

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-510619

(P2020-510619A)

(43) 公表日 令和2年4月9日 (2020. 4. 9)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/12 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 38/12	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/08 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/02	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-529625 (P2019-529625)  
 (86) (22) 出願日 平成29年12月15日 (2017. 12. 15)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月31日 (2019. 5. 31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/066652  
 (87) 国際公開番号 W02018/112330  
 (87) 国際公開日 平成30年6月21日 (2018. 6. 21)  
 (31) 優先権主張番号 62/435, 695  
 (32) 優先日 平成28年12月16日 (2016. 12. 16)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 591013229  
 バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド  
 BAXTER INTERNATIONAL  
 L INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 60015 イリノイ州  
 、ディアフィールド、ワン・バクスター・  
 パークウェイ (番地なし)  
 (71) 出願人 512107787  
 バクスター ヘルスケア エス. エー.  
 スイス国 グラットパーク (オブフィコン)  
 ) サーガワーシュトラッセ 130  
 (74) 代理人 110000523  
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ミカファンギン組成物

## (57) 【要約】

非経口投与に適し、貯蔵安定性が増強された水性医薬組成物は、約 0.1 mg/mL ~ 約 40 mg/mL のミカファンギンと、( i i ) 約 0.1 mM ~ 400 mM の緩衝剤と、( i i i ) 約 0 mg/mL ~ 約 500 mg/mL の等張化剤と、を含み、本組成物の pH は約 3.0 ~ 7.0、例えば約 3.5 ~ 7.0 である。

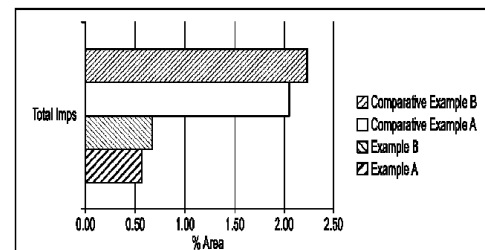


FIGURE 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

非経口投与に適した水性医薬組成物であって、

( i ) 約 0 . 1 m g / m L ~ 約 4 0 m g / m L のミカファンギンと、

( i i ) 約 0 . 1 m M ~ 約 4 0 0 m M、例えば約 0 . 5 m M ~ 約 4 0 0 m M の緩衝剤と

、

( i i i ) 約 0 m g / m L ~ 約 5 0 0 m g / m L の等張化剤と、を含み、

前記組成物の pH が、約 3 . 0 ~ 約 7 . 0、3 . 5 ~ 7 . 0、約 3 . 6 ~ 約 6 . 8、約 3 . 6 ~ 約 6 . 4、約 3 . 8 ~ 約 6 . 2、約 4 . 0 ~ 約 6 . 0、および / または約 4 . 5 ~ 約 5 . 5 である、水性医薬組成物。

10

**【請求項 2】**

前記緩衝剤が、酢酸塩、グルタミン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リン酸塩、グリシン、ヒスチジン、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、アスパラギン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記等張化剤が、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、グリセリン、リンゲル液、および前述の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

20

**【請求項 4】**

前記等張化剤が塩化ナトリウムである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記等張化剤がデキストロースである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 6】**

前記組成物が直ぐに使用できる、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 7】**

前記組成物が、約 0 . 1 m M ~ 約 1 0 0 m M、例えば、約 0 . 5 m M ~ 約 1 0 0 m M、約 1 m M ~ 約 1 0 0 m M、および / または 1 0 m M ~ 1 0 0 m M の量の前記緩衝剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

30

**【請求項 8】**

前記組成物が、約 0 . 1 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 0 . 5 m g / m l ~ 約 2 . 5 m g / m l、例えば約 1 m g / m l の量のミカファンギンを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 9】**

前記組成物が、約 1 m M ~ 約 2 0 m M、約 5 m M ~ 約 1 5 m M、例えば約 1 0 m M の量の前記緩衝剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 10】**

前記組成物が、約 1 m g / m l ~ 約 1 0 0 m g / m l、約 5 m g / m L ~ 約 1 0 0 m g / m L、および / または約 4 m g / m l ~ 約 6 0 m g / m l の量の前記等張化剤を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

40

**【請求項 11】**

前記組成物が、約 5 m g / m l ~ 約 4 0 m g / m l のミカファンギン、約 5 m g / m l ~ 約 2 0 m g / m l、例えば 1 0 m g / m l の量のミカファンギンを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

**【請求項 12】**

前記組成物が、約 2 0 m M ~ 約 4 0 0 m M、約 2 0 m M ~ 約 2 0 0 m M、例えば約 2 5 m M または約 1 0 0 m M の量の前記緩衝剤を含む、請求項 1 ~ 7 および 11 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

50

## 【請求項 13】

前記組成物が、最大 500 mg / mL、例えば約 5 mg / mL ~ 約 500 mg / mL または約 2.5 mg / mL ~ 250 mg / mL の量の前記等張化剤を含む、請求項 1 ~ 7、11、および 12 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記組成物が凍結乾燥保護剤を実質的に含まない、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記組成物がラクトースを実質的に含まず、かつ任意選択で、マルトースおよび / またはスクロースも実質的に含まない、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

10

## 【請求項 16】

前記組成物が滅菌されている、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記ミカファンギンがミカファンギンナトリウムである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記組成物が、その製剤化および室温で 3 週間の貯蔵の後に、5 % 未満の面積総不純物を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 19】

前記組成物が、その製剤化および室温で 3 週間の貯蔵の後に、2.0 % 未満の面積総不純物を有し、前記組成物が、時間 0 で、約 3.6 ~ 約 6.4 の pH を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

20

## 【請求項 20】

前記組成物が、その製剤化および室温で 3 週間の貯蔵の後に、1.5 % 未満の面積総不純物を有し、前記組成物が、時間 0 で、約 3.8 ~ 約 6.2 の pH を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 21】

前記組成物が、その製剤化および -20 で 48 週間の貯蔵の後に、0.5 % 未満の面積総不純物を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 22】

前記水性医薬組成物が凍結されている、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の水性医薬組成物。

30

## 【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の水性医薬組成物を含む、包装された密封容器。

## 【請求項 24】

前記密封容器が、バイアルまたはシリンジを含む、請求項 23 に記載の容器。

## 【請求項 25】

前記密封容器が、プラスチック袋または瓶を含み、前記水性医薬組成物が直ぐに使用できる、請求項 23 または 24 に記載の容器。

## 【請求項 26】

非経口投与に適した水性医薬組成物の調製方法であって、  
約 0.1 mg / mL ~ 約 40 mg / mL のミカファンギン、約 0.1 mM ~ 400 mM の緩衝剤、約 0 mg / mL ~ 約 500 mg / mL の等張化剤を合わせて、非経口投与に適した水性医薬組成物を調製することを含み、前記組成物が、約 3.0 ~ 約 7.0、3.5 ~ 7.0、約 3.6 ~ 約 6.8、約 3.6 ~ 約 6.4、約 3.8 ~ 約 6.2、約 4.0 ~ 約 6.0、および / または約 4.5 ~ 約 5.5 の pH を有する、方法。

40

## 【請求項 27】

前記緩衝剤が、酢酸塩、グルタミン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リン酸塩、グリシン、ヒスチジン、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、アスパラギン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびそれらの組み合わせからな

50

る群から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記等張化剤が、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、グリセリン、リンゲル液、および前述の組み合わせからなる群から選択される、請求項 26 および 27 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

前記組成物が直ぐに使用できる、請求項 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記組成物が、約 5 mM ~ 約 15 mM の量の前記緩衝剤を含む、請求項 26 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 31】

密封容器に前記組成物を包装することをさらに含む、請求項 26 ~ 30 のいずれかに記載の方法。

【請求項 32】

前記組成物を容器に無菌充填することと、前記容器を密封することをさらに含む、請求項 26 ~ 31 のいずれかに記載の方法。

【請求項 33】

前記容器を約 - 25 ~ 約 25 の温度で貯蔵することをさらに含む、請求項 31 および 32 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年12月16日に提出された米国仮特許出願第62/435,695号のU.S.C. § 119(e)に基づく利益を主張し、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれ、本明細書において主張される。

【0002】

本開示は、一般にミカファンギンを含む組成物に関する。より具体的には、本開示は、貯蔵安定性が増強されたミカファンギンを含む水性組成物を対象とする。

【背景技術】

30

【0003】

真菌感染症、特に免疫無防備状態の患者における全身性真菌感染症は、医療従事者にとって重大な課題を提示する。例えば、臓器移植を受けている患者および化学療法を受けている患者において、十分に確立された真菌感染症がますます観察されている(Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997)。加えて、実質的に全てのAIDS患者は、疾患の経過中に何らかの形の真菌感染症に罹患している(Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997)。

【0004】

エキノカンジンは、典型的には環状ヘキサペプチドコアと、アミド結合を介して環状ヘキサペプチドコアに結合している親油性テールとからなる、広範囲な抗真菌剤群である。エキノカンジンは、多くの真菌の細胞壁におけるグルカンの合成において重要な酵素である - 1, 3 - グルカンシンターゼを阻害する。カスポファンギン、アニデュラファンギン、およびミカファンギンは抗真菌治療が承認されているエキノカンジンである。これら3つの薬物は全て、発酵によって得られる天然物から始めて、典型的には半合成的に製造される。これらの化合物の比較的乏しい腸管吸収は、送達が生体内に到達することを必要とする。

40

【0005】

注射用MYCAMINE (登録商標) (ミカファンギンナトリウム) は、真菌感染症の治療のためにAstellas Pharma Inc. によって製造されている静脈内注入製品である。MYCAMINE (登録商標) は、50 mg および100 mg の単回使

50

用バイアルの凍結乾燥粉末として提供される。処方情報によると、各単回使用バイアルは、50 mg のミカファンギンナトリウムまたは100 mg のミカファンギンナトリウムおよび200 mg のラクトースを含む。MYCAMINE（登録商標）製品を投与するには、2つの無菌調製工程を厳守しなければならない。第一の無菌調製工程において、凍結乾燥粉末を、等張食塩水（0.9重量%）または等張デキストロース（5重量%）のいずれか中に10 mg/mL（50 mg バイアル）または20 mg/mL（100 mg バイアル）の濃縮物として再構成する。処方情報によれば、再構成生成物は5～7のpHを有し、25℃で最大24時間貯蔵することができる。次いで、注入生成物は、第2の無菌調製工程において再構成された生成物を、典型的には100 mL 容器中で0.5～1.5 mg/mLの濃度にさらに希釈することによって調製される。希釈した注入生成物は、25℃で最大24時間貯蔵することもできる。したがって、処方情報は、MYCAMINE（登録商標）が注入用に調合した後最大24時間しか貯蔵されるべきではないことを教示している。

10

#### 【0006】

米国特許第6,774,104号（「'104特許」）は、ミカファンギンなどのエキノカンジン化合物を含有する凍結乾燥形態の安定化医薬組成物を開示している。'104特許は、ミカファンギンおよびそれらの塩などのエキノカンジン化合物が不安定であり、分解を防ぐために凍結乾燥されなければならないことを教示している。具体的には、'104特許は、エキノカンジン化合物が湿気に対して「十分に安定して」おらず、したがってエキノカンジン化合物を含む組成物が3.4重量パーセントを超える水を含むできないことを明示的に教示している。'104特許の教示と一致して、ミカファンギンの水中での不安定性は、Astellas Pharma's European Medicines Agency April 2008 Assessment Report for Mycamine: 「[t]he results of micafungin stability in aqueous solution clearly indicate that the micafungin drug product could not be developed as a liquid dosage form.」でも強調されている。

20

#### 【0007】

'104特許はさらに、ミカファンギンを含有する凍結乾燥組成物が、凍結乾燥保護剤、具体的には、多糖類、二糖類（ラクトース、マルトース、およびスクロースなど）、および塩化ナトリウムを使用することによって安定化され得ることを開示している。しかしながら、'104特許の表1および2の安定性の結果は、スクロースまたは塩化ナトリウムを含有するミカファンギン含有組成物が比較的不満足な性能を示した一方、ラクトースまたはマルトースを含有する製剤は比較的良好な安定性を示したことを示す。'104特許は、単糖類が凍結乾燥保護剤として使用され得ることを開示も示唆もしていない。実際、試験された唯一の単糖含有組成物はグルコースを含み（最も典型的にはグルコースはD-グルコースまたはデキストロースとして存在する）、わずか9日後に約99%の分解が認められたと報告されている。

30

#### 【発明の概要】

40

#### 【0008】

一実施形態では、本発明は、約0.1 mg/mL～約40 mg/mLのミカファンギンと、約0.1 mM～400 mMの緩衝剤、例えば、約0.5 mM～400 mMの緩衝剤と、約0 mg/mL～約500 mg/mLの等張化剤と、を含み、本組成物が、約3.0～約7.0、例えば約3.5～約7.0のpHを有する、非経口投与に適した水性医薬組成物を提供する。

#### 【0009】

別の実施形態では、本発明は、ミカファンギン、緩衝剤、および等張化剤を合わせて非経口投与に適した水性医薬組成物を提供することを含み、本組成物が、約0.1 mg/mL～約40 mg/mLのミカファンギンと、約0.1 mM～400 mMの緩衝剤、例えば

50

、約 0.5 mM ~ 400 mM の緩衝剤と、約 0 mg / mL ~ 約 500 mg / mL の等張化剤と、を含み、本組成物が、約 3.0 ~ 約 7.0、例えば約 3.5 ~ 約 7.0 の pH を有する、非経口投与に適した水性医薬組成物の調製方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図 1】MYCAMINE（登録商標）を含む同等の組成物と比較して、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に 25 で 2 日間にわたって形成された総不純物を示す。

【図 2】MYCAMINE（登録商標）を含む同等の組成物と比較して、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に 25 で 2 日間にわたって形成された個々の不純物を示す。

【図 3 a】様々な pH 値で本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物の総不純物を示す。

【図 3 b】図 3 a に示す実際のデータに基づいて、約 3.0 ~ 7.0 の pH 範囲にわたって予想される総不純物を示す適合曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、ミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物を提供する。本組成物は、非経口投与用に製剤化され、約 0.1 mg / mL ~ 約 40 mg / mL のミカファンギンと、約 0.1 mM ~ 400 mM の緩衝剤、例えば、約 0.5 mM ~ 400 mM の緩衝剤と、約 0 mg / mL ~ 約 500 mg / mL の等張化剤と、を含む。本組成物の pH は、約 3.0 ~ 約 7.0、例えば約 3.5 ~ 約 7.0 である。一態様では、ミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物は、任意のさらなる調合または処理なしに非経口投与できるように「直ぐに使用でき」、それによって投与前の組成物の任意の追加無菌調合または処理を有利に回避する。したがって、非経口投与に適した水性医薬組成物は、例えば静脈内注入剤として直ぐに使用できるように、密封容器に製剤化し包装することができる。本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物は、凍結することができ、それでもなお投与前にさらなる配合または処理が必要でない限り、直ぐに使用できると見なすことができる。

【0012】

別の態様において、ミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物は、典型的には非経口投与される前に希釈される「濃縮」組成物として提供される。

【0013】

実施例に示されるように、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物は、特にラベルの指示に従って再構成される MYCAMINE（登録商標）を含む組成物と比較して驚くほど増強された貯蔵安定性を有する。さらに、これらの組成物の安定性は、ミカファンギンが上述のように水溶液中で不安定であるという先行技術の教示に鑑みて驚くべきかつ予想外のものである。それらの増強された貯蔵安定性のために、本発明による組成物は、特に MYCAMINE（登録商標）が注入用に調合した後最大 24 時間しか貯蔵されるべきではないという教示と比較して、比較的長期間有利に貯蔵することができる。そのような増強された貯蔵安定性は、本発明による直ぐに使用できる組成物および濃縮組成物の両方を貯蔵するのに有用であり、組成物の追加調合 / 処理の必要性を最小限に抑えるかさらには排除し、それによって投与前の組成物の無菌処理の要件を最小限に抑えるかさらには排除することができる。

【0014】

上記背景技術の項で述べたように、ミカファンギンはエキノカンジン化合物である。エキノカンジン化合物は、環状ヘキサペプチドと、アミド結合を介して環状ヘキサペプチドコアに結合している親油性テールとを含むという点で構造的に関連している。クラスとしては、エキノカンジン化合物は典型的には抗真菌活性を示す。しかしながら、これらの共通の構造的および機能的特徴にもかかわらず、実施例に示されるように、全てのエキノカ

10

20

30

40

50

ンジン化合物含有組成物は驚くべきことに本発明によるミカファンギンを含む組成物の増強された貯蔵安定性を示さない。具体的には、実施例に示されるように、本発明によるミカファンギンを含む水性組成物は増強された貯蔵安定性を示す一方で、カスポファンギン（ミカファンギンと同様、エキノカンジン化合物である）を含む同等の水性組成物はカスポファンギン活性剤の許容できない分解を示す。

#### 【0015】

さらに、実施例に示されるように、本発明者らは、本発明によるミカファンギンを含む水性医薬組成物のpHが、組成物中に含有されるミカファンギンの安定性に大きく影響を及ぼし得ることを見出した。具体的には、低すぎるまたは高すぎるpH値は、ミカファンギン含有組成物の安定性に著しく影響を及ぼし得る。水性医薬組成物のpHは、約3.0 ~ 約7.0、約3.5 ~ 約7.0、約3.6 ~ 約6.8、約3.6 ~ 約6.4、約3.8 ~ 約6.2、好ましくは約4.0 ~ 約6.0、より好ましくは約4.5 ~ 約5.5であるべきである。pHは、当技術分野で知られているように、例えば水酸化ナトリウムまたは塩酸の添加によって調整することができる。

10

#### 【0016】

本明細書に開示される非経口投与に適した水性医薬組成物は、好ましくは安定な組成物である。本明細書で使用されるとき、用語「安定な」は、所与の期間にわたって、典型的には生成物の貯蔵寿命にわたって、患者への非経口投与に適した状態を維持する水性医薬組成物を指す。この点に関して、本明細書に開示される非経口投与に適した水性医薬組成物は、その中に含有されるミカファンギンの著しい分解なしに、長期間、例えば6ヶ月を超えて有利に凍結して貯蔵され、かつ任意選択で低温またはさらには室温で相当な期間貯蔵することができる。

20

#### 【0017】

例えば、一態様では、HPLC分析によって決定されるように、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、少なくとも24週間、またはより好ましくは少なくとも48週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）凍結（-20）された後、組成物が1.0面積%未満の不純物、例えば0.50面積%未満の不純物を含む場合、安定であると考えられ得る。あるいは、HPLC分析によって決定されるように、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、少なくとも24週間、またはより好ましくは少なくとも48週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）凍結（-20）された後、組成物が少なくとも99.0面積%のミカファンギン、例えば少なくとも99.5面積%のミカファンギンを含む場合、安定であると考えられ得る。本明細書で使用されるとき、「本発明による水性医薬組成物の製剤化」は、非経口投与に適した水性医薬組成物を調製するために、ミカファンギン、緩衝剤、等張化剤、および任意の添加水性希釈剤を合わせるプロセスを指す。非経口投与に適した水性医薬組成物が調製される時点を「時間0」とみなし、組成物が安定であると言及される任意の期間をそれに対して測定する。

30

#### 【0018】

別の態様では、HPLC分析によって決定されるように、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、室温で3週間のその貯蔵の後、組成物が約5%未満の面積総不純物、または少なくとも4週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）室温（25）で維持された後、2.5面積%未満の不純物、例えば1.5面積%未満の不純物を含むとき、安定であると考えられ得る。あるいは、HPLC分析によって決定されるように、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、少なくとも4週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）室温（25）で維持された後、組成物が少なくとも97.5面積%のミカファンギン、例えば少なくとも98.5面積%のミカファンギンを含む場合、安定であると考えられ得る。

40

#### 【0019】

50

また別の態様では、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、少なくとも24週間、またはより好ましくは少なくとも64週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）低温（5℃）維持された後、HPLC分析によって決定されるように、組成物が2.0面積%未満の不純物、例えば1.0面積%未満の不純物を含む場合、安定であると考えられ得る。あるいは、本発明による水性医薬組成物は、組成物中に存在するミカファンギンの初期量に基づいて、少なくとも24週間、またはより好ましくは少なくとも64週間（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）低温（5℃）で維持された後、HPLC分析によって決定されるように、組成物が少なくとも98.0面積%のミカファンギン、例えば少なくとも99.0面積%のミカファンギンを含む場合、安定であると考えられ得る。

10

#### 【0020】

上記のように、本発明による水性医薬組成物のpHは、安定性、そしてそれによってミカファンギン含有組成物の純度に大きな影響を及ぼす可能性がある。したがって、別の態様では、本発明による水性医薬組成物は、室温で少なくとも9日間にわたって（本発明による水性医薬組成物の製剤化から測定される期間）、水性医薬組成物が1pH単位未満、0.5pH単位未満、0.1pH単位未満、またはより好ましくは0.05pH単位未満変化したときに安定であると考えられ得る。当技術分野で公知であり、USP791に記載されているように、任意の従来の適切に校正された電位差センサーおよび測定システムを使用してpHを測定することができる。

20

#### 【0021】

図3aおよび3bに関して示されるように、実施形態において、HPLC分析によって決定されるように、本発明による水性医薬組成物は、組成物が時間0で約3.0～約7.0のpHを有する場合、その製剤化および室温で3週間の貯蔵の後に、約5%未満の面積総不純物を有し得る。別の実施形態では、水性医薬組成物は、その製剤化および室温で3週間の貯蔵の後に、2.0%未満の面積総不純物を有し得、ここで組成物は、時間0で約3.6～約6.4のpHを有する。より好ましい実施形態では、水性医薬組成物は、その製剤化および室温で3週間の貯蔵の後に、1.5%未満の面積総不純物を有し得、ここで組成物は、時間0で約3.8～約6.2のpHを有する。

#### 【0022】

本明細書に開示される非経口投与に適した水性医薬組成物は、好ましくは滅菌組成物である。本明細書で使用されるとき、用語「滅菌」は、滅菌状態にされ、その後微生物学的汚染に曝されていない組成物を指し、例えば、滅菌組成物を保持する容器は、複製微生物を含まず、かつそれが周囲の大気および/または生物学的汚染物質に曝されるように損なわれていない。製薬実務では、組成物が複製微生物で汚染されている可能性が百万分の1に満たない場合、滅菌状態が存在する。本発明による滅菌組成物は、一般に、米国食品医薬品局の現行の適正製造基準（「cGMP」）規制に従って調製される。

30

#### 【0023】

本明細書に記載の実施形態のそれぞれにおいて、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中のミカファンギンは、遊離酸としてまたは薬学的に許容される塩として提供されてもよい。塩は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩、有機塩基塩、例えば有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩）であり得る。最も典型的には、ミカファンギンはナトリウム塩として、すなわちミカファンギンナトリウムとして提供される。100mgのミカファンギンは101.73mgのミカファンギンナトリウムに相当する。

40

#### 【0024】

本明細書に記載の実施形態のそれぞれにおいて、本発明によるミカファンギンを含む組成物は、二糖類および多糖類を含むがこれらに限定されない凍結乾燥保護剤を実質的に含

50



まなくともよい。例えば、本発明による組成物は、ラクトース、マルトース、および／またはスクロースを実質的に含まなくともよい。別の例では、本発明による組成物はラクトースを実質的に含まなくともよい。本明細書で使用されるとき、「凍結乾燥保護剤を実質的に含まない」、「ラクトース、マルトース、および／またはスクロースを実質的に含まない」、および「ラクトースを実質的に含まない」とは、本発明によるミカファンギン含有組成物がわずかな量の二糖類および多糖類を含有するか、またはわずかな量の具体的に列記された凍結乾燥保護剤（複数可）を含有することを意味する。例えば、本開示によるミカファンギン含有組成物は、組成物の全重量に基づいて、0.10重量%未満、0.05重量%未満、または0.001重量%未満の二糖類および多糖類を含有し得る。同様に、本開示によるミカファンギン含有組成物は、組成物の全重量に基づいて、0.10重量%未満、0.05重量%未満、または0.001重量%未満のラクトース、マルトース、および／またはスクロースを含有し得る。なおさらに、本開示によるミカファンギン含有組成物は、組成物の全重量に基づいて、0.10重量%未満、0.05重量%未満、または0.001重量%未満のラクトースを含有し得る。

10

20

30

40

50

#### 【0025】

上記のように、本発明によるミカファンギンを含む組成物は、注入に適した滅菌されている直ぐに使用できる組成物として提供することができ、それにより注入前に濃縮組成物を注入希釈剤に希釈する不便さを回避し、無菌取り扱い中の微生物学的汚染および任意の潜在的な計算または希釈のミスリスクを排除する。追加調合が必要とされないため、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物はまた、不適切な調合から生じる投薬ミス（したがって、その後の不適切な投与量）を防ぐこともできる。加えて、本発明によるミカファンギンを含む直ぐに使用できる組成物は、有利に、その製剤化後、その中に含有されるミカファンギンを実質的に分解することなく、長期間、例えば6ヶ月超、12ヶ月超、および／またはさらには18ヶ月超冷凍貯蔵することができ、その後、解凍し、任意のさらなる調合なしに投与することができる。本発明による医薬組成物は、特に注入のために調合した後最大24時間しかMYCAMINE（登録商標）を貯蔵すべきでないという教示と比較して驚くほど増強された貯蔵安定性を有するため、本組成物は、解凍の1週間超後、2週間超後、3週間超後、さらには4週間超後に投与でき、これは、病院、診療所、および真菌感染症を治療するその他の医療施設にとって大きな利点である。

#### 【0026】

あるいは、本発明によるミカファンギンを含む組成物は、投与前に希釈しなければならない濃縮組成物として提供することができる。

#### 【0027】

ミカファンギンは、本発明による非経口投与に適した水性医薬組成物中に約0.1mg/ml～約40mg/mlの量で存在する。本発明による直ぐに使用できる水性医薬組成物は、約0.1mg/ml～約5mg/mlのミカファンギン、約0.5mg/ml～約2.5mg/ml、例えば約1mg/mlを含有し得る。本発明による濃縮水性医薬組成物は、約5mg/ml～約40mg/ml、約5mg/ml～約20mg/ml、例えば10mg/mlを含有することができる。

#### 【0028】

適切な緩衝剤は当技術分野において周知であり、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に存在して、ある期間にわたって、例えば、生成物の寿命にわたって組成物のpHを約3.5～約7.0に維持する。緩衝剤は通常、比較的類似の量の弱酸およびその共役塩基を含み、したがってこれらの成分を組み合わせることで提供することによって調製することができる。弱酸および共役塩基の一方のみを提供し、本発明による組成物を約3.0～約7.0、約3.5～約7.0、約3.6～約6.8、約3.6～約6.4、約3.8～約6.2、好ましくは約4.0～約6.0、より好ましくは約4.5～約5.5のpH値を有するように調整することによって、緩衝液をその場で生成することもできる。本明細書で使用されるとき、用語「緩衝剤」とは、弱酸、弱酸の共役

塩基、および前述の組み合わせを指す。典型的には、緩衝剤は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に、約 0.1 mM ~ 約 400 mM、または約 0.5 mM ~ 約 400 mM の範囲、例えば約 0.1 mM ~ 約 100 mM、約 0.5 mM ~ 約 100 mM、約 1 mM ~ 約 100 mM、および / または 10 mM ~ 100 mM の濃度で存在する。本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物は、典型的には、約 0.1 mM ~ 約 20 mM、約 0.5 mM ~ 約 20 mM、約 1 mM ~ 約 20 mM、約 5 mM ~ 約 15 mM、例えば約 10 mM の緩衝剤濃度を有する。本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮水性医薬組成物は、典型的には、約 20 mM ~ 約 400 mM、約 20 mM ~ 約 200 mM、例えば約 25 mM または約 100 mM の緩衝剤濃度を有する。意外なことに、アスコルビン酸ベースの（アスコルベート）緩衝剤は避けるのが好ましい。より具体的には、アスコルビン酸ベースの緩衝剤および抗酸化活性を提供することができる他の緩衝剤は避けるべきであると考えられている。例示的な好適な緩衝剤としては、酢酸塩、グルタミン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リン酸塩、グリシン、ヒスチジン、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、アスパラギン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい緩衝剤はクエン酸ナトリウムを含む。

10

20

30

40

50

#### 【0029】

適切な等張化剤は当技術分野において周知であり、組成物を生理液と等張にするために、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に存在する。典型的には、等張化剤は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物中に約 0 mg / ml ~ 約 500 mg / ml の範囲の量で存在する。例示的な等張化剤としては、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、グリセリン、リンゲル液、および前述の組み合わせが挙げられる。塩化ナトリウムおよびデキストロースが好ましい等張化剤である。上記の '104 特許における教示を考慮すると、デキストロースをさらに含む本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物の増強された安定性は特に驚くべきかつ予想外のことである。

#### 【0030】

本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物は、約 1 mg / ml ~ 約 100 mg / ml の等張化剤、例えば約 4 mg / ml ~ 約 60 mg / ml の等張化剤を含有し得る。一実施形態では、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物は、約 4 ~ 約 10 mg / ml の塩化ナトリウムを含有し得る。別の実施形態では、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物は、約 25 mg / ml ~ 約 60 mg / ml のデキストロースの範囲の量で、塩化ナトリウムを含むまたは含まずにデキストロースを含有し得る。塩化ナトリウムと組み合わせで存在する場合、デキストロースは、好ましくは、約 50 mg / ml 以下のレベルで本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物中に存在し、塩化ナトリウムは好ましくは約 9 mg / ml 以下のレベルで存在する。

#### 【0031】

本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮水性医薬組成物は、最大約 500 mg / ml、例えば約 5 mg / ml ~ 250 mg / ml、または約 2.5 mg / ml ~ 250 mg / ml の等張化剤を含有し得る。

#### 【0032】

一実施形態では、等張化剤は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮水性医薬組成物中に存在しない。そのような濃縮組成物は、例えば、食塩水袋またはデキストロース袋に直接混合されて、さらなる調合なしに非経口投与に好適な張度で組成物の非経口投与を容易にすることができる。

#### 【0033】

本発明によるミカファンギンを含む水性医薬組成物は、患者への非経口投与に適している。例えば、本発明によるミカファンギンを含む水性医薬組成物は、ボラス注射または

静脈内注入の形態で投与することができる。非経口投与に好適な経路には、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、関節内、および髄腔内が含まれる。本発明によるミカファンギンを含む直ぐに使用できる水性医薬組成物は、好ましくは静脈内注入によって投与される。

#### 【0034】

本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物は、バイアル、シリンジ、袋、瓶、およびアンプルの提示を含むがこれらに限定されない、当技術分野において既知の任意の適切な容器に包装され得る。容器はガラスまたはポリマー材料から作製することができる。

#### 【0035】

剤形は、典型的には1ml～500mlの範囲のサイズの任意の好適な容器に保持することができる。本発明による非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物は、典型的には、一般に1ml～500mlのサイズの袋、瓶、アンプル、またはバイアル、例えば50mlまたは100mlの袋に充填される。さらに、事前充填シリンジを、本発明による非経口投与に適した直ぐに使用できる水性医薬組成物用の容器として使用することができる。本発明による非経口投与に適した濃縮水性医薬組成物は、一般に1ml～50mlのサイズの袋、瓶、アンプル、またはボトル、例えば10mlのバイアルに入れることができる。

10

#### 【0036】

ポリマー容器は、好ましくは可撓性であり、ポリ塩化ビニル(PVC)を含有しても含まなくてもよい。好ましい容器は、米国特許第5,849,843号および第5,998,019号に開示されているものなど、PVCを含まない。好適な可撓性ポリマー容器としては、GALAXY IV容器(Baxter International Inc.)およびINTRAVIA容器(Baxter International Inc.)が挙げられるが、これらに限定されない。ポリマー容器には、貯蔵中の水分の損失を防ぐため、光誘発性の分解から保護するため、および/または本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物の安定性をさらに確実にするための二次包装システムとしての障壁がさらに提供され得る。好ましい障壁は段ボール箱である。アルミニウムオーバーポーチ、光吸収ポリマーオーバーポーチ、および同様の障壁構造などの他の障壁も使用することができる。

20

#### 【0037】

本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物を容器に充填するための手順、およびそれらの後続の処理は当技術分野において既知である。そのような手順は周知であり、滅菌医薬注射用製剤を製造するためにしばしば使用される。本発明による滅菌医薬組成物は、無菌処理技術を用いて調製することができる。無菌充填は通常、熱滅菌には耐えられないが全ての成分が滅菌されている製剤を調製するために使用される。無菌性は、無菌材料および管理された作業環境を使用して維持される。全ての容器および装置は、充填する前に、好ましくは熱滅菌によって、または過酸化物質浴に曝すことによって滅菌される。次いで、容器(例えば、バイアル、アンプル、袋、瓶、またはシリンジ)を無菌条件下で充填する。滅菌は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、滅菌剤を組成物に組み込むことによって、および他の既知の技術を使用することによって行うことができる。

30

40

#### 【0038】

本明細書に開示される非経口投与に適した水性医薬組成物を含む容器は、任意の好適な温度で、例えば室温でまたは低温で、例えば約-25～約25の温度で貯蔵することができる。長期間の貯蔵には、より低い温度、特に凍結温度より低い温度が好ましい。

#### 【0039】

以下の実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物を図示するために提供されるが、その範囲を限定することを意図しない。

#### 【0040】

実施例1：MYCAMINE(登録商標)との不純物形成比較

50

様々な試料中の不純物形成を測定することにより、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物およびMYCAMINE（登録商標）（ミカファンギンナトリウム）を含む比較組成物について安定性試験を実施した。具体的には、それぞれ0.9%（w/v）の食塩水または5%（w/v）のデキストロース中に1.0mg/mLのミカファンギンナトリウムを含み、10mMのクエン酸緩衝液で緩衝した実施例組成物AおよびBにおいて形成した不純物と、1.0mg/mLのミカファンギンナトリウムの濃度で100mgのミカファンギンナトリウムを含有する単回使用MYCAMINE（登録商標）（ミカファンギンナトリウム）バイアルを用いて調製された比較例組成物AおよびBにおいて形成した不純物とを決定した。緩衝液は、6mMのクエン酸塩と4mMのクエン酸を合わせ、指示されたpHに到達するように塩酸または水酸化ナトリウムで調整することによって調製した。実施例組成物AおよびBならびに比較例組成物AおよびBの配合物を以下の表Iに提供する。

10

20

30

40

【表1】

表1				
成分	実施例 A	実施例 B	比較例 A	比較例 B
活性剤	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム (希釈 MYCAMINE (登録商標))	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム (希釈 MYCAMINE (登録商標))
緩衝液	10mM クエン酸塩	10mM クエン酸塩	該当なし	該当なし
pH	4. 78	4. 76	5. 69	5. 54
賦形剤	なし	なし	2. 0mg/mL のラクトース (希釈 MYCAMINE (登録商標))	2. 0mg/mL のラクトース (希釈 MYCAMINE (登録商標))
等張化剤	9mg/mL の食塩水	50mg/mL のデキストロース	9mg/mL の食塩水	50mg/mL のデキストロース

## 【0041】

実施例組成物AおよびBならびに比較例組成物AおよびBを25℃で2日間状態調節した。不純物は、Zhuら, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 21202-21214に記載される方法に基づいて高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。クロマトグラフィー分離は、アセトニトリルと組み合わせたリン酸（62：38 v/v）でpH2.9に調整された、過塩素酸ナトリウムを含むリン酸ナトリウムの移動相を使用して、SBカラム（250×4.6mm、5μm）を用いてAgilent 1100シリーズHPLCで達成された。

## 【0042】

図1に示すように、MYCAMINE（登録商標）を含有する比較例組成物AおよびBと比較して、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物である実施例AおよびBでは、不純物の形成が著しく少ないことが観察され、それによって、本発明によるミカファンギン含有組成物の驚くほど増強された安定性を示す。図2は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物の個々の不純物形成も、典型的にはMYCAMINE（登録商標）を含む同等の組成物と比較して大幅に少ないか、または最低でもほぼ同じであることを示す。以下の表IIは、図1および2を生成するために使用された実験データを示す。

【表 2】

表 I I				
	実施例 A	実施例 B	比較例 A	比較例 B
不純物 1	0. 0 1	0. 0 0	0. 0 0	0. 0 0
不純物 2	0. 1 7	0. 1 7	0. 3 2	0. 3 4
不純物 2 A	0. 0 0	0. 0 0	0. 0 6	0. 0 7
不純物 3	0. 0 3	0. 0 3	0. 6 7	0. 6 7
不純物 4 A	0. 2 2	0. 2 5	0. 6 0	0. 6 4
不純物 4 B	0. 0 8	0. 1 0	0. 0 8	0. 1 1
不純物 4 C	0. 0 3	0. 0 5	0. 0 8	0. 1 1
不純物 4 D	0. 0 3	0. 0 4	0. 0 5	0. 0 8
不純物 5	0. 0 1	0. 0 0	0. 0 9	0. 1 1
不純物 5 A	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 3	0. 1 2
不純物 6	0. 0 0	0. 0 3	0. 0 9	0. 1 0
総不純物、モル%面積	0. 5 7	0. 6 7	2. 0 6	2. 2 3

10

20

## 【 0 0 4 3 】

この実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が、特に MYC AMINE（登録商標）を含む同等の組成物と比較して大幅に少ない不純物形成が観察されるという点で驚くほど安定であることを示す。実際、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した組成物と比較して、同等の組成物中に 3 倍多い不純物が観察された。

## 【 0 0 4 4 】

実施例 2：C A N C I D A S（登録商標）との安定性比較

様々な試料中の活性剤濃度を測定することにより、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物および C A N C I D A S（登録商標）（酢酸カスポファンギン）を含む比較組成物について安定性試験を実施した。具体的には、それぞれ 0. 9 %（w / v）の食塩水または 5 %（w / v）のデキストロース中に 1. 0 m g / m L のミカファンギンナトリウムを含み、1 0 m M のクエン酸緩衝液で緩衝した実施例組成物 A および B の活性剤濃度と、それぞれ 0. 9 %（w / v）の食塩水または 5 %（w / v）のデキストロース中に 1. 0 m g / m L の酢酸カスポファンギン（C A N C I D A S（登録商標））を含み、同様に 1 0 m M のクエン酸緩衝液で緩衝した比較例組成物 C および D の活性剤濃度とをいくつかの時間点で測定した。上述のように、ミカファンギンおよびカスポファンギンは両方とも構造的および機能的特徴を共有するエキノカンジンである。実施例組成物 A および B ならびに比較例組成物 C および D の配合物を以下の表 I I I に提供する。

30

40

【表 3】

表 III				
成分	実施例 A	実施例 B	比較例 C	比較例 D
活性剤	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム	1. 0mg/mL の ミカファンギンナトリウム	1. 0mg/mL の 酢酸カスポファンギン (希釈 CANCIDAS (登録商標))	1. 0mg/mL の 酢酸カスポファンギン (希釈 CANCIDAS (登録商標))
緩衝液	10mM クエン酸塩	10mM クエン酸塩	10mM クエン酸塩	10mM クエン酸塩
pH	4. 78	4. 76	4. 78	4. 78
賦形剤	なし	なし	0. 78mg/mL のスクロースおよび 0. 52mg/mL のマンニトール (希釈 CANCIDAS (登録商標))	0. 78mg/mL のスクロースおよび 0. 52mg/mL のマンニトール (希釈 CANCIDAS (登録商標))
等張化剤	9mg/mL の食塩水	50mg/mL のデキストロース	9mg/mL の食塩水	50mg/mL のデキストロース

10

## 【0045】

実施例組成物 A および B ならびに比較例組成物 C および D を 25 で 8 日間状態調節し、試料を 0、2 日目、および 8 日目に採取した。実施例組成物 A および B における活性剤の濃度は、実施例 1 に記載の高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。比較例 C および D における活性剤の濃度は、酢酸カスポファンギンを含有する試料中の不純物を測定するのに適した別の同様の HPLC 法を用いて測定した。以下の表 IV に示すように、濃度値は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物である実施例組成物 A および B ならびに C A N C I D A S (登録商標) を含む比較例 C および D において測定された。

20

## 【0046】

この実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が、特にカスポファンギン活性剤の許容できない分解が観察された C A N C I D A S (登録商標) を含む同等の組成物と比較して驚くほど安定であることを示す。

30

【表 4】

表 IV			
日数	0	2	8
実施例 A、初期活性剤濃度の%	100	100. 18	99. 72
実施例 B、初期活性剤濃度の%	100	100. 09	99. 45
比較例 C、初期活性剤濃度の%	100	75. 39	57. 40
比較例 D、初期活性剤濃度の%	100	88. 33	73. 33

40

## 【0047】

実施例 3：MYCAMINE (登録商標) との不純物形成比較

25 で 1 ヶ月間試料を状態調節した後、様々な試料中の不純物形成を測定することにより、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮水性医薬組成物または MYCAMINE (登録商標) (ミカファンギンナトリウム) を含む濃縮比較組成物のいずれかを入れたバイアルについて安定性試験を実施した。具体的には、活性剤の濃度、およびそれぞれ 0. 9% (w/v) の食塩水中に 10mg/mL のミカファンギンナトリウムを含み、25mM もしくは 100mM のクエン酸緩衝液で緩衝した実施例 C および D において形成した不純物と、10. 0mg/mL のミカファンギンナトリウムの濃度で 100mg のミカファンギンナトリウムを含有する単回使用 MYCAMINE (登録商標) (ミカファンギンナトリウム) バイアルを用いて調製された比較例 E において形成した不純

50

物とを決定した。実施例組成物 C および D ならびに比較例 E の配合物を以下の表 V に提供する。

【表 5】

表 V			
成分	実施例 C	実施例 D	比較例 E
活性剤	10.0 mg/mL の ミカファンギンナトリウム	10.0 mg/mL の ミカファンギンナトリウム	10.0 mg/mL のミカファンギンナトリウム (希釈 MYCAMINE (登録商標))
緩衝液	25 mM クエン酸塩	100 mM クエン酸塩	該当なし
pH	4.80	4.80	5.29
凍結乾燥保護剤	なし	なし	20 mg/mL のラクトース (希釈 MYCAMINE (登録商標))
等張化剤	9 mg/mL の食塩水	9 mg/mL の食塩水	9 mg/mL の食塩水

10

【0048】

実施例組成物 C および D ならびに比較例 E を 25 で 1 ヶ月間状態調節した。不純物は、実施例 1 に記載の高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。以下の表 VI に示すように、MYCAMINE (登録商標) を含有する比較例 E と比較して、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物である実施例 C および D では、大幅に少ない不純物形成が観察された。実際、不純物は、本発明によるミカファンギンを含む濃縮組成物と比較して、比較例の配合物において不純物が 3 倍近くの頻度で形成した。

20

【表 6】

表 VI			
	実施例 C	実施例 D	比較例 E
総不純物、%面積	0.96	0.98	2.63
ミカファンギン、%面積	98.98	98.95	97.17

30

【0049】

この実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が、特に MYCAMINE (登録商標) を含む同等の組成物と比較して大幅に少ない不純物形成が観察されるという点で驚くほど安定であることを示す。

【0050】

実施例 4 : pH 試験

本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した水性医薬組成物について非等温速度論試験を実施した。

【0051】

具体的には、5% (w/v) デキストロース中に 1.0 mg/mL のミカファンギンナトリウムを含み、20 mM の緩衝液で緩衝した非経口投与に適した医薬組成物の非等温速度論を、Berkeley Madonna アルゴリズムを用いて 4.0、5.0、および 6.0 の pH 値で調べた。温度サイクルは 6 時間にわたって 40 ~ 80 であり、実験は約 30% の分解まで行われた。以下の表 VII に示すように、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した組成物は、少なくとも 4.0 および 6.0 の pH 値の同等の組成物と比較して、pH 5.0 のデキストロース中で最も安定であった。

40

【表 7】

表VII			
pH	デキストロースにおける ミカファンギン分解 [%]	期間 [時間]	AVE分解 [%/時間]
4.0	29	32.5	0.9
5.0	30	53.5	0.6
6.0	35	22	1.6

10

## 【0052】

さらなる試験では、組成物のpHを異なる値（5.2、5.5、および5.8）に調整して、5%（w/v）デキストロース中に1.0mg/mLのミカファンギンを含み、10mMの緩衝液で緩衝した非経口投与に適した水性医薬組成物の不純物プロファイルを決定した。試験前に、試料組成物を凍結（-20）し、8ヶ月以上貯蔵し、次いで、光から保護しながら25で1週間状態調節することにより解凍した。3つ全ての試料組成物は、不純物プロファイルに有意差が観察されないような同様の不純物プロファイルを示した。

20

## 【0053】

この実施例は、本発明によるデキストロース中にミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が、特に6.0のpH値の同等の組成物と比較して、約5.0のpH値で大幅に安定であることを示す。この実施例はさらに、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が、5.2、5.5、および5.8のpH値で同様に許容される安定性を示すことを示す。

## 【0054】

## 実施例5：緩衝液試験

1.0mg/mLのミカファンギンナトリウム配合物を調製し、pH5.0でGalaxy容器（40mLまで充填）またはバイアル（2.5mLまで充填）に充填した。緩衝液および等張化剤は、以下の表VIIIに示すように様々であった。

30

【表 8】

表VIII			
実施例	等張化剤	緩衝液	濃度 [mM]
E	50mg/mLのデキストロース	クエン酸塩	10
F	9mg/mLの食塩水	クエン酸塩	10
G	50mg/mLのデキストロース	酢酸塩	10
H	50mg/mLのデキストロース	シスチン/クエン酸塩	10
I	50mg/mLのデキストロース	アスコルビン酸	10

40

## 【0055】

実施例組成物E、F、G、H、およびIを一晩凍結し（-20）、次いで25で14日間状態調節し、試料を時間0、3日目、7日目、および14日目に採取した。様々な試料中の不純物を、実施例1に記載のHPLC法を用いて監視した。アスコルビン酸を含む緩衝液は、下記の表IXに示されるように他の緩衝液と比較して性能が劣ることが予想外に分かった。実際、14日目に、試験した他の緩衝液と比較して、アスコルビン酸を含む実施例の配合物中で最大2倍を超える量の不純物が形成された。

50



【表 9】

表 IX				
	総不純物、%面積			
実施例	0日目	3日目	7日目	14日目
E、バイアル	0.73	0.96	1.15	該当なし
F、バイアル	0.81	1.07	1.15	該当なし
G、バイアル	0.67	0.97	1.05 s	該当なし
H、バイアル	0.73	0.99	1.10	該当なし
I、バイアル	0.79	1.50	1.82	該当なし
E、GALAXY容器	0.74	0.90	1.02	1.26
F、GALAXY容器	0.75	0.91	1.03	1.25
G、GALAXY容器	0.74	0.94	1.09	1.38
H、GALAXY容器	0.75	0.92	1.08	1.29
I、GALAXY容器	0.85	1.48	1.95	2.64

10

20

## 【0056】

この実施例は、クエン酸塩および/または酢酸塩を含む緩衝液を使用した場合、特にアスコルビン酸緩衝液を含む同等の組成物と比較して、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物が大幅に安定であることを示す。

## 【0057】

実施例6：濃縮物および直ぐに使用できる組成物中の不純物形成

実施例1に記載の高速液体クロマトグラフィー法により、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮および直ぐに使用できる水性医薬組成物の両方における不純物形成を分析した。具体的には、それぞれ0.9% (w/v) の食塩水中に10mg/mLのミカファンギンナトリウムを含み、25mMのクエン酸緩衝液および100mMのクエン酸緩衝液で緩衝した実施例組成物JおよびK、ならびに0.9% (w/v) の食塩水中に1.0mg/mLのミカファンギンナトリウムを含み、10mMのクエン酸緩衝液で緩衝した実施例組成物Lにおいて形成された不純物を測定した。実施例組成物JおよびKをバイアル中で状態調節した。実施例組成物LをバイアルおよびGALAXY容器の両方で状態調節した（そして別々に試験した）。実施例組成物J、K、およびLの配合物を以下の表Xに提供する。

30

40

【表 10】

表X			
成分	実施例J	実施例K	実施例L
活性剤	10mg/mLの ミカファンギンナトリウム	10mg/mLの ミカファンギンナトリウム	1.0mg/mLの ミカファンギンナトリウム
緩衝液	25mMクエン酸塩	100mMクエン酸塩	10mMクエン酸塩
pH	4.8	4.82	4.81 (GALAXY) 4.83 (バイアル)
等張化剤	9mg/mLの食塩水	9mg/mLの食塩水	9mg/mLの食塩水

## 【0058】

50

実施例組成物 J および K を、5 で 64 週間状態調節し、試料は、時間 0、12 週目、24 週目、39 週目、および 64 週目に採取した。濃縮試料中の不純物を、実施例 1 に記載の HPLC 法を用いて決定し、以下の表 X I に示す。

【表 1 1】

表 X I					
	時間 0 (総不純物、%面積)	12 週目 (総不純物、%面積)	24 週目 (総不純物、%面積)	39 週目 (総不純物、%面積)	64 週目 (総不純物、%面積)
組成物 J	0.39	0.50	0.56	0.64	0.71
組成物 K	0.38	0.54	0.60	0.65	0.73

10

【0059】

実施例組成物 L を GALAXY 容器およびバイアルの両方に包装し、一晚凍結し(-20)、次いで 5 で 48 週間状態調節し、試料を、時間 0、14 週目、24 週目、36 週目、および 48 週目に採取した。試料中の不純物を、実施例 1 に記載の HPLC 法を用いて決定し、以下の表 X I I に示す。

【表 1 2】

表 X I I					
	時間 0 (総不純物、%面積)	14 週目 (総不純物、%面積)	24 週目 (総不純物、%面積)	36 週目 (総不純物、%面積)	48 週目 (総不純物、%面積)
組成物 L (GALAXY)	0.33	0.47	0.46	0.62	0.68
組成物 L (バイアル)	0.31	0.48	0.47	0.64	試験せず

20

【0060】

上記の表 X I および X I I から分かるように、濃縮および直ぐに使用できる試料は、それぞれ、5 で 64 週間および 48 週間貯蔵した後、1.0%未満の面積総不純物を含有していた。

30

【0061】

実施例組成物 J、K、および L も 25 で 4 週間状態調節し、試料は時間 0 および 4 週目に採取した。試料中の不純物を、実施例 1 に記載の HPLC 法を用いて決定し、以下の表 X I I I に示す。

【表 1 3】

表 X I I I		
	時間 0 (総不純物、%面積)	4 週目 (総不純物、%面積)
組成物 J	0.39	0.96
組成物 K	0.38	0.98
組成物 L (GALAXY)	0.33	1.02
組成物 L (バイアル)	0.31	1.01

40

【0062】

上記の表 X I I I から分かるように、濃縮および直ぐに使用できる試料の両方は、25 で 4 週間貯蔵した後、約 1.0%未満の面積総不純物を含有していた。

【0063】

実施例組成物 L (GALAXY 容器およびガラスバイアルの両方に包装した) も -20

50

で48時間状態調節し、試料を、時間0、14週目、24週目、36週目、および48週目に採取した。試料を、解凍される各時点まで-20で貯蔵し、以下の表XIVに示すように、実施例1に記載のHPLC法を用いて不純物を決定した。

【表14】

表XIV					
	時間0 (総不純物、%面積)	14週目 (総不純物、%面積)	24週目 (総不純物、%面積)	36週目 (総不純物、%面積)	48週目 (総不純物、%面積)
組成物L (GALAXY)	0.33	0.43	0.37	0.48	0.47
組成物L (バイアル)	0.31	0.41	0.36	0.45	試験せず

10

## 【0064】

上記の表XIVから分かるように、直ぐに使用できる試料は、-20で48週間貯蔵した後、0.5%未満の面積総不純物を含有していた。

## 【0065】

上記の表XI～XIVに提示されたデータから分かるように、濃縮実施例組成物JおよびKの安定性は、バイアルおよびGALAXY容器の両方における実施例組成物Lの安定性と同等であった。

20

## 【0066】

この実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した濃縮および直ぐに使用できる医薬組成物の両方の増強された安定性を示す。

## 【0067】

## 実施例7：低緩衝液安定性試験

様々であるが低濃度のクエン酸緩衝液を含む組成物について、pHの変化を経時的に測定した。1.0mg/mLのミカファンギンナトリウムおよび9mg/mLの食塩水を含む6つの組成物を調製し、4.80～4.84のpH値でガラスバイアル(10mLまで充填)に充填した。以下の表XVに示すように、これらの組成物中のクエン酸緩衝液濃度は様々であった。

30

【表15】

表XV	
実施例	濃度 [mM]
M	0
N	0.1
O	0.2
P	0.3
Q	0.4
R	0.5

40

## 【0068】

実施例組成物M、N、O、P、Q、およびRを周囲温度で9日間状態調節し、pH測定を時間0、2日目、および9日目に行った。これらの組成物のpH値を以下の表XVIに示す。

【表 16】

表 X V I			
	時間 0 (pH)	2 日目 (pH)	9 日目 (pH)
組成物 M	4. 8 0	6. 5 6	6. 8 1
組成物 N	4. 8 2	5. 4 8	5. 8 1
組成物 O	4. 8 2	5. 2 4	5. 3 4
組成物 P	4. 8 2	5. 1 5	5. 2 2
組成物 Q	4. 8 4	5. 0 5	5. 1 3
組成物 R	4. 8 3	4. 9 7	5. 1 4

## 【0069】

表 X V I から分かるように、化合物 M を除く全ての組成物は、室温で 9 日間にわたって組成物の pH を 1 pH 単位以内に維持することができた。さらに、実施例組成物 L ( 1 mg / ml のミカファンギンナトリウム、10 mM のクエン酸緩衝液、図示せず ) は、室温で 4 週間、4. 8 3 の pH を実質的に維持した。

## 【0070】

この実施例は、0. 1 mM 未満のクエン酸緩衝液濃度が本発明による直ぐに使用できるミカファンギン組成物には適していないことを示す。予想外にかつ有利に、約 0. 1 mM ~ 0. 5 mM のクエン酸緩衝液を含む組成物は、少なくとも 9 日間、非経口投与に適した pH を維持することができた。これらの組成物は、ミカファンギンの分解がより低温で最小限に抑えられるため凍結組成物に特に適していると考えられ、上記のデータに基づき、凍結配合物の解凍後に有意な安定性が予想される。加えて、より高濃度の緩衝液を含む組成物 ( 例えば、組成物 L および 5 mM 超の緩衝剤、例えば約 5 mM ~ 15 mM の緩衝剤を有する他の組成物 ) は、驚くべきことに室温で長期間安定であり、直ぐに使用できる配合物の長期室温貯蔵に特に有用であると考えられる。実施例 6 に示すように、約 20 mM ~ 約 400 mM の緩衝剤を含む濃縮配合物についても同様の結果が示された。

## 【0071】

## 実施例 8 : pH 範囲試験

本発明による組成物が最も安定である pH 範囲を調べた。最初に、MYCAMINE ( 登録商標 ) 試料を製品ラベルに従って調製し、ラベルの指示に従って室温で 2 日間貯蔵した。無菌調製工程において、凍結乾燥したミカファンギンナトリウム粉末を、0. 9 重量 % の食塩水溶液中 10 mg / mL ( 50 mg バイアル ) 濃縮物として再構成した。再構成生成物を 25 で 24 時間貯蔵した後、メスフラスコ中で再構成生成物をさらに希釈して 100 mL 容器中に 1 mg / mL のミカファンギン試料を提供することにより、希釈した直ぐに使用できる配合物を調製した。次いで、すぐに使用できる配合物を 25 でさらに 24 時間貯蔵した。製品ラベルに従い、上記の背景技術の項に記載されるように、2 日間 ( 再構成時から開始 ) が、MYCAMINE ( 登録商標 ) がこれらの条件下で貯蔵されるのに許容される最大時間である。2 日間貯蔵した後、希釈した MYCAMINE ( 登録商標 ) 試料は 1. 75 % の面積総不純物を含有することがわかった。

## 【0072】

本発明による 1 mg / mL のミカファンギンナトリウム試料の 8 つの試料を、ミカファンギンナトリウムおよび 10 mM のクエン酸緩衝液を用いて様々な pH レベルで調製した。5. 0 を下回る pH で調製された試料は 0. 9 mg / mL の食塩水等張化剤を使用した。pH 5. 0 を超えて調製された試料は 50 mg / mL のデキストロース等張化剤を使用した。室温で 3 週間状態調節した後、以下の表 X V I I に示されるように不純物を測定した。

【表 17】

表XV I I	
p H	3週間（総不純物、%面積）
3. 6	2. 0 5
4. 0	1. 3 7
4. 4	1. 0 7
4. 8	1. 0 2
5. 2	1. 0 4
6. 0	1. 3 5
6. 4	1. 9 1
6. 8	3. 5 0

10

## 【0073】

これらのデータから、総不純物レベルを1.75%未満に維持したpH範囲、すなわち上述のMYC AMINE（登録商標）試験から分かった不純物のレベルは、図3aに示されるように、約3.8～約6.2であった。

20

## 【0074】

次に、表XV I Iのデータを図3bに示されるように多項式に当てはめた。この多項式に基づいて、以下の表XV I I Iに見られるように、本発明による組成物に好適なpH範囲を決定した。3週間で安定していると思なされるためには、試料は5.0%以下の面積総不純物を有しなければならない。より好ましくは、試料は2.0%未満の面積総不純物、または1.5%未満の面積総不純物を有する。

【表 18】

表XV I I I		
総不純物、%面積	下限p H	上限p H
5. 0	3. 0	7. 0
2. 0	3. 6	6. 4
1. 5	3. 8	6. 2

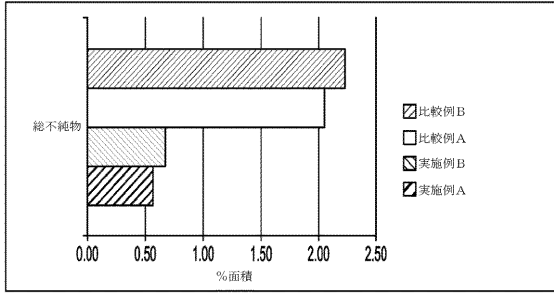
30

## 【0075】

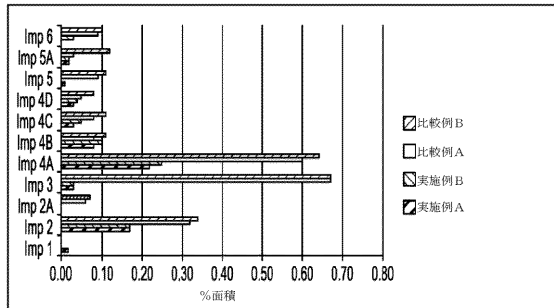
この実施例は、本発明によるミカファンギンを含む非経口投与に適した医薬組成物の不純物レベルに対するpHの作用を示す。ICH限度は、医薬組成物中の不純物の量を明らかに5%以下に制限する。したがって、特に、この実施例は、約3.0～約7.0の主張されるpH範囲、さらには約3.6～約6.4および約3.8～約6.2の主張されるpH範囲の意義を示す。

40

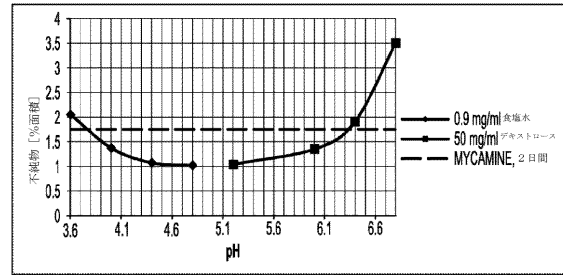
【図 1】



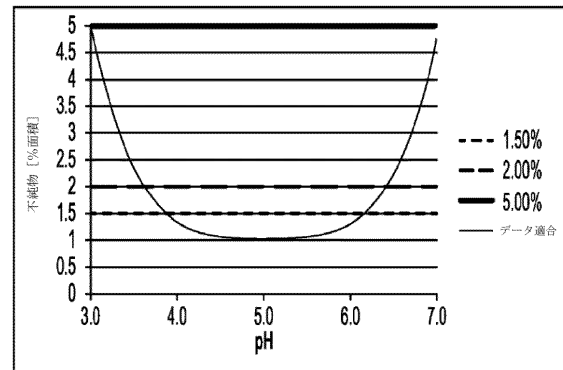
【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/066652

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/375  
ADD.

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

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, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/338060 A1 (HONG YUNHAI [CN] ET AL) 19 December 2013 (2013-12-19) the whole document claims 1-9; examples 1-5 -----	1-32
X	WO 2016/107890 A1 (GALENICUM HEALTH SL [ES]) 7 July 2016 (2016-07-07) the whole document claims 1-49; examples 1-3 -----	1-32
X,P	WO 2017/060923 A1 (GUFIC BIOSCIENCES LTD [IN]) 13 April 2017 (2017-04-13) the whole document claims 1-10; examples 1-4 -----	1-32

☐ 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

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2018

Date of mailing of the international search report

09/03/2018

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

Felder, Christian

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/066652

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 2013338060	A1	19-12-2013	CN	102614492 A	01-08-2012
			JP	5723031 B2	27-05-2015
			JP	2014504615 A	24-02-2014
			US	2013338060 A1	19-12-2013
			WO	2012103802 A1	09-08-2012
-----					
WO 2016107890	A1	07-07-2016	EP	3240529 A1	08-11-2017
			WO	2016107890 A1	07-07-2016
-----					
WO 2017060923	A1	13-04-2017	NONE		
-----					



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 P 31/10 (2006.01)</b>		A 6 1 P 31/10	
<b>A 6 1 K 47/04 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/04	
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/22	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, 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), OA(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, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 シドニー・ジェイ・コーブ  
アメリカ合衆国 6 0 6 6 1 イリノイ州シカゴ、 ノース・デスプレーンズ・ストリート 1 2 3 ・アパートメント 1 4 0 4

(72)発明者 クリスティーン・エル・レベック  
アメリカ合衆国 6 0 0 1 0 イリノイ州レイク・パーリントン、 ノース・オウル・コート 2 3 5 0 4

(72)発明者 マーク・ジェイ・ドーティ  
アメリカ合衆国 6 0 0 3 0 イリノイ州グレイズレイク、 ケニルワース・ストリート 6 1 0

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC31 DD22D DD25Z DD26Z DD41Z DD42Z DD51Z DD57Z  
DD67D FF14 FF61  
4C084 AA01 AA02 BA01 BA08 BA17 BA28 BA32 MA05 MA17 MA66  
NA03 ZB35