCl生理食塩水、及び0.9%NaCl生理食塩水から選択される、項B22のキット。

【0188】

項B24：治療法における使用のための、項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤、又は項B15～B21のいずれか1つによる輸液。

【0189】

項B25：癌を治療する方法における使用のための、項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤、又は項B15～B21のいずれか1つによる輸液。

40

【0190】

項B26：胆道癌を治療する方法における使用のための、項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤、又は項B15～B21のいずれか1つによる輸液。

【0191】

項B27：癌の治療を必要とする患者において癌を治療する方法であって、有効量の項B1～B13のいずれか1つによる医薬製剤、又は項B15～B21のいずれか1つによる輸液を患者に投与することを含む、方法。

【実施例】

【0192】

50

APIとしてのエトポシドトリベートは水に難溶で、酸性及び塩基性pHに不安定であることが知られていた。これまで、APIはCremophor RH40及びエタノールに溶解して製剤化されてきた。しかしながら、この製剤は使い勝手が悪く、スケーラビリティにも欠ける。輸液が室温で少なくとも2時間～3時間安定（制御された室温20～25、相対湿度（RH）60%で評定）であるように、冷蔵庫の温度（2～8）にて安定で、許容され得る点滴希釈剤と適合するエトポシドトリベートの新たな安定した製剤を開発するために、実験を行った。また、輸液は、血中浸透圧（280 mOsm/Kg～295 mOsm/Kg）に近い浸透圧を有することが望ましい。

【0193】

実施例1

製剤：25 gのポリソルベート80と10 gのエタノールを混合した（酸性pHを有するポリソルベート80を、例示した全ての製剤に使用した）。得られた混合物36 mlに、撹拌しながら3.6 gのCAP7.1を添加した。この溶液をメンブレン0.2 μmで濾過し、1.1 mlをガラスバイアル（5 ml）に充填し、1バイアルあたり100 mgのCAP7.1を得た。バイアルを13 mmのプロモブチルゴム栓とAl-Crimpキャップで密閉した。バイアルを5 ± 3にて、20～25 / 60%RHでも同様に保存した。HPLC（関連物質に関する方法）により、12週間にわたって安定性を調べた。0.9%NaCl溶液で希釈し、使用時の安定性を確認した。結果を、表1A（5 ± 3）、表2A（20～25 / 60%RH）、及び表3A（使用時）にそれぞれ要約した。

【0194】

この製剤は、2～8及び相対湿度60%の20～25で少なくとも12週間安定であることが確認された（表1A及び表2A）。「使用時」の輸液を0.9%食塩水でおよそ3.3 mg/mlに調製した場合、この輸液は室温（20～25、60%RH）で少なくとも6時間安定であり、20時間の結果も許容できる安定性レベルを示した。

【0195】

実施例2

実施例1においてポリソルベート80及びエタノールに基づく製剤の安定性を実証することができたため、1バイアルあたり200 mgのCAP7.1を含む製剤を試験した。取扱いを容易にするため、より大きなバイアル（10R）を選択し、充填量を4 ml（充填CAP7.1濃度50 mg/ml）まで増加させた。

【0196】

実施例2の製剤

バイアル1本は以下を含む

3 gのポリソルベート80

1 gのエタノール

0.2 gのCAP 7.1

1バイアルあたり4 mlの充填量

一次包装：10RバイアルHKI; テフロン（登録商標）コーティングされたゴム栓にAl-crimpキャップで密封されている。

【0197】

バイアルを5 ± 3、20～25 / 60%RH、30 / 65%RH及び40 / 75%RHで同様に保存した。HPLC（関連物質に関する方法）により、90日間の安定性を調べた。結果を表4A（API純度測定）及び表5A（関連物質HPLC）に提示されている。

【0198】

結果：表4の面積%による純度測定に基づいて、本製剤は5 ± 3、20～25 / 60%RHで少なくとも90日間安定であることが示された。30 / 65%RH及び40 / 75%RH保存では、アッセイは初期の99.55%からそれぞれ99.40%及び99.06%に低下した。これらの値は、依然として製剤の顕著な安定性を示している。

【0199】

表5Aの関連物質データから、この安定性が確認された。30 / 65%RH及び40 / 7

10

20

30

40

50

5%RHでの保存中に形成された「分解」生成物は、RRT0.97の化合物のみであった。これはCAP7.1の異性体を表す既知の物質である。全体として、この製剤は全ての保存条件下で少なくとも90日間安定性を示した。

【0200】

別々の研究室で製造された少なくとも4つのバッチの繰り返し実験により、これらの結果が確認され、更に製剤は5 ± 3、20 ~ 25 / 60%RH及び30 / 65%RHで少なくとも112日間安定であることが示された。

【0201】

実施例3

患者への投与には、安定な製剤を水性溶液で希釈する必要がある。輸液に適した希釈剤を特定するため、実施例2の製剤を様々な溶液で希釈して、およそ3.1 mg/ml CAP7.1の濃度にし、安定性及び浸透圧を評定した。試験した希釈剤は、等張(0.9%)塩化ナトリウム溶液、0.45%塩化ナトリウム溶液、及び5%グルコース溶液であった。

【0202】

輸液を以下のように調製した：200 mgのAPI、3 gのポリソルベート80及び1 gのエタノールを含む製剤濃縮物1バイアルを60 mlの希釈剤(注射用水、0.9%NaCl溶液、0.45%NaCl溶液又は5%グルコース溶液)で希釈した。得られた輸液は、APIを約3.13 mg/ml含む。

【0203】

結果：種々の輸液の浸透圧を以下に示す：

【表1】

Diluent	Osmolality [mOsmol/kg]
Water for injection	360
0.45% NaCl solution	526
0.9% NaCl solution	689
5% Glucose solution	719

【0204】

注射用水を用いて調製した輸液は、血中浸透圧(およそ275 mOsm/kg ~ 295 mOsm/kg)に最も近い浸透圧を示す。希釈剤として約70 mlのWFIを使用した場合、等張輸液を調製することができると考えられる。

【0205】

輸液の安定性を下記表6Aに示す。要約すると、試験した全ての輸液が同様の安定性を示し、それぞれ室温で24時間保存した場合、化学的及び物理的な安定性を示した。特に、各輸液について24時間でCAP7.1含有量が約0.2%減少した。分解生成物はエトポシドのみであり、同範囲で増加し、加水分解を示す。目に見える粒子及びサブミクロン粒子を評定することで測定した物理的安定性は、非常に低いレベルの粒子が検出され、高い安定性があることがわかった。

【0206】

実施例4

光安定性を評定するため、実施例2に従って製剤を調製し、褐色ガラスバイアルに充填して、120万ルクス時間を超える全体照射照度及び200ワット時/平方メートル近くの統合近紫外線エネルギーを与える光に曝露した。さらに、二次包装(段ボール箱)で梱包した試料1個とアルミホイルで包んで保護した試料1個も暗所対照として調査した。アッセイ及び化学純度の比較集計結果を以下の表7A及び表8Aに示す。

【0207】

結果：データは照射後のアッセイ又は化学純度に変化はないことを示した。選択した一次包装自体(褐色ガラス)で十分な遮光性を提供することが実証された。透明バイアル内での照射される製剤の光安定性を試験する実験では、製剤が分解されることがわかった。そのため、保存の際には、光で保護された一次包装(例えば、褐色バイアル)又は二次包装(例えば、段ボール)を使用する必要がある。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 8 】

実施例 5

CAP7.1の凍結乾燥用水性製剤の調製の可能性を調べた。一般に、CAP7.1は、凍結乾燥品の調製に十分な濃度で溶解することが可能であった。しかしながら、化学的安定性が悪かった。表9Aに示すように、短時間の保存でAPIのエトポシドへの加水分解が検出された。これらのデータは、水性組成物では、5 ± 3、17日間で約1%の分解を示した。主な分解生成物はCAP7.1の立体異性体及びエトポシドであり、保存中に0.1%から0.33%に増加した。

【 0 2 0 9 】

結論

バッチ製剤の安定性データは、冷蔵保存、また20 ~ 25 / 60%RH、並びに高温保存において非常に安定な医薬品であることを示唆する。上記製剤から調製された輸液は、物理的及び化学的な特性、輸液の使用時安定性、浸透圧等、臨床使用に必要な全ての要件を満たす。さらに、上記製剤は輸液調製時の医薬品の取り扱いが容易であること、約20時間の使用安定性を有することから、病院の日常での快適な使用を可能にする。

【 0 2 1 0 】

表 1 A

1.1 mlのポリソルベート80 / エタノール中の100 mg CAP7.1の溶液の5 ± 3 における安定性 (HPLCによる関連物質)

10

20

30

40

50

【表 2】

Tween 80/ EtOH 100mg/1ml	Visual	Intensity of peaks by Area%													
		0.22/ 4.4	0.31/ 6.41	0.51/ 10.43	0.54/ 10.59 (Etoposide)	0.93/ 18.6	0.95/ 18.95	0.97/ 19.45	CAP 7.1 20.8	1.1/ 22.14	1.11/ 22.36	1.16/ 23.24	1.17/ 23.68	1.19/ 23.89	1.20/ 24.3
initial	clear	0.02%	nd	nd	0.06%	0.02%	0.14%	0.25%	99.28%	0.07%	0.04%	0.09%	nd	0.03%	nd
3 days refrigerator	clear	nd	nd	0.01%	0.05%	0.01%	0.11%	0.2%	99.45%	0.05%	0.03%	0.06%	nd	0.02%	nd
7 days refrigerator	clear	0.01%	0.01%	0.06%	0.02%	0.06%	0.15%	0.25%	99.28%	0.06%	0.03%	0.09%	0.01%	0.03%	nd
12 days refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.05%	0.02%	0.14%	0.23%	99.33%	0.05%	0.05%	0.08%	nd	0.04%	nd
19 days refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.07%	0.02%	0.15%	0.26%	99.29%	0.06%	0.03%	0.09%	0.01%	0.04%	nd
26 days refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.06%	0.02%	0.14%	0.24%	99.36%	0.05%	0.03%	0.07%	nd	0.03%	nd
39 days refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.05%	0.02%	0.12%	0.20%	99.43%	0.05%	0.02%	0.06%	0.00%	0.03%	0.01%
49 days refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.01%	0.10%	0.17%	99.55%	0.04%	0.02%	0.05%	0.02%	0.01%	nd
12 weeks refrigerator	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.01%	0.10%	0.18%	99.52%	0.05%	0.01%	0.06%	0.01%	0.01%	nd

nd= not detected

10

20

30

40

50

【 0 2 1 1 】

表 2A

1.1 mlのポリソルベート80 / エタノール中の100 mg CAP7.1の溶液の25 / 60%RHにおける安定性 (HPLCによる関連物質)

【表 3】

Tween 80/ETOH/ 100mg/1.1ml	Visual	Intensity of peaks by Areas													
		0.22/4.4	0.31/6.41	0.51/ 10.43	0.54/ 10.59 (Etoposide)	0.93/ 18.6	0.95/ 18.95	0.97/ 19.45	CAP 7.1 22.14	1.1/ 22.36	1.11/ 23.24	1.16/ 23.24	1.17/ 23.68	1.19/ 23.89	1.20/ 24.3
3 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	0.01%	0.07%	0.02%	0.15%	0.25%	99.29%	0.06%	0.03%	0.08%	0.01%	0.03%	nd
7 days 25°C/60% rh	clear	0.01%	0.01%	nd	0.08%	0.02%	0.16%	0.28%	99.19%	0.05%	0.06%	0.03%	0.08%	0.03%	nd
12 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.07%	0.02%	0.14%	0.26%	99.28%	0.06%	0.05%	0.08%	nd	0.04%	nd
19 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.08%	0.02%	0.14%	0.31%	99.29%	0.05%	0.01%	0.07%	nd	0.03%	nd
26 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.09%	0.02%	0.14%	0.31%	99.27%	0.05%	0.01%	0.08%	nd	0.03%	nd
39 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.08%	0.02%	0.13%	0.31%	99.29%	0.05%	0.01%	0.07%	0.01%	0.03%	0.01%
49 days 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.06%	0.01%	0.10%	0.27%	99.45%	0.04%	nd	0.05%	0.00%	0.02%	0.00%
12 weeks 25°C/60% rh	clear	nd	nd	nd	0.08%	0.01%	0.10%	0.37%	99.30%	0.04%	nd	0.06%	0.03%	0.01%	nd

10

20

30

40

【 0 2 1 2 】

表 3A

希釈溶液の使用安定性 ; 0.9% NaCl 溶液中約 3.3 mg/ml (室温)
30 ml NaCl で希釈

50

【表 4】

		Intensity of peaks by Area%									
		0.22/4.39	0.28/5.72	0.52/10.42	0.56/11.20	0.94/19.01	0.97/19.55	CAP 7.1 20.8	1.16/23.41		
Tween 80/EtOH/ 100mg/1.1ml diluted with 30 ml NaCl	visual										
initial	clear	0,06%	0,16%	0,05%	0,03%	0,08%	0,15%	99,42%	0,05%		
after 6 hours at ambient temperature	clear	0,08%	0,10%	0,04%	0,18%	0,07%	0,16%	99,34%	0,03%		
after 20 hours at ambient temperature	clear	0,07%	0,14%	0,05%	0,25%	0,07%	0,17%	99,22%	0,03%		

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

表 4 Aa 及び 表 4 Ab

表 4 Aa

4.0 ml ポリソルベート 80 / エタノール中の 200 mg CAP 7.1 の溶液の最大 10 週間の安定性

バッチ F 347

【表 5】

Batch F347		Date of manufacturing: 02.08.2018										Date of storage: 03.08.2018									
Parameter (Specification)	Initial value	Storage conditions [°C/ % RH]	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks	9 weeks	10 weeks									
HPLC Purity Data area%	99.55%	KS	99.63%	99.57%	99.52%	99.55%	99.50%	99.51%	99.53%	99.53%	99.50%	99.52%									
		25 / 60	99.57%	99.56%	99.50%	99.45%	99.50%	99.44%	99.50%	99.50%	99.48%	99.47%									
		30 / 65	99.55%	99.58%	99.49%	99.50%	99.41%	99.46%	99.46%	99.46%	99.41%	99.42%									
		40 / 75	99.56%	99.55%	99.42%	99.54%	99.31%	99.35%	99.23%	99.23%	99.20%	99.19%									

10

20

30

40

【 0 2 1 4 】

表 4 A b

4.0 mlポリソルベート80 / エタノール中の200 mg CAP7.1の溶液の最大90日間 (12週間) の安定性

50

【表 6】

Batch F347		Date of manufacturing: 02.08.2018				Date of storage: 03.08.2018			
Parameter (Specification)	Initial value	Storage conditions [°C/ % RH]	90 days						
HPLC Purity Data area%	99.55%	KS	99.53%						
		25 / 60	99.49%						
		30 / 65	99.40%						
		40 / 75	99.06%						

10

20

30

【 0 2 1 5 】

表 5 Aa 及び 表 5 Ab、表 5 ac、表 5 Ad :

表 5 Aa

関連物質 ; 4.0 ml ポリソルベート 80 / エタノール中の 200 mg CAP 7.1 の溶液の最大 90 日間の 5 ± 3 における安定性

40

50

【表 7】

#347 20 g/ 400 g	Visual examination	Intensity of peaks by Area%														
		0.22/4.4	0.31/6.41	0.51/10.43	0.54/10.59 (Etoposide)	0.80/16.6	0.86/17.32	0.93/18.6	0.95/18.95	0.97/19.45	CAP 7.1	1.1/22.14	1.11/22.36	1.16/23.24	1.17/23.68	1.19/23.89
initial	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%
7 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.08%	0.21%	99.63%	0.03%	0.01%	0.04%	nd	0.01%	0.01%
14 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	nd	nd	0.13%	0.22%	99.57%	0.02%	0.01%	0.04%	nd	0.01%	0.01%	0.01%
24 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	0.11%	0.22%	99.52%	0.02%	0.02%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
28 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.03%	nd	0.11%	0.21%	99.55%	0.03%	nd	0.07%	nd	0.01%	0.01%	0.01%
35 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.01%	0.12%	0.21%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%
42 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.04%	nd	0.12%	0.22%	99.51%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
49 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	0.12%	0.22%	99.53%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%
56 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.01%	nd	0.12%	0.23%	99.53%	0.03%	0.01%	0.05%	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%
63 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.03%	nd	0.12%	0.22%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
70 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.01%	nd	0.12%	0.23%	99.52%	0.03%	0.01%	0.05%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
90 days 5 ± 3°C	clear	nd	nd	nd	0.01%	0.01%	0.11%	0.21%	99.53%	0.03%	0.01%	0.06%	nd	0.01%	0.03%	0.03%

10

20

30

40

50

【 0 2 1 6 】

表 5 A b

関連物質 ; 4.0 mlポリソルベート80 / エタノール中の200 mg CAP7.1の溶液の最大90日間の25 / 60%RHにおける安定性

【表 8】

#F347 20 mg/ 400 g	Visual examination	Intensity of peaks by Areas%														
		0.22/4.4	0.31/6.41	0.51/10.43	0.54/10.59 (Etoposide)	0.80/16.6	0.86/17.32	0.93/18.6	0.95/18.95	0.97/19.45	CAP 7.1 20.8	1.1/22.14	1.11/22.36	1.16/23.24	1.17/23.68	1.19/23.89
initial	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%
7 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.57%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	nd	0.01%
14 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.56%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	nd	0.01%
24 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.01%	0.01%	0.11%	0.23%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%
28 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.01%	nd	nd	0.10%	0.33%	99.45%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%
35 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.02%	0.01%	nd	0.11%	0.24%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.02%	0.01%	0.01%
42 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.03%	nd	0.12%	0.23%	99.44%	0.03%	0.01%	0.05%	0.04%	0.02%	0.02%
49 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.02%	0.01%	nd	0.11%	0.24%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%
56 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	nd	0.12%	0.25%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%	0.01%
63 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.02%	nd	0.10%	0.25%	99.48%	0.02%	nd	0.05%	0.03%	0.02%	0.02%
70 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.01%	nd	0.11%	0.25%	99.47%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.02%	0.02%
90 days 25°C/60%rh	clear	nd	nd	nd	0.02%	0.02%	nd	0.10%	0.20%	99.49%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.03%	0.03%

10

20

30

40

50

【 0 2 1 7 】

表5Ac

関連物質 ; 4.0 mlポリソルベート80 / エタノール中の200 mg CAP7.1の溶液の最大90日間の30 / 65%RHにおける安定性

【表 9】

	Visual examination	Intensity of peaks by Area%														
		0.22/4.4	0.31/6.41	0.51/10.43	0.54/10.59 (Etoposide)	0.80/16.6	0.86/17.32	0.93/18.6	0.95/18.95	0.97/19.45	CAP 7.1	1.1/22.14	1.11/22.36	1.16/23.24	1.17/23.68	1.19/23.89
#F347	Rel./ absolute Retention Time										20.8					
20 mg / 400 mg																
initial	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	nd	nd	0.22%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%	
7 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.02%		
14 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	0.08%	0.23%	99.58%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%		
24 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.01%	0.11%	0.25%	99.49%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%		
28 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.01%	0.11%	0.23%	99.50%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%		
35 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.01%	0.10%	0.26%	99.48%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%		
42 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.05%	0.03%	0.12%	0.26%	99.41%	0.03%	nd	0.05%	0.03%	0.03%		
49 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.01%	0.11%	0.27%	99.45%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	0.01%		
56 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.01%	0.11%	0.27%	99.45%	0.03%	nd	0.05%	0.01%	0.01%		
63 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.03%	0.11%	0.29%	99.41%	0.03%	nd	0.05%	0.02%	0.02%		
70 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.03%	0.11%	0.30%	99.47%	0.03%	0.01%	0.04%	0.01%	0.02%		
90 days 30°C/65%rh	clear	nd	nd	nd	0.06%	nd	0.11%	0.29%	99.40%	0.03%	nd	0.05%	nd	0.04%		

10

20

30

40

50

【 0 2 1 8 】

表 5 A d

関連物質 ; 4.0 mlポリソルベート80 / エタノール中の200 mg CAP7.1の溶液の最大90日間の40 / 75%RHにおける安定性

【表 1 0】

	Visual examination	Intensity of peaks by Areas%														
		0.22/4.4	0.31/6.41	0.51/10.43	0.54/10.59 (Etoposide)	0.82/16.35	0.86/17.31	0.93/18.6	0.95/18.95	0.97/19.45	CA# 7.1 20.8	1.11/22.14	1.11/22.36	1.16/23.24	1.17/23.68	1.19/23.89
#F347 20 µL 400 µg	Rel-/ absolute Retention Time															
initial	clear	nd	nd	nd	0.02%	nd	nd	nd	0.12%	0.22%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%
7 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.11%	0.24%	99.56%	0.03%	0.01%	0.04%	nd	0.01%	
14 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.08%	0.27%	99.55%	0.03%	0.01%	0.05%	nd	0.01%	
24 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.04%	0.02%	0.01	0.10%	0.30%	99.47%	0.04%	0.00%	0.04%	0.01%	0.01%	
28 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.02%	0.00%	0.01%	0.11%	0.18%	99.54%	0.03%	0.01%	0.06%	0.04%	0.01%	
35 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.07%	0.04%	nd	0.10%	0.35%	99.31%	0.03%	nd	0.06%	0.01%	0.02%	
42 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.03%	0.05%	nd	0.10%	0.37%	99.35%	0.03%	nd	0.04%	0.01%	0.02%	
49 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.09%	0.06%	nd	0.10%	0.41%	99.23%	0.03%	nd	0.04%	0.02%	0.04%	
56 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.05%	0.06%	nd	0.10%	0.44%	99.23%	0.03%	nd	0.05%	0.01%	0.03%	
63 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.10%	0.03%	nd	0.09%	0.47%	99.20%	0.02%	nd	0.04%	0.02%	0.03%	
75 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.05%	0.06%	nd	0.07%	0.51%	99.19%	0.03%	nd	0.04%	0.02%	0.03%	
90 days 40°C/75%rh	clear	nd	nd	nd	0.09%	0.07%	nd	0.10%	0.56%	99.06%	0.02%	nd	0.05%	nd	0.05%	

10

20

30

40

50

【 0 2 1 9】

表 6A

【表 1 1】

Sample dilution	Chemical Stability Rel. area% of CAP 7.1 peak			Physical Stability Sub visible particles Counts/ml [$\geq 10\mu\text{m}$ / $\geq 25\mu\text{m}$]	
	Initial	After 5 hours	After 24 hours	initial	After 24 hours
Water for injection	99.48 % Etoposide 0.06 %	99.39 % Etoposide 0.17 %	99.30 % Etoposide 0.27 %	2/0	2/0
0.45% NaCl solution	99.53 % Etoposide 0.04 %	99.38 % Etoposide 0.19 %	99.27 % Etoposide 0.30 %	2/0	2/0
0.9% NaCl solution	99.58 % Etoposide 0.04 %	99.37 % Etoposide 0.20 %	99.23 % Etoposide 0.33 %	2/0	1/0
5% Glucose solution	99.52 % Etoposide 0.04 %	99.41 % Etoposide 0.15 %	99.30 % Etoposide 0.27 %	3/0	1/0

10

20

30

40

50

【 0 2 2 0 】

表 7 A

【表 1 2】

Sample description	Storage condition	Initial value Assay [Area%]	Assay after irradiation [Area%]
#1901001	unwrapped	99.20	99.18
#1901001	in cardboard box		99.19
#1901001	Wrapped in aluminium foil		99.18

10

20

30

40

50

【 0 2 2 1】

表 8 A

【表 1 3】

	Visual examination	Intensity of peaks [Area%]																	
		0.25/ 9.7%	0.76/ 28.17	0.77/ 28.19	0.89/ 37.7%	0.92/ 31.8%	0.95/ 35.01	0.96/ 35.16	0.97/ 35.57	0.98/ 36.17	CAP 7.1 36.8 min	1.01/ 37.7%	1.03/ 37.7%	1.04/ 38.41	1.06/ 39.17	1.10/ 40.47	1.12/ 41.19	1.16/ 42.51	1.20/ 44.77
#11901001	Ref/ absolute Retention Time																		
		(Etoposid)																	
Initial	clear	nd	0.02%	nd %	0.01%	0.01%	0.01%	0.07%	0.23%	99.20%	0.34%	nd	0.03%	0.01%	0.06%	nd	nd	nd	
After 1.2 million Luch unexpired	clear	nd	0.03%	nd %	nd %	0.01%	0.02%	0.08%	0.22%	99.18%	0.32%	0.01%	0.03%	0.01%	0.06%	0.01%	nd	0.02%	
After 1.2 million Luch Al-iss washed	clear	nd	0.03%	nd %	nd %	0.01%	0.02%	0.08%	0.22%	99.18%	0.33%	0.01%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	nd	0.02%	
After 1.2 million Luch Card box	clear	nd	0.02%	nd %	nd %	0.01%	0.02%	0.08%	0.22%	99.19	0.33%	0.01%	0.03%	0.01%	0.05%	0.01%	nd	0.02%	

10

20

30

40

【 0 2 2 2】

表 9 A

50

【表 1 4】

Retention Time / Storage time	RRT:0,51 RT:10,43	RRT:0,54 RT:10,89 (Etoposide)	RRT:0,95 RT:19,13	RRT:0,97 RT:19,67	CAP 7.1 RT:20,25	RRT:1,10 RT:22,32	RRT:1,15 RT:23,46	RRT:1,19 RT:24,11
initial	nd	0,10 %	0,10 %	0,48 %	99,21 %	0,05 %	0,04 %	0,03 %
5 days	0,09 %	0,17 %	0,09 %	0,67 %	98,83 %	0,04 %	0,07 %	0,04 %
12 days	0,09 %	0,22 %	0,09 %	0,87 %	98,58 %	0,03 %	0,07 %	0,04 %
17 days	0,17 %	0,33 %	0,10 %	1,10 %	98,18 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %

10

20

30

40

【 0 2 2 3】

実施例 6

APIとしてのエトポシドトニリベートは水に難溶で、酸性及び塩基性pHに不安定であることが知られていた。これまで、APIはCremophor RH40及びエタノールに溶解して製剤化されてきた。しかしながら、この製剤は使い勝手が悪く、スケーラビリティにも欠ける。輸液が室温で少なくとも2時間～3時間安定（制御された室温20～25、相対湿度（RH）60%で評定）であるように、冷蔵庫の温度（2～8）にて安定で、許容され得る点滴希釈剤と適合するエトポシドトニリベートの新たな製剤を開発するために、実験を行った。また、輸液は、血中浸透圧（280 mOsm/Kg～295 mOsm/Kg）に

50

近い浸透圧を有することが望ましい。

【0224】

試験1

以下の量に従い、5 mlの溶液を調製した。

組成 (5 ml)

CAP7.1	100 mg
PEG300	3.250 mg
ポリソルベート80	400 mg
エタノール	1.51 ml
ベンジルアルコール	0.30 ml

10

【0225】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで撹拌し、その後1000 rpmに増速して1時間撹拌した。製剤を冷蔵庫(2 ~ 8)で72時間保存した。

【0226】

結果：冷蔵庫で72時間経過した試料を観察した。沈殿物は発生しなかった。

【0227】

試験2 (バッチPFD019/01)

以下に従って製剤を調製した：

20

組成 / 10 ml

CAP7.1	200 mg
PEG300	0.800 g
ポリソルベート80	6.500 g
エタノール	2.42 g
ベンジルアルコール	0.31 g

【0228】

添加順序及び製造工程は前回の試験と同じであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで撹拌し、その後1000 rpmに増速して1時間撹拌した。製剤を冷蔵庫(2 ~ 8)で72時間保存した。

30

【0229】

結果：冷蔵庫で72時間経過した試料を観察した。沈殿物は発生しなかった。この製剤のpHは7.8であった。

【0230】

分析により、0.1 mg/ml ~ 0.0001 mg/mlの範囲で直線性及び回収率を評価し、分析法の検証を行ったところ、20.0 mg/mlの濃度(理論値20 mg/ml)が得られた。

【0231】

試験3

以下に従って製剤を調製した：

40

組成 / 40 ml

CAP7.1	400 mg
PEG300	400 mg
ポリソルベート80	3.2 g
エタノール	9.7 g
ベンジルアルコール	1.25 g

【0232】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで撹拌し、その後1000 rpmに増速して1時間撹拌した。

50

【 0 2 3 3 】

0.9%生理食塩水の調製：

NaCl 4.5 g
 注射用水 500 ml

【 0 2 3 4 】

NaClを注射用水に溶かす。溶解するまで910 rpmで攪拌する。生理食塩水に先に調製したCAP7.1溶液を加える。910 rpmで5分間攪拌を続けた。

【 0 2 3 5 】

生理食塩水の分析から、0.82 mg/mlの濃度が得られた。最終的な溶液のpHは7.23であった。

【 0 2 3 6 】

結果：以下は、2 ~ 8 で保存した生理食塩水中のCAP7.1溶液の外観を説明する要約表である。

【 0 2 3 7 】

【表 1 5】

Day	Day 1					Day 2	Day 3
Time	13:30	15:00	16:00	17:00	18:00	8:00	7:00
Preparation Time	0	1 h 30 min	2 h 30 min	3 h 30 min	4 h 30 min	18 h 30 min	41 h 30 min
Appearance*	C	C	C	C	C	C	C

(*) 外観 粒子のない透明な溶液。この基準を満たした場合は準拠 (C : Compliant) 、満たさない場合は非準拠 (NC : Non-Compliant) となる。

【 0 2 3 8 】

CAP7.1溶液の外観は、少なくとも41時間までは0.9%食塩水中で安定であったと結論付けることができる。

【 0 2 3 9 】

試験 4

以下に従って製剤を調製した：

組成 / 10 ml

CAP7.1 100 mg
 PEG300 6.50 g
 ポリソルベート80 0.80 g
 脱水アルコール 2.42 g
 ベンジルアルコール 0.31 g

【 0 2 4 0 】

バッチサイズは1450 mlとし、バイアルには10 mlの量を充填した。

【 0 2 4 1 】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで攪拌し、その後1000 rpmに増速して1時間攪拌した。最終的な溶液のpHは7.26、密度は1.017 g/mlが得られた。

【 0 2 4 2 】

結果：この研究の結果を以下の表1B～表3Bに示す。この注射用CAP 7.1溶液の予備安定性 (I) について得られた結果から、室温 (20 ~ 25 / 60%RH) では安定でないと結論付けられた。不純物Cis-CAP7.1は2ヶ月で0.18%から1.14%に増加し、未知不純物 (rrt : 0.28及びrrt : 0.95) は一定であるため、2M時点で室温での予備安定性を停止することとした。

【 0 2 4 3 】

しかしながら、この製剤は冷蔵庫条件下(2 ~ 8)では安定であった。CAP7.1溶液の分解は、不純物Cis-CAP7.1が6M時点で0.18%から0.65%に増加しただけであるため、より低かった。

【 0 2 4 4 】

表 1 B

【 表 1 6 】

Time Bulk (t = 0)	ASSAY														
	Concentration (mg/mL)														
	10.02				Temperature 2-8 °C/O ₂				Temperature 25 °C/N ₂				Temperature 25 °C/O ₂		
	Temperature 2-8 °C/N ₂		Temperature 2-8 °C/O ₂		Temperature 2-8 °C/O ₂		Temperature 25 °C/N ₂		Temperature 25 °C/N ₂		Temperature 25 °C/O ₂		Temperature 25 °C/O ₂		
	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	
	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	C (mg/mL) / % RSD	
1 week	9,95 / 0,4	9,84 / 4,3	9,91 / 0,1	9,91 / 0,5	9,96 / 0,6	9,67 / 2,5	9,94 / 0,9	9,85 / 0,6	9,71 / 0,2	9,70 / 0,9	9,67 / 0,4	9,55 / 2,3	9,66 / 0,0	9,71 / 0,3	
2 weeks	10,16 / 0,4	10,16 / 0,4	10,03 / 0,8	10,15 / 0,1	10,06 / 1,1	10,03 / 0,8	10,05 / 0,8	10,02 / 0,2	10,03 / 0,8	10,03 / 0,8	10,05 / 0,8	10,03 / 0,8	10,05 / 0,8	10,02 / 0,2	
3 weeks	9,96 / 0,3	10,05 / 0,7	10,03 / 0,3	10,00 / 0,2	10,00 / 0,4	9,98 / 0,9	9,88 / 0,2	9,94 / 0,1	10,00 / 0,2	10,00 / 0,2	10,00 / 0,4	9,98 / 0,9	9,88 / 0,2	9,94 / 0,1	
1.5 months	10,16 / 0,9	10,13 / 0,2	9,96 / 0,7	10,10 / 0,1	9,97 / 0,3	10,03 / 0,4	9,98 / 0,6	9,95 / 0,7	9,93 / 0,3	9,89 / 1,7	9,82 / 1,7	9,83 / 1,2	9,89 / 0,6	9,76 / 2,1	
2 months	10,07 / 0,6	-	10,06 / 0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3 months	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4 months	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6 months	-	9,87 / 0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

10

20

30

40

【 0 2 4 5 】

表 2 Ba (SSRR) :

50

【表 1 7】

Time	Impurity	RRT	% Impurity
Bulk (t = 0)	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.18
	Unknown impurity	0.28	0.12
	Unknown impurity	0.95	<LOQ
	Totals		0.3

10

20

【 0 2 4 6】

表 2 B b (S S R R) :

30

40

50

【表 1 8】

	Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂			
	Impurity	RRT	% Impurity	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	% Impurity
1 week	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.21	0.21	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.22	0.2
	Unknown impurity	0.29	0.12	0.11	Unknown impurity	0.29	<LOQ	<LOQ
	Unknown impurity	0.95	0.1	<LOQ	Unknown impurity	0.95	<LOQ	0.1
	Totals		0.43	0.32	Totals		0.22	0.3
2 weeks	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.34	0.36	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.33	0.33
	Unknown impurity	0.29	0.11	0.1	Unknown impurity	0.29	0.12	<LOQ
	Unknown impurity	0.95	<LOQ	0.1	Unknown impurity	0.95	<LOQ	<LOQ
	Totals		0.45	0.56	Totals		0.45	0.33

10

20

30

40

50

【 0 2 4 7 】
表 2Bb (cont) :

【表 2 0】

	Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂			
	V	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	% Impurity
5 weeks	Impurity							
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.31	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.3	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
	Unknown impurity	0.28	0.13	Unknown impurity	0.28	0.14	Unknown impurity	0.28
	Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95	0.1	Unknown impurity	0.95
Totals		0.44	Totals		0.54	Totals	0.4	
	Temperature 25 °C/N ₂				Temperature 25 °C/O ₂			
	V	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	% Impurity
Impurity								
Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.85	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.98	0.83	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
Unknown impurity	0.28	0.12	Unknown impurity	0.28	0.28	0.11	Unknown impurity	0.28
Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95
	Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂			
1.5 months	Impurity							
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.33	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.31	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
	Unknown impurity	0.28	0.1	Unknown impurity	0.28	0.1	Unknown impurity	0.28
	Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95
Totals		0.43	Totals		0.41	Totals	0.53	

10

20

30

40

50

【 0 2 4 9】
表 2Bb (cont) :

【表 2 1】

Temperature 25 °C/N ₂				Temperature 25 °C/O ₂			
V		I		V		I	
Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT
Impurity Cis-CAP7.1	0.96	0.92	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.90	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
Unknown impurity	0.28	0.12	Unknown impurity	0.28	0.11	Unknown impurity	0.28
Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95
Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂			
V		I		V		I	
Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT
Impurity Cis-CAP7.1	0.96	0.33	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.32	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
Unknown impurity	0.28	0.11	Unknown impurity	0.28	0.11	Unknown impurity	0.28
Unknown impurity	0.95	0.1	Unknown impurity	0.95	<LOQ	Unknown impurity	0.95
Totals	-	0.54	Totals	-	0.43	Totals	-
Temperature 25 °C/N ₂				Temperature 25 °C/O ₂			
V		I		V		I	
Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT
Impurity Cis-CAP7.1	0.96	1.14	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	1.19	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
Unknown impurity	0.28	0.12	Unknown impurity	0.28	0.13	Unknown impurity	0.28
Unknown impurity	0.95	0.11	Unknown impurity	0.95	LOQ	Unknown impurity	0.95
Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂			
V		I		V		I	
Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT
Impurity Cis-CAP7.1	0.96	0.34	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.34	Impurity Cis-CAP7.1	0.98
Unknown impurity	0.28	0.13	Unknown impurity	0.28	0.13	Unknown impurity	0.28
Unknown impurity	0.95	0.11	Unknown impurity	0.95	0.11	Unknown impurity	0.95
Totals	-	0.58	Totals	-	0.58	Totals	-

2 months

10

20

30

40

50

【 0 2 5 0 】
表 2Bb (cont) :

【表 2 2】

	Temperature 2-8 °C/N ₂						Temperature 2-8 °C/O ₂					
	V			I			V			I		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
3 months	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.39	-	-	-	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.37	-	-	-
	Unknown impurity	0.28	0.13	-	-	-	Unknown impurity	0.28	0.14	-	-	-
	Unknown impurity	0.95	0.1	-	-	-	Unknown impurity	0.95	0.09	-	-	-
	Totals	-	0.63	-	-	-	Totals	-	0.6	-	-	-
4 months	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	-	-	-	-	-	Impurity Cis-CAP7.1	-	-	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.41
	Unknown impurity	-	-	-	-	-	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	0.28	0.16
	Unknown impurity	-	-	-	-	-	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	0.95	0.11
Totals	-	-	-	-	-	Totals	-	-	Totals	-	0.68	
6 months	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	-	-	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.65	Impurity Cis-CAP7.1	-	-	Impurity Cis-CAP7.1	-	-
	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	0.28	0.17	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	-	-
	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	0.95	0.11	Unknown impurity	-	-	Unknown impurity	-	-
Totals	-	-	Totals	-	0.93	Totals	-	-	Totals	-	-	

10

20

30

40

【 0 2 5 1 】
表 3B (pH)

50

【表 2 3】

Time	pH														
	7.26														
	Temperature 2-8 °C/N ₂				Temperature 2-8 °C/O ₂				Temperature 25 °C/N ₂				Temperature 25 °C/O ₂		
	V	I	pH	V	I	pH	V	I	pH	V	I	pH	V	I	pH
Bulk (t = 0)															
1 week	7.63	7.54	7.56	7.59	7.54	7.54	7.32	7.54	7.54	7.32	7.54	7.54	7.70	7.54	7.48
2 weeks	7.80	7.68	7.81	7.60	7.68	7.70	7.70	7.68	7.68	7.70	7.68	7.68	7.23	7.68	7.66
3 weeks	7.70	7.52	7.69	7.72	7.69	7.69	7.69	7.70	7.70	7.69	7.70	7.70	7.79	7.69	7.69
5 weeks	8.02	8.03	8.01	8.02	8.01	8.01	7.90	7.95	7.95	7.90	7.95	7.95	8.01	8.01	8.01
1 month 1/2	7.63	7.85	7.59	7.60	7.60	7.59	7.88	7.64	7.64	7.88	7.64	7.64	7.65	7.50	7.50
2 months	7.86	7.73	7.86	7.78	7.78	7.86	7.62	7.60	7.60	7.62	7.60	7.60	7.98	7.49	7.49
3 months	7.46	-	7.88	-	-	7.88	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4 months	-	-	-	7.99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6 months	-	7.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

【0252】

試験5

5%グルコース溶液に溶解した製剤の灌流の際の安定性を調べることを目的とした。以下に示すように10 mg/mlの濃度で製剤溶液を調製し、40 ml/バイアルの量でバイアルに充填した。その後、この製剤を500 mlの5%グルコース溶液に溶解し、バッグ内濃度が0.8 mg/mlのCAP7.1を得た。

【0253】

以下に従って製剤を調製した：

組成 / 40 ml

50

CAP7.1 400 mg
 PEG300 26 g
 ポリソルベート80 3.2 g
 エタノール 9.7 g
 ベンジルアルコール 1.258 g

【0254】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。混合物を、PEG300を添加するまで700 rpmで攪拌し、1000 rpmに増速して1時間攪拌した。

【0255】

25 gのグルコース及び500 mlの注射用水から5%グルコース血清を調製した。

【0256】

先に調製したCAP7.1溶液を5%グルコース溶液に加え、CAP7.1濃度0.8 mg/mlを得た。910 rpmで5分間攪拌を続けた。

【0257】

試験終了後、溶液を室温（20 ~ 25 / 60%RH）にて24時間保存し、溶液の外観を確認した。

【0258】

結果：以下は、5%グルコース溶液中のCAP7.1溶液の外観を示した要約表である。

【表24】

Day	Day 1						Day 2			
Time	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	7:00	8:00	15:00	17:00
Preparation time	0	1h	2h	3h	4h	5h	14h	15h	22h	24h
Appearance (*)	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

(*) 外観 粒子のない透明な溶液。この基準を満たした場合は準拠（C）、満たさない場合は非準拠（NC）となる。

【0259】

CAP 7.1 溶液は、5%グルコース溶液中で24時間安定であると結論付けることができる。

【0260】

試験6

新しい製剤のバッチを2種類の充填量及び3種類のpHレベルで試験することにより、安定性を確認することを目的とした。

【0261】

今回の新たな予備安定性研究の条件は、以下の通りであった：

- ・ 冷蔵庫（2 ~ 8 ）で保存
- ・ 大気O₂
- ・ 垂直位置のバイアル（Fluorotec（商標）キャップ）
- ・ pH：5 ~ 6、6 ~ 7、及び7.3 ~ 7.8（3つの異なる製剤）
- ・ サンプルング時期：時点0、1週間目、3週間目、6週間目、3ヵ月目及び5ヵ月目。

【0262】

以下のように製剤を調製して2000 mlの溶液を得た：

計量した量

CAP7.1 20 g
 PEG300 1.3 g
 ポリソルベート80 160 g

エタノール 484 g
 ベンジルアルコール 162 g

【0263】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで撹拌し、その後1000 rpmに増速して1時間撹拌した。

【0264】

この溶液から、以下を得た：

- 760 mlとし、941 mgのクエン酸を加えてpH5～pH6に調整した。最終的な溶液のpHは5.8であり、溶液の外観は白濁していた。

- 450 mlとし、294 mgのクエン酸を加えてpH6～pH7に調整した。最終的な溶液のpHは6.5であり、溶液の外観は透明であった。

【0265】

3つの溶液のバイアルは、pH5～pH6及びpH6～pH7については10 ml、pH5～pH6及びpH7.3～pH7.8については20 mlが充填されている。

【0266】

結果：この研究の結果を以下の表4B～表6Bに示す。要約すると以下の通りである：

【0267】

1) 3つの製剤において、経時的に一定となる新たな不純物が発生した (rrt: 0.28)。更に調査した結果、この不純物は使用したベンジルアルコール溶媒に由来するものであり、製剤の安定性とは無関係であることがわかった。

【0268】

2) 充填量は分析レベルに影響を与えなかった。得られた結果は、充填量に関係なく同じオーダーであった。

【0269】

3) pHがより酸性である製剤は、不純物 cis-CAP7.1 のレベルの増加が少ない傾向がみられた。5Mの時点では、7.3～7.8の製剤で0.42%が得られたが、pH5～pH6及びpH6～pH7では0.22%～0.24%であった

【0270】

4) 純度は3つの製剤で経時的に安定したままであった。

【0271】

5) 使用時安定性研究では、0.7 mg/ml及び2.9 mg/mlの2つの濃度の場合、溶液は室温 (20～25 / 60%RH) で24時間安定であると結論付けることができる。

【0272】

0.9%生理食塩水の輸液を用いて実施した浸透圧試験から得られた結果は、1040 mOsm/kgであった。輸液の浸透圧は血中浸透圧に近い方が好ましい。

【0273】

表4B：

10

20

30

40

50

【表 2 5】

Time	Concentration (mg/mL)		
	pH 7.3 - 7.8	pH 6 - 7	pH 5 - 6
bulk (zero)	10.55	10.98	11.73
1 week, dosage 10 mL	-	11.02	11.78
1 week, dosage 20 mL	10.63	-	11.77
3 weeks, dosage 10 mL	-	11.34	11.94
3 weeks, dosage 20 mL	10.82	-	11.87
6 weeks, dosage 10 mL	-	11.21	11.9
6 weeks, dosage 20 mL	10.83	-	11.92
3 months, dosage 10 mL	-	11.04	11.77
3 months, dosage 20 mL	10.53	-	11.71
5 months, dosage 10 mL	-	10.88	11.26
5 months, dosage 20 mL	10.47	-	11.72

10

20

30

【 0 2 7 4】

表 5 B (SSRR) :

40

50

【表 2 6】

Bulk (t = 0)	pH 7.3 - 7.8			pH 6-7		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.23	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.18
	Unknown impurity	0.28	0.53	Unknown impurity	0.28	0.59
	Unknown impurity	0.95	0.11	Unknown impurity	0.95	0.09
	Totals	-	0.87	Totals	-	0.86
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.2	Impurity Cis-CAP7.1	-	-
	Unknown impurity	0.28	0.55	Unknown impurity	-	-
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	-	-
	Totals	-	0.85	Totals	-	-

1 week	pH 7.3 - 7.8			pH 6-7		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.21	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.18
	Unknown impurity	0.28	0.60	Unknown impurity	0.28	0.56
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.11
	Totals	-	0.91	Totals	-	0.85
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.22	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.22
	Unknown impurity	0.28	0.60	Unknown impurity	0.28	0.57
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.10
	Totals	-	0.92	Totals	-	0.89

10

20

30

40

50

【 0 2 7 5 】
表 5B (cont) :

【表 2 7】

3 weeks	pH 7.3 - 7.8			pH 6-7		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.24	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.25
	Unknown impurity	0.28	0.55	Unknown impurity	0.28	0.56
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.09
	Totals	-	0.89	Totals	-	0.9
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.21	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.22
	Unknown impurity	0.28	0.52	Unknown impurity	0.28	0.53
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.09
	Totals	-	0.83	Totals	-	0.85

6 weeks	pH 7.3 - 7.8			pH 6-7		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.25	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.17
	Unknown impurity	0.28	0.58	Unknown impurity	0.28	0.57
	Unknown impurity	0.95	0.09	Unknown impurity	0.95	0.11
	Totals	-	0.92	Totals	-	0.85
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.17	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.2
	Unknown impurity	0.28	0.56	Unknown impurity	0.28	0.53
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.10
	Totals	-	0.83	Totals	-	0.83

10

20

30

40

50

【 0 2 7 6】
表 5B (cont) :

【表 2 8】

3 months	pH 7.3 - 7.8 (dosage 20 mL)			pH 6-7 (dosage 10 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.34	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.23
	Unknown impurity	0.28	0.55	Unknown impurity	0.28	0.52
	Unknown impurity	0.95	0.08	Unknown impurity	0.95	0.09
	Totals	-	0.97	Totals	-	0.84
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.27	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.25
	Unknown impurity	0.28	0.54	Unknown impurity	0.28	0.51
	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.10
	Totals	-	0.91	Totals	-	0.86

5 months	pH 7.3 - 7.8 (dosage 20 mL)			pH 6-7 (dosage 10 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.42	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.24
	Unknown impurity	0.28	0.58	Unknown impurity	0.28	0.57
	Unknown impurity	0.95	0.08	Unknown impurity	0.95	0.08
	Totals	-	1.08	Totals	-	0.89
	pH 5 - 6 (dosage 10 mL)			pH 5 - 6 (dosage 20 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.24	Impurity Cis-CAP7.1	0.98	0.22
	Unknown impurity	0.28	0.59	Unknown impurity	0.28	0.59
	Unknown impurity	0.95	0.09	Unknown impurity	0.95	0.07
	Totals	-	0.91	Totals	-	0.88

10

20

30

40

50

注：濃度 LOQ=0.1%

【 0 2 7 7】

表 6B (pH) :

【表 2 9】

Time	Temperature 2-8 °C		
	pH 7.3 – 7.8	pH 5 – 6	pH 6 – 7
Bulk (t = 0)	7.27	5.2	6.38
1 week	NP	NP	NP
3 weeks	7.89	6.22 (10 ml) / 6.06 (20 ml)	7.03
6 weeks	7.73	6.22 (10 ml) / 6.06 (20 ml)	6.82
3 months	7.94	6.21 (10 ml) / 5.94 (20 ml)	6.72
5 months	7.80	6.11 (10 ml) / 6.27 (20 ml)	6.94

10

【0278】

試験7

試験6の結果を確認するため、10 mg/mlの濃度の新たなバッチの製剤を調製した。試験条件は以下の通りであった：

- ・冷蔵庫（2 ~ 8）で保存
- ・大気O₂
- ・垂直位置のバイアル（Fluorotec（商標）キャップ）
- ・pH：5～6、6～7、及び7.3～7.8
- ・サンプリング時期：時点0、2ヶ月目、3ヶ月目及び5ヶ月目。

20

【0279】

また、生理食塩水及び水による0.8 mg/ml濃度での浸透圧を調べた。

【0280】

以下の処方に従って、全バッチ1300 mlの溶液を調製した：

計量した量

CAP7.1	13.0 g
PEG300	845 g
ポリソルベート80	104 g
エタノール	315 g
ベンジルアルコール	40.6 g

30

【0281】

材料の添加順序は以下の通りであった：CAP7.1、エタノール、ベンジルアルコール、PEG300、及びポリソルベート80。当初、PEG300を添加するまでは700 rpmで撹拌し、その後1000 rpmに増速して1時間撹拌した。

【0282】

溶液の初期pHは8.08であった。全溶液から以下のものを得た：

- 443.8gとし、90 mgのクエン酸を加えてpHを7～8に調整した。最終的に得られたpHは7.45であった。
- 443.0gとし、191 mgのクエン酸を加えてpHを6～7に調整した。最終的に得られたpHは6.45であった。
- 443.0 gとし、409 mgのクエン酸を加えてpHを5～6に調整した。最終的に得られたpHは5.74であった。

40

【0283】

pHの異なる3つの溶液を10 mlまで充填した。

【0284】

結果：試験の結果は、以下の表7B～表9Bに示す通りである。要約すると以下の通りである：

【0285】

50

1) 不純物である cis-CAP 7.1 については、3 製剤とも 5 M 安定性試験後の増加率はほぼ同等であり、0.3% を超えないことが観察された。

2) rrt:0.95 の未知不純物は経時的に安定であり、0.1% 未満を維持していた。

【0286】

浸透圧試験の結果は、以下の通りであった：

- 水性輸液 (water infusion solution) 及び濃度 0.8 mg/ml : 565 mOsm/Kg
- 輸液 0.9% NaCl 及び濃度 0.8 mg/ml : 924 mOsm/Kg

【0287】

最も血液に近い浸透圧は水性輸液であることがわかる。

【0288】

表 7B :

【表 30】

Time	Concentration (mg/mL)		
	pH 7-8	pH 6-7	pH 5-6
bulk (zero)	10.87	11.13	11.77
2 months	10.72	10.57	11.37
3 months	10.48	11.02	11.52
5 months	10.85	10.93	11.56

10

20

【0289】

表 8B (SSRR) :

30

40

50

【表 3 1】

	pH 7-8 (dosage 10 mL)			pH 6-7 (dosage 10 mL)			pH 5-6 (dosage 10 mL)		
	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity	Impurity	RRT	% Impurity
Bulk (t = 0)	Impurity Cis-CAP7.1	0.97	0.19	Impurity Cis-CAP7.1	0.97	0.16	Impurity Cis-CAP7.1	0.97	0.22
	Totals	-	0.29	Totals	-	0.25	Totals	-	0.31
2 months	Impurity	0.98	0.30	Impurity	0.97	0.26	Impurity	0.97	0.22
	Unknown impurity	0.95	0.09	Unknown impurity	0.95	0.10	Unknown impurity	0.95	0.10
	Totals	-	0.39	Totals	-	0.36	Totals	-	0.32
3 months	Impurity	0.98	0.30	Impurity	0.98	0.25	Impurity	0.97	0.26
	Unknown impurity	0.95	0.09	Unknown impurity	0.95	0.09	Unknown impurity	0.95	0.09
	Totals	-	0.39	Totals	-	0.34	Totals	-	0.35
5 months	Impurity	0.98	0.27	Impurity	0.98	0.24	Impurity	0.97	0.23
	Unknown impurity	0.95	0.08	Unknown impurity	0.95	0.08	Unknown impurity	0.94	0.09
	Totals	-	0.35	Totals	-	0.32	Totals	-	0.32

10

20

30

40

注：濃度 LOQ=0.1%

【 0 2 9 0 】

表 9B (pH) :

50

【表 3 2】

Time	Temperature 2-8 °C		
	pH 7.3 – 7.8	pH 5 – 6	pH 6 – 7
Bulk (t = 0)	7.45	5.74	6.45
2 months	7.46	6.35	7.12
3 months	7.71	6.47	7.32
5 months	7.74	6.51	7.39

10

【0291】

試験 8

CAP7.1の最終濃度0.5 mg/mlのWFI輸液の浸透圧及び24時間の室温での安定性を評価することを目的とした。

【0292】

以下に従って100 mlの製剤を調製した：

計量した量

CAP7.1	1.0 g
PEG300	65.0 g
ポリソルベート80	8.0 g
エタノール	24.2 g
ベンジルアルコール	3.12 g

20

【0293】

製剤を注射用水で希釈し、0.5 mg/mlで輸液800 mlを得た。7.91のpHを得た。

【0294】

結果：浸透圧試験は、水性輸液容量800 mlで実施した。結果は392 mOsm/Kgであり、輸液の浸透圧は血中浸透圧に近い値を示すことを意味した。

【0295】

使用時安定性試験において、溶液は、0.5 mg/mlの濃度の場合、室温（20 ~ 25 / 60%RH）で24時間安定であったと結論付けられる。

30

【0296】

結論

以上、実施した試験及びその内容から、次のように結論付けることができる。

【0297】

濃度が10 mg/mlのCAP7.1の溶液製剤を確立した。処方の詳細は以下の通りである：

組成 / ml

CAP7.1	10.00 mg
PEG300	650.0 mg
ポリソルベート80	80.00 mg
エタノール	241.60 mg
ベンジルアルコール	31.20 mg

40

【0298】

溶液の最適なpHは中性pH（7.3 ~ 7.8）及びpH6 ~ pH7である。pH6 ~ pH7にするためには、クエン酸を添加する必要がある。

【0299】

pH5 ~ pH6では、バッチ溶液が白濁することが観察されたが、溶液をバイアルに充填する際には、この白濁に気づかないことがあった。

【0300】

溶液の最適な保存条件は、2 ~ 8（冷蔵庫条件）、O₂雰囲気中であった。

50

【 0 3 0 1 】

Fluorotec (商標) キャップは溶液に影響を与えなかったため、バイアルを閉じるために使用される。

【 0 3 0 2 】

製剤に使用するベンジルアルコールは、冷蔵庫条件下 (2 ~ 8) 及びN₂雰囲気下で保存する必要がある。

【 0 3 0 3 】

得られた浸透圧の結果による最適な灌流条件は、APIの用量が400 mg、水中濃度が0.5 mg/mlである。

【 0 3 0 4 】

ポリソルベート ;
エタノール ;
ベンジルアルコール。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2021/073034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/7048 A61K9/08 A61K9/00 A61K47/14 A61K47/10	
ADD.	A61K47/26 A61K47/02 A61P31/00 A61P1/16 A61K47/12	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/140072 A1 (CELLACT PHARMA GMBH [DE]) 18 September 2014 (2014-09-18)	1-7, 12-38, 43-56
A	claims 3,9 page 17, paragraph 2	8-11, 39-42
Y	KR 2020 0014947 A (ONCOPEPTIDES AB [SE]) 11 February 2020 (2020-02-11)	1-7, 12-38, 43-56
A	paragraphs [0119], [0193] paragraphs [0123], [0139], [0170] - [0172] paragraph [0186] paragraphs [0296], [0302] - [0308]	8-11, 39-42
A	US 2009/118354 A1 (LIU AIKUN JULIE [AU] ET AL) 7 May 2009 (2009-05-07) paragraphs [0058] - [0084], [0133] - [0179]	1-56
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 25 November 2021		Date of mailing of the international search report 07/12/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cetinkaya, Murat

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/073034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014140072 A1	18-09-2014	DK 2968379 T3	09-08-2021
		EP 2968379 A1	20-01-2016
		GB 2513299 A	29-10-2014
		HK 1220365 A1	05-05-2017
		US 2016022721 A1	28-01-2016
		US 2018042952 A1	15-02-2018
		WO 2014140072 A1	18-09-2014

KR 20200014947 A	11-02-2020	ES 2813979 T3	25-03-2021
		HK 1250492 A1	21-12-2018
		HR P20201300 T1	27-11-2020
		HU E051690 T2	29-03-2021
		KR 20200014947 A	11-02-2020
		KR 20200084890 A	13-07-2020
		LT 3228319 T	25-09-2020
		PT 3228319 T	27-08-2020

US 2009118354 A1	07-05-2009	CA 2611592 A1	21-12-2006
		EP 1904052 A1	02-04-2008
		EP 2138164 A1	30-12-2009
		EP 2308467 A2	13-04-2011
		JP 2008543789 A	04-12-2008
		KR 20080030024 A	03-04-2008
		SG 162798 A1	29-07-2010
		TW 200800159 A	01-01-2008
		US 2009118354 A1	07-05-2009
		US 2011152360 A1	23-06-2011
WO 2006133510 A1	21-12-2006		

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
	A 6 1 K 47/02	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100225015

弁理士 中島 彩夏

(72)発明者 グッチ、ダビデ

英国, ケンブリッジシャー シービー4 0エービー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリ
ッジ サイエンス パーク, ユニット 194, シー/オー ムンディファーマ インターナショナル
リミテッド

(72)発明者 モンテス バスケス, アンナ

英国, ケンブリッジシャー シービー4 0エービー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリ
ッジ サイエンス パーク, ユニット 194, シー/オー ムンディファーマ インターナショナル
リミテッド

(72)発明者 マルティネス ルビオ, ハビエル

英国, ケンブリッジシャー シービー4 0エービー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリ
ッジ サイエンス パーク, ユニット 194, シー/オー ムンディファーマ インターナショナル
リミテッド

(72)発明者 トーマ, ルディ

ドイツ連邦共和国, 14167 ベルリン, ゲアザレー 305 ビー, シー/オー フォーミュラ
ジーエムビーエイチ

F ターム (参考) 4C076 AA11 BB17 CC27 DD09 DD23 DD37 DD43Z DD67 EE23 FF36

FF61 FF63 FF68

4C086 AA01 AA02 EA11 MA03 MA05 MA16 MA66 NA03 NA10 NA15

ZA75 ZB26 ZC20