

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-517801

(P2024-517801A)

(43)公表日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全15頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-567187(P2023-567187)	(71)出願人	500049716 アムジェン・インコーポレーテッド
(86)(22)出願日	令和4年5月3日(2022.5.3)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1
(85)翻訳文提出日	令和5年12月14日(2023.12.14)		3 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア
(86)国際出願番号	PCT/US2022/027451		ムジェン センター ドライブ
(87)国際公開番号	WO2022/235654	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(87)国際公開日	令和4年11月10日(2022.11.10)		
(31)優先権主張番号	63/184,924	(72)発明者	ライ, デイビッド
(32)優先日	令和3年5月6日(2021.5.6)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オーク
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ 、ワン・アムジェン・センター・ドライ ブ、アムジェン・インコーポレーテッド 気付 ミルザイ・カカーキ, イマン 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エテルカルセチド製剤

(57)【要約】

水溶液中にエテルカルセチド又はその塩及び界面活性剤を含む医薬製剤であって、2.0~5.0のpHを有する、製剤が本明細書で開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶液中にエテルカルセチド又はその塩及び界面活性剤を含む医薬製剤であって、前記製剤が 2 ~ 5 の pH を有する、製剤。

【請求項 2】

前記製剤が 3 ~ 4 の pH を有する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記 pH が薬学的に許容される緩衝液によって維持される、請求項 1 又は 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記緩衝液が、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、エデト酸塩、ヒスチジン、酢酸塩、アジピン酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、及び酒石酸塩、又はこれらの混合物を含む、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記緩衝液がコハク酸塩を含む、請求項 3 又は 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、トリトン X - 100、ポリオキシエチレン、PEG 3350、PEG 4000、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリビニルアルコール (PVA)、ホスファチジルコリン (PC)、Pluronic F - 127、又はこれらの混合物を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記界面活性剤はポリソルベート 20 を含む、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記界面活性剤は 0.005% (w/v) ~ 0.01% (w/v) の量で存在する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

前記エテルカルセチド又はその塩は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に 1 mg/mL ~ 20 mg/mL の濃度で前記製剤中に存在する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 10】

前記エテルカルセチド又はその塩は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に 2.5 mg/mL ~ 10 mg/mL の濃度で前記製剤中に存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

等張化剤を更に含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

前記等張化剤は、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース、デキストロース、ソルビトール、塩化カリウム、又はこれらの混合物を含む、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記等張化剤は塩化ナトリウムを含む、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 14】

医薬製剤であって、
エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に水溶液中で 1 mg/mL ~ 20 mg/mL の濃度のエテルカルセチド又はその塩、
前記製剤を約 3 ~ 4 の pH に維持する濃度のコハク酸塩緩衝液、
界面活性剤、及び
前記製剤がほぼ等浸透圧となるような濃度の塩化ナトリウムを含む、製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、トリトン X-100、ポリオキシエチレン、PEG 3350、PEG 4000、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリビニルアルコール (PVA)、ホスファチジルコリン (PC)、Pluronic F-127、又はこれらの混合物を含む、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 16】

前記界面活性剤が PS 20 を含む、請求項 14 又は 15 に記載の製剤。

【請求項 17】

前記界面活性剤は 0.005% (w/v) ~ 0.05% (w/v) の量で存在する、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の製剤。 10

【請求項 18】

水溶液中にエテルカルセチド塩酸塩及び界面活性剤を含む医薬製剤であって、前記製剤が 2 ~ 5 の pH を有する、製剤。

【請求項 19】

前記製剤が 3 ~ 3.5 の pH を有する、請求項 18 に記載の製剤。

【請求項 20】

前記 pH が薬学的に許容される緩衝液によって維持される、請求項 18 又は 19 に記載の製剤。

【請求項 21】

前記緩衝液が、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、エデト酸塩、ヒスチジン、酢酸塩、アジピン酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、及び酒石酸塩、又はこれらの混合物を含む、請求項 20 に記載の製剤。 20

【請求項 22】

前記緩衝液がコハク酸塩を含む、請求項 20 又は 21 に記載の製剤。

【請求項 23】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、トリトン X-100、ポリオキシエチレン、PEG 3350、PEG 4000、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリビニルアルコール (PVA)、ホスファチジルコリン (PC)、Pluronic F-127、又はこれらの混合物を含む、請求項 18 ~ 22 のいずれか一項に記載の製剤。 30

【請求項 24】

前記界面活性剤がポリソルベート 20 を含む、請求項 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 25】

前記界面活性剤は 0.005% (w/v) ~ 0.05% (w/v) の量で存在する、請求項 18 ~ 24 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 26】

前記エテルカルセチド塩酸塩は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に 1 mg/mL ~ 15 mg/mL の濃度で前記製剤中に存在する、請求項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の製剤。 40

【請求項 27】

前記エテルカルセチド塩酸塩は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に 2.5 mg/mL ~ 10 mg/mL の濃度で前記製剤中に存在する、請求項 18 ~ 26 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 28】

等張化剤を更に含む、請求項 18 ~ 27 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 29】

前記等張化剤は、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース、デキストロース、ソルビトール、塩化カリウム、又はこれらの混合物を含む、請求項 28 に記載の製剤。

【請求項 30】

前記等張化剤は塩化ナトリウムを含む、請求項 29 に記載の製剤。

【請求項 31】

医薬製剤であって、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に水溶液中で 1 mg / mL ~ 20 mg / mL のエテルカルセチド塩酸塩、前記製剤を約 3 ~ 4 の pH に維持するコハク酸塩緩衝液、界面活性剤、及び前記製剤がほぼ等浸透圧となる濃度の塩化ナトリウムを含む、製剤。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2021 年 5 月 6 日出願の米国仮特許出願第 63 / 184 , 924 号明細書の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

いかなる医薬包装プロセスにおいても、不良品又は不適切な薬剤が消費者に届くことを防ぐため、エラー率は極めて低く抑える必要がある。エテルカルセチドの安定な液体製剤は過去に説明されている（国際公開第 2014 / 210489 号パンフレット）。本開示は、高表面張力及び低粘度の組成物（エテルカルセチド液体製剤などの）が、バイアルの内表面に液滴を形成し得ることを報告する。バイアルの内表面上の液滴がバイアル上に影を作り、これを自動バイアル外観検査システムが亀裂として識別すると、こうしたバイアルは誤った不合格の判定を受ける。包装プロセス中にバイアルの内部表面上で液滴の形成を促進せずに、誤不合格率を低減させる、液体エテルカルセチド製剤に対するニーズが当該技術分野で依然として存在する。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】国際公開第 2014 / 210489 号パンフレット

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、水溶液中にエテルカルセチド及び界面活性剤を含む医薬製剤であって、2 ~ 5 の pH を有する、製剤を提供する。いくつかの実施形態では、製剤は、等張化剤を更に含む。例示的な等張化剤としては、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース、デキストロース、ソルビトール、塩化カリウム、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0005】

いくつかの実施形態では、エテルカルセチドは、約 1 mg / mL ~ 20 mg / mL、又は約 1 mg / L、若しくは約 2 . 5 mg / mL、若しくは約 5 mg / mL、若しくは約 10 mg / mL の濃度で製剤中に存在する。

40

【0006】

いくつかの実施形態では、製剤は 3 ~ 4 の pH を有する。いくつかの実施形態では、pH は、薬学的に許容される緩衝液によって維持される。例示的な緩衝液としては、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、エデト酸塩、ヒスチジン、酢酸塩、アジピン酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、及び酒石酸塩、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、緩衝液はコハク酸塩である。

【0007】

50

本開示は、水溶液中にエテルカルセチド塩酸塩及び界面活性剤を含む医薬製剤であって、2.0～5.0のpHを有する、製剤も提供する。いくつかの実施形態では、エテルカルセチド塩酸塩は、1mg/mL～15mg/mLの濃度で製剤中に存在する。

【0008】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される製剤中の界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー188、ポロキサマー407、トリトンX-100、ポリオキシエチレン、PEG3350、PEG4000、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ポリビニルアルコール(PVA)、ホスファチジルコリン(PC)、Pluronic F-127、又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、0.005%(w/v)～0.05%(w/v)の濃度で製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、又はポリソルベート80である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20である。

10

【0009】

本開示は、医薬製剤であって、水溶液中で1mg/mL～20mg/mLのエテルカルセチド塩酸塩、該製剤を3～4のpHに維持するコハク酸塩緩衝液、界面活性剤、及び該製剤がほぼ等浸透圧となる濃度の塩化ナトリウムを含む、製剤も提供する。

【0010】

本開示は、医薬製剤であって、水溶液中で1mg/mL～20mg/mLの濃度のエテルカルセチド又はその塩、該製剤を約3～4のpHに維持する濃度のコハク酸塩緩衝液、界面活性剤、及び該製剤がほぼ等浸透圧となるような濃度の塩化ナトリウムを含む、製剤も提供する。

20

【0011】

本明細書中の様々な実施形態は、様々な状況下で「含む」という語を使用して提示される一方、関連する実施形態はまた、「～からなる」又は「本質的に～からなる」という語を使用しても説明され得ると理解されるべきである。本開示は、ある特徴を「含む」と記載された実施形態が、その特徴「からなる」実施形態を含むことを意図する。用語「1つの(a)」又は「1つの(an)」は、1つ以上を指し、例えば、「1つの免疫グロブリン分子」は、1つ以上の免疫グロブリン分子を表すと理解されることに留意されたい。そのため、用語「1つの(a)」(又は「1つの(an)」)、「1つ以上」、及び「少なくとも1つの」は、本明細書で互換的に使用され得る。

30

【0012】

用語「約」が使用される場合、列挙された数に対して列挙された数の5%、10%、15%又はそれ以上を加えるか又は減じることを意味する。意図される実際の変動は、文脈から決定できる。

【0013】

本明細書に記載される範囲のいずれかにおいて、範囲の端点は、その範囲に含まれる。しかし、本明細書はまた、同一範囲の低い方の端点及び/又は高い方の端点を除外する場合も考慮する。本発明の追加の特徴及び変形形態は、図面及び詳細な説明を含む本出願の全体から当業者には明らかであろうが、そのような特徴は全て本発明の態様として意図される。同様に、本明細書に記載される本発明の特徴を組み換えて、特徴の組み合わせが本発明の態様又は実施形態として上記に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、本発明の態様としても意図される追加の実施形態にすることができる。また、本発明にとって不可欠なものとして本明細書に記載されるそのような限定のみが、そのようにみなされるべきであり；本明細書に不可欠なものとして記載されていない限定を欠く本発明の変形形態は、本発明の態様として意図される。

40

本明細書に記載の全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0014】

エテルカルセチドの安定な液体製剤は過去に説明されている(国際公開第2014/2

50

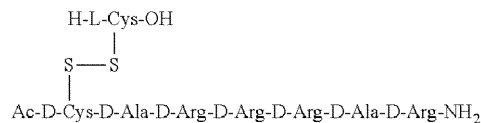
10489号パンフレット)。実施例1に記載されるように、本開示は、液体エテルカルセチド製剤が高表面張力及び低粘度を有し（エテルカルセチド液体製剤など）、これは、包装プロセス中にバイアルの内表面上で液滴が形成される傾向を増加させる組み合わせであることを報告する。こうした内部の液滴は、バイアル上に影を投じ、これを自動バイアル外観検査システムが亀裂として識別すると、こうしたバイアルは誤った不合格の判定を受ける。本開示は、液体エテルカルセチド製剤に界面活性剤を含めることで、バイアル内部表面上の液滴形成が低減し、自動外観検査中に、液体製剤を含有するバイアルの誤不合格量が15%（界面活性剤を含まない液体エテルカルセチド製剤）から0%（界面活性剤を含む液体エテルカルセチド製剤）まで効果的に低減するという発見に基づく。

【0015】

エテルカルセチド

エテルカルセチド、すなわち「AMG416」、すなわちParsabiv（登録商標）は、以下の化学名を有する化合物を指し：L-システインを含むN-アセチル-D-システニル-D-アラニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アラニル-D-アルギンアミドジスルフィド、これは、以下の通り表され得る：

【化1】



エテルカルセチドは、本明細書で開示される製剤中で塩形態で使用され得る。エテルカルセチドとは、本開示で使用するとき、特に指示のない限り、エテルカルセチド又はその塩のいずれかを指す。想到される薬学的に許容される塩としては、エテルカルセチド塩酸塩、エテルカルセチド臭化水素酸塩、エテルカルセチド硫酸塩、エテルカルセチド重硫酸塩、エテルカルセチドリソ酸塩、エテルカルセチド硝酸塩、エテルカルセチド酢酸塩、エテルカルセチド吉草酸塩、エテルカルセチドステアリン酸塩、エテルカルセチド安息香酸塩、及びエテルカルセチドトシル酸塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、エテルカルセチドはエテルカルセチド塩酸塩である。

【0016】

いくつかの実施形態では、製剤は、0.1 mg/mL ~ 20 mg/mL、又は0.5 mg/mL ~ 15 mg/mL、又は1 mg/mL ~ 10 mg/mL、又は2 mg/mL ~ 5 mg/mLのエテルカルセチドを含む。いくつかの実施形態では、製剤は1 mg/mL ~ 10 mg/mLのエテルカルセチドを含有する。いくつかの実施形態では、製剤は2 mg/mL ~ 5 mg/mLのエテルカルセチドを含有する。いくつかの実施形態では、製剤は1 mg/mL ~ 10 mg/mLのエテルカルセチドを含有する。

【0017】

いくつかの実施形態では、製剤は、0.1 mg/mL、又は0.5 mg/mL、又は1 mg/mL、又は2 mg/mL、又は3 mg/mL、又は4 mg/mL、又は5 mg/mL、又は6 mg/mL、又は7 mg/mL、又は8 mg/mL、又は9 mg/mL、又は10 mg/mL、又は15 mg/mL、又は20 mg/mL、又は25 mg/mL、又は30 mg/mL、又は35 mg/mL、又は40 mg/mL、又は45 mg/mL、又は50 mg/mL、又は55 mg/mL、又は60 mg/mL、又は65 mg/mL、又は70 mg/mL、又は75 mg/mL、又は80 mg/mL、又は85 mg/mL、又は90 mg/mL、又は95 mg/mL、又は100 mg/mLのエテルカルセチドを含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、製剤は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に、0.1 mg/mL ~ 20 mg/mLのエテルカルセチドを含む。いくつかの実施形態では、製剤は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に、0.1 mg/mL ~ 20 mg/mL

10

20

30

40

50

g / mL、又は 0.5 mg / mL ~ 15 mg / mL、又は 1 mg / mL ~ 10 mg / mL、又は 2 mg / mL ~ 5 mg / mL のエテルカルセチドを含む。いくつかの実施形態では、製剤は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に、1 mg / mL ~ 10 mg / mL のエテルカルセチドを含有する。いくつかの実施形態では、製剤は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に、2 mg / mL ~ 5 mg / mL のエテルカルセチドを含有する。

【0019】

いくつかの実施形態では、製剤は、エテルカルセチドを含まないベース重量を基準に、0.1 mg / mL、又は 0.5 mg / mL、又は 1 mg / mL、又は 2 mg / mL、又は 3 mg / mL、又は 4 mg / mL、又は 5 mg / mL、又は 6 mg / mL、又は 7 mg / mL、又は 8 mg / mL、又は 9 mg / mL、又は 10 mg / mL、又は 15 mg / mL、又は 20 mg / mL、又は 25 mg / mL、又は 30 mg / mL、又は 35 mg / mL、又は 40 mg / mL、又は 45 mg / mL、又は 50 mg / mL、又は 55 mg / mL、又は 60 mg / mL、又は 65 mg / mL、又は 70 mg / mL、又は 75 mg / mL、又は 80 mg / mL、又は 85 mg / mL、又は 90 mg / mL、又は 95 mg / mL、又は 100 mg / mL のエテルカルセチドを含む。

10

【0020】

緩衝液

本明細書に記載の製剤は、製剤の pH を所望の範囲内に維持する、生理学的に許容される緩衝剤を含む。製剤の pH を、上記の任意の pH に、又は任意の pH 範囲内に維持することが可能な任意の緩衝液が、本開示の製剤での使用に好適であるが、但し、製剤の他の成分と反応しないこと、目に見える沈殿物を形成させないこと、或いは他の方法で活性成分を化学的に不安定化させないことを条件とする。いくつかの実施形態では、緩衝液は、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、エドト酸塩、ヒスチジン、酢酸塩、アジピン酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、及び酒石酸塩、又はこれらの緩衝液の混合物である。いくつかの実施形態では、緩衝液は、コハク酸ナトリウムである。

20

【0021】

緩衝液の濃度は、pH の安定化、のみならず十分な緩衝能力が提供されるように選択される。いくつかの実施形態では、緩衝液は、製剤中に、0.5 ~ 100 mmol / L、0.75 ~ 50 mmol / L、1 ~ 20 mmol / L、又は 10 ~ 20 mmol / L の濃度で存在する。その他の実施形態では、緩衝液は、5 mmol / L、10 mmol / L、15 mmol / L、又は 20 mmol / L で存在する。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、緩衝液は、製剤中に、0.5 mmol / L、1 mmol / L、又は 2 mmol / L、又は 3 mmol / L、又は 4 mmol / L、又は 5 mmol / L、又は 6 mmol / L、又は 7 mmol / L、又は 8 mmol / L、又は 9 mmol / L、又は 10 mmol / L、又は 15 mmol / L、又は 20 mmol / L、又は 25 mmol / L、又は 30 mmol / L、又は 35 mmol / L、又は 40 mmol / L、又は 45 mmol / L、又は 50 mmol / L、又は 55 mmol / L、又は 60 mmol / L、又は 65 mmol / L、又は 70 mmol / L、又は 75 mmol / L、又は 80 mmol / L、又は 85 mmol / L、又は 90 mmol / L、又は 95 mmol / L、又は 100 mmol / L の濃度で存在する。

40

【0023】

いくつかの実施形態では、緩衝液は、製剤中に 10 mmol / L の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、コハク酸塩は、製剤中に 10 mmol / L の濃度で存在する。

【0024】

いくつかの実施形態では、製剤は、約 2.0 ~ 約 5.0 の pH、約 2.5 ~ 約 4.5 の pH、約 2.5 ~ 約 4.0 の pH、約 3.0 ~ 約 3.5 の pH、又は約 3.0 ~ 約 3.6

50

の pH を有する。いくつかの実施形態では、製剤は、約 2 の pH、約 2.5 の pH、約 3.0 の pH、約 3.3 の pH、約 3.5 の pH、又は約 4.0 の pH を有する。いくつかの実施形態では、製剤は、2.0 ~ 5.0 の pH、2.5 ~ 4.5 の pH、2.5 ~ 約 4.0 の pH、3.0 ~ 3.5 の pH、又は 3.0 ~ 3.6 の pH を有する。

【0025】

界面活性剤

本明細書に記載の医薬製剤は界面活性剤を含む。例示的な界面活性剤としては、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、トリトン X-100、ポリオキシエチレン、PEG 3350、PEG 4000、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリビニルアルコール (PVA)、ホスファチジルコリン (PC)、Pluronic F-127、又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0026】

いくつかの実施形態では、製剤は、0.001 w/v% ~ 5 w/v% (又は 0.001 w/v% ~ 0.5 w/v% 若しくは 0.004 ~ 0.5 w/v% 若しくは 0.001 ~ 0.01 w/v% 若しくは 0.004 ~ 0.01 w/v%) の濃度で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、少なくとも 0.001、少なくとも 0.002、少なくとも 0.003、少なくとも 0.004、少なくとも 0.005、少なくとも 0.007、少なくとも 0.01、少なくとも 0.05、少なくとも 0.1、少なくとも 0.2、少なくとも 0.3、少なくとも 0.4、少なくとも 0.5、少なくとも 0.6、少なくとも 0.7、少なくとも 0.8、少なくとも 0.9、少なくとも 1.0、少なくとも 1.5、少なくとも 2.0、少なくとも 2.5、少なくとも 3.0、少なくとも 3.5、少なくとも 4.0、又は少なくとも 4.5 w/v% の濃度で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、0.001 w/v% ~ 0.5 w/v% の濃度で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、0.001 ~ 0.01 w/v% の濃度で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、0.001 w/v%、0.002 w/v%、0.003 w/v%、0.004 w/v%、0.005 w/v%、0.006 w/v%、0.007 w/v%、0.008 w/v%、0.009 w/v%、0.01 w/v%、0.05 w/v%、0.1 w/v%、0.2 w/v%、0.3 w/v%、0.4 w/v% 又は 0.5 w/v% の濃度で界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、0.001 w/v% ~ 0.01 w/v% の濃度で組み込まれた界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリソルベート 20 であり、ポリソルベート 20 は、0.01 w/v% の濃度で存在する。

20

30

【0027】

その他の賦形剤

一般に、静脈内又はその他の非経口経路で投与される製剤は体液と等浸透圧であることが望ましい。いくつかの実施形態では、本開示の製剤は、生理学的に許容される等張化剤を含有する。例示的な等張化剤としては、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース、デキストロース、ソルビトール、塩化カリウム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、等張化剤は塩化ナトリウムである。

40

【0028】

いくつかの実施形態では、製剤は、等張化剤を、液体製剤を体液とほぼ等浸透圧 (すなわち、270 ~ 300 mOsm/L) にし、哺乳動物、例えばヒト対象に経皮、皮下、又は筋肉組織内若しくは IV で注射するのに好適とするのに十分な量で含む。等浸透圧性は、例えば蒸気圧又は氷冷式浸透圧計を用いることにより測定することができる。製剤中の他の成分の濃度に応じて、塩化ナトリウムは、7.0 ~ 10 mg/mL、7.5 ~ 9.5 mg/mL、又は 8.0 ~ 9.0 mg/mL の濃度で製剤中に存在する。一実施形態では、塩化ナトリウムは、8.5 mg/mL の濃度で製剤中に存在する。他の実施形態では、塩化ナトリウムは、7.0 ~ 10 mg/mL、7.5 ~ 9.5 mg/mL、又は 8.0 ~ 9.0 mg/mL の濃度で製剤中に存在する。

50

【 0 0 2 9 】

本開示の製剤は、その他の従来 of 医薬担体、賦形剤、又はアジュバントを含んでもよい。例えば、本発明の製剤は、安定化剤（例えば E D T A 及び / 又はチオ硫酸ナトリウム）又は防腐剤（例えばベンジルアルコール）を含んでもよい。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、p H 3 . 2 で、エテルカルセチドを含まないペース重量を基準に、水溶液中で 5 m g / m L のエテルカルセチド塩酸塩と、1 0 m m o l / L のコハク酸塩緩衝液と、0 . 0 1 % (w / v) のポリソルベート 2 0 とを含む。

【 0 0 3 1 】

製剤の治療的使用

本明細書に記載の製剤は、それを必要とする対象における、副甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、及び / 又は骨疾患の治療又は改善に有用である。用語「必要とする対象」又は「治療を必要とする」対象は、既にその障害を有する対象、及びその障害を予防しようとする対象を含む。「必要とする対象」又は「患者」は、予防的治療又は治療的治療のいずれかを受けるヒト及び他の哺乳動物対象を含む。「治療」という用語は、治療的処置及び予防的又は防止的手段の両方を指す。治療は、疾患、疾患の症状又は疾患素因を治療する、治す、軽減する、緩和する、変化させる、矯正する、改善する、好転させる又は影響を与えることを目的とした、疾患 / 障害、疾患 / 障害の症状又は疾患 / 障害の素因を有する患者の身体、単離された組織又は細胞に対する製剤の適用又は投与を含む。

10

【 0 0 3 2 】

本明細書中で使用するとき、用語「改善」とは、本明細書に記載の製剤をそれを必要とする対象に投与することによる、副甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、及び / 又は骨疾患を有する患者の疾患状態のあらゆる好転を指す。

20

【 0 0 3 3 】

好ましくは、医薬製剤は、非経口、例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内投与される。非経口投与は、ポラス注射等の注射、又は持続注入等の注入によって達成され得る。投与は、長期間放出のためのデポーを介して実現され得る。いくつかの実施形態では、製剤は、初回のポラス後に持続注入によって静脈内投与されて、薬物製品の治療上の循環レベルを維持する。いくつかの実施形態では、製剤は、1 回用量として投与される。医薬製剤は、医療機器を用いて投与され得る。医薬製剤を投与するための医療機器の例は、米国特許第 4 , 4 7 5 , 1 9 6 号明細書；同第 4 , 4 3 9 , 1 9 6 号明細書；同第 4 , 4 4 7 , 2 2 4 号明細書；同第 4 , 4 4 7 , 2 3 3 号明細書；同第 4 , 4 8 6 , 1 9 4 号明細書；同第 4 , 4 8 7 , 6 0 3 号明細書；同第 4 , 5 9 6 , 5 5 6 号明細書；同第 4 , 7 9 0 , 8 2 4 号明細書；同第 4 , 9 4 1 , 8 8 0 号明細書；同第 5 , 0 6 4 , 4 1 3 号明細書；同第 5 , 3 1 2 , 3 3 5 号明細書；同第 5 , 3 1 2 , 3 3 5 号明細書；同第 5 , 3 8 3 , 8 5 1 号明細書；及び同第 5 , 3 9 9 , 1 6 3 号明細書に記載されている。

30

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される製剤は、単独で、又は 1 つ以上の他の治療的に有効な薬剤と組み合わせて使用され得る。こうした他の治療薬としては、アレンドロネート及びリセドロネートなどの再吸収阻害性ビスフォスフォネート薬剤を用いた治療、v p 3 アンタゴニストなどのインテグリンブロッカー、PREMPRO（商標）、PREMARIN（商標）、及びENDOMETRION（商標）などのホルモン補充療法で使用される抱合卵胞ホルモン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、CP - 3 3 6 , 1 5 6 (P f i z e r) , 及びラソフォキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) , カテプシン K 阻害剤、ビタミン D 療法、ビタミン D アナログ、例えば Z E M P L A R (商標) (パリカルシトール) , C T A - 0 1 8 , C T A P 2 0 1 及び C T A P 1 0 1 として既知の C y t o c h r o m a より開発中の C A L C I J E X (登録商標) (カルシトリオール) , H E C T O R O L (登録商標) (ドキセルカルシフェロール) , O N E - A L P H A (登録商標) (アルファカルシドール) , 及びアナログ、その他のカルシウム受容体作動薬、例えば S e n s i p a r (登録商標) (シナカルセト

40

50

)、II型ナトリウム依存性リン酸輸送体ファミリーであるSLC34(2つの腎臓アイソフォームNaPi-Ha及びNaPi-IIc、並びに腸のNaPi-IIb輸送体を含む)の阻害剤、フォスファトニン(FGF-23、sFRP4、MEPE、又はFGF-7を含む)、低用量PTH治療(エストロゲンあり又はなし)、カルシトニン、RANKリガンドの阻害剤、RANKリガンドに対する抗体、オステオプロテゲリン、アデノシンアンタゴニスト、並びにATPプロトンポンプ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

キット

更なる態様として、本明細書に記載されるのは、対象への投与のためのそれらの使用を容易にする様式でパッケージ化された本明細書に記載される1つ以上の医薬製剤を含むキットである。一実施形態では、こうしたキットは、密閉ボトル、容器(vessel)、単回使用若しくは複数回使用バイアル、プレフィルドシリンジ、又はプレフィルド注射デバイスなど等の容器(container)にパッケージ化された、本明細書に記載の製剤(例えば、本明細書に記載のエテルカルセチド、緩衝液、及び界面活性剤を含む製剤)を含み、任意選択で、容器に貼り付けされるかパッケージに封入された、治療を必要とする対象を治療するための化合物又は製剤の使用について説明するラベルを伴う。一態様では、製剤は、単位剤形にパッケージ化される。キットは更に、特定の投与経路に従って、製剤を投与するのに好適なデバイスを含んでもよい。好ましくは、キットは、本明細書に記載の製剤の使用について説明するラベルを含む。

10

20

【0036】

本明細書に記載した医薬製剤は、様々な形態、例えば固体、液体、凍結、気体又は凍結乾燥の形態で製剤化することができ、とりわけ軟膏、クリーム、経皮パッチ、ゲル、粉末、錠剤、溶液、エアロゾル、顆粒剤、丸剤、懸濁液、エマルジョン、カプセル、シロップ剤、液体、エリキシル剤、抽出物、チンキ又は流エキスの形態であり得る。

【0037】

一般に、本発明の医薬製剤に関して、様々な保管形態及び/又は剤形が、即ち、意図される投与経路、送達形式及び所望の投与量に応じて考えられる(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd edition, Oslo, A., Ed., (2012)を参照されたい)。当業者であれば、このような特定の剤形の選択は、例えば、抗体の物理的状態、安定性、インピボでの放出速度及びインピボでのクリアランス速度に影響を及ぼし得ることを認識するであろう。

30

【0038】

例えば、医薬製剤中の主なビヒクル又は担体は、本質的に水性又は非水性であり得る。好適なビヒクル又は担体は、注射用水、生理食塩水溶液又は人工脳脊髄液であり得、場合により非経口投与用製剤で一般的な他の材料が補充される。中性緩衝生理食塩水、又は血清アルブミンを混合した生理食塩水が、更なる例示的なビヒクルである。

【実施例】

【0039】

実施例1 - 界面活性剤の添加により、エテルカルセチド製剤中で液滴形成が低減された。液体エテルカルセチド製剤を、粘度及び表面張力に関して評価した。1B型バイアル(3cc)室温のMilli-Q水で洗浄し、260で2時間脱パイロジェン処理した。液体エテルカルセチド製剤(WFI中5mg/mLエテルカルセチド、10mMコハク酸、0.85%(w/v)塩化ナトリウム、pH3.25)を調製し、10mL量にアリコートした。製剤は低粘度(1.013cP)及び高表面張力(72.690mN/m)を有し、これは製剤バイアルの内表面上での液滴形成の傾向を増加させるということが判明した。

40

【0040】

10%のポリソルベート20(PS20)、0.5%のポリビニルアルコール(PVA)、1%のドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、0.01%のホスファチジルコリン(P

50

C)、1%のPluronic F-127、及び1%のPEG 4000からなる界面活性剤の原液を調製した。十分量の原液を10mLのアリコートに分配し、0.005%のPS20、0.01%のPS20、0.05%のPS20、0.01%のPVA、0.01%のSDS、0.0001%のPC、0.01%のPluronic F-127、及び0.01%のPEG4000をそれぞれ含む薬剤生成物を生成した。

【0041】

それぞれ界面活性剤を添加した市販の充填量(0.6mL)のエテルカルセチド製剤を、製剤及び界面活性剤濃度試料あたり3つの複製の中に手動で分配した。続いて、バイアルに13mmのストッパーで蓋をして密封した。最後に、各薬剤生成物の代表的な試料を取り出し、隣り合わせで外観を比較した。

10

【0042】

更に、Amgen Manufacturing Limitedで、0.05%、0.01%、及び0.005%のPS20の試料を追加で250個生成し、大量生産ラインにおける誤排除を評価した。

【0043】

バイアルを、自動外観検査によって評価した。誤排除の割合を決定し、これを下記の表に示す。

【0044】

【表1】

PS20の濃度(w/v)	誤不合格の割合
0%	2.25%
0.005%	0.17%
0.01%	0.0%
0.05%	0.5%

20

【0045】

大量生産プロセスのモニタリング結果は、対照のエテルカルセチド製剤(界面活性剤なし)は、自動外観検査で約15%の誤不合格を有したことを示した。対照的に、結果は、エテルカルセチド製剤に0.01%のPS20を添加すると、自動外観検査で誤不合格がゼロになったことを示した。高表面張力及び低粘度に起因する製剤の性能、並びに表面張力に対する界面活性剤の効果の知識に基づけば、PS20以外の界面活性剤(例えば、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポロキサマー188、ポロキサマー407、トリトンX-100、ポリオキシエチレン、PEG3350、PEG4000、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ポリビニルアルコール(PVA)、ホスファチジルコリン(PC)、又はPluronic F-127)をエテルカルセチド製剤中で使用しても、界面活性剤を含まないエテルカルセチド製剤と比較して誤不合格率が低下することが期待される。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/08 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/210489 A1 (AMGEN INC [US]) 31 December 2014 (2014-12-31) cited in the application claims 2-5, 7-9 -----	1-30
Y	WO 2021/080822 A1 (AMGEN INC [US]) 29 April 2021 (2021-04-29) paragraph [0036] - paragraph [0037] -----	1-30
Y	US 2013/218123 A1 (BEIRIGER MICHAEL JAMES [US]) 22 August 2013 (2013-08-22) paragraph [0401] -----	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 5 August 2022		Date of mailing of the international search report 17/08/2022
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 Friederich, Pierre

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

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014210489 A1	31-12-2014	AR 096773 A1	03-02-2016
		AU 2014302122 A1	21-01-2016
		BR 112015032615 A2	25-07-2017
		CA 2916222 A1	31-12-2014
		CL 2015003738 A1	09-12-2016
		CN 105764487 A	13-07-2016
		CN 114376970 A	22-04-2022
		CR 20160002 A	13-02-2018
		CR 20160061 A	28-09-2016
		CY 1120811 T1	11-12-2019
		DK 3013318 T3	07-08-2017
		EA 201690099 A1	30-06-2016
		EP 3013318 A1	04-05-2016
		EP 3246017 A1	22-11-2017
		EP 3878433 A1	15-09-2021
		ES 2633989 T3	26-09-2017
		HK 1222557 A1	07-07-2017
		HR P20171092 T1	06-10-2017
		HU E034209 T2	28-02-2018
		JO 3817 B1	31-01-2021
		JP 6027708 B2	16-11-2016
		JP 2016523916 A	12-08-2016
		KR 20160043954 A	22-04-2016
		LT 3013318 T	11-09-2017
		MA 38724 A1	31-03-2017
		ME 02818 B	20-01-2018
		MY 180276 A	26-11-2020
		NZ 715403 A	30-10-2020
		PE 20160549 A1	15-06-2016
		PE 20210413 A1	04-03-2021
		PH 12015502816 A1	21-03-2016
		PL 3013318 T3	30-03-2018
		PT 3013318 T	24-07-2017
		SG 11201510647T A	28-01-2016
		SI 3013318 T1	30-11-2017
		TN 2015000569 A1	06-04-2017
		TW 201542239 A	16-11-2015
		UA 115373 C2	25-10-2017
		US 2016220486 A1	04-08-2016
		US 2018080452 A1	22-03-2018
US 2019285074 A1	19-09-2019		
US 2022042515 A1	10-02-2022		
UY 35636 A	30-01-2015		
WO 2014210489 A1	31-12-2014		
ZA 201600238 B	31-05-2017		
WO 2021080822 A1	29-04-2021	NONE	
US 2013218123 A1	22-08-2013	AU 2010266338 A1	02-02-2012
		BR PI1015947 A2	19-04-2016
		BR 122012017386 A2	10-05-2016
		BR 122012017389 A2	10-05-2016
		CA 2767007 A1	06-01-2011
		CN 102652843 A	05-09-2012
		CN 102671254 A	19-09-2012
		CN 103025364 A	03-04-2013
		CN 103990201 A	20-08-2014
		CN 104721898 A	24-06-2015

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2448614 A2	09-05-2012
		EP 2474331 A1	11-07-2012
		EP 2476446 A1	18-07-2012
		JP 5913096 B2	27-04-2016
		JP 2012148184 A	09-08-2012
		JP 2012176272 A	13-09-2012
		JP 2012531953 A	13-12-2012
		KR 20120111721 A	10-10-2012
		KR 20120111722 A	10-10-2012
		KR 20120111723 A	10-10-2012
		MX 337978 B	29-03-2016
		US 2011004143 A1	06-01-2011
		US 2011004144 A1	06-01-2011
		US 2011004145 A1	06-01-2011
		US 2011004187 A1	06-01-2011
		US 2013211332 A1	15-08-2013
		US 2013218123 A1	22-08-2013
		WO 2011002853 A2	06-01-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 P 5/20 (2006.01)	A 6 1 P 5/20	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,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,M
Z,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . P L U R O N I C

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・スト
ップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテ
ッド気付

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC09 CC21 CC30 DD23C DD23D DD25Z DD26Z DD38D
DD41Z DD42Z DD43Z DD46E DD49Z DD51Z DD57E DD59Z DD63E DD67D EE06E
EE23E FF14 FF15 FF16
4C084 AA03 BA01 BA17 BA23 DB70 MA17 MA66 NA20 ZA96 ZC06
ZC21