

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成30年11月8日(2018.11.8)

【公表番号】特表2018-503595(P2018-503595A)
 【公表日】平成30年2月8日(2018.2.8)
 【年通号数】公開・登録公報2018-005
 【出願番号】特願2017-515962(P2017-515962)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/12 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/18 (2006.01)
 A 6 1 K 47/10 (2006.01)
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)
 A 6 1 K 47/16 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 47/20 (2006.01)
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/12 Z N A
 C 0 7 K 14/47
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 47/18
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/16
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 47/20
 A 6 1 K 47/04
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/12
 A 6 1 K 38/16

【手続補正書】
 【提出日】平成30年9月25日(2018.9.25)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 15 mg / mL に等しいかまたはそれを超える量のペプチド模倣大環状分子、
(i i) 緩衝剤、
(i i i) 安定剤、および
(i v) 等張化剤
を含む水性医薬製剤であって、
該ペプチド模倣大環状分子および該緩衝剤が、0.01 ~ 2.5 の範囲のモル比を有する
、水性医薬製剤。

【請求項 2】

前記ペプチド模倣大環状分子が、14 ~ 20 個のアミノ酸の長さ値を有する、請求項 1
に記載の水性医薬製剤。

【請求項 3】

前記ペプチド模倣大環状分子が、正味電荷 - 2 ~ 0 を有する、請求項 1 または 2 に記載
の水性医薬製剤。

【請求項 4】

前記ペプチド模倣大環状分子が、アラニン含量百分率 15 % ~ 40 % を有する、請求項
1 から 3 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 5】

前記ペプチド模倣大環状分子が、14 ~ 20 個のアミノ酸の長さ値、正味電荷 - 2 ~ 0
、およびアラニン含量百分率 25 % ~ 40 % を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に
記載の水性医薬製剤。

【請求項 6】

前記ペプチド模倣大環状分子が、疎水性である第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第
6 の C 末端アミノ酸を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 7】

前記ペプチド模倣大環状分子が、- ヘリックスを含む、請求項 1 から 6 のいずれか一
項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 8】

(i) 前記緩衝剤が、0.001 ~ 10 % w / v の量で存在する、
(i i) 前記安定剤が、0.001 ~ 10 % w / v の量で存在する、
(i i i) 前記等張化剤が、1.0 ~ 10 % w / v の量で存在する、
請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 9】

前記ペプチド模倣大環状分子が、約 0.1 ~ 10 % w / v の量で存在する、請求項 1 から
8 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 10】

前記ペプチド模倣大環状分子が、約 15 ~ 100 mg / mL の濃度で存在する、請求項
1 から 9 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 11】

前記緩衝剤が、リン酸緩衝液である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の水性医
薬製剤。

【請求項 12】

前記緩衝剤が、約 0.001 ~ 10 % w / v の量で存在する、請求項 1 から 7 のいずれ
か一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 13】

前記安定剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項 1 から 1
2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 14】

前記安定剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 21、ポリソルベート 40、ポリ

ソルベート 60、ポリソルベート 61、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、ポリソルベート 81、ポリソルベート 85 またはポリソルベート 120 である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 15】

前記安定剤が、ポリソルベート 20 である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 16】

前記安定剤が、約 0.001 ~ 10% w/v の量で存在する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 17】

前記安定剤が、250 ~ 350 ppm の濃度で存在するポリソルベート 20 である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 18】

前記等張化剤が、グルコース、フルクトース、ガラクトース、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 19】

前記等張化剤が、マンニトール、グリセリン、またはそれらの組合せである、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 20】

前記等張化剤が、D-トレハロースである、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 21】

前記等張化剤が、約 1 ~ 15% w/v の量で存在する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 22】

前記等張化剤が、約 200 ~ 300 mM の濃度で存在する、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 23】

約 4.0 ~ 9.0 の pH を有する、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 24】

約 20 ~ 25 の温度で少なくとも 2 年間安定である、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 25】

約 45 の温度で少なくとも 6 カ月間安定である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 26】

約 75 の温度で少なくとも 3 週間安定である、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 27】

約 2 ~ 8 で 24 カ月保存しても、前記ペプチド模倣大環状分子の初期量の少なくとも 95% を含む、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 28】

1 キログラム当たり約 100 ~ 600 ミリオスモルの質量オスモル濃度を有する、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 29】

最大で 10 EU/mL² のエンドトキシンレベルを有する、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 30】

水性医薬製剤が、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を水または水溶液に添加することによって調製され、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質またはMDMXタンパク質に結合することができる、請求項1から29のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項31】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩である、請求項30に記載の水性医薬製剤。

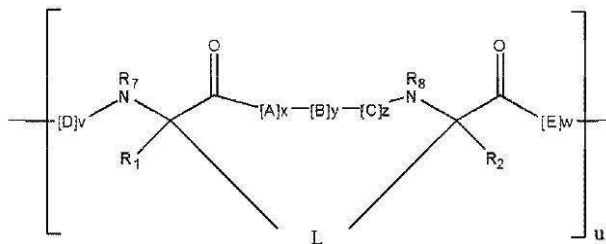
【請求項32】

前記ペプチド模倣大環状分子が、1800～2000Dの範囲の分子量を有する、請求項1から31のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項33】

前記ペプチド模倣大環状分子が、表1、表1a、表1b、および表1cのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約60%同一であるアミノ酸配列を含み、式(I)

【化54】

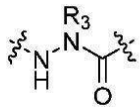


式 (I)

[式中、

各A、C、DおよびEは、独立に、アミノ酸であり、
各Bは、独立に、アミノ酸、

【化55】



、[- NH - L₃ - CO -]、[- NH - L₃ - SO₂ -]、または[- NH - L₃ -]
であり、

各R₁およびR₂は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、または八口で置換されている）、または該DもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーL'を形成し、

各L³は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または[- R⁴ - K - R⁴ -]_nであり、それぞれR⁵により任意選択で置換されており、

各R⁴は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それぞれR⁵により任意選択で置換されており、

各 K は、独立に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR^3$ であり、
 各 R_3 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R_5 により任意選択で置換されている)

各 L および L' は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各 R_5 は、独立に、ハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_6 は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_7 は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、または D 残基を有する環式構造の一部であり、

各 R_8 は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、または E 残基を有する環式構造の一部であり、

各 v は、独立に、 $1 \sim 1000$ の整数であり、

各 w は、独立に、 $3 \sim 1000$ の整数であり、

u は、 $1 \sim 10$ の整数であり、

各 x 、 y および z は、独立に、 $0 \sim 10$ の整数であり、

各 n は、独立に、 $1 \sim 5$ の整数である] を有する、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 34】

前記大環状分子を形成するリンカーの少なくとも1つが、式 $-L_1-L_2-$

[式中、

L_1 および L_2 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されており、

各 R_4 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各 K は、独立に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり、

各 R_3 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R_5 により任意選択で置換されている)

n は、 $1 \sim 5$ の整数である] を有する、請求項 33 に記載の水性医薬製剤。

【請求項 35】

各 E が、独立に、 Ala (アラニン)、 $D-Ala$ (D -アラニン)、 Aib (α -アミノイソ酪酸)、 Sar (N -メチルグリシン)、および Ser (セリン) から選択されるアミノ酸である、請求項 33 または 34 に記載の水性医薬製剤。

【請求項 36】

w が、 $3 \sim 10$ である、請求項 33 から 35 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 37】

v が、 $1 \sim 10$ である、請求項 33 から 36 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 38】

R_1 および R_2 が、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキ

ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである（非置換であるか、または八口 - で置換されている）、請求項 33 から 37 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 39】

$x + y + z = 2, 3$ または 6 である、請求項 33 から 38 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 40】

u が、 1 である、請求項 33 から 39 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 41】

被験体のがんを処置するための医薬品の製造のための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤の使用。

【請求項 42】

前記がんが、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸がん、CNSがん、結腸がん、眼腫瘍、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、絨毛癌（胎盤腫瘍）、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟部組織がん、胃がん、胆嚢がん、胆道がん、腎臓がん、新生芽細胞腫、または神経内分泌がんからなる群から選択される、請求項 41 に記載の使用。

【請求項 43】

被験体の $p53$ 、MDM2 および / または MDMX タンパク質の活性をモジュレートするための医薬品の製造のための水性医薬製剤の使用であって、該水性医薬製剤は、(i) 15 mg/mL 超の量で該 MDM2 および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子、ならびに (ii) 緩衝剤、等張化剤、および安定剤からなる群から選択される 1 つまたはそれより多くの構成成分を含み、該水性医薬製剤が、 $2\% \text{ w/v}$ 未満の任意のミセル形成剤を含有する、使用。

【請求項 44】

被験体の $p53$ タンパク質と MDM2 タンパク質の相互作用および / または $p53$ タンパク質と MDMX タンパク質の相互作用を拮抗するための医薬品の製造のための水性医薬製剤の使用であって、該水性医薬製剤は、(i) 15 mg/mL 超の量で該 MDM2 タンパク質および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子、ならびに (ii) 緩衝剤、等張化剤、および安定剤からなる群から選択される 1 つまたはそれより多くの構成成分を含み、該水性医薬製剤が、 $2\% \text{ w/v}$ 未満の任意のミセル形成剤を含有する、使用。

【請求項 45】

がんの処置を必要とする被験体のがんを処置するための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項 46】

前記がんが、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸がん、CNSがん、結腸がん、眼腫瘍、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、絨毛癌（胎盤腫瘍）、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟部組織がん、胃がん、胆嚢がん、胆道がん、腎臓がん、新生芽細胞腫、または神経内分泌がんからなる群から選択される、請求項 45 に記載の水性医薬製剤。

【請求項 47】

被験体の $p53$ 、MDM2 および / または MDMX タンパク質の活性をモジュレートするための水性医薬製剤であって、該水性医薬製剤は、(i) 15 mg/mL 超の量で該 MDM2 タンパク質および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子、ならびに (ii) 緩衝剤、等張化剤、および安定剤からなる群から選択される 1 つまたはそれより多くの構成成分を含み、該水性医薬製剤が、 $2\% \text{ w/v}$ 未満の任意のミセル形成剤を含有する、水性医薬製剤。

【請求項 48】

被験体の $p53$ タンパク質と MDM2 タンパク質の相互作用および / または $p53$ タンパク質と MDMX タンパク質の相互作用を拮抗するための水性医薬製剤であって、該水性医薬製剤は、(i) 15 mg/mL 超の量で MDM2 タンパク質および / または MDMX

タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子、ならびに(i i)緩衝剤、等張化剤、および安定剤からなる群から選択される1つまたはそれより多くの構成成分を含み、該水性医薬製剤が、2% w / v未満の任意のミセル形成剤を含有する、水性医薬製剤。

【請求項49】

15 mg / mL超のペプチド模倣大環状分子を、水または水溶液に添加するステップを含む、水性医薬製剤を作製する方法であって、該水性医薬製剤が、緩衝剤、等張化剤、および安定剤からなる群から選択される1つまたはそれより多くの構成成分、ならびに2% w / v未満の任意のミセル形成剤を含む、方法。

【請求項50】

前記ペプチド模倣大環状分子が、前記MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合することができる、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記ペプチド模倣大環状分子のナトリウム塩を、水または水溶液に添加するステップを含む、請求項49または50に記載の方法。

【請求項52】

前記水溶液への前記ペプチド模倣大環状分子の添加の後に得られた前記水性医薬製剤を濾過するステップをさらに含む、請求項49から51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記水性医薬製剤を商業的に製造するために使用される、請求項49から52のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

本開示の新規な特徴を、添付の特許請求の範囲において詳細に示す。本開示の特徴および利点は、本開示の原理が利用される例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明および以下の添付の図を参照することによってより良好に理解されよう。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合するペプチド模倣大環状分子、または薬学的に許容されるその塩、緩衝剤、等張化剤、および安定剤を含む水性医薬製剤であって、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg / mLに等しいかまたはそれを超え、該水性医薬製剤が、2% w / v未満の任意のミセル形成剤を含む、水性医薬製剤。

(項目2)

(i)ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩、

(ii)緩衝剤、

(iii)安定剤、および

(iv)等張化剤

を含む水性医薬製剤であって、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg / mLに等しいかまたはそれを超え、該緩衝剤に対する該ペプチド模倣大環状分子のモル比が、0.01~2.5の範囲である、水性医薬製剤。

(項目3)

K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満で標的タンパク質に結合するペプチド模倣大環状分子、または薬学的に許容されるその塩、緩衝剤、等張化剤、および安定剤を含む水性医

薬製剤であって、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg/mL に等しいかまたはそれを超え、該水性医薬製剤が、2% w/v 未満の任意のミセル形成剤を含み、該ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、

- a. 10 ~ 24 個のアミノ酸の長さ値、
 - b. von Heijne 値 2 ~ 10、
 - c. 正味電荷 - 4 ~ + 2、
 - d. アラニン含量百分率 15% ~ 50%、
 - e. または (a) ~ (d) の任意の組合せ
- を有する、水性医薬製剤。

(項目 4)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、前記製剤中で沈殿しない、項目 1 から 3 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 5)

前記ペプチド模倣大環状分子の水溶性が、該ペプチド模倣大環状分子を含む溶液の濁度を評価することによって決定される、項目 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 6)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、細胞透過性に最適な範囲内に入る両親媒性を有する、項目 1 から 5 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 7)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、14 ~ 20 個のアミノ酸の長さ値を有する、項目 1 から 6 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 8)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、von Heijne 値 2 ~ 9 を有する、項目 1 から 7 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 9)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、von Heijne 値 3 ~ 8 を有する、項目 1 から 8 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 10)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、von Heijne 値 4 ~ 7 を有する、項目 1 から 9 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 11)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、正味電荷 - 2 ~ 0 を有する、項目 1 から 10 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 12)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、アラニン含量百分率 15% ~ 40% を有する、項目 1 から 11 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 13)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、アラニン含量百分率 20% ~ 40% を有する、項目 1 から 12 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 14)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、アラニン含量百分率 25% ~ 40% を有する、項目 1 から 13 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 15)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、14 ~ 20 個のアミノ酸の長さ値、von Heijne 値 4 ~ 7、正味電荷 - 2 ~ 0、およびアラニン含量百分率 25% ~ 40% を有する、項目 1 から 14 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 16)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、可溶性であるか、オフターゲット効果を有していないか、またはそれらの組合せである、項目 1 から 15 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目17)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第1のC末端アミノ酸を含む、項目1から16のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目18)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第2のC末端アミノ酸を含む、項目1から17のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目19)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第3のC末端アミノ酸を含む、項目1から18のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目20)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第4のC末端アミノ酸を含む、項目1から19のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目21)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第5のC末端アミノ酸を含む、項目1から20のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目22)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、疎水性である第6のC末端アミノ酸を含む、項目1から21のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目23)

クロスリンカーに結合している第1のアミノ酸が、該クロスリンカーに結合している第2のアミノ酸に対してN末端であり、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該クロスリンカーに結合している該第2のアミノ酸に対してC末端である1、2、3、4、5、6、7、または8個のアミノ酸を含む、項目1から22のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目24)

前記クロスリンカーに結合している前記第1のアミノ酸が、該クロスリンカーに結合している前記第2のアミノ酸に対してN末端であり、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該クロスリンカーに結合している該第2のアミノ酸に対してC末端である1、2、3、4、5、または6個の疎水性アミノ酸を含む、項目1から23のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目25)

前記クロスリンカーに結合している前記第1のアミノ酸が、該クロスリンカーに結合している前記第2のアミノ酸に対してN末端であり、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該クロスリンカーに結合している該第2のアミノ酸に対してC末端である1、2、または3個のグルタミンを含む、項目1から24のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目26)

疎水性である前記アミノ酸が、小さな疎水性アミノ酸である、項目1から25のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目27)

疎水性である該アミノ酸が、アラニン、D-アラニン、またはAibである、項目1から26のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目28)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、ヘリカルポリペプチドである、項目1から27のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目29)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 α -ヘリックスを含む、項目1から28のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目30)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、両親媒性 α -ヘリッ

クスを含む、項目 1 から 2 9 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 1)

前記クロスリンカーに結合している前記第 1 のアミノ酸または該クロスリンカーに結合している前記第 2 のアミノ酸が、
、
- 二置換アミノ酸である、項目 1 から 3 0 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 2)

前記クロスリンカーに結合している前記第 1 のアミノ酸および該クロスリンカーに結合している前記第 2 のアミノ酸が、
、
- 二置換アミノ酸である、項目 1 から 3 1 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 3)

前記クロスリンカーに結合している前記第 1 のアミノ酸と、該クロスリンカーに結合している前記第 2 のアミノ酸が、2 個のアミノ酸によって分離されている、項目 1 から 3 2 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 4)

前記クロスリンカーに結合している前記第 1 のアミノ酸と、前記クロスリンカーに結合している前記第 2 のアミノ酸が、3 個のアミノ酸によって分離されている、項目 1 から 3 2 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 5)

前記クロスリンカーに結合している前記第 1 のアミノ酸と、前記クロスリンカーに結合している前記第 2 のアミノ酸が、6 個のアミノ酸によって分離されている、項目 1 から 3 2 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 6)

前記クロスリンカーが、前記ペプチド模倣大環状分子の
- ヘリックスの 1 ターンをスパンする、項目 1 から 3 5 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 7)

前記クロスリンカーが、前記ペプチド模倣大環状分子の
- ヘリックスの 2 ターンをスパンする、項目 1 から 3 6 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 8)

前記クロスリンカーの長さが、前記ペプチド模倣大環状分子の
- ヘリックスの 1 ターン当たり約 5 ~ 約 9 である、項目 1 から 3 7 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 3 9)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩によって、治療効果が得られる、項目 1 から 3 8 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 4 0)

エネルギー依存プロセスによって細胞膜を透過する、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩の能力が、対応する未架橋のペプチド模倣大環状分子と比較して改善されている、項目 1 から 3 9 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 4 1)

エネルギー非依存プロセスによって細胞膜を透過する、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩の能力が、対応する未架橋のペプチド模倣大環状分子と比較して改善されている、項目 1 から 4 0 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 4 2)

前記エネルギー依存プロセスが、一次性能動輸送、二次性輸送、エンドサイトーシス、またはそれらの組合せである、項目 4 0 または 4 1 に記載の水性医薬製剤。

(項目 4 3)

前記エネルギー依存プロセスが、能動輸送である、項目 4 0 から 4 2 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目 4 4)

前記エネルギー非依存プロセスが、受動拡散、促進拡散、濾過、またはそれらの組合せである、項目 4 1 から 4 3 のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目45)

前記エネルギー非依存プロセスが、受動輸送である、項目41から44のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目46)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でMDM2に結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目47)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でMDM2またはMDMXに結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目48)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でMDMXに結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目49)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でPAタンパク質のPB1ペプチド結合部位に結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目50)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でPB1タンパク質のPB2ペプチド結合部位に結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目51)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でウイルスポリメラーゼ、例えばRNA依存性RNAポリメラーゼに結合する、項目2から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目52)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、インフルエンザRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する、項目49から51のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目53)

前記ウイルスが、インフルエンザウイルスである、項目51または52に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目54)

前記ペプチド模倣大環状分子が、前記ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼへの配列MDVNP T L L F L K V P A QまたはMERIKELRNLMのペプチドの結合と競合することができる、項目51から53のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目55)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でMCL-1、BCL-X_L、BCL-2、またはそれらの組合せに結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目56)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でMCL-1に結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目57)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} Mまたはそれ未満でBCL-X_Lに結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医

薬製剤。

(項目58)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 K_D 値 1×10^{-7} M またはそれ未満で BCL-2 に結合する、項目1から45のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目59)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、標的タンパク質に対して 100 nM またはそれ未満の IC_{50} 値を有する、項目1から58のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目60)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 100 μ M またはそれ未満の EC_{50} 値を有する、項目1から59のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目61)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、標的タンパク質に対して 10 nM またはそれ未満の IC_{50} 値を有する、項目1から60のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目62)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 10 μ M またはそれ未満の EC_{50} 値を有する、項目1から61のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目63)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、標的タンパク質に対して 1 nM またはそれ未満の IC_{50} 値を有する、項目1から62のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目64)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 1 μ M またはそれ未満の EC_{50} 値を有する、項目1から63のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目65)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 100 またはそれ未満の透過効率値を有する、項目1から64のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目66)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 10 またはそれ未満の透過効率値を有する、項目1から65のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目67)

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、 1 またはそれ未満の透過効率値を有する、項目1から66のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目68)

前記ペプチド模倣大環状分子が、エネルギー依存プロセスによって細胞膜を透過し、 K_D 値 1×10^{-7} M またはそれ未満で細胞内標的に結合する、項目1から67のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目69)

前記エネルギー依存プロセスが、一次性能動輸送、二次性輸送、またはエンドサイトーシスを含む、項目68に記載の水性医薬製剤。

(項目70)

前記エネルギー依存プロセスが、能動輸送を含む、項目68または69に記載の水性医薬製剤。

(項目71)

前記ペプチド模倣大環状分子が、エネルギー非依存プロセスによって細胞膜を透過し、 K_D 値 1×10^{-7} M またはそれ未満で細胞内標的に結合する、項目1から67のいずれかに記載の水性医薬製剤。

(項目72)

前記エネルギー非依存プロセスが、受動拡散、促進拡散、または濾過を含む、項目 7 1 に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 3)

前記エネルギー非依存プロセスが、受動輸送を含む、項目 7 1 または 7 2 に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 4)

(i) 前記水性医薬製剤中の前記緩衝剤の量が、0 . 0 0 1 ~ 1 0 % w / v であり、

(i i) 該水性医薬製剤中の前記安定剤の量が、0 . 0 0 1 ~ 1 0 % w / v であり、

(i i i) 該水性医薬製剤中の前記等張化剤の量が、1 . 0 ~ 1 0 % w / v である、

項目 1 から 7 3 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 5)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 6)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記薬学的に許容される塩が、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩またはマグネシウム塩である、項目 1 から 7 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 7)

前記水性医薬製剤中に存在する前記ペプチド模倣大環状分子の量が、約 0 . 1 ~ 1 0 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 8)

前記水性医薬製剤中に存在する前記ペプチド模倣大環状分子の量が、約 1 % w / v 、 1 . 5 % w / v 、 または 2 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 7 9)

前記水性医薬製剤中に存在する前記ペプチド模倣大環状分子の濃度が、約 1 5 ~ 1 0 0 m g / m L である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 0)

前記水性医薬製剤中に存在する前記ペプチド模倣大環状分子の濃度が、約 1 5 ~ 5 0 m g / m L である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 1)

前記水性医薬製剤中に存在する前記ペプチド模倣大環状分子の濃度が、約 1 5 、 2 0 、 2 5 、 または 5 0 m g / m L である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 2)

前記緩衝剤が、リン酸緩衝液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 3)

前記緩衝剤が、アンモニア溶液、炭酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、クエン酸二水和物、クエン酸一水和物、第二リン酸ナトリウム、ジエタノールアミン、リンゴ酸、第一リン酸ナトリウム、モノエタノールアミン、グルタミン酸一ナトリウム、リン酸、リン酸 - クエン酸緩衝液 (第二リン酸ナトリウムおよびクエン酸) 、 クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、およびトリエタノールアミン (トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン) からなる群から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 4)

前記緩衝剤が、リン酸、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウムまたはそれらの混合物からなる群から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 5)

前記緩衝剤が、2 0 m M リン酸緩衝液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 6)

前記緩衝剤の量が、約 0.001 ~ 10 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 7)

前記水性医薬製剤中に存在する前記緩衝剤の量が、約 0.01 ~ 10 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 8)

前記水性医薬製剤中に存在する前記緩衝剤の量が、約 0.01 ~ 5 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 8 9)

前記水性医薬製剤中に存在する前記緩衝剤の量が、約 0.01 ~ 1 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 0)

前記水性医薬製剤中に存在する前記緩衝剤の量が、約 0.2 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 1)

前記安定剤が、非イオン性安定剤である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 2)

前記安定剤が、脂肪酸エステルである、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 3)

前記安定剤が、界面活性剤である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 4)

前記安定剤が、非イオン性界面活性剤である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 5)

前記安定剤が、抗酸化剤である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 6)

前記安定剤が、ポリオキシエチレングリコールアルキルエーテル、ポリオキシプロピレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル、ポリオキシエチレングリコールオクチルフェノールエーテル、ポリオキシエチレングリコールアルキルフェノールエーテル、グリセロールアルキルエステル、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル、ソルビタンアルキルエステル、ココミド MEA、ココミド DEA、ドデシルジメチルアミンオキシド、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、およびポリエトキシ化獣脂アミンからなる群から選択される、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 7)

前記安定剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 8)

前記安定剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 21、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 61、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、ポリソルベート 81、ポリソルベート 85 またはポリソルベート 120 である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 9 9)

前記安定剤が、ポリソルベート 20 である、項目 1 から 9 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目100)

前記水性医薬製剤中に存在する前記安定剤の量が、約0.001~10% w/vである、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目101)

前記水性医薬製剤中に存在する前記安定剤の量が、約0.01~0.05% w/vである、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目102)

前記水性医薬製剤中に存在する前記安定剤の量が、約0.03% w/vである、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目103)

250~350 ppmのポリソルベート20を含む、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目104)

溶液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目105)

無菌である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目106)

無色である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目107)

微粒子を含まない、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目108)

前記水性医薬製剤の約5 mLにサイズ 10 μmの約6,000個未満の粒子を含む、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目109)

前記水性医薬製剤の約5 mLにサイズ 25 μmの約600個未満の粒子を含む、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目110)

凍結溶液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目111)

冷蔵溶液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目112)

冷蔵溶液である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目113)

被験体に投与する前に賦形剤に溶解される、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目114)

前記賦形剤が、注射用水である、項目113に記載の水性医薬製剤。

(項目115)

前記賦形剤が、デキストロース水溶液である、項目113に記載の水性医薬製剤。

(項目116)

前記賦形剤の量が、約50~99% w/vである、項目113に記載の水性医薬製剤。

(項目117)

前記賦形剤の量が、約90% w/vである、項目113に記載の水性医薬製剤。

(項目118)

前記等張化剤が、非イオン性等張化剤である、項目1から117のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目119)

前記等張化剤が、糖または糖アルコールである、項目1から117のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目120)

前記等張化剤が、単糖または二糖である、項目 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 1)

前記等張化剤が、グルコース、フルクトース、ガラクトース、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 2)

前記等張化剤が、マンニトール、グリセリン、またはそれらの組合せである、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 3)

前記等張化剤が、D - トレハロースである、項目 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 4)

前記水性医薬製剤中に存在する前記等張化剤の量が、約 1 ~ 1 5 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 5)

前記水性医薬製剤中に存在する前記等張化剤の量が、約 8 % w / v である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 6)

前記等張化剤の濃度が、約 2 0 0 ~ 3 0 0 m M である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 7)

前記等張化剤の濃度が、2 4 0 m M である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 8)

前記水性医薬製剤の pH が、約 4 . 0 ~ 9 . 0 である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 2 9)

前記水性医薬製剤の pH が、約 4 . 5 ~ 8 . 5 である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 0)

前記水性医薬製剤の pH が、約 5 . 0 ~ 8 . 0 である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 1)

前記水性医薬製剤の pH が、約 5 . 5 ~ 7 . 5 である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 2)

前記水性医薬製剤の pH が、約 7 . 0 ~ 7 . 5 である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 3)

約 - 2 0 ~ 2 5 の温度で少なくとも 2 年間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 4)

約 - 2 0 ~ 2 5 の温度で少なくとも 1 年間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 5)

約 - 2 0 ~ 2 5 の温度で少なくとも 6 カ月間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 6)

約 - 2 0 ~ 2 5 の温度で少なくとも 3 カ月間安定である、項目 1 から 1 3 2 のい

れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 7)

約 4 5 の温度で少なくとも 3 カ月間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 8)

約 4 5 の温度で少なくとも 6 カ月間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 3 9)

約 7 5 の温度で少なくとも 3 週間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 0)

約 7 5 の温度で少なくとも 1 . 5 週間安定である、項目 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 1)

約 2 ~ 8 で 2 4 カ月保存しても、前記ペプチド模倣大環状分子の初期量の少なくとも 9 5 % を含む、項目 1 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 2)

約 2 ~ 8 で 1 2 カ月保存しても、前記ペプチド模倣大環状分子の初期量の少なくとも 9 5 % を含む、項目 1 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 3)

約 2 ~ 8 で 6 カ月保存しても、前記ペプチド模倣大環状分子の初期量の少なくとも 9 5 % を含む、項目 1 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 4)

約 2 ~ 8 で 3 カ月保存しても、前記ペプチド模倣大環状分子の初期量の少なくとも 9 5 % を含む、項目 1 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 5)

前記水性医薬製剤の質量オスモル濃度が、1 キログラム当たり約 1 0 0 ~ 6 0 0 ミリオスモル、例えば 1 キログラム当たり約 2 2 0 ~ 4 0 0 ミリオスモルである、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 6)

前記水性医薬製剤のエンドトキシンレベルが、最大で 2 . 0、4 . 0、6 . 0、8 . 0 または 1 0 E U / m L ² である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

前記水性医薬製剤のエンドトキシンレベルが、最大で 4 . 5 E U / m L ² である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 7)

容器に含有されている、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 8)

前記容器が、単回使用のための容器である、項目 1 4 7 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 4 9)

前記容器が、多回使用のための容器である、項目 1 4 7 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 5 0)

前記容器が、ガラスバイアルである、項目 1 4 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 5 1)

前記容器が、単独でまたは注射デバイスに入れて使用されるプレフィルドシリンジである、項目 1 4 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 5 2)

前記容器が、ペン型注射システムのためのカートリッジである、項目 1 4 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 5 3)

前記容器が、ガラスアンプルである、項目147から149のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目154)

前記ガラスバイアルが、20mL、10mL、または5mLのガラスセラムバイアルである、項目150に記載の水性医薬製剤。

(項目155)

前記ガラスバイアルが、ホウケイ酸ガラスまたはポリカーボネートを含む、項目150に記載の水性医薬製剤。

(項目156)

前記容器が、ストッパーおよび/またはキャップを含む、項目147から155のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目157)

前記ストッパーが、ゴムストッパーである、項目156に記載の水性医薬製剤。

(項目158)

前記容器が、密封部品を含む、項目147から155のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目159)

密封部品が、アルミニウム密封部品である、項目158に記載の水性医薬製剤。

(項目160)

水性医薬製剤が、前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を水または水溶液に添加することによって調製され、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合することができる、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目161)

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩である、項目160に記載の方法。

(項目162)

前記水性医薬製剤が、前記ペプチド模倣大環状分子のナトリウム塩を水に溶解させることによって調製される、項目160または161に記載の方法。

(項目163)

前記水溶液が、緩衝剤および安定剤を含む、項目160または161のいずれか一項に記載の方法。

(項目164)

再構成または希釈なしに被験体に投与するのに適した、項目1から163のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目165)

被験体に投与する前に再構成が必要である、項目1から163のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目166)

再構成が、水溶液による希釈を含む、項目165に記載の水性医薬製剤。

(項目167)

前記水溶液が、デキストロース水溶液である、項目166に記載の水性医薬製剤。

(項目168)

前記ミセル形成剤が、solutol-HS-15である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目169)

前記ペプチド模倣大環状分子が、界面活性剤なしにミセルを形成する、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目170)

ミセルを形成しない、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目171)

保存剤をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目172)

前記保存剤が、塩化ベンザルコニウム、EDTAおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目171に記載の水性医薬製剤。

(項目173)

前記保存剤が、フェノール、メタ-クレゾールおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目171に記載の水性医薬製剤。

(項目174)

共溶媒をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目175)

前記共溶媒が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目174に記載の水性医薬製剤。

(項目176)

前記ペプチド模倣大環状分子の分子量が、1800~2000Dの範囲である、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目177)

前記ペプチド模倣大環状分子が、900~1000Dの範囲の観測質量(m/e)を有する、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目178)

MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合するペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩、リン酸緩衝剤、D-トレハロース、およびポリソルベート20を含む水性医薬製剤であって、該ペプチド模倣大環状分子が、表1、表1a、表1b、および表1cのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%同一であるアミノ酸配列を含む、水性医薬製剤。

(項目179)

前記水性医薬製剤中の前記ペプチド模倣大環状分子の量が、15mg/mLに等しいかまたはそれを超える、項目178に記載の水性医薬製剤。

(項目180)

前記水性医薬製剤中のD-トレハロースの量が、約8%w/vである、項目178から179のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目181)

前記水性医薬製剤中のポリソルベート20の量が、約0.03%w/vである、項目178から180のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

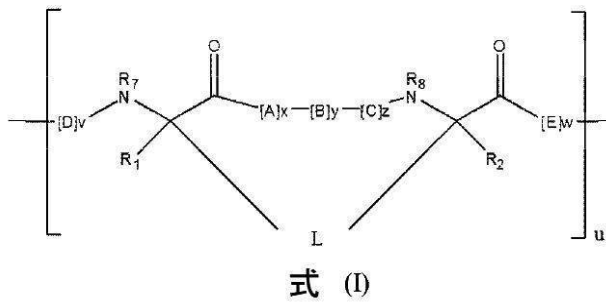
(項目182)

2%w/v未満の任意のミセル形成剤を含む、項目178から181のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目183)

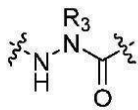
前記ペプチド模倣大環状分子が、表1、表1a、表1b、および表1cのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%同一であるアミノ酸配列を含み、式

【化 5 4】



[式中、
 各 A、C、D および E は、独立に、アミノ酸であり、
 各 B は、独立に、アミノ酸、

【化 5 5】



、 [- NH - L₃ - CO -]、 [- NH - L₃ - SO₂ -]、または [- NH - L₃ -]
 であり、

各 R₁ および R₂ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、または八口で置換されている）、または該 D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカー L' を形成し、

各 R₃ は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリーール、またはヘテロシクロアリーールであり（R₅ により任意選択で置換されている）

、
 各 L および L' は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各 L³ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、または [- R⁴ - K - R⁴ -]_n であり、それぞれ R⁵ により任意選択で置換されており、

各 R⁴ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、それぞれ R⁵ により任意選択で置換されており、

各 K は、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR³ であり、

各 R₅ は、独立に、ハロゲン、アルキル、- OR₆、- N(R₆)₂、- SR₆、- SO R₆、- SO₂ R₆、- CO₂ R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R₆ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R₇ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロ

アリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R₅により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環式構造の一部であり、

各R₈は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R₅により任意選択で置換されている)、またはE残基を有する環式構造の一部であり、

各vは、独立に、1~1000の整数であり、

各wは、独立に、3~1000の整数であり、

uは、1~10の整数であり、

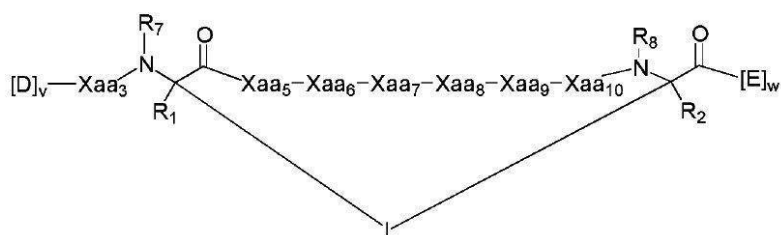
各x、yおよびzは、独立に、0~10の整数であり、

各nは、独立に、1~5の整数である]を有する、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目184)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化56】



[式中、

Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀の少なくとも3つは、配列Phe₃-X₄-His₅-Tyr₆-Trp₇-Ala₈-Gln₉-Leu₁₀-X₁₁-Ser₁₂またはPhe₃-X₄-Glu₅-Tyr₆-Trp₇-Ala₈-Gln₉-Leu₁₀/Cba₁₀-X₁₁-Ala₁₂の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各Xは、アミノ酸であり、

各DおよびEは、独立に、アミノ酸であり、

各R₁およびR₂は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか (非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、またはR₁およびR₂の少なくとも1つは、該DもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーL'を形成し、

各LまたはL'は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各R₅は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各R₆は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

R₇は、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R₅により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環式構造の一部であり、

R₈ は、 - H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R₅ により任意選択で置換されている)、または E 残基を有する環式構造の一部であり、

v は、 1 ~ 1 0 0 0 の整数であり、

w は、 0 ~ 1 0 0 0 の整数である] を有する、前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 8 5)

前記大環状分子を形成するリンカーの少なくとも 1 つが、式 - L₁ - L₂ -

[式中、

L₁ および L₂ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または [- R₄ - K - R₄ -]_n であり、それぞれ R₅ により任意選択で置換されており、

各 R₄ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各 K は、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり、

各 R₃ は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R₅ により任意選択で置換されている)

、

n は、 1 ~ 5 の整数である] を有する、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 8 6)

w が、 3 ~ 1 0 0 0、例えば 3 ~ 5 0 0、3 ~ 2 0 0、3 ~ 1 0 0、3 ~ 5 0、3 ~ 3 0、3 ~ 2 0、または 3 ~ 1 0 の整数である、項目 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 8 7)

X a a₅ が、G l u またはそのアミノ酸類似体である、項目 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 8 8)

各 E が、独立に、A l a (アラニン)、D - A l a (D - アラニン)、A i b (- アミノイソ酪酸)、S a r (N - メチルグリシン)、および S e r (セリン) から選択されるアミノ酸である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 8 9)

[D]_v が、- L e u₁ - T h r₂ である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 0)

w が、 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 1)

w が、 3 ~ 1 0 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 2)

w が、 3 ~ 6 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 3)

w が、 6 ~ 1 0 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 4)

w が、 6 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 5)

v が、 1 ~ 1 0 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目 1 9 6)

v が、 2 ~ 1 0 である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の水性医薬製剤。

(項目197)

v が、2 ~ 5 である、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目198)

v が、2 である、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目199)

L₁ および L₂ が、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、またはヘテロシクロアリーレンであり、それぞれ R₅ により任意選択で置換されている、項目185に記載の水性医薬製剤。

(項目200)

L₁ および L₂ が、独立に、アルキレンまたはアルケニレンである、項目185に記載の水性医薬製剤。

(項目201)

L が、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目202)

L が、アルキレンである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目203)

L が、C₃ ~ C₁₆ アルキレンである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目204)

L が、C₁₀ ~ C₁₄ アルキレンである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目205)

R₁ および R₂ が、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである（非置換であるか、またはハロ-で置換されている）、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目206)

R₁ および R₂ が、H である、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目207)

R₁ および R₂ が、独立に、アルキルである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目208)

R₁ および R₂ が、メチルである、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目209)

x + y + z = 6 である、項目183に記載の水性医薬製剤。

(項目210)

u が、1 である、項目183に記載の水性医薬製剤。

(項目211)

各 E が、Ser または Ala またはそれらの類似体である、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

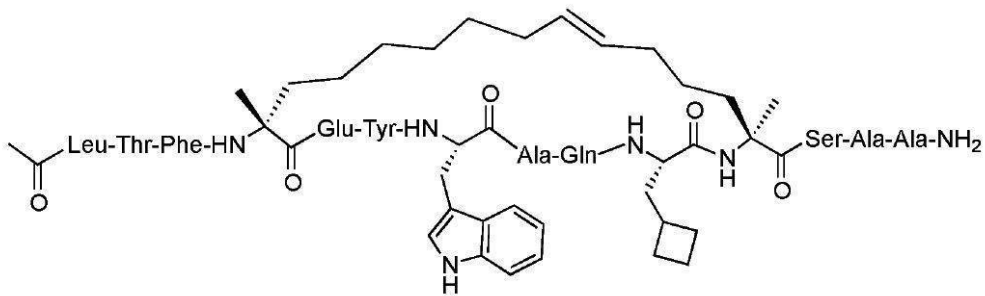
(項目212)

アミノ酸類似体である少なくとも1個のアミノ酸を含む、項目183または184に記載の水性医薬製剤。

(項目213)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 5 7】

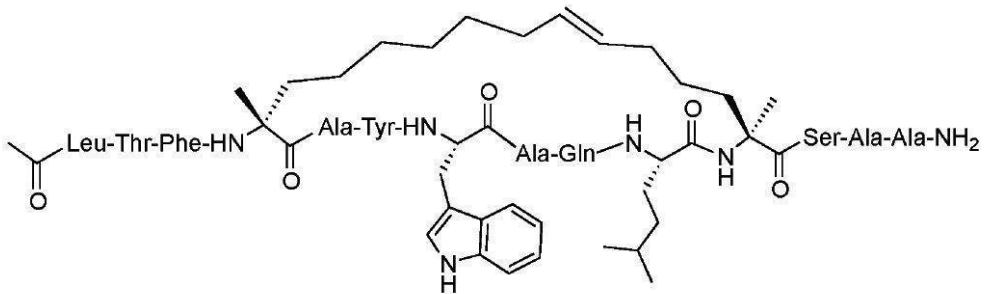


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 4)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 5 8】

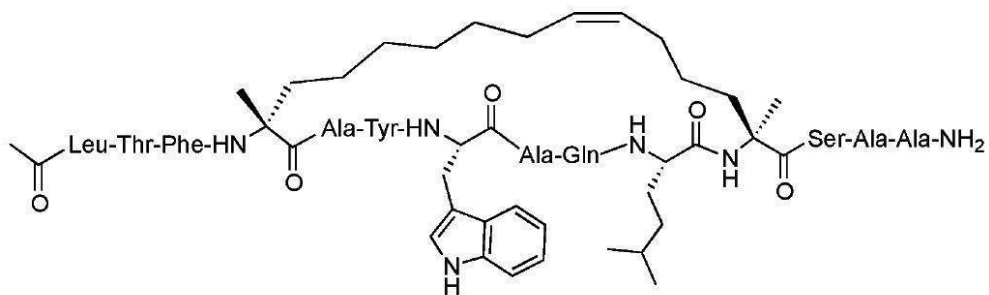


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 5)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 5 9】



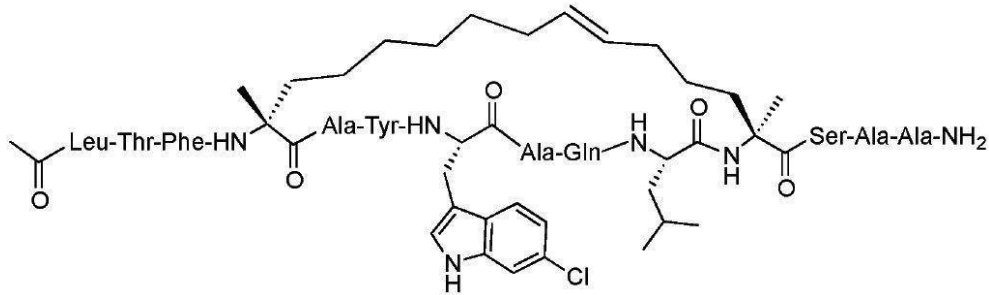
の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 6)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 0】

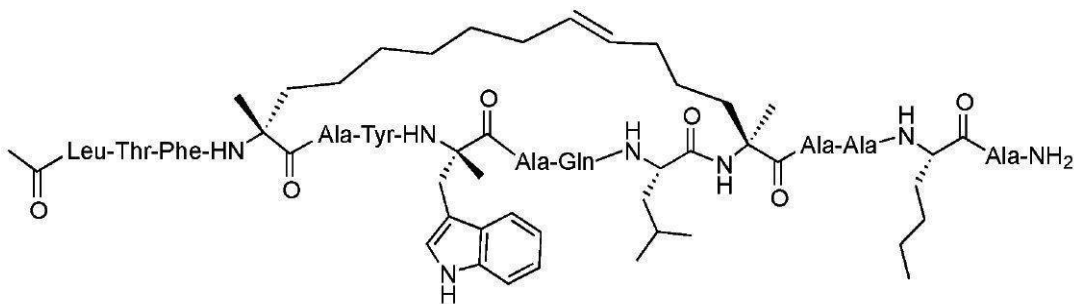


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のい
れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 1】

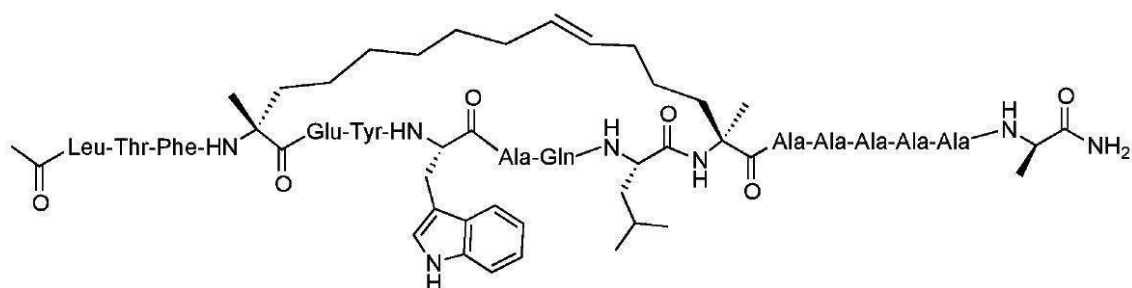


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のい
れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 2】

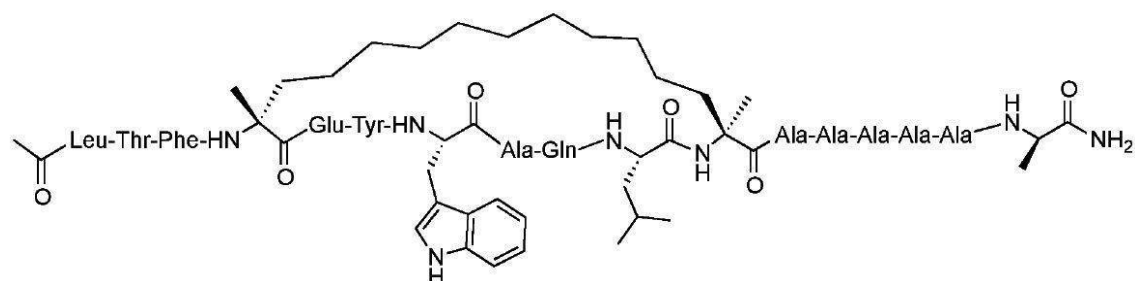


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 1 9)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 3】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 0)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 4】

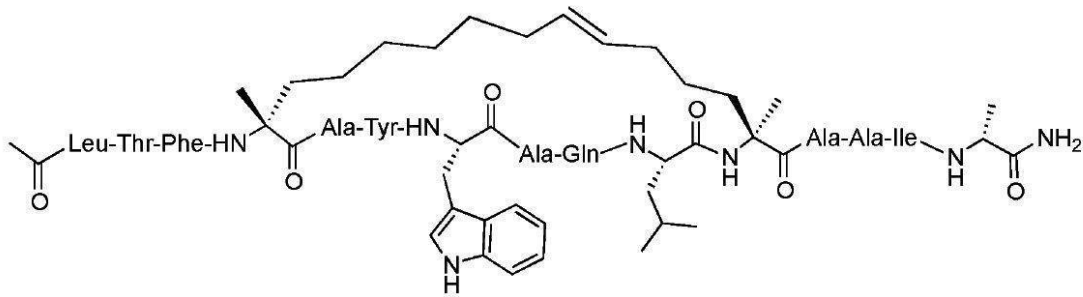


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 1)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 5】

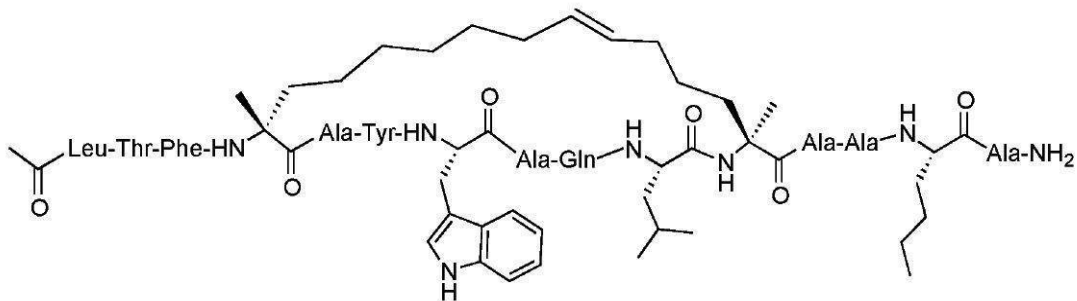


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 2)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 6】

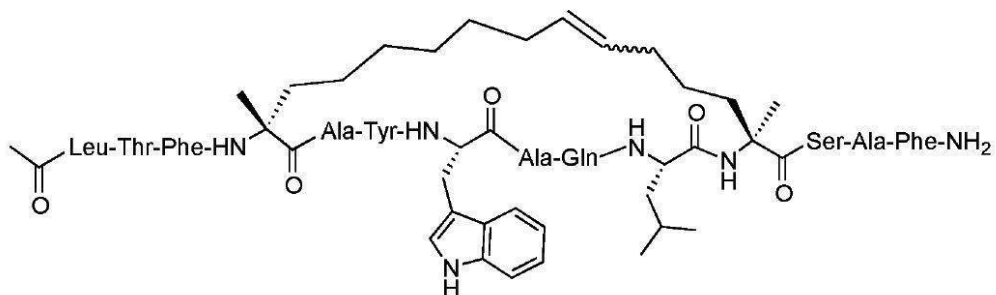


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 3)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 6 7】

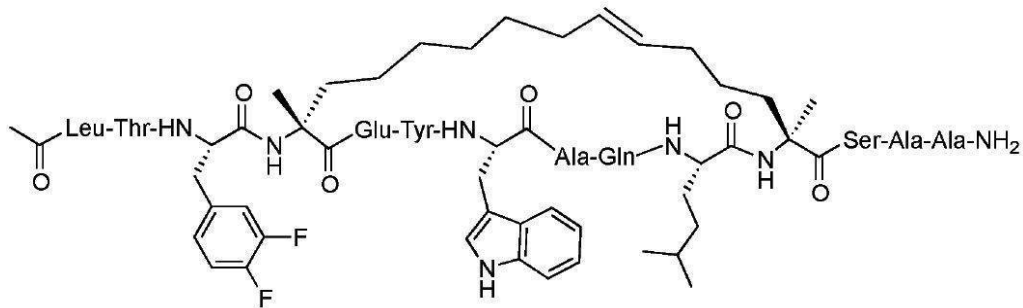


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 224)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 68】

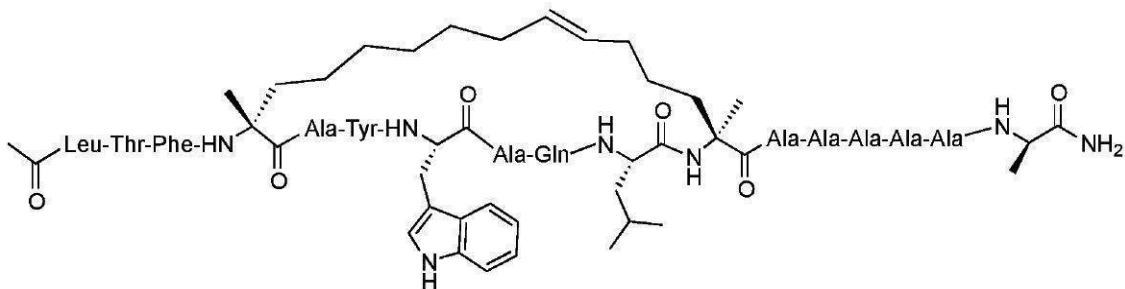


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 225)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 69】

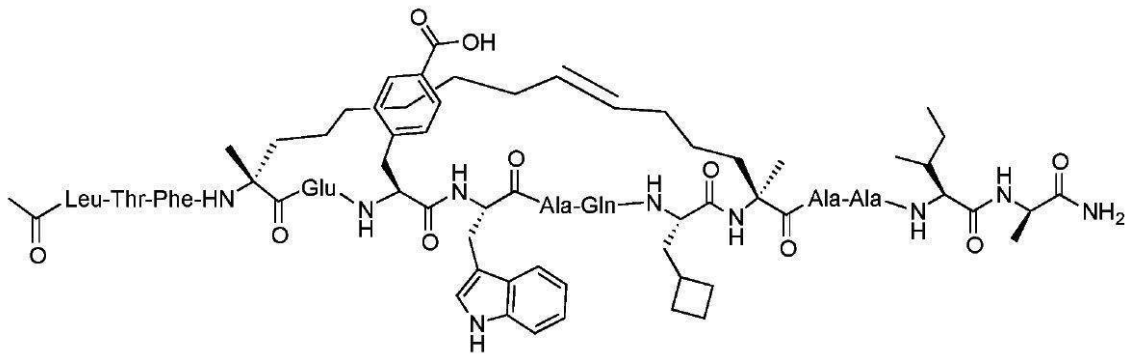


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 226)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 7 0】

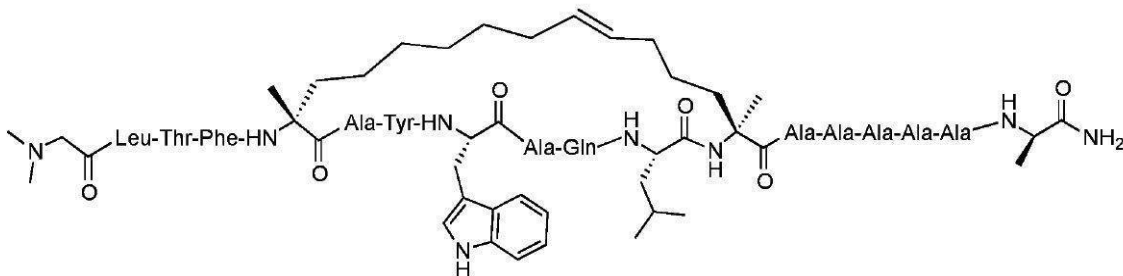


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 7 1】

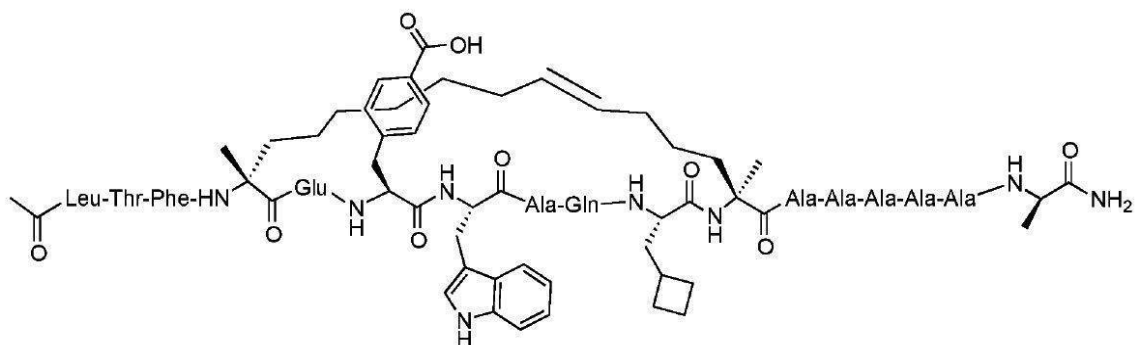


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 2 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

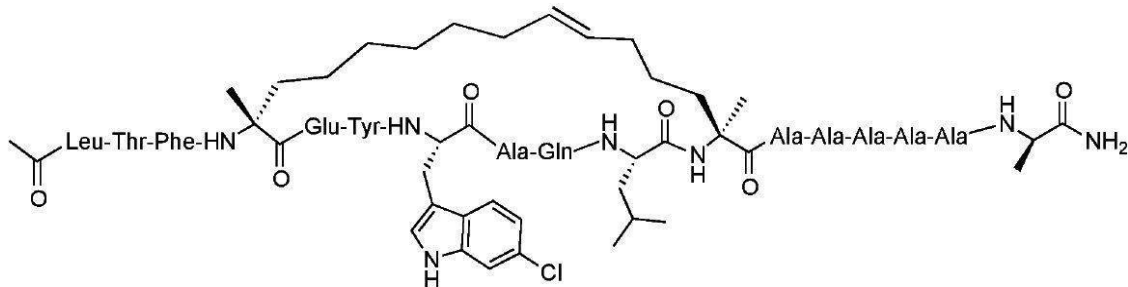
【化 7 2】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 229)

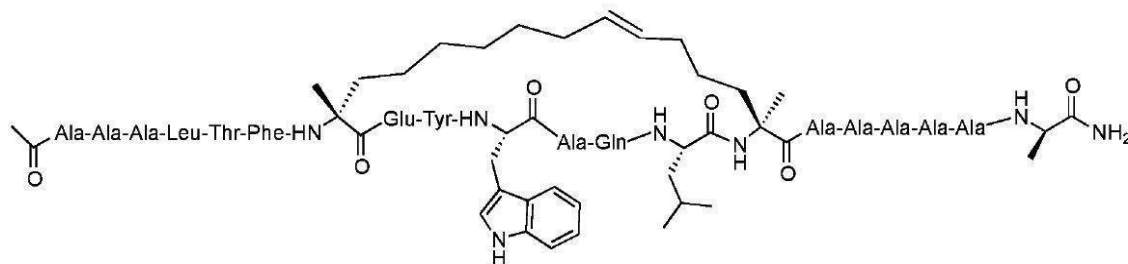
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 73】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 230)

前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 74】

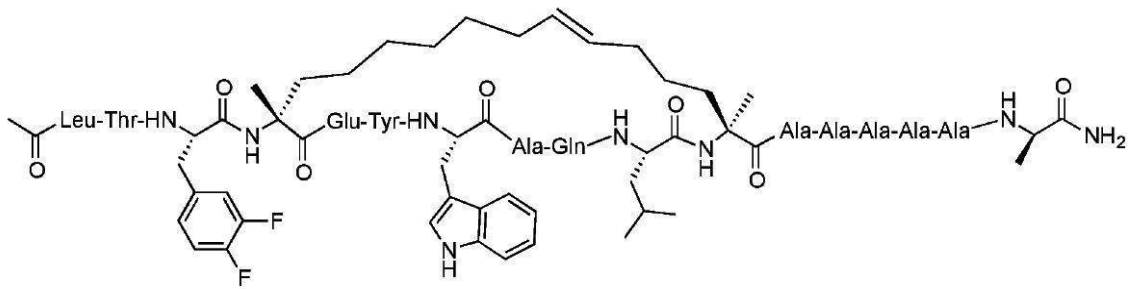


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 231)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 7 5】

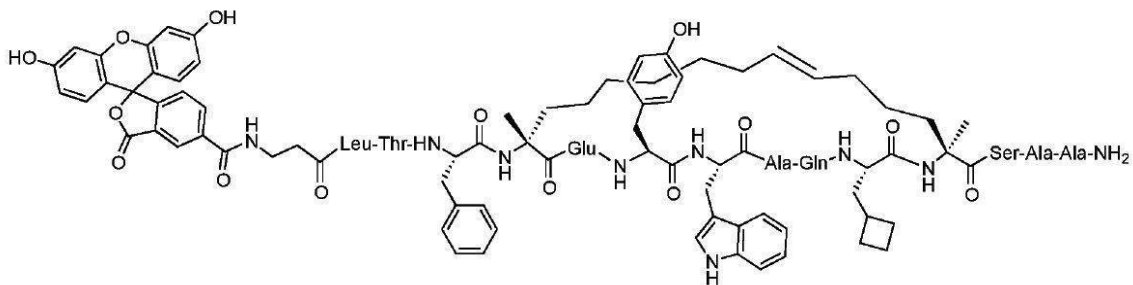


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 3 2)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 7 6】

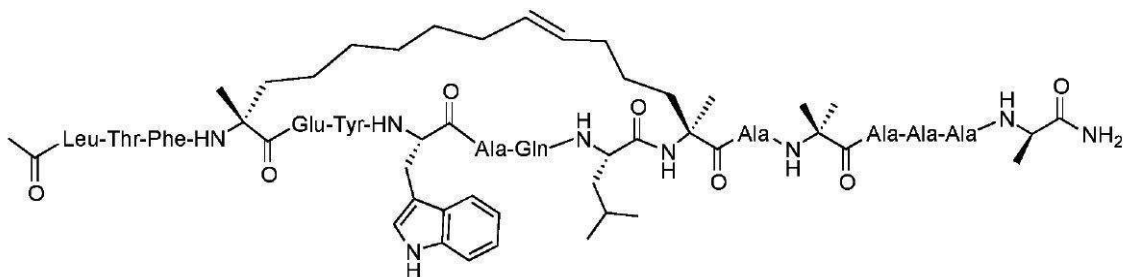


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 3 3)

前記ペプチド模倣大環状分子が、

【化 7 7】

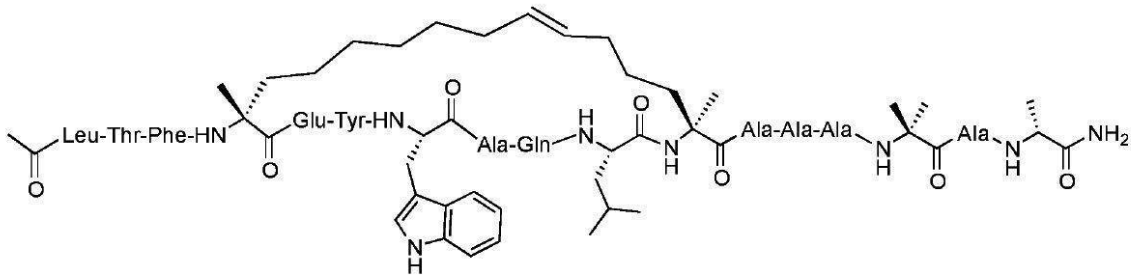


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 3 4)

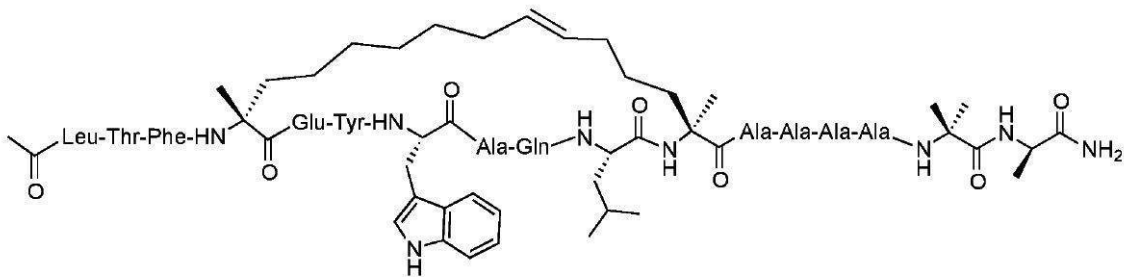
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 7 8】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 3 5)

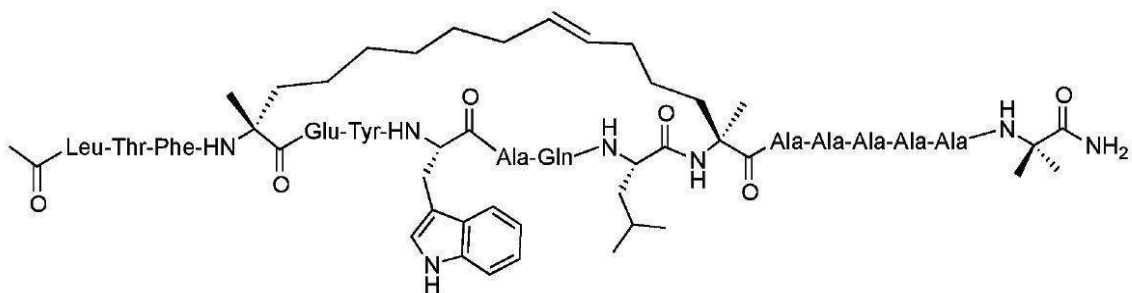
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 7 9】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 7 8、1 8 3 および 1 8 4 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 2 3 6)

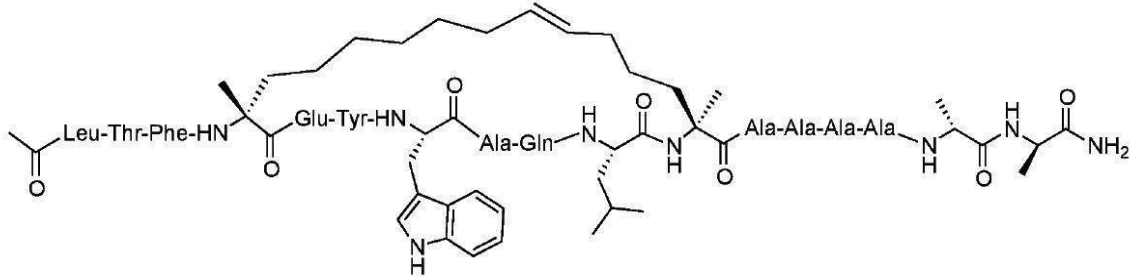
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 8 0】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 237)

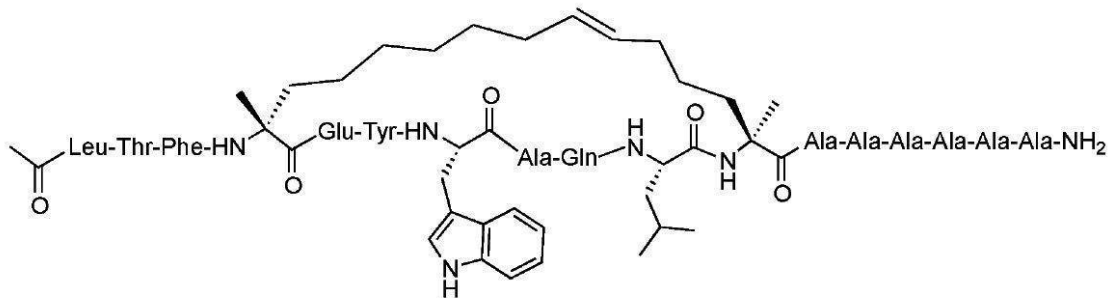
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 8 1】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 238)

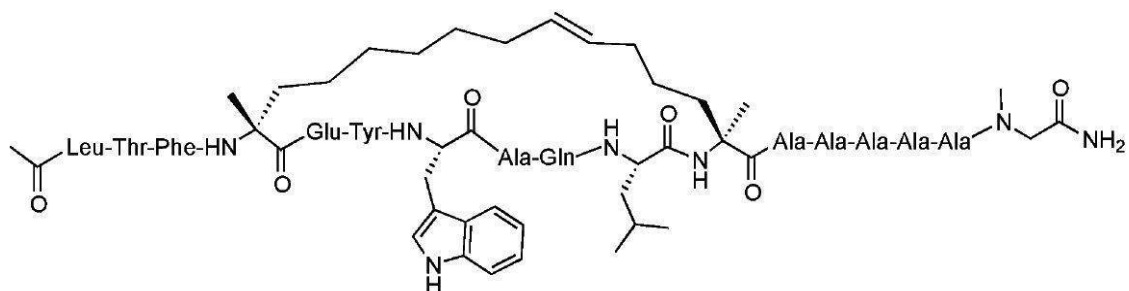
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 8 2】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 239)

前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化 8 3】

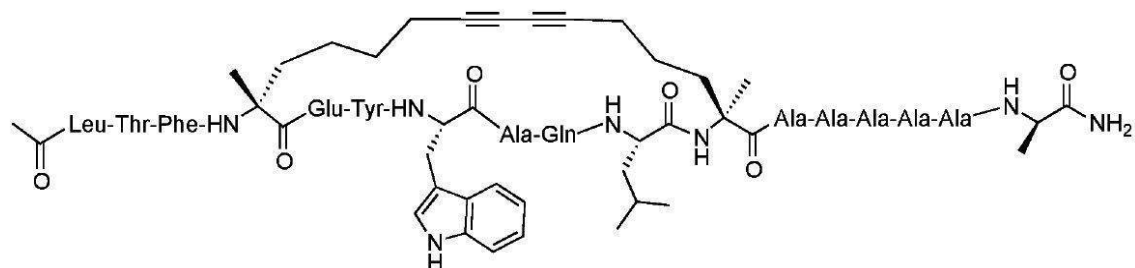


の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

れか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目240)

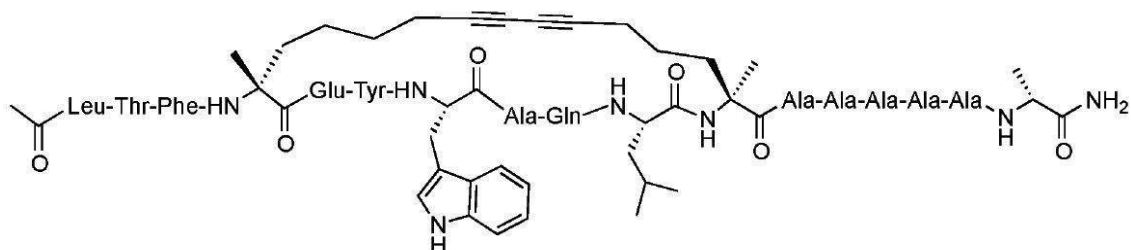
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化84】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目178、183および184のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目241)

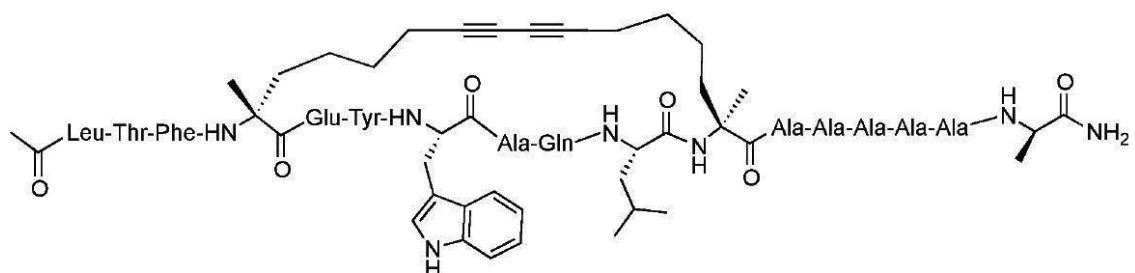
前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化85】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目178、183および184のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目242)

前記ペプチド模倣大環状分子が、
【化86】



の式または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 178、183 および 184 のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

(項目 243)

被験体のがんを処置する方法であって、該被験体に、治療有効量の前記項目のいずれか一項に記載の水性医薬製剤を投与するステップを含む、方法。

(項目 244)

被験体のがんを処置する方法であって、該被験体に、MDM2 タンパク質および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子を含む安定な水性医薬製剤を投与するステップを含み、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg / mL 超であり、該水性医薬製剤が、2 % w / v 未満の任意のミセル形成剤を含有する、方法。

(項目 245)

前記水性医薬製剤が、緩衝剤をさらに含む、項目 244 に記載の方法。

(項目 246)

前記水性医薬製剤が、安定剤をさらに含む、項目 244 に記載の方法。

(項目 247)

前記水性医薬製剤が、等張化剤をさらに含む、項目 244 のいずれか一項に記載の方法

。

(項目 248)

前記がんが、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸がん、CNS がん、結腸がん、眼腫瘍、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、絨毛癌 (胎盤腫瘍)、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟部組織がん、胃がん、胆嚢がん、胆道がん、腎臓がん、新生芽細胞腫、または神経内分泌がんからなる群から選択される、項目 243 から 247 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 249)

被験体の p53 および / または MDM2 および / または MDMX の活性をモジュレートする方法であって、該被験体に、該 MDM2 タンパク質および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子を含む安定な水性医薬製剤を投与するステップを含み、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg / mL 超であり、該水性医薬製剤が、2 % w / v 未満の任意のミセル形成剤を含有する、方法。

(項目 250)

前記水性医薬製剤が、緩衝剤をさらに含む、項目 249 に記載の方法。

(項目 251)

前記水性医薬製剤が、等張化剤をさらに含む、項目 249 に記載の方法。

(項目 252)

前記水性医薬製剤が、安定剤をさらに含む、項目 249 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 253)

被験体の p53 タンパク質と MDM2 タンパク質の相互作用および / または p53 タンパク質と MDMX タンパク質の相互作用を拮抗する方法であって、該被験体に、MDM2 タンパク質および / または MDMX タンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子を含む水性医薬製剤を投与するステップを含み、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15 mg / mL 超であり、該水性医薬製剤が、2 % w / v 未満の任意のミセル形成剤を含有する、方法。

(項目 254)

前記水性医薬製剤が、緩衝剤をさらに含む、項目 253 に記載の方法。

(項目 255)

前記水性医薬製剤が、安定剤をさらに含む、項目 253 に記載の方法。

(項目 256)

前記水性医薬製剤が、等張化剤をさらに含む、項目 253 のいずれか一項に記載の方法

。

(項目257)

15 mg / mL 超のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を、水または水溶液に添加するステップを含む、水性医薬製剤を作製する方法であって、該水性医薬製剤が、2 % w / v 未満の任意のミセル形成剤を含む、方法。

(項目258)

前記ペプチド模倣大環状分子が、前記MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合することができる、項目257に記載の方法。

(項目259)

前記ペプチド模倣大環状分子のナトリウム塩を、水または水溶液に添加するステップを含む、項目257または258に記載の方法。

(項目260)

前記水溶液が、緩衝剤を含む、項目257から259のいずれか一項に記載の方法。

(項目261)

前記水溶液が、等張化剤を含む、項目257から260のいずれか一項に記載の方法。

(項目262)

前記水溶液が、安定剤をさらに含む、項目257から261のいずれか一項に記載の方法。

(項目263)

前記ペプチド模倣大環状分子の添加中に、前記緩衝剤および前記安定剤を含む前記溶液のpHを調整するステップをさらに含む、項目257から262のいずれか一項に記載の方法。

(項目264)

前記pHが、pH調整剤を添加することによって調整される、項目263に記載の方法。

(項目265)

前記pHが、約6.0~8.0の範囲に調整される、項目263または264に記載の方法。

(項目266)

添加される前記pH調整剤の量が、約0.01~10% w / vである、項目263に記載の方法。

(項目267)

添加される前記pH調整剤の量が、約0.09% w / vである、項目263に記載の方法。

(項目268)

前記pH調整剤が、酸を含む、項目263に記載の方法。

(項目269)

前記pH調整剤が、塩基を含む、項目263に記載の方法。

(項目270)

前記pH調整剤が、リン酸を含む、項目263に記載の方法。

(項目271)

前記pH調整剤が、水酸化ナトリウム、例えば0.1NのNaOHを含む、項目263に記載の方法。

(項目272)

前記水溶液への前記ペプチド模倣大環状分子の添加の後に得られた前記水性医薬製剤を濾過するステップをさらに含む、項目257から271のいずれか一項に記載の方法。

(項目273)

前記濾過が、真空下で実施される、項目272に記載の方法。

(項目274)

前記濾過が、圧力下で実施される、項目272に記載の方法。

(項目275)

前記濾過が、滅菌濾過を含む、項目272に記載の方法。

(項目276)

前記濾過が、メンブレンフィルターの使用を含む、項目272に記載の方法。

(項目277)

前記メンブレンフィルターが、セルロースまたはセルロース誘導体を含む、項目276に記載の方法。

(項目278)

前記メンブレンフィルターが、セルロースエステル(MCE)を含む、項目276に記載の方法。

(項目279)

前記メンブレンフィルターが、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)を含む、項目276に記載の方法。

(項目280)

前記メンブレンフィルターが、ポリビニリデンを含む、項目276に記載の方法。

(項目281)

前記メンブレンフィルターが、ポリ塩化ビニリデンを含む、項目276に記載の方法。

(項目282)

前記メンブレンフィルターが、ポリフッ化ビニリデンを含む、項目276に記載の方法。

(項目283)

前記メンブレンフィルターが、約10nm~10μmの範囲の細孔径を有する、項目276に記載の方法。

(項目284)

前記濾過によって、前記水性医薬製剤が清澄化される、項目272に記載の方法。

(項目285)

前記メンブレンフィルターが、約0.2μmの細孔径を有する、項目284に記載の方法。

(項目286)

前記濾過が、前記水性医薬製剤を1つまたは複数のメンブレンフィルターに通過させることを含む、項目272に記載の方法。

(項目287)

前記水性医薬製剤を商業的に製造するために使用される、項目257から286のいずれか一項に記載の方法。

(項目288)

作製される水性医薬製剤の量が、約1リットル~約100リットルである、項目257に記載の方法。

(項目289)

作製される水性医薬製剤の量が、約10リットル~約100リットルである、項目257に記載の方法。

(項目290)

作製される水性医薬製剤の量が、約10リットル~約50リットルである、項目257に記載の方法。

(項目291)

ペプチド模倣大環状分子を含む水性医薬製剤、および該水性医薬製剤をヒト被験体に投与するための指示を、適切な容器手段に含むキットであって、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合することができ、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15mg/mL超であり、該水性医薬製剤が、2%w/v未満の任意のミセル形成剤を含む、キット。

(項目292)

前記指示が、前記水性医薬製剤の静脈内投与のためのものである、項目291に記載の

キット。

(項目 2 9 3)

MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合することができるペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を適切な容器手段に含む、水性医薬製剤を製剤化するためのキットであって、該水性医薬製剤中の該ペプチド模倣大環状分子の量が、15mg/mL超であり、該水性医薬製剤が、2%w/v未満の任意のミセル形成剤を含む、キット。