

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510725
(P2025-510725A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/05 (2006.01)	A 6 1 K	38/05	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全47頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-556113(P2024-556113)		(71)出願人	524317725	
(86)(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)			オンコペプチデス・イノベーション・	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月22日(2024.10.22)			エービー	
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057729			Oncopeptides Innovation AB	
(87)国際公開番号	WO2023/180565			スウェーデン国、111 37 ストック	
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)			ホルム、ルントマカルガタン 46	
(31)優先権主張番号	2204171.9			Luntmakargatan 46,	
(32)優先日	令和4年3月24日(2022.3.24)			111 37 Stockholm, S	
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)			WEDEN	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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		(74)代理人	110003708	
	最終頁に続く			弁理士法人鈴榮特許総合事務所	
			(72)発明者	レーマン、フレデリック	
				スウェーデン国、111-53 ストックホルム、ベストラ・トレドゴーズガタ	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 メルファランフルフェナミド及びシクロデキストリンを含む製剤

(57)【要約】
本発明は、メルファランフルフェナミド又はその塩と、γ-シクロデキストリン又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体とを提供する。本発明は更に、本発明の医薬調製物を含む組成物、並びに本発明の医薬調製物のキット及び使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メルファランフルフェナミド又はその塩と、 γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体と、を含む、医薬調製物。

【請求項 2】

γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体及びメルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) が、 $1:1 \sim 100:1$ 、 $4:1 \sim 80:1$ 、 $5:1 \sim 25:1$ 又は $10:1 \sim 25:1$ である、請求項 1 に記載の医薬調製物。

【請求項 3】

前記医薬調製物が、凍結乾燥粉末である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬調製物。

10

【請求項 4】

前記医薬調製物が、 $1\text{ mg} \sim 30\text{ mg}$ のメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む、請求項 3 に記載の医薬調製物。

【請求項 5】

スクロースを含む、請求項 4 に記載の医薬調製物。

【請求項 6】

スクロース対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) が、 $25:1 \sim 75:1$ 、例えば、 $50:1$ である、請求項 5 に記載の医薬調製物。

【請求項 7】

有機溶媒を実質的に含まない、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

20

【請求項 8】

前記医薬調製物が、プロピレングリコールを含む液体製剤である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬調製物。

【請求項 9】

前記メルファランフルフェナミド又はその塩が、約 $10\text{ mg/mL} \sim$ 約 50 mg/mL （任意の対イオンの質量を除く）の濃度である、請求項 8 に記載の医薬調製物。

【請求項 10】

前記メルファランフルフェナミド又はその塩が、約 $15\text{ mg/mL} \sim$ 約 25 mg/mL （任意の対イオンの質量を除く）の濃度である、請求項 9 に記載の医薬調製物。

【請求項 11】

プロテアーゼ阻害剤（PI）、免疫調節薬（IMiD）、アルキル化剤、及びモノクローナル抗体（例えば、抗 CD38 抗体又は抗 SLAMF7 抗体）からなる群から選択される 1 つ以上の追加の治療剤を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

30

【請求項 12】

前記医薬調製物が、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、及びスクロースから本質的になる、請求項 3～7 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

【請求項 13】

前記医薬調製物が、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、並びにプロピレングリコール及び／又は PEG から本質的になる、請求項 8～10 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

40

【請求項 14】

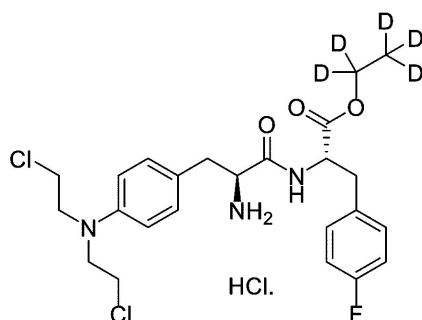
前記メルファランフルフェナミドが、その塩酸塩の形態である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

【請求項 15】

前記メルファランフルフェナミドが、重水素化メルファランフルフェナミドであり、好ましくは、前記重水素化メルファランフルフェナミドが、以下の構造を有する、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

50

【化 1】



10

【請求項 16】

前記 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体が、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、スクシニル- γ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- γ -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンリン酸ナトリウム塩、 γ -シクロデキストリン硫酸ナトリウム塩、2-カルボキシエチル- γ -シクロデキストリン、アセチル化- γ -シクロデキストリン及びスガマデクスを含み、好ましくは、前記 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体が、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンである。請求項 1～15 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

【請求項 17】

前記 γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体及びメルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) が、15:1～25:1、例えば、20:1～25:1 である。請求項 1～16 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

20

【請求項 18】

請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物及び生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む、組成物。

【請求項 19】

メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、及び生理学的に許容される水性溶媒を含む、組成物。

30

【請求項 20】

前記生理学的に許容される水性溶媒が、グルコース溶液、生理食塩水溶液、又はそれらの混合物である、請求項 18 又は 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物と、生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤と、を含む、キット。

【請求項 22】

メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、及び任意選択で 1 つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む、キット。

40

【請求項 23】

前記メルファランフルフェナミド又はその塩が、メルファランフルフェナミド及びスクロースを含む (又はそれらから本質的になる) 凍結乾燥調製物として提供されるか、又はメルファランフルフェナミド及びプロピレングリコール及び／若しくはポリエチレングリコールを含む (又はそれらから本質的になる) 液体医薬製剤として提供される、請求項 21 に記載のキット。

【請求項 24】

医薬として使用するための、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物、又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 21、22 若しくは 23 のいずれか一項に記載のキット。

50

【請求項 25】

従来の化学療法剤、例えば、アルキル化剤（例えば、メルファラン、シクロホスファミド、及びベンダムスチン）で治療され得る疾患又は状態の治療又は予防において使用するための、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物、又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 21、22 若しくは 23 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 26】

がんの治療若しくは予防において使用するための、又はアミロイドーシスの治療若しくは予防において使用するための、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物、又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 21、22 若しくは 23 のいずれか一項に記載のキット。

10

【請求項 27】

がんの治療又は予防に使用するためのものであり、前記がんが、多発性骨髄腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、膠芽腫、白血病及びリンパ腫からなる群から選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物、又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 21、22 若しくは 23 に記載のキット。

【請求項 28】

患者を治療するための方法であって、薬学的に有効な量の請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 29】

がんの治療又は予防のための方法であって、有効量の請求項 1～17 のいずれか一項に記載の医薬調製物、又は請求項 18、19 若しくは 20 のいずれか一項に記載の組成物を、それを必要とする対象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、メルファランフルフェナミド又はその塩を含む新規の医薬調製物、及びその使用に関する。本発明はまた、本発明の新規の医薬調製物を調製するためのキット及び方法を提供する。

30

【背景技術】

【0002】

メルファランフルフェナミド（メルフルフェン、L-メルファラニル-4-フルオール-L-フェニルアラニンエチルエステル及びエチル（2S）-2-[[（2S）-2-アミノ-3-[[4-[[ビス（2-クロロエチル）アミノ]フェニル]プロパノイル]アミノ]-3-（4-フルオールフェニル）プロパノエートとしても知られている）は、がんの治療、特に多発性骨髄腫の治療に有用な抗腫瘍剤である。メルフルフェンは、国際公開第 01/96367 号及び国際公開第 2014/065751 号に記載されている。

【0003】

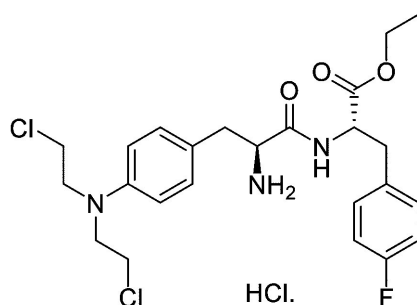
2021 年 2 月に、米国食品医薬品局（FDA）は、再発性又は難治性多発性骨髄腫を有する成人患者の治療における、メルファランフルフェナミドの塩酸塩の使用を承認した。2022 年 8 月に、欧州医薬品庁は、少なくとも 3 つの先行した一連の療法を受けており、かつその疾患が少なくとも 1 つのプロテアソーム阻害剤、1 つの免疫調節剤、及び 1 つの抗 CD38 モノクローナル抗体に対して不応性であり、かつ最後の療法時又はその後には疾患の進行を示した、多発性骨髄腫を有する成人患者の治療のための、メルファランフルフェナミドの塩酸塩とデキサメタゾンとの組み合わせに関する、欧州連合及び欧州経済地域（EEA）の国々に対する販売承認を付与した。メルファランフルフェナミド塩酸塩は、EEA において商品名 PEPAXTI（登録商標）で販売されている。これは米国で商品名 PEPAXTO（登録商標）で販売されている。メルファランフルフェナミド塩酸塩の構造を以下に示す。

40

50

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 5 】

PEPAXTI（登録商標）は、白色からオフホワイトの凍結乾燥粉末である。PEPAXTI（登録商標）の単一バイアルは、20mgのメルファランフルフェナミド（21.48mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩）及び1,000mgのスクロースを含む。PEPAXTO（登録商標）は同一の製剤を有する。

【 0 0 0 6 】

メルファランフルフェナミドの更なる凍結乾燥調製物は、国際公開第2012/146625号及び国際公開第2014/065751号に記載されている。プロピレングリコール及び／又はポリエチレングリコールを溶媒として含むメルファランフルフェナミドの液体調製物は、国際公開第2020/212594号に記載されている。

20

【 0 0 0 7 】

PEPAXTI（登録商標）（又はPEPAXTO（登録商標））の投与前に、凍結乾燥粉末は、5%グルコース溶液（水中w/v）で再構成されなければならない、次いで、静脈内注入による患者への投与に好適な0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）で必要な濃度に更に希釈されなければならない。しかしながら、多くのアルキル化薬剤と同様に、メルファランフルフェナミドは水溶液中で不安定である。したがって、患者が安全かつ正確な用量のメルファランフルフェナミドを受けることを確実にするために、注入溶液を迅速に調製し、再構成工程の直後に患者への注入を開始することが必要である。

【 0 0 0 8 】

特に水溶液中での、メルファランフルフェナミド調製物の安定性及び／又は取り扱い特性に対する改善は、臨床において有利であり、例えば、メルファランフルフェナミドの保存条件並びに注射及び注入溶液の調製及び投与のために使用される手順におけるより大きな柔軟性を可能にする。

30

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、メルファランフルフェナミド又はその塩と、γ-シクロデキストリン（γCD）又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、メルファランフルフェナミドが、驚くべきことに、γCDを含む水溶液中で安定しており、可溶性であることを見出した。本明細書に記載される場合、メルファランフルフェナミド塩酸塩（実施例化合物1、Ex1）を使用した安定性試験において、本発明者らは、メルファランフルフェナミド及びγCDを含む溶液を25℃～30℃で22時間保存した後、溶液のメルファランフルフェナミド含有量は、25℃～30℃での溶液の保存前（すなわち、t₀）のメルファランフルフェナミド含有量に対して31%しか減少しなかった。いかなる賦形剤も不在である場合、メルファランフルフェナミド塩酸塩は、室温で保存したとき、水溶液中で1時間当たり約8%～10%の速度で分解することが知られている。メルファランフルフェナミドの重水素化類似体（実施例化合物2、Ex2）もまた、γCDの存在下で改善された安定性を示すことが見出された。

40

【 0 0 1 1 】

50

更なる安定性研究において、本発明者らは、メルフルフェンフルフェナミド及び γ CDを含む生理食塩水注入溶液中のメルフルフェンフルフェナミド含有量が、5℃で24時間にわたって約1%、及び5℃で48時間にわたって約2%減少したが、 γ CDを含まない生理食塩水注入溶液中のメルフルフェンフルフェナミド含有量は、5℃で24時間にわたって約5%、及び5℃で48時間にわたって約8%減少した（図3を参照されたい）。すなわち、メルフルフェンフルフェナミドは、 γ CDを含む生理食塩水注入溶液中で、5℃で24時間当たり約1%の分解速度、及び γ CDを含まない生理食塩水注入溶液中で、5℃で24時間当たり約4～5%の分解速度を示した。

【0012】

本発明者らはまた、 γ CDの正の効果は、 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を用いて得ることができることも見出した。更なる安定性試験において、本発明者らは、メルフルフェンフルラミド及びヒドロキシプロピル- γ CDを含む生理食塩水注入溶液中のメルフルフェンフルフェナミド含有量が、室温で5時間にわたって平均して約4%減少したが、HP γ CDを含まない生理食塩水注入溶液中のメルフルフェンフルラミド含有量は、同じ期間及び同じ条件下で平均して約40%減少した。同様の結果がグルコース注入溶液においても見出された。安定性の増加は、いかなるHP γ CDも含まない同じ液体製剤と比較して、プロピレングリコール中のメルフルフェンフルフェナミド及びHP γ CDの液体製剤についても見られた。

【0013】

安定性の改善に加えて、HP γ CDを含むメルファランフルフェナミドの医薬調製物は、0.5mg/mLの限定された再構成濃度を有する、PEPTAXI（登録商標）承認製剤と比較して、最大3.0mg/mLのより高い再構成濃度を可能にする。本発明の医薬調製物を用いてより高い濃度のメルファランフルフェナミドを達成することができるため、最初の再構成にはより少ない液体が必要となる。これは、メルファランフルフェナミド（又はその塩）の固体製剤医薬調製物、例えば、凍結乾燥医薬調製物、及び γ CD又は薬学的に許容される γ CD誘導体（HP γ CDなど）が、より小さなバイアル中に提供され得るという利点を有する。

【0014】

最後に、本発明者らは、メルファランフルフェナミンの改善された安定性が、どのように γ CD又はHP γ CDなどの γ CDの薬学的に許容される誘導体がメルファランフルフェナミンで製剤化されるかにかかわらず、達成されることを見出し、メルファランフルフェナミンは、 γ CD、又はHP γ CDなどの γ CDの薬学的に許容される誘導体で凍結乾燥され得る。それは、別々に提供され、最初の再構成時にメルファランフルフェナミドと混合され得るか（約0.05又は0.10mg/mLの注入濃度に更に希釈する前に、0.5～3.0mg/mL溶液を提供するために、メルファランフルフェナミドに別々のバイアルで提供され、最初の再構成でそれと混合される）、又はそれは、注入溶液（例えば、患者に直接投与することができる0.10～0.16mg/mLのメルファランフルフェナミドの濃度を有する生理学的に許容される溶液）に添加若しくは提供され得る。

【0015】

典型的には、メルフルフェンフルラミドの注入溶液が患者への投与に好適であるとみなされるためには、溶液が患者に投与される場合、溶液中のメルフルフェンフルラミド含有量が、溶液が調製されたときの意図されたメルフルフェンフルラミド含有量に対して90%超でなければならない。したがって、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体の存在下でのメルフルフェンフルラミドの分解速度の減少は、患者への投与前の注入溶液のより長い保存を可能にし、また注入溶液の品質が注入プロセス中に実質的に減少しないことを確実にする。

【0016】

更に、メルファランフルフェナミドの安定化された水溶液は、薬物調製、保存及び投与プロトコルにおいてより大きな柔軟性及び堅牢性を可能にするため、臨床において特に有用である。例えば、注入水溶液中のメルファランフルフェナミドの安定性を増加させるこ

10

20

30

40

50

とによって、投与のために薬物を調製するのに費やす時間をより柔軟にし、薬物をいつ投与できるかに関してより柔軟にすることができるため、臨床スタッフにかかる負担が劇的に低減する。更に、メルファランフルフェナミドの水溶液をより長期間保存する能力は、注入水溶液のより大きなバッチの調製を可能にし、次いで、それは、患者への投与のために複数の臨床施設に輸送されてもよく、かつ／又はそれは、異なる時間に到着する患者群のために注入水溶液の新しいバッチを作製する必要なく、より長い期間にわたって患者の予約をずらすことを可能にする。そのような特徴は、メルファランフルフェナミドなどの非常に強力な細胞毒性剤にとって特に重要である。なぜなら、それらは、細胞毒性剤への臨床スタッフの曝露を低減するからである（すなわち、バッチがより少ない頻度で調製される必要があるため）。

10

【0017】

メルフルフェンフルフェナミドはまた、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体を含む生理食塩水溶液の好ましい溶解速度を示すことが見出された。これは、溶液を迅速に調製することを可能にし、メルフルフェンフルフェナミドの注入溶液への溶解速度を改善するための更なる溶媒又は希釈剤の必要性を排除するため、クリニックにおいて特に有益である。

【0018】

本発明はまた、本発明の医薬調製物及び生理学的に許容される水性溶媒を含む組成物を提供する。

20

【0019】

本発明はまた、メルファランフルフェナミド及び γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体と、任意選択で生理学的に許容される水性溶媒とを含むキットを提供する。

【0020】

本発明はまた、医薬として使用するための本発明の医薬調製物又は組成物を提供する。

【0021】

本発明はまた、従来の化学療法剤、例えば、アルキル化剤（例えば、メルファラン、シクロホスファミド及びベンダムスチン）で治療され得る疾患又は状態の治療又は予防における使用のための本発明の医薬調製物又は組成物を提供する。

【0022】

本発明は更に、がん、例えば、多発性骨髄腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、膠芽腫、白血病及びリンパ腫からなるリストから選択されるがんの治療又は予防に使用するための本発明の医薬調製物又は組成物を提供する。

30

【0023】

本発明は更に、アミロイドーシスの治療又は予防に使用するための本発明の医薬調製物又は組成物を提供する。

【0024】

本発明はまた、薬学的に有効な量の本発明の医薬調製物又は組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、患者を治療するための方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

40

【0025】

【図1】25℃～30℃で18時間にわたる、Ex2及び γ CDを含む生理食塩水溶液（グラフの一番上の線）、並びにEx2及び γ CDを含むグルコース溶液（グラフの上から2番目の線）中の実施例化合物2（Ex2）含有量の変化を示す。 γ CDを含まない生理食塩水及びグルコース溶液中のEx2含有量の変化も示す（それぞれ、グラフの上から3番目及び4番目の線）。疑義を回避するために、 γ CDは、図1において「ガンマCD」と称され、メルファランフルフェナミドは「メルフルフェン」と称される。

【図2】室温で18時間にわたる、メルファランフルフェナミド及び γ CDを含むグルコース溶液中のメルファランフルフェナミド含有量の変化を示す。実験で使用したメルファランフルフェナミド溶液は、メルファランフルフェナミド及びスクロースを含む凍結乾燥

50

メルファランフルフェナミド調製物を使用して調製された。疑義を回避するために、 γ CDは、図2において「gCD」及び「ガンマCD」と称され、メルファランフルフェナミドは「メルフルフェン」と称される。

【図3】5℃で43時間にわたるメルファランフルフェナミド注入溶液中のメルファランフルフェナミド含有量の変化を示す。注入溶液は、2021年2月付けでP E P T A X T O（登録商標）の名称で販売されたメルファランフルフェナミド調製物に関する米国処方情報に記載されているガイダンスに従って調製した。グラフの上の線は、 γ CDを含む（16：1の γ CD対メルファランフルフェナミド重量比（w/w）で）注入溶液中のメルファランフルフェナミド含有量の変化を示し、グラフの下線は、 γ CDを含まない注入溶液中のメルファランフルフェナミド含有量の変化を示す。疑義を回避するために、 γ CDは図3において「gCD」と称され、メルファランフルフェナミドは「メルフルフェン」と称される。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明は、メルフルフェンフルフェナミド又はその塩、及び γ -シクロデキストリン（ γ CD）又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を含む医薬調製物を提供する。実施例の節に記載されるように、本発明の医薬調製物は、水溶液中で優れた安定性を示す。

【0027】

メルファランフルフェナミド

疑義を回避するために、この文書において、「メルファランフルフェナミド」という用語が使用される場合、明示的に述べられていなくても、その塩を含むことも意図される。

【0028】

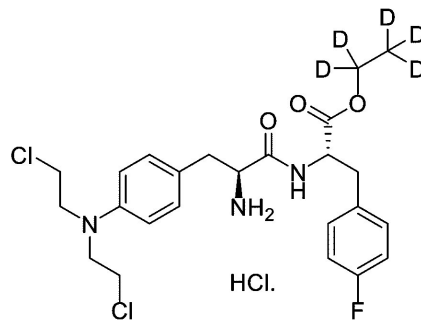
また、疑義を回避するために、この文書において、「メルファランフルフェナミド」という用語が使用される場合、別段明記されない限り、メルファランフルフェナミドの同位体誘導体を含む。本発明における使用に好適なメルファランフルフェナミドの同位体誘導体の特定の例は、重水素化メルファランフルフェナミド誘導体である。重水素化メルフルフェン誘導体の例、及び重水素化メルファランフルフェナミド誘導体の作製方法は、国際公開第2020/079165号に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0029】

ある特定の実施形態では、本発明での使用に好適な重水素化メルファランフルフェナミド誘導体は、($^2\text{H}_5$)エチル(2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-{4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル}プロパンアミド]-3-(4-フルオロフェニル)プロパノアート塩酸塩（以下、Ex2と称される）である。Ex2は以下の構造：

【0030】

【化2】



を有する。

【0031】

本発明者らは、本発明の医薬調製物が、Ex2などのメルファランフルフェナミドの同位体誘導体に特に好適であることを見出した（本出願の実施例3及び図1を参照されたい

）。したがって、好ましい一実施形態では、本発明の医薬調製物は、E x 2 又はその塩、及び γ C D 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (H P γ C D など) を含む。別の好ましい実施形態では、本発明の医薬調製物は、E x 2 又はその塩、及び γ C D を含む。本発明者らはまた、本発明の医薬調製物が、天然同位体存在量を有するメルファランフルフェナミドに特に好適であることを見出した。したがって、別の好ましい実施形態では、本発明の医薬調製物は、天然同位体存在量を有するメルファランフルフェナミド又はその塩、及び γ C D 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (例えば、H P γ C D) を含む。

【0032】

また、疑義を回避するために、この文書で言及される場合、メルファランフルフェナミドの質量は、明示的に別段の記載がない限り、任意の対イオン (すなわち、その遊離塩基としてのメルファランフルフェナミド) の質量を除いたメルファランフルフェナミド分子の質量である。対イオンを含まないメルフルフェン (本明細書では「遊離塩基」とも称される) (天然同位体存在量を有する) の分子量は、498.42 g/mol である。メルファランフルフェナミド及びその塩、特にその塩酸塩は、例えば、国際公開第 01/96367 号、国際公開第 2014/065751 号及び国際公開第 2020/212594 号より既知であり、同じ塩は本発明における使用に好適である。本発明における使用に好適であるメルファランフルフェナミドの塩は、対イオンが薬学的に許容されるものである。好適な塩は、有機又は無機酸を用いて形成されたものを含む。特に、本発明による酸を用いて形成された好適な塩は、例えば、非置換であるか、若しくは例えば、ハロゲンによって置換されている 1~4 個の炭素原子のアルカンカルボン酸などの、飽和若しくは不飽和ジカルボン酸などの、ヒドロキシカルボン酸などの、アミノ酸などの鉱酸、強有機カルボン酸を用いるか、又は例えば、非置換であるか、若しくは例えばハロゲンによって置換されている (C₁-C₄) アルキル若しくはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸を用いて形成されたものを含む。薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、シュウ酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フタル酸、アスパラギン酸、及びグルタミン酸、リジン及びアルギニンから形成されたものを含む。

【0033】

メルファランフルフェナミドの好ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、硫酸、コハク酸、リン酸、シュウ酸、硝酸、メタンスルホン酸、リンゴ酸、マレイン酸、及びクエン酸から形成されたものなどの酸付加塩を含む。典型的には、本発明による使用のためのメルファランフルフェナミドの塩は、塩酸塩 (すなわち、塩酸から形成された付加塩) である。

【0034】

メルファランフルフェナミドの他の好ましい塩としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、2-メシチルスルホン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、乳酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、マレイン酸、1,2-エタンジスルホン酸、アジピン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、エタンスルホン酸又はニコチン酸が挙げられる。

【0035】

有機化学の当業者は、多くの有機化合物が、それらが反応するか、又はそれらから沈殿若しくは結晶化される溶媒とともに複合体を形成することができることを理解するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られる。例えば、水との複合体は「水和物」として知られている。複合体は、化学量論的又は非化学量論的量で溶媒を組み込むことができる。溶媒和物は、Water-Insoluble Drug Formulation, 2nd ed R. Lui CRC Press, page 553 及び Byrn

10

20

30

40

50

et al Pharm Res 12 (7), 1995, 945-954に記載される。溶液中で作製される前に、本発明における使用のためのメルファランフルフェナミド、又はその塩は、溶媒和物の形態にあり得る。本発明による使用のために好適なメルファランフルフェナミド、の溶媒和物は、関連する溶媒が薬学的に許容されるものである。例えば、水和物は、薬学的に許容される溶媒和物である。

【0036】

医薬調製物

本発明は、メルファランフルフェナミド又はその塩と、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を提供する。

【0037】

γ CDは、8個の α -1, 4-結合グルコピラノース単位から構成された環状オリゴ糖である。それは医薬及び栄養製品のための既知の賦形剤であり、疎水性又は難水溶性分子のための送達ビヒクルとして使用されてきた。

【0038】

γ -シクロデキストリンの種々の薬学的に許容される誘導体が既知である。好ましくは、そのような誘導体は、例えば、室温で少なくとも5重量%（すなわち、少なくとも50 g/L）、例えば、少なくとも10重量%の濃度まで水に可溶性である。 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体の例としては、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、スクシニル- γ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- γ -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンリン酸ナトリウム塩、 γ -シクロデキストリン硫酸ナトリウム塩、2-カルボキシエチル- γ -シクロデキストリン、アセチル化- γ -シクロデキストリン及びスガマデクスが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ヒドロキシプロピル- γ CD（HP γ CD）は、医薬調製物、特に本発明の医薬調製物、製剤及び組成物における使用に非常に好適である。HP γ CDは、本発明による γ CDの特に好ましい薬学的に許容される誘導体である。本明細書では、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、 γ CDに関する論評は、 γ CDの誘導体（及び特に、 γ CDの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD、スクシニル- γ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- γ -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンリン酸ナトリウム塩、 γ -シクロデキストリン硫酸ナトリウム塩、2-カルボキシエチル- γ -シクロデキストリン、アセチル化- γ -シクロデキストリン及びスガマデクス、特にHP γ CD）に等しく適用される。

【0039】

疑義を回避するために、本発明の医薬調製物が、 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を含む実施形態では、 γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体は、任意の置換度（DS、モル置換度としても知られている）を有し得る。本明細書で使用される場合、DSは、 γ CDの1つのグルコピラノース反復単位と反応した誘導体基置換基の平均数（例えば、ヒドロキシプロピル、スルホブチルエーテル、2-カルボキシエチル、アセチル及び／又は3-スルファニルプロパン酸置換基の平均数）である。各グルコピラノース反復単位は、誘導体基置換基によって置換され得る3つのヒドロキシル基を有する。DS数は、異性体の混合物の平均DSを表す。いくつかの誘導体基置換基（ヒドロキシプロピル基など）については、 γ CDの誘導体（例えば、プロピレンオキシド）を形成する γ CDと反応させるために使用される求電子剤は、誘導体基置換基自体のヒドロキシル基、及びグルコピラノース反復単位のヒドロキシル基と反応して、ポリマー側鎖（例えば、ポリプロピレングリコール）を形成することができる。したがって、 γ -シクロデキストリンの誘導体についてのDS値は、2つ以上の置換基が反応してオリゴマー又はポリマー側鎖を形成する場合、3超であり得る。

【0040】

例示的な例として、約0.6のDSを有する本発明の γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（例えば、HP γ CD）は、平均して、 γ CDの1つのグルコピラノース反復単位と反応した0.6の誘導体基置換基（例えば、ヒドロキシプロピル基）を有

10

20

30

40

50

する。γCDは、8個のグルコピラノース反復単位を有するため、0.6のDSを有すると定義されるγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体は、平均して、γCD分子当たり約4.7（例えば、4.7又は4.8）の誘導体基置換基（例えば、ヒドロキシプロピル基）を有する。

【0041】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、少なくとも0.04のDS、例えば、約0.04～約5のDSを有するγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を含む。例えば、約0.04～約4、約0.04～約3、又は約0.04～約3である。ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、少なくとも0.08、0.1、少なくとも0.2、少なくとも0.4又は少なくとも0.5のDSを有するγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、5未満、4未満、3未満、2未満、1.5未満、1未満又は0.8未満のDSを有するγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体を含む。ある特定の実施形態では、本発明のγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体は、約0.04～約2、例えば、約0.1～約1.5、約0.1～約1、約0.2～約1、約0.2～約0.8又は約0.4～約0.8のDSを有する。1つの好ましい実施形態では、γ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体は、約0.04～約1、より好ましくは、約0.1～約1、より好ましくは、約0.2～約0.8、及び最も好ましくは、0.4～0.8、例えば、0.4、0.5、0.6、0.7又は0.8のDSを有するHPγCDである。1つの好ましい実施形態では、γ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体は、約0.6のDSを有するHPγCDである。

10

20

【0042】

本発明の医薬調製物は、約1:1～約100:1のγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）を含む。典型的には、医薬調製物は、約4:1～約80:1のγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）を含む。

【0043】

メルファランフルフェナミドは、γCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）が約4:1～約25:1のγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で医薬調製物中に含まれる場合に、水溶液中で特に良好な安定性を示す。例えば、本発明者らは、約4:1のγCD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCDを含むメルファランフルフェナミドの水溶液が、25℃～30℃で22時間後に69%のメルファランフルフェナミドを保持したことを示した。更なる安定性試験において、本発明者らは、メルファランフルフェナミドが、約10:1～約50:1、約10:1～約30:1、約10:1～約28:1、約10:1～約25:1及び約10:1～約23:1のγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で、γCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）を含む水溶液中で特に良好な安定性を示すことを示した。

30

40

【0044】

更なる安定性試験において、本発明者らは、メルファランフルフェナミドが、約10:1～約50:1、約10:1～約30:1、約10:1～約28:1、約10:1～約25:1及び約10:1～約23:1のγCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で、γCD（又はγ-シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HPγCD）を含む水溶液中で特に良好な安定性を示すことを示した。ある特定の安定性試験

50

において、本発明者らは、メルファランフルフェナミドが、約 15 : 1 ~ 約 50 : 1、約 15 : 1 ~ 約 30 : 1、約 15 : 1 ~ 約 28 : 1、及び約 15 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で、 γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含む水溶液中で特に良好な安定性を示すことを示した。

【0045】

したがって、好ましくは、本発明の医薬調製物は、約 4 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬調製物は、少なくとも約 5 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含み得る。ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含む。より好ましくは、 γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) は、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1、例えば、約 10 : 1 ~ 約 25 : 1 である (例えば、本発明の医薬調製物は、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、約 15 : 1、約 16 : 1、約 17 : 1、約 18 : 1、約 19 : 1、約 20 : 1、約 21 : 1、約 22 : 1、約 23 : 1、約 24 : 1 又は約 25 : 1 の γ CD 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD を含み得る)。1つの好ましい実施形態では、 γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) は、約 10 : 1 ~ 約 23 : 1 である (例えば、 γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) は、約 10 : 1、約 15 : 1、約 18 : 1 又は約 23 : 1 である)。

【0046】

本発明の医薬調製物が、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD を含む例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg ~ 30mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) 及び約 5mg ~ 約 750mg の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含み得る。例えば、20mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) を含む医薬調製物は、約 100mg ~ 約 500mg の γ CD (例えば、約 200mg ~ 約 500mg の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD)) を含み得る。

【0047】

本発明の医薬調製物が、約 15 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で γ CD を含む別の例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg ~ 30mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) 及び約 15mg ~ 約 750mg の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD) を含み得る。例えば、20mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) を含む医薬調製物は、約 300mg ~ 約 500mg の γ CD (例えば、約 320mg ~ 約 500mg の γ CD (又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD)) を含み得る。

【0048】

本発明の医薬調製物が、約20：1～約25：1の γ CD（又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CDを含む別の例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg～30mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）及び約20mg～約750mgの γ CD（又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD）を含み得る。例えば、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む医薬調製物は、約400mg～約500mgの γ CD（例えば、約400mg、約420mg、約440mg、約460mg、約480mg又は約500mgの γ CD（又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体、例えば、HP γ CD））を含み得る。

10

【0049】

メルファランフルフェナミドは、HP γ CDが、約10：1～約50：1、例えば、約20：1～約40：1又は約15：1～約25：1のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で医薬調製物中に含まれる場合に、水溶液中で特に良好な安定性を示す。例えば、本発明者らは、約36：1のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含むメルファランフルフェナミドの水溶液が、室温で18時間後に87%のメルファランフルフェナミドを保持したことを示した。更なる例として、本発明者らは、1：20、1：24、1：28、1：32、1：36又は1：40のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含む0.2mg/mLのメルファランフルフェナミドの水溶液が、室温で18時間後に78%超のメルファランフルフェナミド含有量を保持したことを示した。別の例として、本発明者らは、1：16、1：20、1：24又は1：28のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含む0.1及び0.5mg/mLのメルファランフルフェナミドの水溶液が、室温で20時間後に、それぞれ80%及び90%超のメルファランフルフェナミド含有量を保持したことを示した。

20

【0050】

本発明の医薬調製物が、約15：1～約40：1のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含む例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg～30mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）及び約15mg～約1200mgのHP γ CDを含み得る。例えば、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む医薬調製物は、約300mg～約800mgのHP γ CD（例えば、約500mg～約700mgのHP γ CD）を含み得る。

30

【0051】

本発明の医薬調製物が、約20：1～約40：1のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含む例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg～30mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）及び約20mg～約1200mgのHP γ CDを含み得る。例えば、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む医薬調製物は、約400mg～約800mgのHP γ CD（例えば、約500mg～約700mgのHP γ CD）を含み得る。本発明の医薬調製物が、約32：1～約40：1のHP γ CD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でHP γ CDを含む更なる例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1mg～30mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）及び約32mg～約1200mgのHP γ CDを含み得る。例えば、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む医薬調製物は、約640mg～約800mgのHP γ CD（例えば、約680mg～約760mgのHP γ CD）を含み得る。

40

【0052】

50

本発明の医薬調製物が、約 15 : 1 ~ 約 25 : 1 の HP γ CD 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で HP γ CD を含む更なる好ましい例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1 mg ~ 30 mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) 及び約 15 mg ~ 約 750 mg の HP γ CD を含み得る。例えば、20 mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) を含む医薬調製物は、約 300 mg ~ 約 500 mg の HP γ CD (例えば、約 300 mg、約 320 mg、約 360 mg、約 400 mg、約 440 mg、約 480 mg 又は約 500 mg の HP γ CD) を含み得る。

【0053】

本発明の医薬調製物が、約 20 : 1 ~ 約 25 : 1 の HP γ CD 対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で HP γ CD を含む更なる好ましい例示的な実施形態では、医薬調製物は、例えば、1 mg ~ 30 mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) 及び約 20 mg ~ 約 750 mg の HP γ CD を含み得る。例えば、20 mg のメルファランフルフェナミド (任意の対イオンの質量を除く) を含む医薬調製物は、約 400 mg ~ 約 500 mg の HP γ CD (例えば、約 400 mg、約 420 mg、約 440 mg、約 460 mg、約 480 mg 又は約 500 mg の HP γ CD) を含み得る。

【0054】

追加の賦形剤は、本発明の医薬調製物中に含まれ得る。更なる賦形剤は、例えば、その凍結乾燥形態である場合の、メルファランフルフェナミドの水溶液への溶解速度を改善するため、及び／又はメルファランフルフェナミドの安定性を改善するために、医薬調製物中に含まれ得る。注目すべきことに、本発明者らは、 γ CD 及び γ CD の薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) が、更なる賦形剤が医薬調製物中に含まれる場合であっても、メルファランフルフェナミドに対する安定化効果を有することを見出した。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、 γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) に加えて、1 つ以上の更なる薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0055】

1 つ以上の更なる薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、スクロース、トレハロース脱水物、MgCl₂ 及び CaCl₂ からなる群から選択され得る。好ましくは、更なる薬学的に許容される賦形剤は、スクロースである。

【0056】

典型的には、本発明の医薬調製物が、 γ CD に加えて、1 つ以上の更なる賦形剤を含む場合、1 つ以上の更なる賦形剤は各々独立して、約 1 : 1 ~ 約 100 : 1 の賦形剤対メルファランフルフェナミドの重量比 (w/w) で調製物中に存在する。例えば、約 1 : 1 ~ 約 50 : 1 である。

【0057】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、凍結乾燥粉末である。本発明者らは、 γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) は、凍結乾燥メルファランフルフェナミド製剤中に含まれ得る。凍結乾燥粉末の再構成は、メルファランフルフェナミドが特に安定である水溶液を提供する。

【0058】

本発明の医薬調製物は、凍結乾燥粉末の形態である場合、メルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) から本質的になり得る。あるいは、本発明の医薬調製物は、凍結乾燥粉末の形態である場合、 γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) に加えて、1 つ以上の更なる賦形剤、及び γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体 (HP γ CD など) に加えて、特に 1 つの更なる賦形剤を含む。更なる賦形剤は、スクロース、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、無水トレハロース、MgCl₂ 及び CaCl₂ からなる群から選択され得る。好ましくは、更なる賦形剤は、スクロースである。

10

20

30

40

50

【0059】

医薬調製物が凍結乾燥粉末である例示的な実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、及びスクロースを含む（又は本質的にそれらからなる）。スクロースは、メルファランフルフェナミドの水溶液への溶解速度を改善することが見出されている。スクロースが本発明の医薬調製物中に存在する場合、典型的には、約1：1～約500：1のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在する。例えば、スクロースは、約2：1～約100：1、約1：2～約1：75又は約1：4～約1：75のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在し得る。好ましくは、スクロースは、約20：1～約75：1のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在する。より好ましくは、スクロースは、約25：1～約75：1のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在する。更により好ましくは、スクロースは、約30：1～約70：1、約40：1～約60：1又は約45：1～約55：1（例えば、50：1）のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在する。

10

【0060】

医薬調製物が凍結乾燥粉末である、ある特定の実施形態では、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約4：1～約80：1（例えば、約5：1～約25：1）であり、スクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約25：1～75：1（例えば、50：1）である。例えば、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約10：1～約25：1であり、スクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約25：1～75：1（例えば、50：1）である。そのような調製物の例示的な実施形態は、1mg～30mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）、約5mg～約750mgの γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）及び約0.25g～2.25gのスクロースを含む。更なる例示的な実施形態では、そのような調製物は、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）、1gのスクロース、及び約200mg～約500mgの γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）（例えば、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg又は500mgの γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど））を含み得る。

20

30

【0061】

好ましくは、医薬調製物が凍結乾燥粉末である実施形態では、医薬調製物は、任意の有機溶媒を含まないか、又は実質的に含まない。有機溶媒を「含まない」とは、凍結乾燥粉末医薬調製物がいかなる測定可能な量の有機溶媒も含まないことを意味する。任意の有機溶媒を「実質的に含まない」とは、凍結乾燥粉末医薬調製物が微量の有機溶媒、例えば、合計約0.1%w/v未満の有機溶媒のみを含むことを意味する。

【0062】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、液体医薬製剤である。すなわち、製剤は、室温で保存される場合、液体の形態である。

40

【0063】

医薬調製物が液体医薬製剤である実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、及び薬学的に許容される有機溶媒を含む。典型的には、薬学的に許容される有機溶媒は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、及びそれらの混合物からなる群から選択される。一実施形態では、医薬調製物は液体医薬製剤であり、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、及びプロピレングリコールを含む（又はそれらから

50

なる)。

【0064】

医薬調製物が液体医薬製剤である実施形態では、医薬調製物は、任意選択で、1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒を含み得る。好適な水性溶媒としては、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒、例えば、水、リンガー溶液、グルコース溶液及び塩化ナトリウム溶液（例えば、等張性塩化ナトリウム溶液）が挙げられる。医薬調製物は、任意選択で、追加の成分（例えば、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び本発明の医薬製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質）を更に含み得る。

【0065】

医薬調製物が液体医薬製剤である代替的な実施形態では、医薬調製物は、任意選択で、生理学的に許容される水性溶媒を実質的に含まなくてもよい。医薬調製物が液体医薬製剤である更なる代替的な実施形態では、医薬調製物は、任意選択で、水性溶媒を実質的に含まなくてもよい。生理学的に許容される水性溶媒又は水性溶媒を「実質的に含まない」とは、医薬調製物液体製剤が微量の生理学的に許容される水性溶媒又は水性溶媒のみを含むことを意味する。例えば、約1% w/v未満の生理学的に許容される水性溶媒又は水性溶媒である。好ましくは、0.5% w/v未満の生理学的に許容される水性溶媒又は水性溶媒、及びより好ましくは、0.1% w/v未満の生理学的に許容される水性溶媒又は水性溶媒である。

【0066】

医薬調製物が液体医薬製剤である、ある特定の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD及びプロピレングリコールから本質的になる。

【0067】

医薬調製物が液体医薬製剤である他の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD及びPEGから本質的になる。

【0068】

医薬調製物が液体医薬製剤である、ある特定の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、HP γ CD及びプロピレングリコールから本質的になる。

【0069】

医薬調製物が液体医薬製剤である他の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、HP γ CD及びPEGから本質的になる。

【0070】

PEGを含む本発明の医薬調製物は、典型的には、150~650 Da、例えば、150~250、250~350、350~450、450~550及び550~650 Daの平均分子量を有するPEGを含む。例えば、PEGは、国の薬局方で定義されているPEG 200、PEG 300、PEG 400又はPEG 600であり得る。好ましくは、PEGは、250~350 Daの平均分子量を有する。本発明の医薬調製物は、2つ以上の異なるPEG化合物の混合物、例えば、PEG 200、PEG 300、PEG 400及びPEG 600の2つ以上を含む混合物を含み得る。

【0071】

他の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、プロピレングリコール及びPEGを含む。ある特定の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、プロピレングリコール及びPEGから本質的になる。

【0072】

PEG（例えば、PEG 200、PEG 300、PEG 400又はPEG 600）及びプロピレングリコールを含む本発明の医薬調製物について、プロピレングリコール対PEG含有量の重量比（w/w）は、例えば、約1:1~約1:50（例えば、0.5:1、1:1、1:2、1:5、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:3

10

20

30

40

50

5、1：40、1：45、1：50）又は約1：1～約50：1（例えば、1：0.5、2：1、5：1、10：1、15：1、20：1、25：1、30：1、35：1、40：1、45：1又は50：1）であり得る。

【0073】

医薬的調製物がPEG及びプロピレングリコールを含む本発明の実施形態では、PEG含有量は、上記のように、1つのPEG化合物から形成され得るか、又は上記のように、2つ以上の異なるPEG化合物の混合物から形成され得る。

【0074】

本発明による使用に好適なプロピレングリコール及びPEGは、商業的供給源から容易に入手可能である。本発明の医薬調製物中に存在するプロピレングリコール、PEG及び／又は任意の他の溶媒の供給源及び／又はグレードは、実現されるべき本発明の有益な効果に関連しないことが理解されるべきである。

【0075】

医薬調製物が液体製剤である、ある特定の実施形態では、医薬調製物は、PEG又はプロピレングリコールではない有機溶媒を実質的に含まない。有機溶媒を「実質的に含まない」とは、医薬調製物液体製剤が、プロピレングリコール及びPEG以外の微量の有機溶媒のみを含むことを意味する。例えば、プロピレングリコール又はPEG以外の約1% w/v未満の有機溶媒である。好ましくは、プロピレングリコール又はPEG以外の0.5% w/v未満、及びより好ましくは、0.1% w/v未満の有機溶媒である。医薬調製物が液体製剤である実施形態では、メルファランフルフェナミドは、約1mg/mL～約50mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度で存在し得る（例えば、存在する）。典型的には、メルファランフルフェナミドは、約10mg/mL～約30mg/mL（対イオンの質量を除く）の濃度である。例えば、15mg/mL～25mg/mL又は17.5mg/mL～22.5mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）である。例えば、そのような液体製剤は、メルファランフルフェナミドを20mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）のメルファランフルフェナミドの濃度で（及び例えば、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を約200mg/mL～約500mg/mLの濃度で）含み得る。

【0076】

医薬調製物が液体製剤である実施形態では、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、約1mg/mL～約5000mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度で存在し得る（例えば、存在する）。典型的には、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、約40mg/mL～約1200mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度である。例えば、約60～約1000mg/mL又は約70mg/mL～約900mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）である。一実施形態では、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、100mg/mL～500mg/mL又は150mg/mL～600mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度である。別の実施形態では、 γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、200mg/mL～500mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度である。例えば、そのような液体製剤は、メルファランフルフェナミドを15mg/mL～25mg/mL又は17.5mg/mL～22.5mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）のメルファランフルフェナミドの濃度で、及び γ CD又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を約200mg/mL～約500mg/mLの濃度で含む。

【0077】

本発明の医薬調製物は、液体医薬製剤の形態である場合、例えば、予め希釈することなく、例えば、生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で予め希釈することなく、対象に直接投与され得る。したがって、本発明の1つの好ましい実施形態では、医薬調製物は、希釈せずに対象に直接投与するために好適な形態である。別の好ましい実施形態では、医薬調

10

20

30

40

50

製物は、希釈後、例えば、生理学的に許容される溶媒又は希釈剤、例えば、生理食塩水溶液、グルコース溶液、又はそれらの混合物で希釈後、患者に投与するために好適な形態である。

【0078】

医薬調製物が液体医薬製剤である特定の実施形態では、医薬調製物は、好ましくは、任意の追加の生理学的に許容される溶媒を含まない。あるいは、又は更に、医薬調製物が液体医薬製剤である特定の実施形態では、医薬調製物は、好ましくは、任意の追加の生理学的に許容される水性溶媒を含まない。

【0079】

医薬調製物が液体製剤である、ある特定の実施形態では、医薬調製物は、実質的に水を含まない。水を「実質的に含まない」とは、医薬調製物液体製剤が微量の水のみを含むことを意味する。例えば、約1% w/v未満の水である。好ましくは、0.5% w/v未満の水、より好ましくは、0.1% w/v未満の水である。

【0080】

本発明はまた、本発明の医薬調製物及び生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む組成物を提供する。本発明の組成物は、対象への非経口投与に好適であり得る。実施例の節に記載されるように、注射溶液及び注入溶液は、本発明の凍結乾燥粉末又は液体医薬調製物を、1つ以上の生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で希釈することによって調製され得る。例示的な溶媒又は希釈剤としては、マンニトール、グルコース、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液、又は合成モノ若しくはジグリセリドを含む他の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁化剤、並びにオレイン酸を含む脂肪酸、又はCremaphorが挙げられる。

【0081】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、例えば、生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤（生理食塩水溶液、グルコース溶液、又はそれらの混合物など）で希釈した後に、対象に投与される。任意のこのような溶媒又は希釈剤は、任意選択で緩衝化され得る。

【0082】

好ましくは、生理学的に許容される溶媒は、グルコース溶液（例えば、5%グルコース溶液（水中w/v））、生理食塩水溶液（例えば、0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v））、又はそれらの混合物などの水溶液である。

【0083】

本発明の医薬調製物は、対象への投与前に、生理学的に許容される溶媒で、例えば、約0.001mg/mL～約3mg/mL（例えば、0.01mg/mL～2mg/mL、0.05mg/mL～1.4mg/mL、0.05mg/mL～1.2mg/mL、0.05mg/mL～1mg/mL、0.05mg/mL～0.9mg/mL、0.05mg/mL～0.8mg/mL、0.1mg/mL～0.4mg/mL、又は0.1mg/mL～0.3mg/mL）のメルファランフルフェナミド濃度（任意の対イオンの質量を除く）に希釈してもよい。

【0084】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、約0.001mg/mL～約3mg/mL（例えば、0.01mg/mL～2mg/mL、0.05mg/mL～1.4mg/mL、0.05mg/mL～1.2mg/mL、0.05mg/mL～1mg/mL、0.05mg/mL～0.9mg/mL、0.05mg/mL～0.8mg/mL、0.1mg/mL～0.4mg/mL、0.1mg/mL～0.3mg/mL、又は0.1mg/mL～0.16mg/mL）（任意の対イオンの質量を除く）の濃度のメルファランフルフェナミドを含む。

【0085】

ある特定の好ましい実施形態では、本発明の医薬調製物は、投与前に、生理学的に許容される溶媒で、例えば、約0.05mg/mL～0.9mg/mL、好ましくは、0.1

10

20

30

40

50

mg/mL ~ 0.3 mg/mL、及びより好ましくは、約 0.1 mg/mL ~ 0.16 mg/mL のメルファランフルフェナミド濃度（任意の対イオンの質量を除く）に希釈してもよい。

【0086】

メルファランフルフェナミド（例えば、その塩酸塩形態のメルファランフルフェナミド（Ex 1）又は Ex 2 などの重水素化メルフルフェンフルフェナミド）は、約 0.1 mg/mL ~ 約 3 mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）の濃度で対象に投与され得る。Ex 1 に関してクリニックで一般的に使用される投与量レジメンは、注入溶液中のメルファランフルフェナミド濃度が 0.1 mg/mL ~ 0.16 mg/mL であることを必要とする。したがって、ある特定の実施形態には、本発明の医薬調製物は、約 0.1 mg/mL ~ 約 0.16 mg/mL（任意の対イオンの質量を除く）（例えば、0.10 mg/mL ~ 0.16 mg/mL）の濃度のメルファランフルフェナミドを含む。

10

【0087】

本発明の非経口投与に好適な組成物は、好ましくは、注入又は注射による投与に好適であり、特に静脈内注入による投与に好適である。

【0088】

ある特定の実施形態では、メルファランフルフェナミドの注射溶液及び注入溶液は、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）を含む 1 つ以上の生理学的に許容される溶媒又は希釈剤を有する γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）を含まないメルファランフルフェナミドの凍結乾燥粉末又は液体医薬製剤を希釈することによって調製され得る。例えば、メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミド及びスクロースを含む（又は本質的にそれらからなる）凍結乾燥粉末であり得る。例えば、凍結乾燥粉末は、1 : 50 のメルファランフルフェナミド対スクロースの重量比で、メルファランフルフェナミド及びスクロースを含み得る（又は本質的にそれらからなり得る）（例えば、凍結乾燥粉末の 1 つのバイアルは、20 mg のメルファランフルフェナミド（すなわち、21.48 mg のメルファランフルフェナミド塩酸塩）及び 1,000 mg のスクロースを含み得る）。あるいは、例えば、メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミド並びにプロピレングリコール及び／又は PEG を含む（又は本質的にそれらからなる）液体医薬製剤であり得る。例えば、液体医薬製剤は、15 mg/mL ~ 25 mg/mL の濃度のメルファランフルフェナミドと、溶媒としてのプロピレングリコール及び／又は PEG とを含む。

20

30

【0089】

1 つ以上の生理学的に許容される溶媒又は希釈剤が、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）を含む実施形態では、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）は、約 1 mg/mL ~ 10 mg/mL の濃度で存在し得る。例えば、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）は、約 1 mg/mL ~ 3 mg/mL、例えば、約 1 mg/mL、1.5 mg/mL、2 mg/mL、2.5 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、又は 5 mg/mL の濃度で存在する。

【0090】

代替的又は追加的に、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）は、メルファランフルフェナミドを好適な生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で再構成及び／又は希釈した後に、注射又は注入溶液に直接添加され得るか、又はメルファランフルフェナミドは、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）を好適な生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で再構成／希釈した後に、注射溶液又は注入溶液に直接添加され得る。したがって、本発明はまた、メルファランフルフェナミド、γCD 又は γCD の薬学的に許容される誘導体（HPγCD など）、1 つ以上の生理学的に許容される溶媒又は希釈剤、及び任意選択で 1 つ以上の更なる賦形剤を含む注射溶液又は注入溶液を提供する。

40

【0091】

50

γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）が、メルファランフルフェナミドを好適な生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で再構成及び／又は希釈した後に、注射又は注入溶液に直接添加されるか、又はメルファランフルフェナミドが、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を好適な生理学的に許容される溶媒又は希釈剤で再構成及び／又は希釈した後に、注射溶液又は注入溶液に直接添加される実施形態では、メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミドを含む医薬調製物、例えば、凍結乾燥粉末又は液体医薬製剤の形態であり得る。例示的な実施形態では、メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミド及びスクロースを含む凍結乾燥粉末医薬調製物の形態であり得る。例えば、スクロースは、約2：1～約100：1、約1：2～約1：75又は約1：4～約1：75のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在し得る。好ましくは、スクロースは、約20：1～約75：1（例えば、約30：1～約70：1、約40：1～約60：1、約45：1～約55：1、又は約50：1）のスクロース対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で存在する。別の例示的な実施形態では、メルファランフルフェナミドは、メルファランフルフェナミド又はその塩と、薬学的に許容される有機溶媒とを含む液体医薬調製物の形態であり得る（典型的には、薬学的に許容される有機溶媒は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、及びそれらの混合物からなる群から選択され、ある特定の実施形態では、医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、及びプロピレングリコールから本質的になる）。

10

20

30

40

50

【0092】

メルファランフルフェナミド、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）、1つ以上の生理学的に許容される溶媒又は希釈剤、及び任意選択で1つ以上の更なる賦形剤を含む注射溶液又は注入溶液を提供する実施形態では、注射溶液又は注入溶液は、好ましくは、約1：1～約100：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）、例えば、約1：1～約50：1、又は約3：1～約50：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。一実施形態では、注射溶液又は注入溶液は、約4：1～約40：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。例示的な実施形態では、注射溶液又は注入溶液は、約4：1～約30：1、好ましくは、約4：1～約25：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。したがって、ある特定の好ましい実施形態では、注射溶液又は注入溶液は、約10：1～約25：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。例えば、注射溶液又は注入溶液は、約10：1、約11：1、約12：1、約13：1、約14：1、約15：1、約16：1、約17：1、約18：1、約19：1、約20：1、約21：1、約22：1、約23：1、約24：1、又は約25：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。より好ましくは、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約13：1～約25：1である。1つの好ましい実施形態では、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約15：1～約23：1である。例えば、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）の重量比（w/w）は、約15：1、約18：1、又は約23：1である。別の好ましい実施形態では、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導

体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約20：1～約25：1である。例えば、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約20：1、約22：1、約24：1、又は約25：1である。

【0093】

ある特定の他の好ましい実施形態では、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約15：1～約25：1である。例えば、注射溶液又は注入溶液は、約15：1、約16：1、約17：1、約18：1、約19：1、約20：1、約21：1、約22：1、約23：1、約24：1、又は約25：1のγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）でγCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）を含む。1つの好ましい実施形態では、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約16：1～約25：1である。更に好ましい実施形態では、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約20：1～約25：1である。例えば、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約20：1、約22：1、約24：1、又は約25：1である。

10

【0094】

追加の治療剤

メルファランフルフェナミド又はその塩は、唯一の活性成分として本発明の医薬調製物中に存在し得るが、本発明の医薬調製物が1つ以上の追加の治療剤を更に含むことも可能である。かかる薬剤は、当該技術分野で既知である。本発明における使用のための更なる治療剤の例としては、ステロイド（プレドニゾン、プレドニゾロン、及びデキサメタゾン）、IMiD（サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイド）、PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及びイキサゾミブ）、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤（パノビノスタット）、従来の化学療法剤（アルキル化剤（例えば、メルファラン、シクロホスファミド、ペンダムスチン）、ドキシソルビシン）、及びモノクローナル抗体（例えば、抗CD38抗体（ダラツマブ）及び抗SLAMF7抗体（エロツズマブ））が挙げられる。

20

30

【0095】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、γCD、及び1つ以上の追加の治療剤を含む。

【0096】

例えば、本発明の医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）、及び1つ以上の追加の治療剤から本質的になり得る。あるいは、例えば、本発明の医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）、1つ以上の更なる賦形剤（例えば、スクロース）、及び1つ以上の追加の治療剤から本質的になり得る。あるいは、例えば、本発明の医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩、γCD又はγCDの薬学的に許容される誘導体（HPγCDなど）、プロピレングリコール及び／又はPEG、並びに1つ以上の追加の治療剤から本質的になり得る。

40

【0097】

本発明の医薬調製物又は製剤又は組成物中に存在し得る追加の治療剤の正確な量及び濃度は、投与スケジュール、選択された特定の薬剤の効力、対象（典型的には、哺乳動物、例えば、ヒト）の年齢、大きさ、性別及び状態、疾患又は状態の性質及び重症度、並びに他の関連する医学的及び身体的要因によって変動し得る。当業者は、本発明による使用に好適なメルフルフェン又はその塩、及び任意選択の1つ以上の追加の治療剤の量及び濃度を容易に決定することができる。

50

【0098】

治療

本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、医薬としての使用を見出す。

【0099】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、従来の化学療法剤、例えば、アルキル化剤（例えば、メルファラン、シクロホスファミド及びベンダムスチン）で治療され得る疾患又は状態の治療及び／又は予防における使用を見出す。

【0100】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、がんの治療及び／若しくは予防、腫瘍増殖の低減、並びに／又は腫瘍細胞の死滅における使用を見出す。したがって、本発明の医薬調製物、製剤及び組成物は、がん疾患に罹患した患者の治療及び／又は生存の延長のために使用され得る。本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、多発性骨髄腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、膠芽腫、白血病、及びリンパ腫からなる群から選択されるがんの治療又は予防における特定の使用を見出す。

【0101】

他の実施形態では、本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、アミロイドーシスの治療及び／又は予防における使用を見出す。

【0102】

治療効果を達成するために必要とされるメルファランフルフェナミドの量は、投与の特定の経路及び治療下の対象の特徴、例えば、種、年齢、重量、性別、医学的状态、特定の疾患及びその重症度、並びに他の関連する医学的及び身体的因子によって異なるであろう。通常の熟練した医師は、がんの治療又は予防のために必要とされるメルファランフルフェナミドの有効量を容易に決定及び投与することができる。

【0103】

本発明の医薬調製物、製剤、及び組成物は、薬学的有効量の本発明の医薬調製物、製剤、又は組成物を対象に投与することを含む、対象を治療するための方法において有用性を見出す。典型的には、本発明の医薬調製物は、生理学的に許容される溶媒又は希釈剤（例えば、生理食塩水溶液又はグルコース溶液）への希釈後に投与される。医薬調製物が液体製剤である実施形態では、医薬調製物は、例えば、事前の希釈なしに、例えば、生理学的に許容される溶媒又は希釈剤での事前の希釈なしに、対象に直接投与され得る。

【0104】

単位用量

本発明の医薬調製物は、単位用量として提供され得る。好ましい単位用量は、本発明による使用に好適なメルファランフルフェナミド又はその塩の必要用量を含むものである。

【0105】

好ましい実施形態では、本発明の医薬調製物は、メルファランフルフェナミド又はその塩の単位用量を含むバイアルで提供され得る。例えば、本発明の医薬調製物は、10～800mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）の単位用量を含むバイアルで提供され得、例えば、バイアルは、10mg～50mg、50mg～150mg、150mg～250mg、250mg～350mg、350mg～450mg、450mg～550mg、550mg～650mg、又は650mg～750mgのメルフルフェン（任意の対イオンの質量を除く）の単位用量を含み得る。好ましくは、バイアルは、5mg～15mg、15mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、75mg～125mg、125mg～175mg、又は175mg～225mgのメルファランフルフェナミドの単位用量、例えば、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、150mg、及び200mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）を含む。ある特定の実施形態では、バイアルは、100mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）の単位用量を含む。ある特定の実施形態では、バイアルは、20mgのメルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）の単位用量を含む。ある特定の他の実施形態では、バイアルは、40mgのメ

ルファランフルフェナミド（任意の対イオンの質量を除く）の単位用量を含む。

【0106】

キット

本発明は、本発明による医薬調製物の調製に好適なキットを提供する。本発明のキットは、メルファランフルフェナミド又はその塩、及び γ CD 又は γ -シクロデキストリンの薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）を含む。キット中のメルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）は、混合物として一緒に提供され得るか、又はそれらは、例えば、キットの使用前に後に組み合わせられる（例えば、本明細書に定義される本発明の方法又は使用において、使用前に本発明の医薬調製物、製剤、又は組成物を調製するために組み合わせられる）別個のバイアルで、別個に提供され得る。例えば、キット中のメルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）は、キットの使用前に後に組み合わせられる（例えば、本明細書に定義される本発明の方法又は使用において、使用前に本発明の医薬調製物、製剤、又は組成物を調製するために組み合わせられる）別個のバイアルで別個に提供され得る。1つの好ましい実施形態では、本発明は、凍結乾燥粉末としてメルファランフルフェナミド及びスクロース（例えば、凍結乾燥粉末として、20mg のメルファランフルフェナミド（21.48mg のメルファランフルフェナミド塩酸塩、すなわち、Ex 1）及び1000mg のスクロース）を含む第1のバイアルと、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）を含む第2のバイアルとを含むキットを提供する。バイアルは別個に提供され、後にキットの使用前に組み合わせられる（例えば、本明細書で定義される本発明の方法又は使用において、使用前に、本発明の医薬調製物、製剤、又は組成物を調製するために組み合わせられる）。

10

20

【0107】

ある特定の実施形態では、本発明のキットは、本明細書に記載されるグルコース溶液又は生理食塩水溶液などの1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を更に含む。典型的には、生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤は、キット中のメルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD ）に別個に提供されるか、又は生理学的に許容される水性溶媒若しくは希釈剤は、キット中の γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD ）との混合物として一緒に提供され、メルファランフルフェナミドは、別個に提供され、例えば、メルファランフルフェナミドは、キットの使用前に γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD ）及び生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む組成物と後に組み合わせられる（例えば、本明細書で定義される本発明の方法又は使用において、使用前に、本発明の組成物を調製するために組み合わせられる）別個のバイアルで提供される。

30

【0108】

ある特定の実施形態では、本発明のキットは、プロピレングリコール及びPEGからなる群から選択される1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒を更に含む。1つ以上のPEG化合物は、好ましくは、本明細書に記載されるPEG化合物のうちの1つ以上である。キット中の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒は、メルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD ）の一方又は両方との混合物として一緒に提供され得るか、又は例えば、キットの使用前に後に組み合わせられる別個のバイアルで、別個に提供され、メルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD ）と組み合わせられ得る。例えば、キット中の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒は、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）との混合物として一緒に提供され得、メルファランフルフェナミドは、別個に提供され、キットの使用前に1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒及び γ CD 又は γ CD （HP γ CD など）混合物の薬学的に許容される誘導体と組み合わせられ得る。代替的に、例えば、キット中の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒は、メルファランフルフェナミド及び γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）の両方との混合物として一緒に提供され得る。

40

50

【0109】

本発明の一実施形態では、本発明のキットは、本明細書に記載される1つ以上の更なる治療剤を更に含む。キット中の1つ以上の1つ以上の更なる治療剤は、メルファランフルフェナミド及び γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）の一方又は両方との混合物として一緒に提供され得るか、又は、別個に提供され得る。

【0110】

疑義を避けるために、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CD）、任意選択の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤、任意選択の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒、及び任意選択の1つ以上の更なる治療剤は、本発明による医薬調製物の調製に好適な形態及び量で本発明によるキット中に存在する。当業者は、本発明による使用に好適なメルフルフェン又はその塩、薬学的に許容される有機溶媒、及び任意選択の1つ以上の更なる治療薬の量を容易に決定することができる。

10

【0111】

本発明はまた、メルファランフルフェナミド及び γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含む注射溶液及び注入溶液の調製に好適なキットを提供する。かかるキットは、本明細書に記載されるように、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、及びグルコース溶液又は生理食塩水溶液などの1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む。メルファランフルフェナミド、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、及び1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤は、混合物として、又は別個に提供され得る。例えば、メルファランフルフェナミド及び γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、混合物として一緒に提供され得、1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤は、別個に提供され得る。代替的に、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）及び1つ以上の1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤は、混合物として提供され得（すなわち、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）及び1つ以上の1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤を含む組成物として提供される）、メルファランフルフェナミドは、別個に提供され得る。

20

【0112】

好ましくは、薬学的に許容される水性溶媒は、5%グルコース溶液（水中w/v）又は0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）である。好ましくは、かかる溶液は、対象への静脈内注射及び／又は注入に好適である。

30

【0113】

かかるキットにおいて、好ましくは、メルファランフルフェナミド又はその塩、及び γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）は、本発明の医薬調製物、例えば、本発明の凍結乾燥粉末又は本発明の液体医薬製剤として提供される。したがって、本発明は、本明細書に記載されるように、本発明の医薬調製物（例えば、本発明の凍結乾燥粉末又は本発明の液体医薬製剤）と、グルコース溶液又は生理食塩水溶液などの1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤とを含む注射溶液及び注入溶液の調製に好適なキットを提供する。

40

【0114】

代替的に、本発明は、本明細書に記載されるように、メルファランフルフェナミド又はその塩を含む医薬調製物（例えば、メルファランフルフェナミド又はその塩及びスクロースを含む凍結乾燥医薬調製物）と、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含む組成物と、グルコース溶液又は生理食塩水溶液などの1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒又は希釈剤とを含む注射溶液及び注入溶液の調製に好適なキットを提供する。

【0115】

例えば、本発明は、本明細書に記載されるように、メルファランフルフェナミド又はそ

50

の塩、及びスクロース（例えば、凍結乾燥粉末として20mgのメルファランフルフェナミド（21.48mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩、すなわち、Ex1）及び1000mgのスクロース）を含む凍結乾燥医薬調製物と、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含む組成物と、1つ以上の生理学的に許容される水溶液又は希釈剤（グルコール溶液又は生理食塩水溶液など）とを含む注射溶液及び注入溶液の調製に好適なキットを提供する。

【0116】

本発明の一実施形態では、注射溶液及び注入溶液の調製に好適な本発明のキットは、本明細書に記載の1つ以上の更なる治療剤を更に含む。

【0117】

好ましくは、本発明のキットは、説明書、例えば、記載された量のメルファランフルフェナミドを記載された量の γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）と混合するように使用者に指示する説明書を含む。

【0118】

加えて、又は代替的に、説明書は、記載された量のメルファランフルフェナミド及び γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）混合物を、記載された量の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒及び／又は記載された量の1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒と混合するように使用者に指示し得る。

【0119】

加えて、又は代替的に、説明書は、記載された量のメルファランフルフェナミドを、 γ CD若しくは γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含む記載された量の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒及び／又は γ CD若しくは γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含む記載された量の1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒と混合するように使用者に指示し得る。

【0120】

加えて、又は代替的に、説明書は、使用者に、記載された量のメルファランフルフェナミドを、記載された量の1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒及び／又は記載された量の1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒と混合し、次いで、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を、メルファランフルフェナミド、1つ以上の薬学的に許容される有機溶媒及び／又は1つ以上の生理学的に許容される水性溶媒の混合物に混合するように使用者に指示し得る。

【0121】

かかる説明書はまた、保存条件及び／又は投与説明書についてのガイダンスを提供し得る。

【0122】

疑義を避けるために、メルファランフルフェナミド又はその塩、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、1つ以上の薬学的に許容される水性溶媒又は希釈剤、及び任意選択の1つ以上の更なる治療剤は、注射溶液又は注入溶液としての使用に好適な溶液の調製のために好適な形態及び量で本発明によるキット中に存在する。当業者は、本発明による使用に好適な、メルフルフェン又はその塩、 γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、生理学的に許容される水性溶媒、及び任意選択の1つ以上の更なる治療剤の量を容易に決定することができる。

【0123】

最後に、キットが提供される本発明の実施形態では、本発明のキットは、約1:1～約100:1の γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）、例えば、約4:1～約80:1、約4:1～約50:1、又は約4:1～約30:1の γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CD又は γ CDの薬学的に許容される誘導体（HP γ CDなど）を含み得、メルファランフルフェナミドの量は、キット中

10

20

30

40

50

に存在する量である。例示的な実施形態では、本発明の医薬調製物は、約 4 : 1 ~ 約 25 : 1、好ましくは、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）を含み、メルファランフルフェナミドの量は、キット中に存在する量である。

【0124】

ある特定の好ましい実施形態では、本発明のキットは、約 10 : 1 ~ 約 25 : 1 の γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）を含み、メルファランフルフェナミドの量は、キット中に存在する量である。例えば、本発明のキットは、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、約 15 : 1、約 16 : 1、約 17 : 1、約 18 : 1、約 19 : 1、約 20 : 1、約 21 : 1、約 22 : 1、約 23 : 1、約 24 : 1、又は約 25 : 1 の γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）を含み得る。1つの好ましい実施形態では、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約 10 : 1 ~ 約 23 : 1 であり、メルファランフルフェナミドの量は、キット中に存在する量である。例えば、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）の重量比（w/w）は、約 15 : 1、約 18 : 1、又は約 23 : 1 である。別の好ましい実施形態では、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約 15 : 1 ~ 約 25 : 1（例えば、20 : 1 ~ 25 : 1）であり、メルファランフルフェナミドの量は、キット中に存在する量である。例えば、 γ CD 又は γ CD の薬学的に許容される誘導体（HP γ CD など）対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）は、約 15 : 1、約 20 : 1、約 22 : 1、約 24 : 1、又は約 25 : 1 である。

【0125】

等価物

本発明は、本明細書において広く包括的に記載されている。当業者は、本明細書に記載される全てのパラメータ、寸法、材料及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料及び／又は構成が、本発明の教示が使用される特定の1つ若しくは複数の用途に依存することを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を、日常的な実験のみを使用して認識するか、又は確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は、例としてのみ提示されており、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内では、本発明は、具体的に記載及び特許請求される以外の方法で実施され得ることを理解されたい。本発明は、本明細書に記載の各個々の特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法を対象とする。加えて、そのような特徴、システム、物品、材料、キット及び／又は方法が相互に矛盾しない場合、2つ以上のそのような特徴、システム、物品、材料、キット及び／又は方法の任意の組み合わせが、本発明の範囲内に含まれる。更に、一般的な開示内に含まれるより狭い種群及び亜群の各々も、本発明の一部を形成する。これは、除外されるものが本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、属から任意の主題を除外する条件又は否定的限定（negative limitation）下で、本発明の一般的な説明を含む。

【0126】

参照による組み込み

論文、特許及び特許出願、並びに本明細書で言及又は引用される他の文書及び電子利用可能な情報の内容は、各個々の刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同じ程度まで、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。出願人は、そのような論文、特許、特許出願、又は他の紙（physical）文書及び電子文書からの任意及び全ての材料及び情報を本出願に物理的に組み込む権利を保有する。

【0127】

以下の実施例は本発明を図示する。

【実施例】

【0128】

実施例1：メルファランフルフェナミドに対する γ -シクロデキストリンの安定化効果。

γ -シクロデキストリン (γ CD) が水溶液中のメルファランフルフェナミドを安定化させる能力を調査し、他の賦形剤と比較した。

【0129】

この実施例では、メルファランフルフェナミドをその塩酸塩形態で使用した（以下、実施例化合物1-Ex1と称される）。Ex1の調製方法は、国際公開第01/96367号及び国際公開第2016/180740号に開示されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0130】

試料調製：

以下の賦形剤を使用した：トレハロース二水和物、スクロース、ポリソルベート80、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、プロピレングリコール、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、及び γ CD。4：1（w/w）の賦形剤対Ex1の重量比（w/w）で試料を調製した。

【0131】

各賦形剤のストック溶液を水中で調製した（10mg/mL）。次いで、各ストック溶液の400 μ L（4mg）のアリコートをし、別個の透明な4mLバイアルに移した。次いで、ストック溶液を含むバイアルを冷却し、Christ Alpha 2-4 LSC Plus装置を用いて凍結乾燥させた。

【0132】

水／t-ブタノール（1：1 v/v）中のEx1の1mLの1mg/mL溶液を、凍結乾燥賦形剤を含むバイアルの各々に添加して、4：1の重量比（w/w）の賦形剤対Ex1の混合物を得た。混合物を冷却し、一晩凍結乾燥させた。

【0133】

0.08mg/mLの3-メトキシ安息香酸を内部標準として含む1mLの5%グルコース溶液（水中w/v）を、凍結乾燥したEx1-賦形剤混合物を含む各バイアルに添加した。次いで、バイアルを15秒間振盪することによって混合し、次いで、5分間時々振盪した。溶液をWhatman（登録商標）Mini-UniPrep（登録商標）シリンジレスフィルターに移し、製造業者の指示に従って濾過した。濾液をガラスバイアルに移して、更なる溶解を防止した。これらの濾液は、各溶液についてのメルファランフルフェナミドの出発濃度を表す（すなわち、t₀試料）。t₀試料を以下に記載されるようにHPLCによって分析し、次いで、25℃～30℃で22時間保存した。

【0134】

試料分析：

各試料中の溶液中のEx1の量を、Ex1についての較正曲線を使用してHPLC分析によって決定した。試験した各賦形剤について、対応するt₀試料中に存在するEx1の量に対して、18～20時間の保存後の溶液中の残りのEx1のパーセンテージを計算した。

【0135】

各試料のHPLC分析を、エレクトロスプレーインターフェース及びUVダイオードアレイ検出器を備えたAgilent 1100シリーズ液体クロマトグラフィー／質量選択検出器（MSD、シングル四重極）を使用して行った。分析は、ACE 3 C8（3.0×50mm）カラムを使用して、5～95%アセトニトリル、0.1%TFA水溶液の勾配で3分間、1mL／分の流量で行った。2 μ Lの注射体積を使用した。

【0136】

10

20

30

40

50

結果

表 1 は、25℃～30℃で22時間保存した後の各溶液中の残りの Ex 1 のパーセンテージを示す。

【0137】

【表 1】

表 1 :

溶液中の賦形剤	30℃で22時間保存した後の溶液中の 残りの Ex 1 の %
γCD	69
ポリソルベート80	39
β-シクロデキストリン水和物	23
2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	17
α-シクロデキストリン	17
プロピレングリコール	11
スクロース	10
トレハロース二水和物	10

10

【0138】

賦形剤が不在である場合、Ex 1 は、室温 (RT) で1時間当たり約8～10%の分解速度を有する。上記に示されるように、Ex 1 は、25℃～30℃で22時間保存した後、69%の Ex 1 が溶液中に残っている γCD 5% グルコース溶液 (水中 w/v) 中で良好な安定性を示すことが見出された。

20

【0139】

実施例 2 : メルファランフルフェナミドの溶解速度に対する γ-シクロデキストリンの効果

臨床状況では、メルファランフルフェナミドの溶解が、製剤中に存在する任意の賦形剤によって悪影響を受けないことが重要である。したがって、実施例 1 で試験した賦形剤の存在下でのメルファランフルフェナミドの溶解速度を調べた。この実施例では、メルファランフルフェナミドをその塩酸塩の形態で使用した (すなわち、Ex 1)。

【0140】

30

試料調製 :

試料を、1 : 4 (w/w) の Ex 1 (遊離塩基) 対賦形剤の比率で調製した。各賦形剤のストック溶液を水中で調製した (10 mg/mL)。次いで、各ストック溶液の 400 μL (4 mg) のアリコートをし、別個の透明な 4 mL バイアルに移した。次いで、ストック溶液を含むバイアルを冷却し、Christ Alpha 2-4 LSC Plus 装置を用いて凍結乾燥させた。

【0141】

水/トータノール (1 : 1 v/v) 中の Ex 1 の 1 mL の 1 mg/mL 溶液を、凍結乾燥賦形剤を含むバイアルの各々に添加して、1 : 4 (w/w) の比率の Ex 1 対賦形剤の混合物を得た。混合物を冷却し、一晩凍結乾燥させた。

40

【0142】

0.08 mg / 3-メトキシ安息香酸を内部標準として含む 5% グルコース溶液 (水中 w/v) を、凍結乾燥した Ex 1-賦形剤混合物を含む各バイアルに添加した。次いで、バイアルを 15 秒間振盪することによって混合した。次いで、溶液の約半分を Whatman (登録商標) Mini-UniPrep (登録商標) シリンジレスフィルターに移し、製造業者の指示に従って濾過した。濾液を直ちにガラスバイアルに移して、更なる溶解を防止した。

【0143】

試料分析 :

各試料中の溶液中の Ex 1 の量を、Ex 1 についての校正曲線を使用して HPLC 分析

50

によって決定した。各試料の H P L C 分析を、実施例 1 に記載されるものと同じ方法を用いて行った。

【 0 1 4 4 】

結果：

各試料中に溶解した E x 1 の量を表 2 に示す。

【 0 1 4 5 】

【表 2】

表 2：

溶液中の賦形剤	15秒溶解後のEx1濃度、mg／mL
γ CD	0.68
α-シクロデキストリン	0.62
ポリソルベート80	0.51
β-シクロデキストリン	0.43
2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	0.37
トレハロース二水和物	0.26
スクロース	0.21
プロピレングリコール	0.11

10

【 0 1 4 6 】

上に示されるように、E x 1 は、E x 1 の 6 8 % が混合の最初の 1 5 秒以内に溶解し、γ C D を含む溶液中で最も高い初期溶解速度を示すことが見出された。賦形剤の不在下で、E x 1 は、水溶液中で < 0.4 m g / m L の溶解度を有する。したがって、上に示されるデータは、E x 1 が、γ C D の存在下で非常に好ましい溶解速度及び溶解度を示すことを示す。

20

【 0 1 4 7 】

実施例 3：非水性液体製剤中のメルファランフルフェナミド及び実施例化合物 2 に対する γ-シクロデキストリンの安定化効果

プロピレングリコールを溶媒として使用する液体製剤の形態での、メルファランフルフェナミド及び実施例化合物 2 (E x 2) の安定性に対する γ C D の効果を調べた。

30

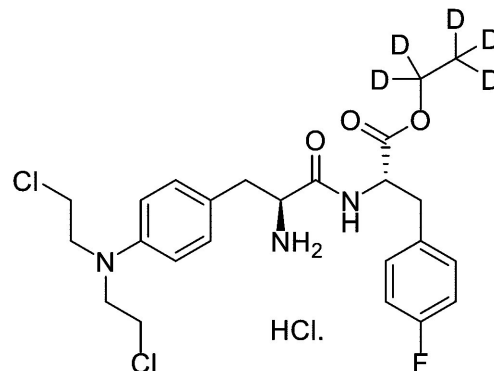
【 0 1 4 8 】

試料調製：

実施例化合物 2 は、以下の構造を有する。

【 0 1 4 9 】

【化 3】



40

【 0 1 5 0 】

E x 2 の調製方法は、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第 2 0 2 0 / 0 7 9 1 6 5 号に開示されている。この実施例では、メルファランフルフェナミドをその塩酸塩形態（すなわち、E x 1）で使用し、E x 2 をその塩酸塩形態で使用して、これらの化

50

合物の液体調製物を調製した。

【0151】

0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）又は5%グルコース溶液（水中w/v）中の16mg/mLのγCDを含むストック溶液及びプロピレングリコール中のEx1（20mg/mLの遊離塩基）又はEx2（20mg/mLの遊離塩基）の液体製剤を調製した。ストック溶液及び液体製剤を用いて、以下の試料を調製した。

－ 1.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、6%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 5%グルコース溶液（水中w/v）；

－ 0.6mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、3%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 5%グルコース溶液（水中w/v）；

－ 0.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、1%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 5%グルコース溶液（水中w/v）；

－ 1.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、6%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）；

－ 0.6mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、3%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）；並びに

－ 0.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）、1%プロピレングリコール、及び15～16mg/mLのγCD 0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）。

【0152】

簡潔には、1.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）を含む試料を、60μLのEx1又はEx2液体製剤を940μLのγCDストック溶液に添加することによって調製し、0.6mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）を含む試料を、30μLのEx1又はEx2液体製剤を970μLのγCDストック溶液に添加することによって調製し、0.2mg/mLのEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）を含む試料を、20μLのEx1又はEx2液体製剤を1980μLのγCDストック溶液に添加することによって調製した。

【0153】

試料を10秒間ボルテックスすることによって混合し、次いで、0.45μmのPTFEフィルターを通して濾過した。試料調製直後（すなわち、 t_0 で）、及び次いで、室温（約23℃）で2時間、5時間、7時間、又は18時間保存した後に、濾液をHPLCによって分析した。

【0154】

試料分析：

t_0 試料及び室温で2時間、5時間、7時間、又は18時間保存した試料中のEx1（遊離塩基）又はEx2（遊離塩基）濃度を、実施例4に記載される方法を使用してHPLC分析によって決定した。

【0155】

結果

Ex2は、対照溶液（6%プロピレングリコール及び生理食塩水のみ、又は6%プロピレングリコール及び5%グルコースのみ）中で乏しい安定性を示すことが見出された。γCDは、約16：1、約30：1、及び約80：1のγCD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で生理食塩水溶液又は5%グルコース溶液中で使用した場合、Ex2の安定性を改善した。図1は、約16：1のγCD対メルファランフルフェナミドの重量比（w/w）で使用した場合の、メルファランフルフェナミドに対するγCDの安定化効果を示す。γCDの安定性向上性質は、プロピレングリコール濃度に依存しないことが見出された。Ex1及びEx2は、同等の安定性及び溶解度を示し、同等のHPLC保持時間を有することが見出された。

【0156】

実施例4：水溶液中で作製された凍結乾燥メルファランフルフェナミド調製物に対する γ -シクロデキストリンの安定化効果

2022年8月に、欧州医薬品庁は、多発性骨髄腫（骨髄のがん）を有する成人を、そのがんが以前の治療に応答しなかった（難治性）場合に治療するために使用するためのメルファランフルフェナミド塩酸塩調製物を承認した。それは、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、及び抗CD38抗体を含む少なくとも3つの以前の療法を受けたことがあり、かつその疾患が最後の治療から悪化した成人において、デキサメタゾン（抗炎症薬）と組み合わせて使用される。自己幹細胞移植（患者の骨髄から細胞を除去し、患者自身からの幹細胞で置換する手順）を受けた患者については、移植からがんが再発するまでの時間が少なくとも3年である場合、それを使用することができる。承認されたメルファランフルフェナミド調製物は、欧州では、PEPAXTI（登録商標）（メルファランフルフェナミド塩酸塩の別の商品名は、PEPAXTO（登録商標）である）という名称で販売されている。承認されたメルファランフルフェナミド調製物PEPAXTI（登録商標）（以下、メルファランフルフェナミド製剤と称される）の単回用量バイアルは、凍結乾燥粉末として20mgのメルファランフルフェナミド（21.48mgのメルファランフルフェナミド塩酸塩、すなわち、Ex1）及び1000mgのスクロースを含む。PEPAXTO（登録商標）は同一の製剤を有する。水溶液中でのメルファランフルフェナミド製剤の安定性を改善するための γ CDの最適濃度を同定するために、一連の実験を行った。

10

【0157】

試料調製：

23mg/mLの γ CD 5%グルコース溶液（水中w/v）のストック溶液を使用して、1mg、5mg、10mg、15mg、18mg、20mg、又は23mg/mLの γ CDを含む標準溶液を調製した。

20

【0158】

約50mgのメルファランフルフェナミド製剤（約1mgのメルファランフルフェナミドを含む）を、8つの異なる4mLの透明ガラスバイアルに移し、続いて、1mLの γ CD標準溶液を添加した。溶液を5分間攪拌した。次いで、溶液を0.45 μ mのPTFEフィルターを通して濾過した。試料調製直後（すなわち、 t_0 で）、及び次いで、室温（約23℃）で2時間、5時間、7時間、又は18時間保存した後に、濾液をHPLCによって分析した。

30

【0159】

試料分析：

HPLC分析は、Agilent 1260シリーズHPLCを用いて行った。Poroshellカラム3×50mm EC-C18カラムを使用して、3分間にわたる5%～97%アセトニトリル、0.1%ギ酸の勾配及び1mL/分の流量で分析を行った。注射体積0.2 μ Lを使用した。各試料中のメルファランフルフェナミド濃度は、メルファランフルフェナミドの校正曲線を使用してHPLC分析によって決定した。

【0160】

結果：

図2に示されるように、メルファランフルフェナミドは、1～23当量の γ CD及び1当量のメルファランフルフェナミド比率（w/w）を含む溶液によって安定化された。メルファランフルフェナミドは、15、18、及び23当量の γ CD及び1当量のメルファランフルフェナミド（w/w）を含む溶液中で最も安定であった。

40

【0161】

実施例5：メルファランフルフェナミド注入溶液に対する γ -シクロデキストリンの安定化効果

メルファランフルフェナミド製剤のクリニックでの患者への投与は、一般に、中心静脈アクセス装置を使用して30分間の期間にわたる静脈内注入によって行われる。注入溶液中のメルファランフルフェナミド濃度は、通常、0.1mg/mL～0.16mg/mL

50

である。メルファランフルフェナミドは水溶液中で分解するため、注入溶液を調製するための工程は迅速に行われなければならない。患者への注入は凍結乾燥粉末の再構成工程の60分以内に開始しなければならない。調製された注入溶液を2℃～8℃で保存することにより、再構成工程の6時間を超えてはならない遅延投与を可能にする。注入溶液中に含まれるメルファランフルフェナミドに対するγCDの安定化効果を調べ、γCDを含まない注入溶液中のメルファランフルフェナミドの安定性と比較した。

【0162】

試料調製：

γCDを含まない対照注入溶液を、2021年2月付けのPEPAXTO（登録商標）について米国処方情報（USPI）に記載されたプロトコルに沿った以下の方法に従って調製した。

10

【0163】

【表3】

表3：

工程1	2つのメルファランフルフェナミド製剤バイアルを室温で少なくとも30分間置く。
工程2	バイアルを激しく振盪するか、又はボルテックスして、凍結乾燥したメルファランフルフェナミド製剤粉末ケーキを遊離した粉末に崩壊させる。
工程3*	各バイアルを40mLの5%グルコース溶液（水中w/v）で再構成し、最終濃度0.5mg/mLのメルファランフルフェナミドを得る。再構成工程の前に5%グルコース溶液が室温（すなわち、20℃～25℃）であることを確認する。溶液が透明になるまでバイアルを激しく振盪する。バイアルを静置して気泡を消散させ、透明な溶液を確認する。
工程4*	0.9%塩化ナトリウム溶液（水中w/v）の冷蔵（すなわち、2℃～8℃）250mL注入バッグから80mLを取り出す。取り出した80mLを廃棄する。
工程5*	各バイアルから40mLの再構成されたメルファランフルフェナミド製剤溶液を取り出し（合計80mL）、工程4からの静脈内バッグに移して、0.16mg/mLのメルファランフルフェナミドの最終濃度を得る。注入バッグを穏やかに反転させて溶液を混合する。振盪しない。注入溶液が透明かつ無色から淡い黄色であることを確認する。

20

* 工程3～5は30分以内に完了しなければならない。

【0164】

γCDを含む注入溶液は、工程2が、各バイアルに320mgのγCD（すなわち、1：16比率w/wのメルファランフルフェナミド対γCD）を添加する工程を含んだことを除いて、上記の工程1～5に従って調製し、続いて、ボルテックスにより粉末を混合した。次いで、工程3～5を上記のように実施した。

30

【0165】

各注入溶液の調製直後に、4mLを注入バッグから取り出し、メルファランフルフェナミド含有量をHPLC分析によって決定した。これらの試料は、安定性試験の開始時の各注入溶液（すなわち、t₀試料）を表す。次いで、各注入バッグを5℃で保存した。5℃で1時間、3時間、5時間、23時間、27時間、29時間、及び43時間保存した後に、注入溶液の4mL試料を各注入バッグから取り出した。各試料のメルファランフルフェナミド含有量をHPLC分析によって決定した。

40

【0166】

試料分析：

注入溶液の各試料のメルファランフルフェナミド含有量を、実施例5に記載される方法を用いてHPLC分析によって決定した。

【0167】

結果：

5℃で24時間保存した後、対照注入溶液（すなわち、γCDを含まない溶液）のメルファランフルフェナミド含有量は、t₀試料のメルファランフルフェナミド含有量に対して、5℃で24時間保存した後に約7%減少していることが見出された。5℃で43時間保存した後、対照注入溶液のメルファランフルフェナミド含有量は、t₀試料のメルファランフルフェナミド含有量に対して、約10%減少していることが見出された。対照的に

50

、5℃で43時間保存した後、 γ CDを含む注入溶液のメルファランフルフェナミド含有量は、 t_0 試料のメルファランフルフェナミド含有量に対して、約2%～3%しか減少していないことが見出された。図3を参照されたい。

【0168】

実施例6：メルファランフルフェナミド注入溶液に対する γ -シクロデキストリンの誘導体の安定化効果

5%グルコース及び0.9%生理食塩水中の16mg/mLのヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンのストック溶液を調製した。プロピレングリコール中の実施例2の化合物の20mg/mL（遊離塩基）溶液を調製した。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich（製品番号779229）から入手し、0.6の置換度（約4.7の γ CD分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する）を有していた。

10

【0169】

2mLの透明バイアルに、以下の表4による各ストック溶液の量を添加した。

【0170】

【表4】

表4：

エントリー	濃度 (mg/mL)	Ex2ストック 溶液 20mg/mL (μ L)	培地	培地(μ L)	プロピレングリ コールのパーセン テージ(%)
1	1.2	60	5%グルコース	940	6
2	0.6	30	5%グルコース	970	3
3	0.2	10	5%グルコース	990	1
4	1.2	60	0.9%生理食塩水	940	6
5	0.6	30	0.9%生理食塩水	970	3
6	0.2	10	0.9%生理食塩水	990	1
7	1.2	60	5%グルコース中16mg/ mL HP γ CD	940	6
8	0.6	30	5%グルコース中16mg/ mL HP γ CD	970	3
9	0.2	10	5%グルコース中16mg/ mL HP γ CD	990	1
10	1.2	60	0.9%生理食塩水中16mg/ mL HP γ CD	940	6
11	0.6	30	0.9%生理食塩水中16mg/ mL HP γ CD	970	3
12	0.2	10	0.9%生理食塩水中16mg/ mL HP γ CD	990	1

20

30

【0171】

試料を室温で保存し、0、2、5、及び23時間後にHPLCで分析した。化合物の分解を、時間＝0時間での曲線下面積に対して報告した。以下の表5のパーセンテージの数字は、実施例2の残りの化合物の割合を表す。

40

【0172】

50

【表 5】

表 5 :

エントリー	2時間	5時間	23時間
1	85%	65%	17%
2	82%	60%	12%
3	80%	56%	9%
4	98%	89%	56%
5	31%	21%	15%
6	78%	60%	39%
7	90%	85%	61%
8	89%	80%	60%
9	88%	75%	49%
10	99%	97%	88%
11	98%	95%	87%
12	99%	96%	89%

10

【0173】

エントリー 4、5 及び 6 では、化合物の沈殿があった。

【0174】

分析用 HPLC は、移動相として MilliQ H₂O / MeCN 中の 0.1% TFA (流量 1 mL / 分) を用いて Kinetex XB C18 (2.6 μ m、3.0 $\times$ 50 mm) カラムを使用する Agilent Series 1100 システムで実施した。3 分間で 5 ~ 97% MeCN。

20

【0175】

各対 (1-7、2-8、3-9、4-10、5-11、及び 6-12) について、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンは、保存の終了時に残っている実施例 2 の化合物をより多くを有していた。すなわち、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを含む溶液はより良好な安定性を有していた。

【0176】

実施例 7 : 異なる重量比のメルファランフルフェナミド注入溶液に対する γ -シクロデキストリンの誘導体の安定化効果

30

生理食塩水中の 10 重量%のヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンのストック溶液を調製した。プロピレングリコール中の実施例 2 の化合物のストック溶液 (20 mg / mL、遊離塩基) を調製した。

【0177】

4 mL の透明バイアルに、実施例 2 のストック溶液 (20 μ L)、生理食塩水中のヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンの 10 重量%ストック溶液、及び生理食塩水を添加して、以下の表 6 による異なる比率の実施例 2 及び賦形剤を作製した。最終溶液中の Ex 2 の濃度は 0.2 mg / mL であった。

40

【0178】

50

【表 6】

表 6：

エントリ	生理食塩水(μl) 中の10重量% HPγCD	生理食塩水 (μL)	重量比	分子比	コメント
1	16	1964	4	1.28	不溶性
2	32	1948	8	2.55	不溶性
3	48	1932	12	3.83	不溶性
4	64	1916	16	5.11	不溶性
5	80	1900	20	6.38	
6	96	1884	24	7.66	
7	112	1868	28	8.94	
8	128	1852	32	10.21	
9	144	1836	36	11.49	
10	160	1820	40	12.77	

10

【0179】

試料を0時間後に分析し、試料を室温又は冷蔵庫で保存し、18時間後に分析した。t = 0時間での曲線下面積に対する残りのAPI（すなわち、残りのメルファランフルフェナミド）を報告した。

20

【0180】

分析用HPLCは、移動相としてMillicon H₂O / MeCN中の0.1% TFA（流量1 mL / 分）を用いてKinetex XB-C18（2.6 μm、3.0 × 50 mm）カラムを使用するAgilent Series 1100システムで実施した。3分間で5～97% MeCN。

【0181】

結果を以下の表7に示す。表7から、重量比の各々においても良好な安定性が達成されたことがわかる。特に良好な安定性が、1：32～1：40の重量比で達成されたことは注目に値する。

【0182】

30

【表 7】

表 7：

エントリ	重量比	API量 室温で18時間 (%)	API量 冷蔵庫で18時間 (%)
5	1:20	78.69	94.78
6	1:24	83.79	98.70
7	1:28	81.58	93.49
8	1:32	86.01	98.27
9	1:36	87.19	99.49
10	1:40	88.12	99.11

40

【0183】

実施例 8：異なる重量比及び濃度のメルファランフルフェナミド注入溶液に対するγ-シクロデキストリンの誘導体の安定化効果

生理食塩水中の10重量%のヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン、及び5%グルコース中の10重量%のヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンのストック溶液を調製した。プロピレングリコール中のEx 2のストック溶液（20 mg / mL、遊離塩基）を調製した。

【0184】

50

Ex 2 のストック溶液（100 μ L）、及び生理食塩水中のヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンの10重量%ストック溶液又は5%グルコース中のヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンの10重量%ストック溶液（表8の「培地」を参照）を、表8に従って透明なバイアルに添加した。追加の0.9%生理食塩水又は5%グルコースを添加して、表8に示す濃度を得た。

【0185】

【表8】

表8：

エントリー	Ex2量 (mg)	培地	ストック溶液 HP γ CD (mL)	培地(mL)	Ex2濃度 (mg/mL)	HP γ CD 量(mg)	重量比 Ex2:HP γ CD
1	2	5%グルコース	1.000	0	1.82	100	50
2	2	0.9%生理食塩水	1.000	0	1.82	100	50
3	2	0.9%生理食塩水	0.500	16.167	0.12	50	25
4	2	0.9%生理食塩水	0.500	7.833	0.24	50	25
5	2	0.9%生理食塩水	0.250	16.417	0.12	25	12.5
6	2	0.9%生理食塩水	0.250	8.083	0.24	25	12.5

10

【0186】

試料を0時間後に分析し、試料を室温で保存し、以下の表に示す時間後に分析した。t = 0時間での曲線下面積に対する残りのAPI（すなわち、残りのメルファランフルフェナミド）を報告した。分析用HPLCは、移動相としてMilliQ H₂O/MeCN中の0.1%TFA（流量1mL/分）を用いてKinetex XB-C18（2.6 μ m、3.0 $\times$ 50mm）カラムを使用するAgilent Series 1100システムで実施した。3分間で5～97%MeCN。

20

【0187】

結果を以下の表9に示す。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを含む全ての溶液について、全ての時点で良好な安定性が示された。

【0188】

【表9】

表9：

エントリー	API量(%)	時間
1	94.3	18時間
2	98.8	18時間
3	97.77	2.5時間
4	98.38	2.5時間
5	96.10	2.5時間
6	97.49	2.5時間

30

【0189】

実施例9．注入濃度での γ -シクロデキストリンの誘導体におけるメルファランフルフェナミドの凍結乾燥、再構成及び安定性

Ex 1（27.1mg、26.0mg遊離塩基）及びヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン（1750mg）の混合物に、t-BuOH（2000 μ L）及び水（3500 μ L）を添加した。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich（製品番号779229）から入手し、0.6の置換度（約4.7の γ CD分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する）を有していた。メルファランフルフェナミド（遊離塩基）：ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンの重量比（w/w）は1：67であった。混合物を室温で30分間攪拌した後、一晚凍結乾燥した。

40

50

白色のふわふわした凍結乾燥ケーキが形成された。凍結乾燥した材料を5ヶ月間冷蔵で維持した。0.9%生理食塩水(9000 µL)を凍結乾燥ケーキに添加し、混合物を1分間ボルテックスした。材料を完全に溶解して3.0 mg/mL溶液を作製した。HPLC分析は>99%の純度を示した。再構成した溶液を0.9%生理食塩水中で0.10 mg/mLに希釈した。溶液の安定性を室温で17時間後に分析し、91%のEx1が残っていた。室温で17時間後の、0.9%生理食塩水中0.10 mg/mLでの承認された製剤PEPAXTI(登録商標)の安定性は、約56%である。

【0190】

この実施例は、Ex1をヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンで凍結乾燥させた場合、高い再構成濃度を得ることができ(3 mg/mL; 承認された製剤PEPAXTI(登録商標)の再構成濃度は、0.5 mg/mLである)、その良好な安定性は、0.9%生理食塩水による注入濃度再構成後に達成されたことを示す。

【0191】

実施例10. 注入濃度でのγ-シクロデキストリンの誘導体による異なる比率でのメルファランフルフェナミドの凍結乾燥、再構成及び安定性

t-BuOH/水1:1(15.75 g)中のヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン(1750 mg)の10重量%溶液及び1:1のt-BuOH/水溶液を調製した。ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich(製品番号779229)から入手し、0.6の置換度(約4.7のγCD分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する)を有していた。実施例1を異なるバイアルで秤量し、t-BuOH/水1:1中の異なる量の10重量%ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン及び1:1のt-BuOH/水溶液を以下の表10に従って添加して、メルファランフルフェナミド(すなわち、その遊離塩基としてのEx1)の4.0 mg/mL溶液を作製した。溶液を4日間凍結乾燥した。

【0192】

【表10】

表10:

エントリー	Ex1-HCl (mg)	Ex1、遊離 塩基(mg)	10重量%HP γCDのストック溶液量 (mL)	HPγCD量 (mg)	50%t-BuOH: 水(mL)の量	重量比 Ex1、遊離塩基: HPγCD
1	21.91	20.42	3.27	327	1.84	1:16
2	18.35	17.10	3.42	342	0.85	1:20
3	27.99	26.08	6.26	626	0.26	1:24
4	30.25	28.19	7.89	789	0.16	1:28

【0193】

表10のエントリー1~4の凍結乾燥材料を0.9%生理食塩水で再構成して、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、及び2.0 mg/mLの再構成溶液を作製した。凍結乾燥材料は、各再構成溶液中に完全に溶解した。次いで、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、及び2.0 mg/mLの再構成溶液の一部を、0.9%生理食塩水中で0.10 mg/mLに希釈し(注入濃度)、これらの0.10 mg/mL溶液、及び0.5 mg/mL再構成溶液の試料を、室温で0、4、及び20時間後にHPLCによって分析した。溶液の安定性を、t=0時間でのAUCに対する残っているEx1として、以下の表11に報告する。表11に報告される当量は、メルファランフルフェナミド(すなわち、その遊離塩基としてのEx1)に対する重量当量である。

【0194】

表11から分かるように、0.5 mg/mL溶液について、及び各0.1 mg/mL注入濃度再構成溶液について、全ての時点で、並びにEx1:HPγCDの全てのw/w比について、良好な安定性が達成された。

【0195】

【表11】

表11：

エントリー	製剤	残っているEx1のパーセンテージ(%)			
		0.1mg/mL		0.5mg/mL	
		4時間	20時間	4時間	20時間
PEPAXTI (登録商標)	50当量スクロース、100当量グルコース	89	56	69.9	16.5
1	16当量HP γ CD	96.6	81.3	97.9	90.1
2	20当量HP γ CD	97.4	83	98.2	92.6
3	24当量HP γ CD	97.3	81.9	98.2	91.4
4	28当量HP γ CD	97.8	85.6	98.6	92.6

10

【0196】

実施例11. 5%グルコース中の γ -シクロデキストリンの誘導体の溶液を用いた、EMA承認製剤、PEPAXTI（登録商標）の形態でのメルファランフルフェナミドの再構成

EMAによって承認されている薬剤PEPAXTI（登録商標）は、50mLバイアル中の凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、Ex1（20mg遊離塩基及びスクロース（1000mg））からなる製剤である。承認されたプロトコルに従って、製剤は、5%グルコース（40mL）の添加によって0.5mg/mLに再構成されるべきである。次いで、この溶液を、注入バッグ内の0.9%生理食塩水で0.10～0.16mg/mLに更に希釈する。この実施例では、製剤PEPAXTI（登録商標）（凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、Ex1（20mg遊離塩基）及びスクロース（1000mg））を、異なる量の γ -シクロデキストリン誘導体を含む5%グルコース溶液中の γ -シクロデキストリン（ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン）の誘導体の溶液で再構成した。

20

【0197】

5%グルコース溶液及び5%グルコース溶液中の10重量%ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを調製した。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich（製品番号779229）から入手し、0.6の置換度（約4.7の γ CD分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する）を有していた。PEPAXTI（登録商標）製剤（凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、Ex1（20mg遊離塩基）及びスクロース（1000mg））の1つのバイアルを、より小さなバイアルに分配し、次いで、異なる量の5%グルコース溶液及び5%グルコース溶液中の10重量%ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを使用して、0.5mg/mL濃度溶液に再構成して、以下の表12による異なる量のHP γ CD賦形剤を有する溶液を得た。表12に報告される当量は、メルファランフルフェナミド（すなわち、その遊離塩基としてのEx1）に対する重量当量である。

30

40

【0198】

50

【表 1 2】

表 1 2 :

エントリー	PEPAXTI(登録商標)製剤 (mg)	遊離塩基 (mg)	再構成溶液	再構成濃度 (mg/mL)	5%グルコース中 10%HP γ CD (μ L)	5%グルコース (mL)
1	155.4	3.05	5%グルコース	0.5	0	6.09
2	144.7	2.84	5%グルコース+ 10当量HP γ CD	0.5	284	5.39
3	126	2.47	5%グルコース+ 15当量HP γ CD	0.5	370	4.57
4	116.3	2.28	5%グルコース+ 20当量HP γ CD	0.5	456	4.10
5	79.1	1.55	5%グルコース+ 25当量HP γ CD	0.5	388	2.71

10

【0199】

次いで、表 1 1 の 0.5 mg/mL 溶液を、0.9%生理食塩水で 0.16 mg/mL (320 μ L + 0.9%生理食塩水 (680 μ L)) 及び 0.10 mg/mL (200 μ L + 0.9%生理食塩水 (800 μ L)) 溶液に希釈して、注入濃度再構成溶液を作製した。次いで、これらの溶液を、室温で 0、4、及び 20.5 時間後に HPLC によって分析した。これらの溶液の安定性を、 $t = 0$ 時間での AUC に対する残りの $E \times 1$ として報告した。結果を以下の表 1 3 に示す。表 1 3 に報告される当量は、メルファランフルフェナミド (すなわち、その遊離塩基としての $E \times 1$) に対する重量当量である。

20

【0200】

表 1 3 から分かるように、改善された安定性が、承認された PEPAXTI (登録商標) 製剤再構成溶液 (γ CD を含まない 5%グルコース) と比較して、注入濃度再構成溶液を含む HP γ CD について全ての時点で達成された。

【0201】

【表 1 3】

表 1 3 :

エントリー	注入濃度再構成溶液	濃度		濃度		濃度	
		0.50mg/mL		0.16mg/mL		0.10mg/mL	
		$t = 4$ 時間	$t = 20.5$ 時間	$t = 4$ 時間	$t = 20.5$ 時間	$t = 4$ 時間	$t = 20.5$ 時間
1	5%グルコース	69.8	16.4	88.9	54.1	89.0	55.9
2	5%グルコース+ 10当量HP γ CD	87.5	51.0	92.3	67.6	91.9	65.0
3	5%グルコース+ 15当量HP γ CD	87.6	52.1	92.2	67.0	91.6	61.9
4	5%グルコース+ 20当量HP γ CD	90.6	61.4	94.6	73.1	92.9	68.9
5	5%グルコース+ 25当量HP γ CD	90.6	63.7	92.7	73.1	92.7	69.9

30

40

【0202】

実施例 1 2. 0.9%生理食塩水中の γ -シクロデキストリンの誘導体の溶液を用いた、EMA 承認製剤、PEPAXTI (登録商標) の形態でのメルファランフルフェナミドの再構成。

上記のように、EMA によって承認されている薬剤 PEPAXTI (登録商標) は、50 mL バイアル中の凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、 $E \times 1$ (20 mg 遊離塩基)、及びスクロース (1000 mg) からなる製剤である。承認されたプロトコルに従って、製剤は、5%グルコース (40 mL) の添加によって 0.5 mg/mL に再構

50

成されるべきである。次いで、この溶液を、注入バッグ内の0.9%生理食塩水で0.10～0.16mg/mLに更に希釈する。この実施例では、製剤PEPAXTI（登録商標）（凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、Ex1（20mg遊離塩基）及びスクロース（1000mg））を、異なる量のγ-シクロデキストリン誘導体を有する0.9%生理食塩水溶液中のγ-シクロデキストリン（ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン）の誘導体の溶液で再構成した。

【0203】

0.9%生理食塩水溶液及び0.9%生理食塩水溶液中の10重量%ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンを調製した。0.9%生理食塩水中の5重量%ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン溶液もまた、以前のものを0.9%生理食塩水（1：1）で希釈することによって調製した。ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich（製品番号779229）から入手し、0.6の置換度（約4.7のγCD分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する）を有していた。PEPAXTI（登録商標）製剤（凍結乾燥生成物としてのメルフルフェン塩酸塩、実施例1（20mg遊離塩基）及びスクロース（1000mg））の1つのバイアルを、より小さなバイアルに分配し、次いで、以下の表14に従って、様々な生理食塩水溶液を用いて、異なる量の賦形剤を含む異なる再構成濃度に再構成した。各バイアルを1分間ボルテックスし、透明な溶液を得た。表14に報告される当量は、メルファランフルフェナミド（すなわち、その遊離塩基としてのEx1）に対する重量当量である。

【0204】

【表14】

表14：

エン トリー	量(mg)	遊離塩 基 (mg)	再構成溶液	再構成濃 度(mg/ mL)	再構成の ための体 積(mL)	生理食 塩水中1 0%HP γCD (mL)	生理食 塩水中5 %HPγ CD (mL)	0.9% 生理食 塩水 (mL)	重量当 量HP γCD	再構成 の結果
1	66.67	1.31	35当量HPγCD	0.5	2.613	0.457		2.156	35	可溶性
2	51.79	1.02	10%HPγCD	0.5	2.030	2.03			200	可溶性
3	42.02	0.82	10%HPγCD	1	0.824	0.82			100	可溶性
4	43.63	0.86	10%HPγCD	1.5	0.570	0.57			67	可溶性
5	59.64	1.17	10%HPγCD	2	0.584	0.58			50	可溶性
6	71.19	1.40	10%HPγCD	2.5	0.558	0.56			40	可溶性
7	61.33	1.20	10%HPγCD	3	0.401	0.40			33	可溶性
8	47.13	0.92	5%HPγCD	1	0.924		0.924		50	可溶性
9	41.06	0.80	5%HPγCD	2	0.402		0.402		25	可溶性
10	62.51	1.23	5%HPγCD	3	0.408		0.408		17	可溶性
11	86.87	1.70	5%HPγCD	4	0.426		0.426		13	可溶性

【0205】

次いで、表14の溶液を0.9%生理食塩水で0.10mg/mLに希釈して、注入濃度再構成溶液を作製した。次いで、これらの溶液を、室温で0、4、及び20.5時間後にHPLCによって分析した。これらの溶液の安定性を、t=0時間でのAUCに対する残りのEx1として報告した。結果を以下の表15に示す。表15に報告される当量は、メルファランフルフェナミド（すなわち、その遊離塩基としてのEx1）に対する重量当量である。

【0206】

表15から分かるように、改善された安定性が、承認されたPEPAXTI（登録商標）製剤再構成溶液（γCDを含まない5%グルコース）と比較して、注入濃度再構成溶液を含むHPγCDについて全ての時点で達成された。

【0207】

【表 15】

表 15 :

エントリー	製剤及び再構成濃度	重量当量 HP γ CD	4時間	20時間
PEPAXTI (登録商標)現在の プロトコル	5%グルコース、0.5mg/mL	0	89	56
1	35当量HP γ CD、0.5mg/mL	35	97.8	89.5
2	10%HP γ CD、0.5mg/mL	200	98.9	94.3
3	10%HP γ CD、1mg/mL	100	98.4	93.3
4	10%HP γ CD、1.5mg/mL	67	97.8	90.7
5	10%HP γ CD、2mg/mL	50	97.3	88.7
6	10%HP γ CD、2.5mg/mL	40	96.7	86.3
7	10%HP γ CD、3.0mg/mL	33	95.7	記録されず
8	5%HP γ CD、1mg/mL	50	97.2	89.6
9	5%HP γ CD、2mg/mL	25	95.2	84.3
10	5%HP γ CD、3mg/mL	17	94.5	80.6
11	5%HP γ CD、4mg/mL	12	93.5	77.5

10

【0208】

20

実施例 13. スクロース及び γ -シクロデキストリンの誘導体を含む及び含まない凍結乾燥材料。

t-BuOH/水 1:1 (22.6 mL) 中の Ex 1 (121.7 mg、113 mg 遊離塩基) の溶液を調製して、5 mg/mL の Ex 1 のストック溶液を作製した。アリコート (400 μ L、遊離塩基として 2.00 mg の Ex 1) をチューブに分配した。水中のスクロースの 10% 溶液及び水中の 10% ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンの溶液を調製した。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンは、Sigma-Aldrich (製品番号 779229) から入手し、0.6 の置換度 (約 4.7 の γ CD 分子当たりのヒドロキシプロピル基の平均数に相当する) を有していた。チューブに、以下の表に従って賦形剤を添加した。次いで、試料を 4 日間凍結乾燥した。

30

【0209】

【表 16】

表 16 :

エントリー	Ex1 (mg)	遊離 塩基 (mg)	mmol	水中10% HP γ CD (μ L)	水中10% スクロース (μ L)	添加された追加の t-BuOH/水 (1:1)(mL)
1	2.15	2.00	0.0040		963	1
2	2.15	2.00	0.0040	320	963	1
3	2.15	2.00	0.0040	320		

40

【0210】

エントリー 1 については、凍結乾燥試料を 5% グルコース (4 mL) で再構成し、バイアルを 1 分間ボルテックスした。エントリー 2 及び 3 を、0.9% 生理食塩水 (1 mL) で再構成し、バイアルを 1 分間ボルテックスした。試料を 0.9% 生理食塩水中 0.10 mg/mL に希釈した。次いで、これらの試料を室温で 0、4、及び 23 時間後に HPLC によって分析した。これらの溶液の安定性を、t = 0 時間での AUC に対する残っている Ex 1 として、以下の表 17 に報告した。表 17 に報告される当量は、メルファランフルフェナミド (すなわち、その遊離塩基としての Ex 1) に対する重量当量である。ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを含む溶液について全ての時点での最良の安定性が観察された。

50

【 0 2 1 1 】

【 表 1 7 】

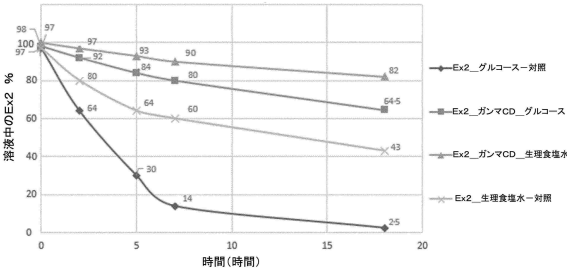
表 1 7 :

エントリー	製剤	再構成濃度 (mg／mL)	4時間後の 残りのEx1 (%)	23時間後の 残りのEx1 (%)
1	メルフルフェン／スクロース／HPγCD 1：50：0(PEPAXTI(登録商標))	0.5	89.6	54.1
2	メルフルフェン／スクロース／HPγCD 1：50：16	4	93.4	66.6
3	メルフルフェン／スクロース／HPγCD 1：0：16.	4	91.6	63.7

10

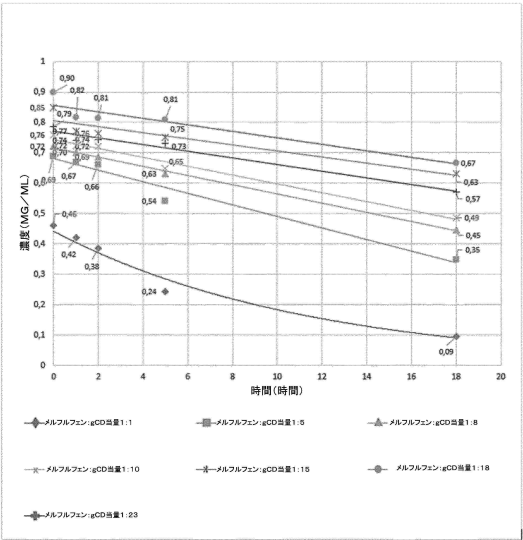
【 図 面 】

【 図 1 】



20

【 図 2 】

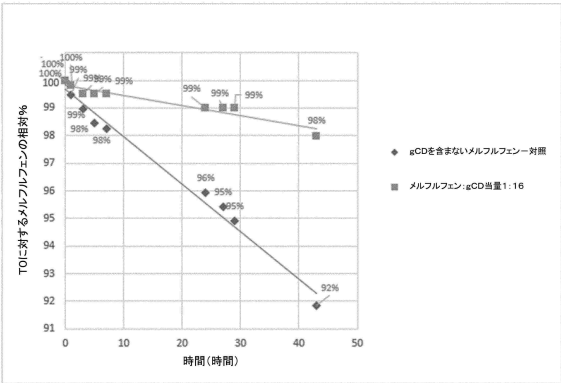


30

40

50

【図 3】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/19	A61K9/08	A61K31/198 A61K47/40 A61P35/00
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 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/146625 A1 (ONCOPEPTIDES AB [SE]; SPIRA JACK [SE]; LEHMANN FREDRIK [SE]) 1 November 2012 (2012-11-01) claims 1-35; table 11 -----	1-29
A	WO 2020/212594 A1 (ONCOPEPTIDES AB [SE]) 22 October 2020 (2020-10-22) claims 1-27 -----	1-29
A	THORSTEINN LOFTSSON: "Effect of cyclodextrins on the chemical stability of drugs in aqueous solutions", DRUG STABILITY, RADCLIFF MEDICAL PRESS, ABINGDON, GB, vol. 1, no. 1, 1 January 1995 (1995-01-01) , pages 22-33, XP002080429, ISSN: 1355-5618 table 2 -----	1-29
☐ 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 19 July 2023		Date of mailing of the international search report 27/07/2023
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 Wörth, Christian

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012146625 A1	01-11-2012	AU 2012247545 A1	31-10-2013
		BR 112013027584 A2	06-09-2016
		CA 2833500 A1	01-11-2012
		CA 3024230 A1	01-11-2012
		CN 103547279 A	29-01-2014
		CN 108096563 A	01-06-2018
		CY 1119453 T1	07-03-2018
		DK 2701720 T3	09-10-2017
		DK 3228319 T3	07-09-2020
		DK 3656393 T3	14-11-2022
		EP 2701720 A1	05-03-2014
		EP 3228319 A1	11-10-2017
		EP 3656393 A1	27-05-2020
		EP 4122482 A1	25-01-2023
		ES 2642676 T3	17-11-2017
		ES 2930140 T3	07-12-2022
		FI C20230004 I1	19-01-2023
		FR 23C1000 I1	10-03-2023
		HR P20171523 T1	17-11-2017
		HR P20221355 T1	23-12-2022
		HU E037863 T2	28-09-2018
		HU E060783 T2	28-04-2023
		HU S2300005 I1	28-02-2023
		IL 265457 A	30-05-2019
		IL 272429 A	31-03-2020
		JP 6042412 B2	14-12-2016
		JP 2014512402 A	22-05-2014
		KR 20140041497 A	04-04-2014
		KR 20170140409 A	20-12-2017
		LT 2701720 T	10-11-2017
		LT 3656393 T	12-12-2022
		MX 345102 B	16-01-2017
		NL 301206 I1	14-12-2022
		NO 2023004 I1	16-01-2023
		NZ 617197 A	26-06-2015
		PL 2701720 T3	29-12-2017
		PL 3228319 T3	08-02-2021
		PL 3656393 T3	16-01-2023
		PT 2701720 T	20-10-2017
		PT 3656393 T	03-11-2022
		RS 63747 B1	30-12-2022
		RU 2013152751 A	10-06-2015
		SI 2701720 T1	30-11-2017
		SI 3228319 T1	30-10-2020
		US 2014128462 A1	08-05-2014
		US 2017049894 A1	23-02-2017
		US 2019240332 A1	08-08-2019
		US 2020009252 A1	09-01-2020
		US 2020121794 A1	23-04-2020
		US 2020345848 A1	05-11-2020
		US 2022323585 A1	13-10-2022
		WO 2012146625 A1	01-11-2012
		ZA 201308765 B	24-02-2016
WO 2020212594 A1	22-10-2020	AU 2020259142 A1	25-11-2021
		CA 3133886 A1	22-10-2020
		CN 114040798 A	11-02-2022
		EA 202192845 A1	26-01-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No
Information on patent family members			PCT/EP2023/057729
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 3956032 A1	23-02-2022
		IL 287224 A	01-12-2021
		JP 2022529915 A	27-06-2022
		KR 20220002901 A	07-01-2022
		SG 112021106058 A	28-10-2021
		US 2022184021 A1	16-06-2022
		WO 2020212594 A1	22-10-2020

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 K 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 47/69 (2017.01)
 A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 47/69
 A 6 1 K 47/40

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,ZW
 ン 15、オンコペブティデス エービー気付

(72)発明者 テオドロビッチ、ペーテル

スウェーデン国、111-53 ストックホルム、ベストラ・トレドゴーズガタン 15、オンコペブティデス エービー気付

(72)発明者 ハンメル、クリスティン

スウェーデン国、111-53 ストックホルム、ベストラ・トレドゴーズガタン 15、オンコペブティデス エービー気付

(72)発明者 リンゴム、ルネ

スウェーデン国、754-50 ウプサラ、ビルディングス・アレ 16、レシファーム・オーティエ・ケミストリー・エービー気付

F ターム (参考) 4C076 AA29 EE39E FF36 GG06

4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA14 CA59 MA44 NA14 ZA021 ZA022

ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC211 ZC212