

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 8 月 3 日(03.08.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/130576 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/565 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/086459
- (22) 国際出願日: 2016 年 12 月 7 日(07.12.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-014453 2016 年 1 月 28 日(28.01.2016) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布 2 丁目 2 6 番 3 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 谷坂 浩輝 (TANISAKA, Hiroki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 千賀京子 (SENGA, Kyoko); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人太陽国際特許事務所 (TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿 4 丁目 3 番 1 7 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, 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, JP, KE, KG, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: A medicinal composition comprising fulvestrant, castor oil, an aromatic carboxylic acid and at least one kind of polyhydric alcohol selected from between propylene glycol and 1,3-butylene glycol, wherein the content of ethanol is less than 1 mass% relative to the total mass of the medicinal composition.

(57) 要約: フルベストラントと、ヒマシ油と、芳香族カルボン酸と、プロピレングリコール及び 1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種の多価アルコールと、を含み、エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して 1 質量%未満である医薬組成物。



WO 2017/130576 A1

明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

技術分野

[0001] 本開示は、医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] フルベストラント（ 7α -[9-（4，4，5，5，5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル）ノニル] エストラ-1，3，5（10）-トリエン-3，17 β -ジオール）は、エストロゲン受容体アンタゴニストであり、アストラゼネカ（株）により、筋肉内注射製剤として、フェソロデックス（FASLODEX）（登録商標）の商品名で販売されている。フェソロデックスは、フルベストラントを表示量50mg/mL含み、かつ、添加剤として、エタノール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びヒマシ油を含み、5mLが予め充填されたシリンジの形態で供給されている。

近年、フルベストラントを含む医薬製剤に関して、種々の報告がなされている。

[0003] 例えば、特許第3713237号公報には、フルベストラント、医薬的に許容できるアルコール類（エタノール、ベンジルアルコール等）、安息香酸ベンジル、及びヒマシ油を含む筋肉内注射に適する医薬製剤が開示されている。

特表2009-509942号公報には、フルベストラント、製薬上許容されるアルコール（エタノール、ベンジルアルコール等）、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール、及びヒマシ油を含む製剤が開示されている。

特表2011-514349号公報には、フルベストラント、グリコフロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を含み、かつ、実質的にヒマシ油を含まない、筋肉内注射のためのフルベストラント配合物が開示されている。

国際公開第2015/033302号には、フルベストラント、安息香酸、アルコール（エタノール等）、及び植物油を含む製剤が開示されている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] ところで、フルベストラントは、水に対して難溶性を示す薬物である。そのため、従来、フルベストラントを含む医薬製剤では、溶剤としてエタノールを使用している。

しかし、医薬製剤におけるエタノールの使用は、アルコール過敏症等のエタノールに対してアレルギー反応を起こす患者への投与を制限することになるため、幅広い患者への適用の観点からは、好ましいとはいえない。

[0005] 上述の点に関し、特許第3713237号公報に記載された医薬製剤は、フルベストラントを高濃度で配合するために、高濃度のエタノールを含んでいる。また、特表2009-509942号公報及び国際公開第2015/033302号に記載された医薬製剤では、フルベストラントの溶解性が良好な非水性エステル溶媒（安息香酸ベンジル等）を使用せずに製剤化しているものの、エタノールの使用を排除することはできていない。

したがって、特許第3713237号公報、特表2009-509942号公報、及び国際公開第2015/033302号に記載された医薬製剤を、エタノールに対してアレルギー反応を起こす患者に投与することは困難である。

[0006] 一方、特表2011-514349号公報に記載された医薬製剤では、エタノールを使用せずに製剤化しているため、エタノールに対してアレルギー反応を起こす患者に対しても投与が可能である。しかし、特表2011-514349号公報に記載された医薬製剤は、ヒマシ油を実質的に含まないため、例えば、筋肉内投与を行った場合に、治療上有効な血中フルベストラント濃度を一定期間保持させることが困難となり、治療上適切な医薬製剤とはいえない。

[0007] また、エタノールに代わる溶剤（以下、「代替溶剤」ともいう。）の選択

には、代替溶剤に対するフルベストラントの溶解性だけでなく、代替溶剤とその他の含有成分（例えば、ヒマシ油等の溶剤）との相溶性を考慮する必要がある。特に、注射液製剤では、含まれる成分の相溶性が良好でないと、低温で保存した場合に相分離又は析出に起因する濁りが生じ得るため、好ましいとはいえない。

[0008] 本発明の一実施形態が解決しようとする課題は、フルベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温で保存しても濁りが生じ難い、エタノールを実質的に含まない医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を解決するための具体的な手段には、以下の実施態様が含まれる。

[0010] [1] フルベストラントと、ヒマシ油と、芳香族カルボン酸と、プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールと、を含み、エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満である医薬組成物。

[2] エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して0.5質量%未満である[1]に記載の医薬組成物。

[3] プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる多価アルコールが、プロピレングリコールである[1]又は[2]に記載の医薬組成物。

[4] プロピレングリコールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して9質量%以上18質量%以下である[3]に記載の医薬組成物。

[5] 芳香族カルボン酸が、安息香酸である[1]～[4]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[0011] [6] 芳香族カルボン酸の含有量が、医薬組成物の全質量に対して2.5質量%以上10質量%以下である[1]～[5]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[7] 安息香酸ベンジルを更に含む[1]～[6]のいずれか1つに記

載の医薬組成物。

〔８〕 安息香酸ベンジルの含有量が、医薬組成物の全質量に対して１質量％以上２０質量％以下である〔７〕に記載の医薬組成物。

〔９〕 芳香族アルコールを更に含む〔１〕～〔８〕のいずれか１つに記載の医薬組成物。

〔１０〕 筋肉内注射用である〔１〕～〔９〕のいずれか１つに記載の医薬組成物。

発明の効果

〔００１２〕 本発明の一実施形態によれば、フルベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温で保存しても濁りが生じ難い、エタノールを実質的に含まない医薬組成物が提供される。

発明を実施するための形態

〔００１３〕 以下、本発明の具体的な実施形態について詳細に説明するが、本発明は、以下の実施形態に何ら限定されるものではなく、本発明の一実施形態の目的の範囲内において、適宜、変更を加えて実施することができる。

〔００１４〕 本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を意味する。

本明細書中に段階的に記載されている数値範囲において、ある数値範囲で記載された上限値又は下限値は、他の段階的な記載の数値範囲の上限値又は下限値に置き換えてもよい。また、本明細書中に記載されている数値範囲において、ある数値範囲で記載された上限値又は下限値は、実施例に示されている値に置き換えてもよい。

本明細書において、医薬組成物中の各成分の量は、各成分に該当する物質が医薬組成物中に複数存在する場合には、特に断らない限り、医薬組成物中に存在する複数の物質の合計量を意味する。

〔００１５〕 本明細書において、「工程」との語は、独立した工程だけではなく、他の工程と明確に区別できない場合であってもその工程の所期の目的が達成されれば、本用語に含まれる。

[0016] 本明細書において、「低温」とは、一般にフルベストラントを有効成分として含む医薬組成物を冷蔵保存する際に適用される温度を指し、具体的には、 2°C ～ 8°C の範囲を意味する。

本明細書において、「エタノールを実質的に含まない」とは、エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満であることを意味する。

[0017] [医薬組成物]

本開示の医薬組成物は、フルベストラントと、ヒマシ油と、芳香族カルボン酸と、プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコール（以下、「特定多価アルコール」ともいう。）と、を含み、エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満の医薬組成物である。

[0018] 本開示の医薬組成物中の有効成分であるフルベストラントは、水に対して難溶性を示す薬物である。そのため、従来のフルベストラントを含む医薬製剤では、フルベストラントの溶解性に優れる溶剤として、エタノールを選択している。

しかし、医薬製剤におけるエタノールの使用は、アルコール過敏症等のエタノールに対してアレルギー反応を起こす患者への投与を制限することになり、幅広い患者への適用の観点からは、好ましいとはいえない。

[0019] 本開示の医薬組成物は、フルベストラントを、ヒマシ油と、芳香族カルボン酸と、プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールと組み合わせて含むことにより、エタノールを実質的に含まなくても、フルベストラントの溶解性が良好となる。また、本開示の医薬組成物に含まれる上述の各成分は相溶性が良好であるため、本開示の医薬組成物は、低温で保存しても濁りが生じ難いと考えられる。

[0020] <エタノール>

本開示の医薬組成物は、エタノールの含有量が医薬組成物の全質量に対して1質量%未満である。

本開示の医薬組成物中のエタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満であると、アルコール過敏症等のエタノールに対してアレルギー反応を起こす患者にも本開示の医薬組成物を適用することが可能になり、幅広い患者への投与が可能となる。

また、本開示の医薬組成物中のエタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満であると、揮発性のエタノールが微量であるため、医薬組成物の製造が容易となる。

[0021] 本開示の医薬組成物中のエタノールの含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは0.5質量%未満であり、より好ましくは0.3質量%未満であり、更に好ましくは0.1質量%未満であり、特に好ましくはエタノールを含まないこと、即ち、0質量%である。

[0022] 以下、本開示の医薬組成物の各成分について、説明する。

[0023] <フルベストラント>

本開示の医薬組成物は、有効成分として、フルベストラントを含む。

フルベストラント(7 α -[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ノニル]エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17 β -ジオール)は、エストロゲン受容体アンタゴニストであり、乳癌を治療するための薬物として知られている。

[0024] 本開示の医薬組成物中のフルベストラントの含有量は、例えば、投与量の観点から、医薬組成物の全質量に対して4.5質量%以上であることが好ましく、より好ましくは5質量%以上である。

医薬組成物中のフルベストラントの含有量の上限は、特に限定されず、例えば、フルベストラントの溶解性の観点から、10質量%以下である。

[0025] <ヒマシ油>

本開示の医薬組成物は、ヒマシ油を含む。

本開示の医薬組成物は、ヒマシ油を含むことで、治療上有効な血中フルベストラント濃度を一定期間保持させることができる。

[0026] 本開示の医薬組成物中のヒマシ油の含有量は、特に限定されず、例えば、

医薬組成物の全質量に対して、好ましくは40質量%以上80質量%以下であり、より好ましくは45質量%以上75質量%以下であり、更に好ましくは50質量%以上70質量%以下である。

医薬組成物中のヒマシ油の含有量が上記の範囲内であると、治療上有効な血中フルベストラント濃度を一定期間保持させることができ、かつ、フルベストラントを均一に溶解させるために必要なヒマシ油以外の含有成分の配合量を確保できる。

[0027] <芳香族カルボン酸>

本開示の医薬組成物は、芳香族カルボン酸を含む。

本開示の医薬組成物において、芳香族カルボン酸は、フルベストラントの溶解性に寄与する。

芳香族カルボン酸は、芳香族基及びカルボキシ基を有しており、フルベストラントとの親和性が高いと考えられる。本開示の医薬組成物は、フルベストラントとの親和性が高い芳香族カルボン酸を含むことで、フルベストラントの溶解性が良好になると考えられる。

[0028] 芳香族カルボン酸としては、特に限定されず、例えば、安息香酸及びサリチル酸から選ばれる少なくとも1種が好ましく、安息香酸がより好ましい。

本開示の医薬組成物は、芳香族カルボン酸として安息香酸を含むことで、フルベストラントの溶解性がより良好となる。また、低温で保存しても濁りが生じ難い。

[0029] 本開示の医薬組成物は、芳香族カルボン酸を1種のみ含んでいてもよく、2種以上含んでいてもよい。

[0030] 本開示の医薬組成物中の芳香族カルボン酸の含有量は、特に限定されない。

例えば、医薬組成物中の芳香族カルボン酸（好ましくは、安息香酸）の含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは2.5質量%以上10質量%以下であり、より好ましくは5質量%以上10質量%以下である。

医薬組成物中の芳香族カルボン酸の含有量が上記の範囲内であると、フル

ベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温で保存しても濁りを生じ難いという本発明の一実施形態の効果がより効果的に奏される。

[0031] (特定多価アルコール)

本開示の医薬組成物は、プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコール（即ち、特定多価アルコール）を含む。

本開示の医薬組成物において、特定多価アルコールは、フルベストラントの溶解性に寄与する。

[0032] 特定多価アルコールとしては、プロピレングリコールが特に好ましい。

本開示の医薬組成物は、プロピレングリコールを含むことで、フルベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温で保存しても濁りを生じ難いという本発明の一実施形態の効果をより効果的に奏することができる。

[0033] 本開示の医薬組成物中の特定多価アルコールの含有量は、特に限定されない。

例えば、医薬組成物中の特定多価アルコール（好ましくは、プロピレングリコール）の含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは9質量%以上18質量%以下であり、より好ましくは12.5質量%以上18質量%以下であり、更に好ましくは15質量%以上18質量%以下である。

医薬組成物中の特定多価アルコールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して、9質量%以上であると、フルベストラントの溶解性がより良好となる。また、医薬組成物中の特定多価アルコールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して、18質量%以下であると、ヒマシ油との相溶性が十分となるため、低温で保存した場合に濁りをより生じ難い。

[0034] <他の成分>

本開示の医薬組成物は、フルベストラント、ヒマシ油、芳香族カルボン酸、及び特定多価アルコール以外に、本発明の一実施形態の効果を損なわない範囲において、必要に応じて、他の成分を含んでいてもよい。

他の成分としては、例えば、安息香酸ベンジル、芳香族アルコール、ポリ

エチレングリコール、及びその他の添加剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0035] (安息香酸ベンジル)

本開示の医薬組成物は、安息香酸ベンジルを更に含んでもよい。

本開示の医薬組成物が安息香酸ベンジルを含む場合、医薬組成物中の安息香酸ベンジルの含有量は、特に限定されない。

例えば、医薬組成物中の安息香酸ベンジルの含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは1質量%以上20質量%以下であり、より好ましくは5質量%以上20質量%以下であり、更に好ましくは10質量%以上20質量%以下である。

[0036] (芳香族アルコール)

本開示の医薬組成物は、芳香族アルコールを更に含むことが好ましい。

本開示の医薬組成物において、芳香族アルコールは、フルベストラントの溶解に関し、既述の特定多価アルコール（好ましくは、プロピレングリコール）の助剤として機能し得る。

本開示の医薬組成物は、既述の特定多価アルコール（好ましくは、プロピレングリコール）と芳香族アルコール（例えば、ベンジルアルコール）との組み合わせを含むことで、フルベストラントの溶解性がより良好となる。

[0037] 芳香族アルコールとしては、特に限定されず、例えば、ベンジルアルコール及びフェネチルアルコールが挙げられる。

これらの中でも、芳香族アルコールとしては、フルベストラントの溶解性の観点から、ベンジルアルコールが好ましい。

[0038] 本開示の医薬組成物が芳香族アルコールを含む場合、芳香族アルコールを1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

[0039] 本開示の医薬組成物が芳香族アルコールを含む場合、医薬組成物中の芳香族アルコールの含有量は、特に限定されない。

例えば、医薬組成物中の芳香族アルコール（好ましくは、ベンジルアルコール）の含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは0.01質量

%以上30質量%以下であり、より好ましくは1質量%以上25質量%以下であり、更に好ましくは1質量%以上15質量%以下である。

[0040] 本開示の医薬組成物が芳香族アルコールを含む場合、医薬組成物中における、特定多価アルコールの含有量に対する芳香族アルコールの含有量の比率（芳香族アルコールの含有量／特定多価アルコールの含有量）は、質量基準で、好ましくは0.1～2.0であり、より好ましくは0.15～1.5であり、更に好ましくは0.2～1.2である。

[0041] (ポリエチレングリコール)

本開示の医薬組成物は、特定多価アルコール以外の多価アルコールとして、ポリエチレングリコール（PEG）を更に含んでいてもよい。

[0042] ポリエチレングリコールの平均分子量は、特に限定されない。

ポリエチレングリコールの平均分子量は、例えば、筋肉注射用途に適するものを使用するという観点から、好ましくは200以上5000以下であり、より好ましくは200以上4000以下であり、更に好ましくは200以上1000以下であり、特に好ましくは200以上600以下である。

なお、ポリエチレングリコールの平均分子量は、第16改正日本薬局方に記載の方法によって測定される。

[0043] 平均分子量が200以上600以下のポリエチレングリコールとしては、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、及びポリエチレングリコール600が挙げられる。

[0044] ポリエチレングリコールとしては、日本薬局方、医薬品添加物規格、又は各国の薬局方にて規定された、医薬品添加物として適するものが好ましい。

[0045] 本開示の医薬組成物がポリエチレングリコールを含む場合、ポリエチレングリコールを1種のみ含んでいてもよく、2種以上含んでいてもよい。

[0046] 本開示の医薬組成物がポリエチレングリコールを含む場合、医薬組成物中のポリエチレングリコールの含有量は、特に限定されない。

例えば、医薬組成物中のポリエチレングリコールの含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは0.01質量%以上10質量%以下であり、

より好ましくは1質量%以上8質量%以下であり、更に好ましくは1質量%以上6質量%以下である。

[0047] (その他の添加剤)

本開示の医薬組成物は、本発明の一実施形態の効果を損なわない範囲において、必要に応じて、医薬的に許容される添加剤を更に含んでもよい。本開示の医薬組成物を筋肉内注射用として適用する場合には、筋肉内注射に適した添加剤を更に含むことが好ましい。

その他の添加剤としては、グリセリン、アスコルビン酸又はその塩、塩酸、グルコン酸又はその塩、酢酸又はその塩、乳酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、リン酸又はその塩、硫酸又はその塩、酒石酸又はその塩、クエン酸又はその塩、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタモール、メグルミン、グリシン、ヒスチジン又はその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、アルギニン又はその塩、システイン又はその塩、メチオニン、アラニン、ロイシン、アスパラギン酸又はその塩、グルタミン酸又はその塩、アルギニン又はその塩、チオグリセリン、チオグリコール酸又はその塩、タウリン、エデト酸ナトリウム、リドカイン又はその塩、ニコチン酸アミド、クロロブタノール、クレアチニン、ゴマ油、ラッカセイ油、ツバキ油、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、オレイン酸エチル、乳酸エチル、チロメサール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート80等が挙げられる。

但し、その他の添加剤は、これらに限定されない。

[0048] 本開示の医薬組成物がその他の添加剤を含む場合、その他の添加剤を1種のみ含んでもよいし、2種以上含んでもよい。

本開示の医薬組成物がその他の添加剤を含む場合、医薬組成物中のその他の添加剤の含有量は、医薬組成物の全質量に対して10質量%以下であることが好ましい。

[0049] (水)

本開示の医薬組成物は、低温で保存しても濁りを生じ難いという本発明の一実施形態の効果がより効果的に奏されるという観点から、水を実質的に含まないことが好ましい。

ここでいう「水を実質的に含まない」とは、大気からの吸湿によって含まれることになる水分量を超える量の水分を含まないことを意味する。「大気からの吸湿によって含まれることになる水分量」には、医薬組成物の保管中に、医薬組成物中に保持される水分の量が含まれる。

具体的には、本開示の医薬組成物中の水の含有量は、医薬組成物の全質量に対して、好ましくは5質量%以下であり、より好ましくは3質量%以下であり、更に好ましくは2質量%以下であり、特に好ましくは1質量%以下である。

[0050] [医薬組成物の用途]

本開示の医薬組成物は、筋肉内注射用として好適に用いることができる。

本開示の医薬組成物は、フルベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温(2℃～8℃)で保存しても、医薬組成物に含まれる成分に相分離又は析出が生じ難く、フルベストラント等の成分が良好に混合されている状態が安定に保持されているため、筋肉内注射に適した製剤である。

[0051] [医薬組成物の製造方法]

本開示の医薬組成物の製造方法は、既述の医薬組成物を製造できればよく、特に限定されるものではない。

本開示の医薬組成物を製造する方法としては、含まれる成分が均一に混合された医薬組成物を得やすいという観点から、以下で説明する、本実施形態の医薬組成物の製造方法が好ましい。

[0052] 本実施形態の医薬組成物の製造方法(以下、「本実施形態の製造方法」ともいう。)は、フルベストラントと、芳香族カルボン酸と、プロピレングリコール及び1, 3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコール(特定多価アルコール)と、を混合し、フルベストラントの溶解

液を得る工程（以下、「第１の工程」ともいう。）、並びに、得られたフルベストラントの溶解液と、ヒマシ油と、を混合し、医薬組成物を得る工程（以下、「第２の工程」ともいう。）を有する。

本実施形態の製造方法は、フルベストラントと、芳香族カルボン酸と、特定多価アルコールと、ヒマシ油と、を一括して混合する場合と比較して、含まれる成分が均一に混合された医薬組成物を得やすいという利点を有する。

以下、本実施形態の製造方法について説明するが、既述の医薬組成物と共通する事項、例えば、医薬組成物に含まれる成分及びその量については、説明を省略する。

[0053] ＜第１の工程＞

第１の工程は、フルベストラントと、芳香族カルボン酸と、特定多価アルコールと、を混合し、フルベストラントの溶解液を得る工程である。

既述の医薬組成物が、安息香酸ベンジル、芳香族アルコール等のその他の成分を含む場合には、フルベストラントと、芳香族カルボン酸と、特定多価アルコールと、その他の成分と、を混合し、フルベストラントの溶解液を得ることが好ましい。

[0054] 第１の工程において、混合する各成分は、単に混合すればよく、全ての成分を一度に混合してもよいし、各成分をいくつかに分けて混合してもよい。

混合の方法としては、特に限定されず、例えば、攪拌による混合が挙げられる。

[0055] 混合の際の温度条件としては、特に限定されず、例えば、混合する成分の組成（種類及び量）等に応じて、適宜設定することができる。

第１の工程では、通常、雰囲気温度１５℃～６０℃の条件下で、フルベストラントと、芳香族カルボン酸と、特定多価アルコールと、を混合し、フルベストラントの溶解液を得る。

[0056] ＜第２の工程＞

第２の工程は、第１の工程で得られたフルベストラントの溶解液と、ヒマシ油と、を混合し、医薬組成物を得る工程である。

混合の方法としては、特に限定されず、例えば、攪拌による混合が挙げられる。

[0057] 第2の工程では、フルベストラントの溶解液とヒマシ油とを一度に混合してもよいし、例えば、フルベストラントの溶解液を攪拌しながら、ヒマシ油を徐々に添加して、フルベストラントの溶解液とヒマシ油とを混合してもよい。

[0058] 混合の際の温度条件は、特に限定されない。

第2の工程では、通常、雰囲気温度15℃～60℃の条件下で、フルベストラントの溶解液とヒマシ油とを混合し、医薬組成物を得る。

[0059] <その他の工程>

本実施形態の製造方法は、必要に応じて、第1の工程及び第2の工程以外のその他の工程を有していてもよい。また、第1の工程及び第2の工程は、複数の工程を含んで構成されていてもよい。

その他の工程としては、医薬組成物を滅菌する工程、医薬組成物を容器に充填する工程等が挙げられる。

滅菌する工程としては、滅菌フィルターを用いたろ過滅菌法が好ましい。

[0060] 医薬組成物を充填する容器としては、バイアル、アンプル、シリンジ等が挙げられる。

これらの中でも、医薬組成物を充填する容器としては、医療現場における取り扱い性の観点から、シリンジが好ましく、ガラス製のシリンジがより好ましい。

[0061] 本開示は、有効成分としてフルベストラント含む既述の医薬組成物を、乳癌の治療の対象となる患者へ投与することを含む乳癌の治療方法も包含する。

実施例

[0062] 以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその主旨を越えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

[0063] [医薬組成物の製造]

＜実施例 1＞

撈拌子を入れた清潔なガラス容器に、フルベストラント 5 質量部、芳香族カルボン酸として安息香酸 5 質量部、特定多価アルコールとしてプロピレングリコール（P G） 1 5 質量部、及び安息香酸ベンジル 1 5 質量部を秤量した後、撈拌し、フルベストラントを溶解させた。次いで、得られたフルベストラントの溶解液にヒマシ油を加え、全量を 1 0 0 質量部に調整した後、更に撈拌して均一化し、実施例 1 の医薬組成物を得た。

[0064] ＜実施例 2 ～ 2 2＞

医薬組成物の組成を、下記の表 1 に示す組成に変更したこと以外は、実施例 1 と同様の操作を行って、実施例 2 ～ 2 2 の医薬組成物を得た。

[0065] ＜比較例 1 ～ 5＞

医薬組成物の組成を、下記の表 1 に示す組成に変更したこと以外は、実施例 1 と同様の操作を行って、比較例 1 ～ 5 の医薬組成物を得た。

[0066] ＜参考例 1 ～ 2＞

医薬組成物の組成を、下記の表 1 に示す組成に変更したこと以外は、実施例 1 と同様の操作を行って、参考例 1 ～ 2 の医薬組成物を得た。

[0067] [評価]

1. フルベストラントの溶解性

上記にて得られた実施例 1 ～ 2 2、比較例 1 ～ 5、及び参考例 1 ～ 2 の各医薬組成物に、更に少なくとも飽和量のフルベストラントを加え、少なくとも 1 日以上撈拌した後、1 0 0 0 0 r p m（round per minute）以上、1 0 分以上の条件にて遠心分離を行い、過剰のフルベストラントを除き、上清を得た。

得られた上清に溶解しているフルベストラントの量を、下記の条件の高速液体クロマトグラフィー（H P L C）にて測定した。得られた測定値をフルベストラントの溶解許容量（単位：m g ／ g）とした。フルベストラントの溶解許容量が 4 5 m g ／ g 以上である場合を、フルベストラントの溶解性が良好であると判断した。結果を表 1 に示す。

なお、表1では、溶解許容量が45mg/g以上である場合を「良好」と表記し、溶解許容量が45mg/g未満である場合を「不良」と表記した。

[0068] 上記の評価において、医薬組成物におけるフルベストラントの溶解許容量の値が十分に高いことは、医薬組成物が、治療上必要なフルベストラントを十分に、かつ、均一に含む能力が高いことを示す。

[0069] –HPLC条件–

カラム：XBridge C8（製品名、粒子径：3.5μm、カラムサイズ：4.6mm×150mm、Waters社）

移動相A：メタノール／水＝70／30

移動相B：メタノール

グラジェント条件（移動相Bの比率）：0%（開始）→0%（12min）→100%（12.1min）→100%（20min）→0%（20.1min）→0%（30min、停止）

検出波長：225nm

流量：1.0mL/min

カラム温度：40℃

[0070] 2. 濁りの有無

上記にて得られた実施例1～22、比較例1～5、及び参考例1～2の各医薬組成物の少なくとも1mLを、それぞれ無色透明のガラス瓶（5mL容量）に量り取り、冷蔵庫（雰囲気温度：2℃～8℃）に保存した。保存開始から1時間以上経過後、冷蔵庫からガラス瓶を取り出した。取り出し直後に、ガラス瓶の表面に生じた曇りをキムワイプ（登録商標）で拭き取ってから、ガラス瓶に入った医薬組成物を目視にて観察し、濁りの有無を確認した。結果を表1に示す。

なお、表1では、ガラス瓶に入った医薬組成物に、濁りが確認されなかった場合を「なし」と表記し、濁りが確認された場合を「あり」と表記した。

[0071] 上記の評価において、ガラス瓶に入った医薬組成物に濁りが確認されない（即ち、医薬組成物が澄明である）状態は、含まれる成分が均一に混合され

ている状態を示し、低温（2℃～8℃）での保存中に、医薬組成物に含まれる成分に相分離又は析出が生じず、フルベストラント等の成分が良好に混合されている状態が安定に保持されていることを意味する。

一方、ガラス瓶に入った医薬組成物に濁りが確認される状態は、含まれる成分が均一に混合されていない状態を示し、低温（2℃～8℃）での保存中に医薬組成物に含まれる成分のいずれかが相分離又は析出しており、筋肉内注射に適した製剤とはいえないことを意味する。

[0072]

[表1]

	有効成分		添加剤										評価項目	
	フルベストラント	芳香族カルボン酸	種類	配合量 (質量部)	特定多価アルコール		安息香酸ベンジル	PEG400	その他の成分		ヒマシ油	溶解性	濁りの有無	
					種類	配合量 (質量部)			種類	配合量 (質量部)				エタノール
実施例1	5	安息香酸	5	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	58	良好	なし
実施例2	5	安息香酸	5	PG	12.5	PG	15	...	...	...	up to 100	51	良好	なし
実施例3	5	安息香酸	5	PG	17.5	PG	15	...	...	...	up to 100	64	良好	なし
比較例1	5	...	...	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	38	不良	あり
実施例4	5	安息香酸	2.5	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	51	良好	なし
実施例5	5	安息香酸	7.5	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	62	良好	なし
実施例6	5	安息香酸	10	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	68	良好	なし
実施例7	5	安息香酸	5	PG	15	PG	15	2	...	...	up to 100	57	良好	なし
実施例8	5	安息香酸	5	PG	15	PG	15	4	...	...	up to 100	59	良好	なし
実施例9	5	安息香酸	5	PG	15	PG	15	6	...	...	up to 100	58	良好	なし
実施例10	5	安息香酸	5	PG	16	PG	15	3	...	...	up to 100	61	良好	なし
実施例11	5	安息香酸	5	PG	17.5	PG	15	2	...	...	up to 100	64	良好	なし
実施例12	5	安息香酸	5	PG	15	PG	...	...	...	...	up to 100	52	良好	なし
実施例13	5	安息香酸	5	PG	15	PG	5	...	...	...	up to 100	48	良好	なし
実施例14	5	安息香酸	5	PG	15	PG	10	...	...	...	up to 100	49	良好	なし
実施例15	5	安息香酸	5	PG	15	PG	12.5	...	...	...	up to 100	52	良好	なし
実施例16	5	安息香酸	5	PG	15	PG	17.5	...	...	...	up to 100	55	良好	なし
実施例17	5	安息香酸	5	PG	15	PG	20	...	...	...	up to 100	56	良好	なし
比較例2	5	安息香酸	5	...	...	...	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	31	不良	なし
実施例18	5	安息香酸	5	PG	10	PG	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	65	良好	なし
実施例19	5	安息香酸	5	PG	15	PG	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	81	良好	なし
実施例20	5	安息香酸	5	PG	9	PG	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	59	良好	なし
実施例21	5	安息香酸	5	BG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	51	良好	なし
実施例22	5	ザリチル酸	5	PG	15	PG	15	...	...	...	up to 100	46	良好	なし
比較例3	5	...	...	...	...	...	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	24	不良	なし
比較例4	5	...	...	...	...	...	15	...	ベンジルアルコール	20	up to 100	41	不良	あり
比較例5	5	...	...	PG	20	PG	15	...	...	...	up to 100	47	良好	あり
参用例1	5	...	...	...	...	...	15	...	ベンジルアルコール	10	up to 100	66	良好	なし
参用例2	5	...	...	...	...	...	15	...	...	...	up to 100	71	良好	なし

[0073] 表1中、「-」は、該当するものがないことを意味する。

表 1 中、「プロピレングリコール」を「P G」、1, 3-ブチレングリコールを「B G」と表記した。

表 1 において、「P E G 4 0 0」は、日局マクロゴール 4 0 0 である。

[0074] 表 1 に示すように、フルベストラント、ヒマシ油、芳香族カルボン酸、及び特定多価アルコールの 1 つであるプロピレングリコール (P G) を含み、エタノールの含有量が医薬組成物の全質量に対して 1 質量%未満である、実施例 1 ~ 2 2 の医薬組成物は、フルベストラントの溶解性が良好で、かつ、低温で保存しても濁りが生じなかった。

一方、芳香族カルボン酸及び特定多価アルコールの少なくとも一方を含まない、比較例 1 ~ 5 の医薬組成物は、フルベストラントの溶解性及び濁りの有無の少なくとも一方の評価において、結果が良好ではなく、フルベストラントの溶解性が良好であることと、低温で保存しても濁りが生じないこととを、両立しなかった。

[0075] 特定多価アルコールの 1 つであるプロピレングリコールに加えて、ベンジルアルコールを更に含む医薬組成物 (例えば、実施例 1 9) では、ベンジルアルコールを含まない医薬組成物 (例えば、実施例 1) と比較して、フルベストラントの溶解許容量が顕著に増加した。

[0076] 2 0 1 6 年 1 月 2 8 日に出願された日本国特許出願 2 0 1 6 - 0 1 4 4 5 3 号の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、及び技術規格は、個々の文献、特許出願、及び技術規格が参照により取り込まれることが具体的に、かつ、個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] フルベストラントと、
 ヒマシ油と、
 芳香族カルボン酸と、
 プロピレングリコール及び1，3－ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールと、を含み、
 エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%未満である医薬組成物。
- [請求項2] エタノールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して0.5質量%未満である請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] プロピレングリコール及び1，3－ブチレングリコールから選ばれる多価アルコールが、プロピレングリコールである請求項1又は請求項2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] プロピレングリコールの含有量が、医薬組成物の全質量に対して9質量%以上18質量%以下である請求項3に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 芳香族カルボン酸が、安息香酸である請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 芳香族カルボン酸の含有量が、医薬組成物の全質量に対して2.5質量%以上10質量%以下である請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 安息香酸ベンジルを更に含む請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 安息香酸ベンジルの含有量が、医薬組成物の全質量に対して1質量%以上20質量%以下である請求項7に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 芳香族アルコールを更に含む請求項1～請求項8のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 筋肉内注射用である請求項1～請求項9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/086459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/565(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/44(2017.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K31/00-31/80, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2015-511606 A (Lipont Pharmaceuticals Inc.), 20 April 2015 (20.04.2015), claims; paragraphs [0005], [0044]; experimental examples; examples & US 2015/0105357 A1 claims; paragraphs [0005], [0048]; experimental examples; examples & WO 2013/143299 A1 & EP 2832349 A1 & CN 102600073 A	1-10
Y	WO 2015/033302 A1 (AHMED, Salah Uddin, et al.), 12 March 2015 (12.03.2015), claims; page 10, 1st paragraph; page 11, 6th paragraph & JP 2016-529308 A & US 2016/0213682 A1 & EP 3041512 A1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 February 2017 (02.02.17)

Date of mailing of the international search report
21 February 2017 (21.02.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/086459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-509942 A (Hospira Australia Pty Ltd.), 12 March 2009 (12.03.2009), claims; paragraphs [0003], [0006] & WO 2007/033434 A1 claims; page 1, 4th paragraph; page 2, 3rd paragraph & US 2009/0227552 A1 & EP 1928469 A1 & KR 10-2008-0066926 A & CA 2623345 A & AU 2006294430 A	1-10
Y	Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007, first print, Yakuji Nippo Ltd., 25 July 2007 (25.07.2007), pages 236, 242, 243	1-10
A	JP 2011-523620 A (SK Chemicals Co., Ltd.), 18 August 2011 (18.08.2011), paragraphs [0009], [0010], [0076] & US 2010/0305202 A1 paragraphs [0009], [0010], [0066] & WO 2009/066955 A2 & EP 2219616 A1 & KR 10-2009-0052920 A & CN 101868227 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/565(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/44(2017.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/00-31/80, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2015-511606 A (リポント ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2015.04.20, 特許請求の範囲、段落 0005, 0044, 実験例、実施例 & US 2015/0105357 A1 (Claims, [0005, 0048], Experimental Examples, Examples) & WO 2013/143299 A1 & EP 2832349 A1 & CN 102600073 A	1-10
Y	WO 2015/033302 A1 (AHMED, Salah Uddin, et al.) 2015.03.12, Claims, p10 1st paragraph, p11 6th paragraph, & JP 2016-529308 A & US 2016/0213682 A1 & EP 3041512 A1	1-10

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.02.2017

国際調査報告の発送日

21.02.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡部 正博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

5801

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-509942 A (ホスピラ・オーストラリア・ピーティエワイ・リミテッド) 2009.03.12, 特許請求の範囲、段落 0003, 0006 & WO 2007/033434 A1 (Claims, p1 4th paragraph, p2 3rd paragraph) & US 2009/0227552 A1 & EP 1928469 A1 & KR 10-2008-0066926 A & CA 2623345 A & AU 2006294430 A	1-10
Y	医薬品添加物事典 2007, 第1刷, 株式会社 薬事日報社, 2007.07.25, p236, 242, 243	1-10
A	JP 2011-523620 A (エスケー ケミカルズ カンパニー リミテッド) 2011.08.18, 段落 0009, 0010, 0076 & US 2010/0305202 A1 ([0009, 0010, 0066]) & WO 2009/066955 A2 & EP 2219616 A1 & KR 10-2009-0052920 A & CN 101868227 A	1-10