(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年10月7日(07.10.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/200823 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/357 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/013301

(22) 国際出願日： 2021年3月29日(29.03.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2020-063655 2020年3月31日(31.03.2020) JP

(71) 出願人: ニプロ株式会社 (**NIPRO CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西３丁目９番３号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 初山 勇次 (**HATSUYAMA, Yuji**); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西３丁目９番３号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 谷之口 誠也(**TANINOKUCHI, Seiya**); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西３丁目９番３号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 鹿取 建志(**KATORI, Takeshi**); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西３丁目９番３号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 井上 裕之(**INOUE, Hiroyuki**); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西３丁目９番３号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人朝日奈特許事務所 (**ASAHINA & CO.**); 〒5400012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目２番２２号 ＮＳビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(54) **Title:** ERIBULIN-CONTAINING PARENTERAL PHARMACEUTICAL SOLUTION

(54) 発明の名称： エリブリン含有非経口医薬溶液

(57) **Abstract:** Provide is a parenteral pharmaceutical solution which contains eribulin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, and is characterized by containing an isotonic agent, having an osmotic pressure ratio of at least 0.5 to physiological saline, and containing no ethanol. This parenteral pharmaceutical solution contains ethanol-free eribulin or a pharmaceutically acceptable salt thereof that does not cause hemolysis and can be used for a patient with alcohol hypersensitivity.

(57) 要約：有効成分としてエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含有する非経口医薬溶液であって、等張化剤を含有し、生理食塩水に対する浸透圧比が０．５以上であり、かつエタノールを含有しないことを特徴とする非経口医薬溶液に関し、溶血を生じるおそれがなく、かつアルコール過敏症の患者に対して使用できるエタノールフリーのエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液を提供する。

WO 2021/200823 A1

明　細　書

発明の名称 ： エリブリン含有非経口医薬溶液

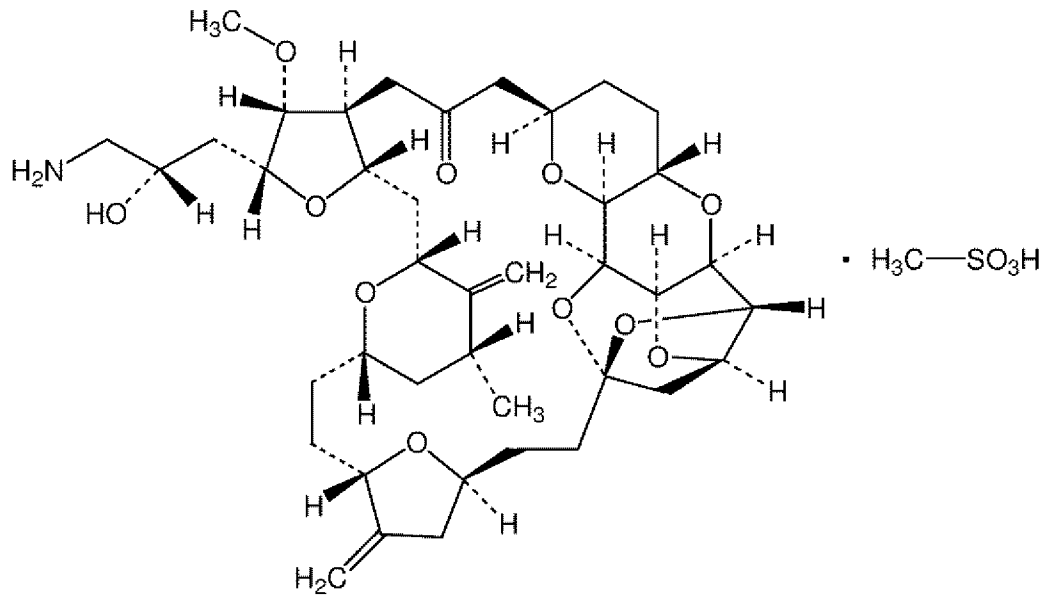
技術分野

[0001] 本開示は、エリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液に関する。より詳細には、エタノールを含有しないエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩（特に、エリブリンメシル酸塩）を含む注射用の非経口医薬溶液に関する。

背景技術

[0002] エリブリンメシル酸塩（化学名：（２Ｒ，３Ｒ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，１０ａＲ，１１Ｓ，１２Ｒ，１３ａＲ，１３ｂＳ，１５Ｓ，１８Ｓ，２１Ｓ，２４Ｓ，２６Ｒ，２８Ｒ，２９ａＳ）－２－［（２Ｓ）－３－アミノ－２－ヒドロキシプロピル］－３－メトキシ－２６－メチル－２０，２７－ジメチルインデンヘキサコサヒドロ－１１，１５：１８、２１：２４、２８－トリエポキシ－７，９－エタノ－１２、１５－メタノ－９Ｈ，１５Ｈ－フロ［３，２－ｉ］フロ［２’，３’：５，６］ピラノ［４，３－ｂ］［１，４］ジオキサシクロペンタコシン－５（４Ｈ）－オン・一メシル酸塩）は、つぎの式：

[化1]



で表され、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げ、その結果、Ｇ２／Ｍ期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す。このことから、エリブリンメシル酸塩を有効成分とする注射剤が、手術不能または再発乳癌、悪性軟部腫瘍の治療剤として「ハラヴェン（登録商標）静注１ｍｇ」などの名称で販売されている（非特許文献１）。この治療剤には、１バイアル２．０ｍＬ中、無水エタノールを０．１ｍＬ、すなわち５％の無水エタノールを含んでおり、アルコール過敏症の患者には適用し難いという問題がある。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：「ハラヴェン（登録商標）静注１ｍｇ」添付文書（第６版）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] ここで、エリブリンメシル酸塩の溶解性等には特に問題ないため、非特許文献１に記載の「ハラヴェン（登録商標）静注１ｍｇ」と同様の処方から単にエタノールを除いたところ、生理食塩水に対する浸透圧比がゼロとなり、溶血のおそれがあることが明らかとなった。

[0005] したがって、本開示においては、溶血を生じるおそれがなく、かつアルコール過敏症の患者に対して使用できるエタノールフリーのエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らが、上記課題を検討した結果、エタノールを含有させず、等張化剤を含有させることにより、生理食塩水に対する浸透圧比を０．５以上に保ったままエタノールフリーのエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液を提供できることを見出した。

[0007] すなわち、本開示は、

［１］有効成分としてエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含有する非経口医薬溶液であって、等張化剤を含有し、生理食塩水に対する浸透圧比が０．５以上であり、かつエタノールを含有しないことを特徴とする非経口医薬溶液、

［２］等張化剤が、糖アルコールおよび多価アルコールからなる群より選択される少なくとも１種である上記［１］記載の非経口医薬溶液、

［３］等張化剤が、Ｄ－マンニトールまたはプロピレングリコールである上記［２］記載の非経口医薬溶液、

［４］等張化剤の濃度が０．１４～２．３０モル／Ｌ、０．１４～２．０モル／Ｌ、０．１４～１．４モル／Ｌ、０．１４～０．８６モル／Ｌ、０．１４～０．５７モル／Ｌ、０．１４～０．４３モル／Ｌ、０．１４～０．３４モル／Ｌ、０．１７～２．３モル／Ｌ、０．１７～２．０モル／Ｌ、０．１７～１．４モル／Ｌ、０．１７～０．８６モル／Ｌ、０．１７～０．５７モル／Ｌ、０．１７～０．４３モル／Ｌ、０．１７～０．３４モル／Ｌ、０．２０～２．３モル／Ｌ、０．２０～２．０モル／Ｌ、０．２０～１．４モル／Ｌ、０．２０～０．８６モル／Ｌ、０．２０～０．５７モル／Ｌ、０．２０～０．４３モル／Ｌ、０．２０～０．３４モル／Ｌ、０．２３～２．３モル／Ｌ、０．２３～２．０モル／Ｌ、０．２３～１．４モル／Ｌ、０．２３～０．８６モル／Ｌ、０．２３～０．５７モル／Ｌ、０．２３～０．４３モル／Ｌまたは０．２３～０．３４モル／Ｌである上記［２］または［３］記載の非経口医薬溶液、

［５］生理食塩水に対する浸透圧比が８以下、０．５～８、０．６～８、０．７～８、０．８～８、０．５～７、０．６～７、０．７～７、０．８～７、０．５～５、０．６～５、０．７～５、０．８～５、０．５～３、０．６～３、０．７～３、０．８～３、０．５～２、０．６～２、０．７～２、０．８～２、０．５～１．５、０．６～１．５、０．７～１．５、０．８～１．５、０．５～１．２、０．６～１．２、０．７～１．２または０．８～１．２である上記［１］～［４］のいずれかに記載の非経口医薬溶液、ならび

に

［６］注射剤である上記［１］～［５］のいずれかに記載の非経口医薬溶液に関する。

発明の効果

[0008] 本開示によれば、エリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液において、等張化剤を含有させることにより、溶血を生じるおそれがなく、かつアルコール過敏症の患者に対して使用できるエタノールフリーのエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液を提供することができる。

[0009] また、本開示の別の実施形態においては、等張化剤として糖アルコールおよび多価アルコールからなる群より選択される少なくとも１種を用いることにより、より安定なエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む非経口医薬溶液を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 本開示の非経口医薬溶液は、有効成分としてのエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩と、等張化剤とを含有するものであり、生理食塩水に対する浸透圧比が０．５以上であり、エタノールを含有しないことを特徴とする。本開示の非経口医薬溶液は、等張化剤を併存させることにより、アルコール過敏症の患者に対しても使用できるようにエタノールフリーとしたうえで溶血を生じるおそれがない非経口医薬溶液とすることが可能となった。

[0011] 本明細書において、生理食塩水に対する浸透圧比とは、生理食塩水の浸透圧を１とした場合の問題とする溶液の浸透圧を意味し、単に浸透圧比と記載している場合も同様とする。浸透圧は、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）に従い測定したものであり、測定には、例えば、浸透圧計　ＯＳＭＯ　ＳＴＡＴＩＯＮ　ＯＭ－６０６０（アークレイ（株）製）を用いることができる。

[0012] 本明細書において、「エタノールを含まない」、「エタノールフリー」との表現は、通常、実質的にエタノールを含有しないことを意味し、意図的に

エタノールを添加した場合は微量であってもこれら表現に包含されるものではないが、例えば、何らかの原料等に残留している場合などの痕跡量のエタノールを含む場合についてまでも排除する意図ではない。痕跡量としては、例えば、医薬品の残留溶媒ガイドライン（ＩＣＨ　Ｑ３Ｃ）で規定される５０００ｐｐｍ以下であれば許容される。もちろん、痕跡量であってもエタノールが検出されないことが好ましい。

[0013] 本明細書において、「薬学的に許容される塩」という表現は、本明細書でエリブリンに関して使用する場合、エリブリンの酸性および塩基性の含ヘテロ原子基から形成される塩を意味する。かかる塩としては、酸付加塩および塩基付加塩、例えば、無機酸塩または有機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩（すなわちメシル酸塩）、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（パモアート））、ならびにアルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩およびジエタノールアミン塩などが含まれる。なかでもメシル酸塩が特に好ましい。

[0014] 非経口医薬溶液中の有効成分の含有量は、非経口医薬溶液全体に対して０．０１ｍｇ／ｍＬ以上が好ましく、０．０５ｍｇ／ｍＬ以上がより好ましく、０．１ｍｇ／ｍＬ以上がさらに好ましく、０．５ｍｇ／ｍＬ以上が最も好ましい。有効成分の含有量が非経口医薬溶液全体に対して０．０１ｍｇ／ｍＬ以上であれば、有効成分の安定性は担保される傾向がある。また、非経口医薬溶液中の有効成分の含有量は、非経口医薬溶液全体に対して１０００ｍｇ／ｍＬ以下が好ましく、１００ｍｇ／ｍＬ以下がより好ましく、１０ｍｇ／ｍＬ以下がさらに好ましく、１ｍｇ／ｍＬ以下が最も好ましい。有効成分の含有量を、非経口医薬溶液全体に対して１０００ｍｇ／ｍＬ以下とするこ

とにより、有効成分の溶解性を担保できる傾向がある。

[0015] 上記非経口医薬溶液に含有させる等張化剤としては、特に限定されるものではないが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、亜硫酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、臭化カルシウム、臭化ナトリウム、水酸化ナトリウム、タウリン、炭酸水素ナトリウム、ニコチン酸アミド、乳酸ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、無水ピロリン酸ナトリウム、リン酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムなどの電解質物質；キシリトール、Ｄ－ソルビトール、Ｄ－マンニトールなどの糖アルコール；グリセリン（濃グリセリン）、プロピレングリコール、マクロゴール４００などの多価アルコール；その他、精製白糖、トレハロース、乳糖、ブドウ糖などの糖類；ベンジルアルコール、ホウ酸、ホウ砂などが挙げられる。中でも、糖アルコール、多価アルコール等の非電解質物質が、保存時の有効成分であるエリブリンの類縁物質の生成、すなわちエリブリンの分解がとりわけ少なく、より安定な非経口医薬溶液を得ることができる点から好ましい。特に、温度６０℃、湿度７５％の環境下での苛酷試験の観点からは既に販売されている「ハラヴェン（登録商標）静注１ｍｇ」において生成が認められない未知の類縁物質を生じさせない点で、Ｄ－マンニトール、プロピレングリコール等が好ましい。最も好ましくは、プロピレングリコールがよい。また、温度４０度、湿度７５％の環境下での加速試験の観点からもＤ－マンニトールおよびプロピレングリコールがより好ましいが、プロピレングリコールがさらに好ましい。

[0016] 等張化剤の非経口医薬溶液中の含有量は、所望の浸透圧比（０．５～８）になるように適宜設定すればよく特に限定されるものではないが、例えば、非電解質物質であれば、０．１４モル／Ｌ以上が好ましく、０．１７モル／Ｌ以上がより好ましく、０．２０モル／Ｌ以上がさらに好ましく、０．２３モル／Ｌ以上が最も好ましい。等張化剤が電解質物質である場合、非経口医薬溶液中の含有量は、好ましくは０．１４オスモル／Ｌ以上、より好ましくは０．１７オスモル／Ｌ以上、さらに好ましくは０．２０オスモル／Ｌ以上

、最も好ましくは０．２３オスモル／Ｌ以上となるように設定すればよい。非経口医薬溶液中の等張化剤の含有量が上記範囲であれば、溶血を起こすおそれが低くなる傾向がある。また、等張化剤が非電解質物質である場合、非経口医薬溶液中の等張化剤の含有量は、２．３モル／Ｌ以下が好ましく、２．０モル／Ｌ以下がより好ましく、１．４モル／Ｌ以下がさらに好ましく、０．８６モル／Ｌ以下がさらに好ましく、０．５７モル／Ｌ以下がさらに好ましく、０．４３モル／Ｌ以下がさらに好ましく、０．３４モル／Ｌ以下が最も好ましい。等張化剤が電解質物質である場合、非経口医薬溶液中の含有量は、好ましくは２．３オスモル／Ｌ以下、より好ましくは２．０オスモル／Ｌ以下、さらに好ましくは１．４オスモル／Ｌ以下、さらに好ましくは０．８６オスモル／Ｌ以下、さらに好ましくは０．５７オスモル／Ｌ以下、さらに好ましくは０．４３オスモル／Ｌ以下、最も好ましくは０．３４オスモル／Ｌ以下となるように設定すればよい。等張化剤の含有量が上記範囲であれば、注射痛を和らげることができる傾向がある。

[0017] 例えば、等張化剤がＤ－マンニトールの場合、非経口医薬溶液中、約２５～２００ｍｇ／ｍＬ含有することが好ましく、等張化剤がプロピレングリコールの場合、非経口医薬溶液中、約１０～１７０ｍｇ／ｍＬ含有することが好ましい。

[0018] 本開示の非経口医薬溶液には、その他、有効成分であるエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩と、等張化剤以外に、例えば、ｐＨ調節剤など、この分野で通常使用される添加剤を含むことができる。

[0019] ｐＨ調節剤としては、特に限定されるものではないが、水酸化ナトリウム、アンモニア水、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基、ならびに塩酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、酒石酸、二酸化炭素、乳酸、硫酸、リン酸などの酸を用いることができる。

[0020] 本開示の非経口医薬溶液は、通常、溶剤として水を含有する。水については、日本薬局方に従う常水（水道水・井戸水）、精製水、滅菌精製水、注射

用水等のいずれでもよいが、注射用水を用いることが好ましい。

[0021] 本開示の非経口医薬溶液の生理食塩水に対する浸透圧比は、８以下であることが好ましく、７以下であることがより好ましく、５以下であることがさらに好ましく、３以下であることがよりさらに好ましく、２以下であることが特に好ましく、１．５以下であることがより特に好ましく、１．２以下であることが最も好ましい。一方、本開示の非経口医薬溶液の生理食塩水に対する浸透圧比は、０．５以上、特に、０．６以上であることがより好ましく、０．７以上であることがさらに好ましく、０．８以上が最も好ましい。本開示の非経口医薬溶液の生理食塩水に対する浸透圧比が８を超えると、本開示の非経口医薬溶液を希釈せずに注射した場合に患者に著しい注射痛を与える可能性があり、０．５未満であると、本開示の非経口医薬溶液を投与した患者に溶血が生じるおそれがある。なお、浸透圧比は、例えば、実施例に記載の方法で測定することができる。

[0022] 本開示の非経口医薬溶液のｐＨは、特に制限されないが、６．０～９．０が好ましく、７．０～８．８がより好ましく、７．５～８．６がさらに好ましく、８．０～８．５が最も好ましい。ｐＨが前記範囲内であると、保管時のエリブリンの類縁物質の生成を抑制しやすくなる。

[0023] また、本開示の一実施形態においては、上記非経口医薬溶液は安定なものであり、保管時のエリブリンの類縁物質の生成が抑制されたものである。エリブリンの類縁物質については、例えば、非経口医薬溶液を試料溶液をとしてＨＰＬＣを用いて分析することにより確認することができ、ＨＰＬＣ分析において検出されるピークのうち、試料溶液から有効成分のみを除いた参照溶液を注入した際にも認められるピークとエリブリンのピークとを除いた全てのピークを、エリブリンの類縁物質のピークとする。

[0024] 本開示の好ましい形態においては、例えば温度６０℃、湿度７５％の環境下にて２０日間保存する苛酷試験に供した場合の非経口医薬溶液に含まれる総類縁物質は、当該非経口医薬溶液に含まれる有効成分（例えば、エリブリンメシル酸塩）に対して、８．００％以下が好ましく、７．５０％以下がよ

り好ましく、７．００％以下がさらに好ましい。かかる総類縁物質の量（％）は、例えば、実施例において後述するように、試料溶液のＨＰＬＣ分析により得られる類縁物質のピークの合計面積値を、試料溶液を１００倍希釈した標準溶液のエリブリンのピーク面積で除した値として下記式より算出できる。

総類縁物質の量（％）＝試料溶液の類縁物質のピークの合計面積値／標準溶液のエリブリンのピーク面積値

[0025] さらに本開示の別の形態においては、例えば温度６０℃、湿度７５％の環境下にて２０日間保存する苛酷試験に供した場合の非経口医薬溶液には、既に販売されている「ハラヴェン（登録商標）静注１ｍｇ」と同じ処方の溶液を同じ苛酷試験に供した際に認められる類縁物質以外の他の類縁物質が存在しないことが好ましい。

[0026] 本開示にかかる非経口医薬溶液は、手術不能または再発乳がん、ならびに悪性軟部腫瘍などの治療に有用である。

[0027] 本開示にかかる非経口医薬溶液の投与量は、既存のエリブリンメシル酸塩製剤と同様とすることができ、特に限定されるものではない。また、本開示にかかる非経口医薬溶液の投与経路としては、非経口であれば、特に限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、皮下などが挙げられ、なかでも静脈内が好ましい。一実施形態においては、本開示にかかる非経口医薬溶液は、そのまま注射剤として、例えば静脈内に投与してもよく、生理食塩水で希釈した後に注射剤として投与することもできる。

[0028] 本開示にかかる非経口医薬溶液は、例えば、バイアル、シリンジ（いわゆるプレフィルドシリンジを含む）、アンプル、バッグ等の容器に収容することができる。これらの容器は、ガラス製またはプラスチック製のいずれでもよく、気体の半透過性を有する素材からなるものでもよい。特に、ガラス製であれば、保管時の液のｐＨの変動を抑制する上で、内表面からのアルカリ溶出を抑制するための処理（例えば、ＦｉｒｅＢｌａｓｔ（登録商標）処理（ファイアブラスト処理）など）が施されたガラス（例えば、ニプロ（株）

製「ＶＩＡＬＥＸ（登録商標）」など）からなる容器が好ましい。また、プラスチック製である場合には、オレフィン系ポリマー（例えば、シクロオレフィンポリマー、ポリエチレン、ポリプロピレンなど）が好ましい。

[0029] 本開示の非経口医薬溶液の製造方法は、特に限定されるものではなく、例えば、有効成分、等張化剤、その他添加剤などを溶剤（通常、水）に溶解させた後、ｐＨ調節剤を用いて所望のｐＨに調節すればよい。ｐＨ調節は、二酸化炭素のような大気中の酸性物質を低減した環境下（例えば、窒素やアルゴンなどの不活性ガスの雰囲気下）で行うことが好ましい。

[0030] 以下、本開示を実施例にもとづき具体的に説明するが、本開示はこれらの実施例に限定されることを意図するものではない。

実施例

[0031] 実施例および比較例において使用した試薬の詳細を以下に記載する。

無水エタノール：日局（富士フイルム和光純薬（株）製）

塩化ナトリウム：特級（関東化学（株）製）

キシリトール：日局（三菱商事フードテック（株）製）

Ｄ－ソルビトール：和光一級（富士フイルム和光純薬（株）製）

Ｄ－マンニトール：日局（富士フイルム和光純薬（株）製）

グリセリン：特級（富士フイルム和光純薬（株）製）

プロピレングリコール：特級（関東化学（株）製）

水酸化ナトリウム：特級（関東化学（株）製）

塩酸：特級（関東化学（株）製）

[0032] 実施例１

エリブリンメシル酸塩２５０ｍｇと、塩化ナトリウム４．５０ｇとをガラスビーカーに入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表１のｐＨ値となるように調整し、さらに精製水を加えて全量を５００ｍＬとして、表１に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアル（ＶＩＡＬＥＸ（登録商標）；以下の実施例、比較例においても同様）に２ｍＬずつ充填し、ゴム栓（テフロンラミネートブチルゴム栓；以下の

実施例、比較例においても同様）で密栓した。

[0033] なお、溶液のｐＨの測定は、日本薬局方一般試験法ｐＨ測定法に従い、ｐＨメーター（Ｆ５２（（株）堀場製作所製））を用いて行った（以下の実施例、比較例においても同様）。

[0034] 得られた医薬溶液の浸透圧比は、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）に従い、浸透圧計 ＯＳＭＯ ＳＴＡＴＩＯＮ ＯＭ－６０６０（アークレイ（株）製）を用いて浸透圧（ｍＯｓｍ）を測定し、その測定値を、生理食塩水の浸透圧２８６ｍＯｓｍで除すことにより得た。結果を表１に示す。

[0035]（比較例１）

エリブリンメシル酸塩２５０ｍｇをビーカーに入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表１のｐＨ値となるように調整し、さらに精製水を加えて全量を５００ｍＬとして、表１に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填しゴム栓で密栓した。

[0036] 得られた溶液の浸透圧比を実施例１と同様にして測定した。結果を表１に示す。

[0037]（比較例２）

エリブリンメシル酸塩２００ｍｇと、無水エタノール２０ｍＬとをビーカーに入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表１のｐＨ値となるように調整し、さらに精製水を加えて全量を４００ｍＬとして、表１に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填しゴム栓で密栓した。

[0038] 得られた溶液の浸透圧比を実施例１と同様にして測定した。結果を表１に示す。

[0039]

[表1]

表 1

処方（2．0mLバイアル中）		実施例1	比較例1	比較例2
有効成分	エリブリンメシル酸塩	1.0mg	1.0mg	1.0mg
溶剤	無水エタノール	—	—	0.10mL
等張化剤	塩化ナトリウム	18.0mg	—	—
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
pH調節剤	塩酸	適量	適量	適量
溶剤	精製水	適量	適量	適量
調整pH		8.20	8.00	8.20
浸透圧比		1.01	0	2.96

[0040] 試験例１：安定性試験（苛酷試験）

実施例１および比較例２で製造した直後の溶液（医薬溶液）を、それぞれガラスバイアルに充填してゴム栓で密栓した状態で温度６０℃、湿度７５％の環境下にて２０日間保存した。

[0041] 保存開始時、保存開始時を０日目として保存開始から１０日目、および２０日目の各溶液について、次の方法・条件にて類縁物質の存在を、ＨＰＬＣを用いて測定した。下記の計算式で算出した総類縁物質の量（％）を表２に示す。

＜分析方法＞

測定対象とする溶液（医薬溶液）を「試料溶液」とし、他方、該試料溶液０．５ｍＬを正確に量り、移動相を加えて正確に５０ｍＬとした溶液を「標準溶液」とした。試料溶液および標準溶液をそれぞれ１００μＬずつ正確に取り、以下の条件で高速液体クロマトグラフィーにより分析した。各々のピーク面積は自動積分法により算出した。

＜分析条件＞

ＨＰＬＣ装置：高速液体クロマトグラフ装置ＬＣ－２０Ａシステム、（株）島津製作所製

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：２１０ｎｍ）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル：粒径３μｍ、４．６×１５０ｍｍ

カラム温度：約３０℃

移動相：リン酸二水素カリウム５．６２ｇを水１０００ｍＬに溶解し、アンモニア水（２８）またはリン酸を加えてｐＨを７．０とし、この液７３０ｍＬに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル２７０ｍＬを加えて移動相とした。

流量：エリブリンの保持時間が約３０分となるように調整した。

面積測定範囲：試料溶液注入後９５分間

＜計算式＞

・総類縁物質の量（％）＝試料溶液の類縁物質のピークの合計面積値／標準溶液のエリブリンのピーク面積値

[0042] [表2]

表 2

	実施例1			比較例2		
苛酷試験	開始時	10日	20日	開始時	10日	20日
総類縁物質の量（%）	0.12	5.62	7.90	0.05	4.83	6.63

[0043] 表１より、エタノールフリーとした比較例１では、浸透圧比が０となり、当該非経口医薬溶液を投与した患者に溶血が生じるおそれがあった。一方、等張化剤として塩化ナトリウムを用いた実施例１では、エタノールフリーとしても許容可能な浸透圧比とすることができた。

[0044] 実施例２～６

エリブリンメシル酸塩と、表３に示す各等張化剤とを、それぞれ表３に示す量の１０倍量だけビーカーに入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表３のｐＨ値となるように調整し、さらに、精製水を加えて全量を２０ｍＬとして、表３に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填し、ゴム栓で密栓した。

[0045] 得られた溶液の浸透圧比を実施例１と同様にして測定した。結果を表３に示す。

[0046] （比較例３）

エリブリンメシル酸塩１０ｍｇと、無水エタノール１ｍＬとをビーカーに入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表３のｐＨ値となるように調整し、さらに精製水を加えて全量を２０ｍＬとして、表３に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填しゴム栓で密栓した。

[0047] 得られた溶液の浸透圧比を実施例１と同様にして測定した。結果を表３に示す。

[0048] [表3]

表 3

処方（2. 0mLバイアル中）		実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例3
有効成分	エリブリンメシル酸塩	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg
溶剤	無水エタノール	—	—	—	—	—	0.1mL
等張化剤	キシリトール	87mg	—	—	—	—	—
等張化剤	D－ソルビトール	—	100mg	—	—	—	—
等張化剤	D－マンニトール	—	—	100mg	—	—	—
等張化剤	グリセリン	—	—	—	52mg	—	—
等張化剤	プロピレングリコール	—	—	—	—	43mg	—
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH調節剤	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
溶剤	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		8.24	8.26	8.28	8.24	8.25	8.24
浸透圧比		1.06	1.01	0.94	1.04	1.03	3.00

[0049] 試験例２：安定性試験（苛酷試験）

実施例２～６および比較例３で製造した直後の溶液（医薬溶液）を、ガラスバイアルに充填し、ゴム栓で密栓した状態で、温度６０℃、湿度７５％の環境下にて２０日間保存した。

[0050] 保存開始時、保存開始時を０日として保存開始から１０日目、および２０

日目の各溶液について、試験例１と同じ方法・条件にて類縁物質の存在を、ＨＰＬＣを用いて測定した。実施例２～６および比較例３の少なくともいずれかにおいて検出された類縁物質のうち、主な類縁物質を、保持時間の短いものから、類縁物質Ａ、類縁物質Ｂ、類縁物質Ｃ、類縁物質Ｄ、類縁物質Ｅとした。下記および上記の計算式で算出した主な類縁物質Ａ～Ｅの量（％）および総類縁物質の量（％）を表４に示す。

＜計算式＞

・類縁物質の量（％）＝試料溶液の類縁物質Ａ～Ｅのいずれかのピーク面積値／標準溶液のエリブリンのピーク面積値

[0051]

[表4]

表 4

		類縁物質の量（%）															
		実施例2			実施例3			実施例4			実施例5			実施例6			比較例3	
苛酷試験		開始時	10日	20日	開始時	10日	20日	開始時	10日	20日	開始時	10日	20日	開始時	10日	20日	開始時	10日	20日
主な類縁物質	類縁物質A	—	1.47	1.75	—	1.43	1.71	—	1.44	1.73	—	1.40	1.71	—	1.39	1.69	—	1.32	1.64
	類縁物質B	0.04	1.63	1.68	0.04	1.67	1.70	0.04	1.64	1.68	0.04	1.63	1.68	0.04	1.65	1.68	0.03	1.66	1.72
	類縁物質C	—	1.01	1.06	—	1.05	1.07	—	1.04	1.09	—	1.03	1.08	—	1.02	1.05	—	0.99	1.05
	類縁物質D	—	0.04	0.05	0.03	0.05	0.08	—	—	—	—	0.07	0.08	—	—	—	—	—	—
	類縁物質E	—	0.69	1.46	—	0.90	1.84	—	0.87	1.81	—	0.82	1.73	—	0.79	1.60	—	0.73	1.51
総類縁物質		0.08	5.20	6.76	0.14	5.45	7.15	0.10	5.34	7.09	0.09	5.34	7.13	0.09	5.21	6.73	0.08	5.01	6.62

※「—」は検出されなかったことを表す。

[0052] 表３より、等張化剤として糖アルコールや多価アルコールを用いた実施例

２～６においても、エタノールフリーとしても好ましい浸透圧比となることが確認できた。また、表２、表４より、等張化剤として糖アルコールや多価アルコールを用いた場合（実施例２～６）、等張化剤として塩化ナトリウムを用いた場合（実施例１）よりも総類縁物質量が抑えられ、安定性がより向上することがわかった。さらに、Ｄ－マンニトール（実施例４）またはプロピレングリコール（実施例６）を用いた場合、主に検出された類縁物質は比較例３で検出されたものと同じであり、比較例３で検出されない類縁物質Ｄについては同様に検出されなかった。

[0053] 実施例７および８

エリブリンメシル酸塩と、表５に示す各等張化剤とを、それぞれ表５に示す量の１００倍量だけステンレス容器に入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表５のｐＨ値となるように調整し、さらに、精製水を加えて全量を２００ｍＬとして、表５に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填し、ゴム栓で密栓した。なお、実施例７および８ならびに後述の比較例４においては、Ｄ－マンニトール、プロピレングリコール、水酸化ナトリウムについては、上述の試薬とは製造元が異なる以下のものを使用した。

Ｄ－マンニトール：日局（三菱商事フードテック（株）製）

プロピレングリコール：日局（（株）ＡＤＥＫＡ製）

水酸化ナトリウム：日局（小堺製薬（株）製）

[0054] 比較例４

エリブリンメシル酸塩５０ｍｇと、無水エタノール５ｍＬとをステンレス容器に入れ、適量の精製水を加えて溶解した後、ｐＨ調節剤を加えて表５のｐＨ値となるように調整し、さらに精製水を加えて全量を１００ｍＬとして、表５に示す処方の医薬溶液を得た。得られた医薬溶液は、ガラスバイアルに２ｍＬずつ充填しゴム栓で密栓した。

[0055]

[表5]

表 5

処方（2．0mLバイアル中）		実施例7	実施例8	比較例4
有効成分	エリブリンメシル酸塩	1.0mg	1.0mg	1.0mg
溶剤	無水エタノール	—	—	0.1mL
等張化剤	D－マンニトール	100mg	—	—
等張化剤	プロピレングリコール	—	43mg	—
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
pH調節剤	塩酸	適量	適量	適量
溶剤	精製水	適量	適量	適量
pH		8.25	8.25	8.25

[0056] 試験例３：安定性試験（加速試験）

実施例７および８ならびに比較例４で製造した直後の溶液（医薬溶液）を、ガラスバイアルに充填し、ゴム栓で密栓した状態で、温度４０℃、湿度７５％の環境下にて６ヵ月間保存した。

[0057] 保存開始時、保存開始時から１ヵ月目、３ヵ月目および６ヵ月目の各溶液について、試験例１と同じ方法・条件にて類縁物質の存在を、ＨＰＬＣを用いて測定した。試験例２および試験例１とそれぞれ同様に算出した主な類縁物質Ａ～Ｅの量（％）および総類縁物質の量（％）を表６に示す。

[0058]

[表6]

表 6

		類縁物質の量（%）											
		実施例7				実施例8				比較例4			
加速試験		開始時	1カ月	3カ月	6カ月	開始時	1カ月	3カ月	6カ月	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
主な類縁物質	類縁物質A	—	0.35	0.92	1.22	—	0.32	0.90	1.22	—	0.29	0.84	1.16
	類縁物質B	—	0.53	0.83	0.95	—	0.52	0.82	0.94	—	0.49	0.79	0.95
	類縁物質C	—	0.35	0.53	0.61	—	0.32	0.52	0.61	—	0.28	0.49	0.59
	類縁物質D	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—	—	—	—
	類縁物質E	—	0.01	0.18	0.49	—	0.02	0.16	0.41	—	0.02	0.16	0.38
総類縁物質		0.12	1.40	2.70	3.62	0.11	1.36	2.67	3.55	0.09	1.22	2.49	3.41

※「—」は検出されなかったことを表す。

[0059] 表６より、Ｄ－マンニトール（実施例７）またはプロピレングリコール（実施例８）を用いた場合、主に検出された類縁物質は比較例４で検出された

ものと同じであり、３ヵ月の時点では比較例３で検出されない類縁物質Ｄについても同様に検出されず、６ヵ月の時点においてはＤ－マンニトール（実施例７）の場合に非常にわずかではあるが類縁物質Ｄが検出された。

請求の範囲

[請求項1] 有効成分としてエリブリンまたはその薬学的に許容され得る塩を含有する非経口医薬溶液であって、等張化剤を含有し、生理食塩水に対する浸透圧比が０．５以上であり、かつエタノールを含有しないことを特徴とする非経口医薬溶液。

[請求項2] 等張化剤が、糖アルコールおよび多価アルコールからなる群より選択される少なくとも１種である請求項１記載の非経口医薬溶液。

[請求項3] 等張化剤が、Ｄ－マンニトールまたはプロピレングリコールである請求項２記載の非経口医薬溶液。

[請求項4] 等張化剤の濃度が０．１４～２．３０モル／Ｌである請求項２または３記載の非経口医薬溶液。

[請求項5] 生理食塩水に対する浸透圧比が８以下である請求項１～４のいずれか１項に記載の非経口医薬溶液。

[請求項6] 注射剤である請求項１～５のいずれか１項に記載の非経口医薬溶液。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/013301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. A61K31/357(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i
FI: A61K31/357, A61P35/00, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/26
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)
Int. Cl. A61K31/00-33/44, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/69, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2018/221487 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 06 December 2018, paragraphs [0001], [0009], [0037], [0040]	1, 2, 4-6 1, 2, 4-6 3
Y A	WO 2017/110425 A1 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 June 2017, paragraph [0045]	1, 2, 4-6 3
Y A	JP 8-092102 A (YAMANOUCHI PHARMA CO., LTD.) 09 April 1996, paragraph [0007]	1, 2, 4-6 3
Y A	JP 2016-121073 A (NIPRO CORP.) 07 July 2016, paragraph [0024]	1, 2, 4-6 3

☐ 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	Date of mailing of the international search report
21.04.2021	18.05.2021
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/013301

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/221487 A1	06.12.2018	CN 110545808 A paragraphs [0001], [0015], [0092], [0103]	
WO 2017/110425 A1	29.06.2017	(Family: none)	
JP 8-092102 A	09.04.1996	(Family: none)	
JP 2016-121073 A	07.07.2016	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/013301

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/357(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i
FI: A61K31/357; A61P35/00; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/26

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/00-33/44; A61K9/00-9/72; A61K47/00-47/69; A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１年

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

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2018/221487 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 06.12.2018 (2018-12-06) Paragraphs[0001], [0009], [0037], [0040]	1, 2, 4-6
Y		1, 2, 4-6
A		3
Y	WO 2017/110425 A1 (ロート製薬株式会社) 29.06.2017 (2017-06-29) Paragraph[0045]	1, 2, 4-6
A		3
Y	JP 8-092102 A (山之内製薬株式会社) 09.04.1996 (1996-04-09) Paragraph[0007]	1, 2, 4-6
A		3
Y	JP 2016-121073 A (ニプロ株式会社) 07.07.2016 (2016-07-07) Paragraph[0024]	1, 2, 4-6
A		3

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
21.04.2021	18.05.2021

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
新熊　忠信 4C 6113
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/013301

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2018/221487 A1	06.12.2018	CN 110545808 A Paragraphs[0001], [0015], [0092], [0103]	
WO 2017/110425 A1	29.06.2017	（ファミリーなし）	
JP 8-092102 A	09.04.1996	（ファミリーなし）	
JP 2016-121073 A	07.07.2016	（ファミリーなし）	