(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3584064号
(P3584064)
(45)発行日　平成16年11月4日(2004.11.4)　(24)登録日　平成16年8月6日(2004.8.6)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 31/435	A61K 31/435
A61K 9/08	A61K 9/08
A61K 47/10	A61K 47/10
A61P 37/06	A61P 37/06

請求項の数 18　(全 9 頁)

(21)出願番号	特願平6-234874
(22)出願日	平成6年9月29日(1994.9.29)
(65)公開番号	特開平7-196507
(43)公開日	平成7年8月1日(1995.8.1)
審査請求日	平成13年5月2日(2001.5.2)
(31)優先権主張番号	129526
(32)優先日	平成5年9月30日(1993.9.30)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	302190
(32)優先日	平成6年9月12日(1994.9.12)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　591011502
ワイス
Ｗｙｅｔｈ
アメリカ合衆国０７９４０－０８７４　ニュージャージー州マディソン、ファイブ・ジラルダ・ファームズ
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(72)発明者　ロバート・ポール・ワラニス
アメリカ合衆国１２９２１ニューヨーク州チャジー、ルート９、９７５３番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】静脈注射用ラパマイシン製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～７５容量％を、混合溶液の６０～２５容量％を占める水含有希釈液と、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌになるように混合することからなる方法によって得られることを特徴とするラパマイシン水性注射剤。

【請求項２】

ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液が水性注射剤の４０～６０容量％を占める請求項１記載のラパマイシン水性注射剤。

【請求項３】

プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌである請求項１または２記載のラパマイシン水性注射剤。

【請求項４】

ラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～６０容量％を、混合溶液の６０～４０容量％を占める水含有希釈液と、ラパマイシン濃度が０．２５～２ｍｇ／ｍｌになるように混合することからなる方法によって得られることを特徴とするラパマイシン水性注射剤。

【請求項５】

ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液が水性注射剤の４０～５０容量％を占める請求項１～４のいずれか１項に記載のラパマイシン水性注射剤。

【請求項６】
プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度が０．６～３．３ｍｇ／ｍｌである請求項１～５のいずれか１項に記載のラパマイシン水性注射剤。
【請求項７】
水性注射剤のラパマイシン濃度が０．５～１．５ｍｇ／ｍｌである請求項１～６のいずれか１項に記載のラパマイシン水性注射剤。
【請求項８】
水性注射剤のラパマイシン濃度が０．２５～２ｍｇ／ｍｌであるボーラス注射用の請求項１記載のラパマイシン水性注射剤。
【請求項９】
プロピレングリコールおよび水の溶液としてラパマイシンを含有し、水が溶液の４０～７５容量％を占め、溶液のラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌであることを特徴とするラパマイシン水性注射剤。
【請求項１０】
静脈注射の前に混合され、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌの溶液を与える混合製剤として、ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液と、水含有希釈液とからなり、希釈液に対する濃縮液の割合が４０：６０～７５：２５容量％であることを特徴とする製品。
【請求項１１】
希釈液に対する濃縮液の割合が６０：４０～４０：６０容量％である請求項１０記載の製品。
【請求項１２】
プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌである請求項１０または１１記載の製品。
【請求項１３】
希釈剤と混合した場合のラパマイシン濃度が０．２５～２ｍｇ／ｍｌであるボーラス注射用の請求項１０記載の製品。
【請求項１４】
静脈注射の前に混合され、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌの溶液を与える混合製剤として、ラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液と、水含有希釈液とからなり、希釈液に対する濃縮液の割合が４０：６０～７５：２５容量％であることを特徴とする製品。
【請求項１５】
ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～７５容量％を、混合溶液の６０～２５容量％を占める水含有希釈液と、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌになるように混合することからなるラパマイシン水性注射剤の製造方法。
【請求項１６】
ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液が水性注射剤の４０～６０容量％を占める請求項１５記載の方法。
【請求項１７】
プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌである請求項１５または１６記載の方法。
【請求項１８】
ラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～６０容量％を、混合溶液の６０～４０容量％を占める水含有希釈液と、ラパマイシン濃度が０．２５～２ｍｇ／ｍｌになるように混合することからなるラパマイシン水性注射剤の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】

【産業上の利用分野】
本発明は、静脈注射用のラパマイシン製剤およびそれらの製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、界面活性剤を用いていない静脈注射用のラパマイシン製剤に関する。ある態様では、ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液と、水含有希釈液とを（以下で説明する所定の割合で）組み合わせてなるラパマイシン水性注射剤に関する。なお、本明細書では、ラパマイシン水性注射剤とは、注射可能なラパマイシン水溶液（ａｑｕｅｏｕｓ，ｉｎｊｅｃｔａｂｌｅ　ｒａｐａｍｙｃｉｎ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を意味する。
【０００２】
【従来の技術および発明が解決しようとする課題】
ラパマイシンは、ストレプトマイセス・ハイグロスコピカス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｈｙｇｒｏｓｃｏｐｉｃｕｓ）によって産生され、その抗菌剤としての性質が初めて発見されたマクロライド系の抗生物質である。それは、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ　ａｌｂｉｃａｎｓ）やミクロスポラム・ジプセウム（Ｍｉｃｒｏｓｐｏｒｕｍ　ｇｙｐｓｅｕｍ）などの菌類の増殖に悪影響を及ぼす。ラパマイシン、その調製法およびその抗生物質活性は、スレンドラ・セーガル（Ｓｕｒｅｎｄｒａ　Ｓｅｈｇａｌ）らの米国特許第３，９２９，９９２号（１９７５年１２月３０日付で発行）に記載されている。１９７７年には、マーテル，アール・アール（Ｍａｒｔｅｌ，Ｒ．Ｒ．）らが、カナディアン・ジャーナル・オブ・フィジオロジカル・ファーマコロジー（Ｃａｎａｄｉａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ）、５５巻、４８－５１頁（１９７７年）に、実験的なアレルギー性脳炎およびアジュバント性関節炎に対するラパマイシンの免疫抑制性について報告している。１９８９年には、カルネ，アール・ワイ（Ｃａｌｎｅ，Ｒ．Ｙ．）ら、ならびに、モリス，アール・イー（Ｍｏｒｒｉｓ，Ｒ．Ｅ．）およびマイザー，ビー・エム（Ｍｅｉｓｅｒ，Ｂ．Ｍ．）が、それぞれ独立して、ランセット（Ｌａｎｃｅｔ）、１９８９年、第２号、２２７頁、ならびに、メディシナル・サイエンス・リサーチ（Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、１９８９年、第１７号、６０９－１０頁に、同種異系移植の際に起こるインビボでの拒絶反応を抑制するラパマイシンの有効性について報告している。その後、数多くの文献がラパマイシンの免疫抑制性や拒絶反応を抑制する性質について記載しており、ヒトの移植手術の際に起こる拒絶反応を抑制するのにラパマイシンを用いた臨床研究が始まっている。
【０００３】
ラパマイシンは水に不溶性であり、非経口製剤を調製するのに一般的に用いられる、プロピレングリコール、グリセリンおよびＰＥＧ４００などの溶解補助剤には、やや難溶性である。ＰＥＧ３００には、ほんのわずか溶解するが、２０％エタノール／水、１０％ＤＭＡ／水、２０％クレモファー（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ^{R}）ＥＬ／水および２０％ポリソルベート８０／水などの一般的に用いられる注射可能な水性補助溶剤系には、不溶性または難溶性である。このため、臨床的および商業的に許容される注射可能なラパマイシン製剤を製造するのは困難であった。注射可能なラパマイシン組成物は、欧州特許公報第００４１７９５号（１９８１年１２月１６日付で刊行）に記載されている。この注射可能なラパマイシン組成物の場合、まず、ラパマイシンを、低沸点の有機溶剤、例えば、アセトン、メタノールまたはエタノールに溶解する。次いで、この溶液を、ポリオキシエチル化脂肪酸；ポリオキシエチル化脂肪族アルコール；およびポリオキシエチル化グリセリンヒドロキシ脂肪酸エステル、例えば、クレモファーＥＬに例示されるポリオキシエチル化ヒマシ油や、クレモファーＲＨ４０およびクレモファーＲＨ６０に例示されるポリオキシエチル化水素添加ヒマシ油から選択される非イオン性界面活性剤と混合する。クレモファーＥＬは、実施例で用いる主要な非イオン性界面活性剤である。
【０００４】
現在、ヒトの同種異系臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑制するのに用いられる主要な免疫抑制剤は、シクロスポリン（サンドイミューン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ^{R}））である。シクロスポリンは、１１個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドである。静脈注射可能な

サンドイミューン製剤は、１ｍｌあたり、５０ｍｇのシクロスポリン、６５０ｍｇのクレモファーＥＬおよびアルコールＰｈ　Ｈｅｌｖ．（３２．９容量％）を含有する滅菌アンプル剤（窒素充填）である。投与する場合、この混合物は、使用前に、０．９％塩化ナトリウム注射液または５％デキストロース注射液でさらに希釈される。（フィジシャンズ・デスク・リファレンス（Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ）、第４５版、１９９１年、１９６２－６４頁、メディカル・エコノミックス・カンパニー，インク（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．）を参照。）ラパマイシンに対してある程度の構造類似性を有する、ＦＫ５０６と呼ばれるマクロライド系分子についても、現在、ヒトの同種異系臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑制する臨床研究が行われている。ＦＫ５０６は、ストレプトマイセス・ツクバエンシス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｔｓｕｓｋｕｂａｅｎｓｉｓ）から単離され、オクハラ（Ｏｋｕｈａｒａ）らの米国特許第４，８９４，３６６号（１９９０年1月１６日付で発行）に記載されている。アール・ヴェンカタラマナン（Ｒ．Ｖｅｎｋａｔａｒａｍａｎａｎ）らは、トランスプランテーション・プロシーディングズ（Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ）、２２巻、第１号、補遺１、５２－５６頁（１９９０年2月）に、静脈注射可能なＦＫ５０６製剤が、ポリオキシエチル化ヒマシ油（ＨＣＯ－６０、界面活性剤）およびアルコール中におけるＦＫ５０６の１０ｍｇ／ｍｌ溶液として提供されることを報告している。この静脈内投与製剤は、食塩水またはデキストロースで希釈し、注入剤として１～２時間投与しなければならない。

【０００５】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、驚くべきことに、プロピレングリコールをラパマイシン濃縮液および水希釈液の２つの部分系に用いてラパマイシンを可溶化すれば、界面活性剤を用いることなく、医薬上許容されるラパマイシンの水性注射剤が得られることを見い出した。この水性注射剤の特に有利な点は、一方の希釈液成分として水を用いることである。これは注射剤にとって組織許容度の点で好ましいからである。さらに、他の希釈液成分の混合が回避できる。本発明のラパマイシン注射製剤は、ボーラス注射（ｂｏｌｕｓ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）および注入に非常に適している。

【０００６】

本発明のある態様は、ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液と、水含有希釈液とを組み合わせてなることを特徴とするラパマイシンの水性注射剤である。特に、本発明は、ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～７５容量％と、混合溶液の６０～２４容量％を占める水含有希釈液とを組み合わせてなり、混合溶液のラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌであることを特徴とするラパマイシン水性注射剤である。好ましいラパマイシン水性注射剤の場合、希釈液は混合溶液の４０～６０容量％を占める。希釈液は、好ましくは水であるが、ポリプロピレングリコールなどの他の溶剤を、少量、例えば１０容量％またはそれ以下で含有していてもよい。

【０００７】

本発明のこの態様における好ましいラパマイシン水性注射剤の場合、プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度は０．５～４ｍｇ／ｍｌである。より好ましくは、プロピレングリコール濃縮液のラパマイシン濃度は０．６～３．３ｍｇ／ｍｌである。本発明のやはり好ましいラパマイシン水性注射剤の場合、混合溶液のラパマイシン濃度は０．２５～２ｍｇ／ｍｌであり、プロピレングリコールは混合溶液の６０～４０容量％を占めている。

【０００８】

本発明のこの態様による特に好ましいラパマイシン水性注射剤は、ラパマイシン濃度が０．５～４ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～６０容量％と、６０～４０容量％の水含有希釈液とを組み合わせてなり、混合溶液のラパマイシン濃度は０．２５～２ｍｇ／ｍｌである。

【０００９】
本発明は、上記のようなボーラス注射用のラパマイシン水性注射液をも提供する。ここで、注射剤のラパマイシン濃度は、好ましくは０．２５～２ｍｇ／ｍｌである。
【００１０】
本発明の第２の態様は、ラパマイシンをプロピレングリコールおよび水の溶液として含有し、水が溶液の４０～７５容量％を占め、溶液のラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌであることを特徴とするラパマイシンの水性注射剤である。
【００１１】
本発明のこの態様での好ましいラパマイシンの水性注射剤の場合、溶液のラパマイシン濃度は０．２５～１ｍｇ／ｍｌである。水が溶液の６０～４０容量％を占めることも、それぞれ好ましい。
【００１２】
本発明はさらに、静脈注射の前に混合され、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌの溶液を与える混合製剤として、ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液と、水含有希釈液とからなり、希釈液に対する濃縮液の割合が４０：６０～７５：２５容量％であることを特徴とする製品を提供する。
【００１３】
ラパマイシン濃縮液の製造は、ラパマイシンをプロピレングリコールに添加し、溶液が得られるまで撹拌することからなる。この作業は室温で行えばよい。次いで、この溶液を公知の方法で濾過して滅菌する。適当な容量の濃縮液をアンプルに充填し、次いで、公知の方法で密封する。注射剤の標準的な製造法に従い、濾過、充填および密封の各作業を、滅菌条件下で行う。得られたラパマイシン濃縮液は、冷蔵保存するのが最良である。
【００１４】
ラパマイシン希釈液の製造は、適当量の滅菌水をバイアルに入れた後、このバイアルに栓をし、密封し、オートクレーブにかける。完成したラパマイシン希釈液は、室温で保存しても、冷蔵保存してもよい。
【００１５】
投与用の最終的な製剤を構成する方法は、所定量のラパマイシン濃縮液を、ラパマイシン希釈液の入ったバイアルに注入し、約１分間または透明な溶液が得られるまで震盪することからなる。構成した溶液は、注記した使用期間内に投与する必要がある。構成したラパマイシン水性注射剤の使用期限は、構成した溶液が無色透明な状態を維持する期間である。使用期限は４時間以内であるが、１時間の使用期限が好ましい。なお、本発明のラパマイシン水性注射剤は、静脈注射だけでなく、点滴注入法を含めて、体内に液体などを注入するいかなる方法によっても投与することができる。
【００１６】
医薬用途のプロピレングリコールは、様々な市販品が容易に入手できる。
【００１７】
従って、本発明は、ラパマイシン水性注射剤を調製する方法をも提供する。この方法は、ラパマイシン濃度が０．２５～８ｍｇ／ｍｌであるラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液４０～７５容量％を、混合溶液の６０～２５容量％を占める水含有希釈液と、ラパマイシン濃度が０．１～４ｍｇ／ｍｌになるように混合することからなる。
【００１８】
【実施例】
以下の実施例によって、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。
【００１９】
実施例１：ラパマイシン注射製剤（１ｍｇ／ｍｌ）の調製
Ａ．ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液（２ｍｇ／ｍｌ）の調製
処方（密度－１．０３６ｇ／ｍｌ）：

成　分	量

ラパマイシン@１００％　　０．２ｇ
プロピレングリコール、ＵＳＰ　ｑｓ　１００ｍｌまたは１０３．６ｇ
手順：
１．適当に目盛りを付けた容器にラパマイシンを量り取る。
２．容量をプロピレングリコールで１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を滅菌濾過する。
５．アンプルまたはバイアルに注入し、密封する。
【００２０】
Ｂ．ラパマイシン用希釈液（１．０ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．００ｇ／ｍｌ）：
成　分　量
注射用の水、ＵＳＰ　ｑｓ　１００ｍｌまたは１００ｇ
手順：
１．各５ｍｌのフリントガラス製バイアルに１．０ｍｌ±０．０１ｍｌを充填し、密封し、クリンプ（ｃｒｉｍｐ）する。
２．オートクレーブにかけて滅菌する。
【００２１】
Ｃ．ラパマイシン溶液（１．０ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．０３５ｇ／ｍｌ）：
成　分　量
ラパマイシン濃縮液@２ｍｇ／ｍｌ　１ｍｌ
ラパマイシン用希釈液　１ｍｌ
手順：
１．有効な滅菌法を用いて、１ｍｌのラパマイシン用希釈液を入れたバイアルに、１ｍｌのラパマイシン濃縮液（２ｍｇ／ｍｌ）を注入する。
２．透明な溶液が得られるまで震盪する。
３．使用期限内に投与する。
【００２２】
実施例２：ラパマイシン注射製剤（２ｍｇ／ｍｌ）の調製
Ａ．ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液（４ｍｇ／ｍｌ）の調製
処方（密度－１．０３６ｇ／ｍｌ）：
成　分　量
ラパマイシン@１００％　　０．４ｇ
プロピレングリコール、ＵＳＰ　ｑｓ　１００ｍｌまたは１０３．６ｇ
手順：
１．適当に目盛りを付けた容器にラパマイシンを量り取る。
２．容量をプロピレングリコールで１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を滅菌濾過する。
５．アンプルまたはバイアルに注入し、密封する。
【００２３】
Ｂ．ラパマイシン用希釈液（２ｍｇ／ｍｌ）
成　分　量
プロピレングリコール，ＵＳＰ　１０ｍｌ
注射用の水、ＵＳＰ　ｑｓ　１００ｍｌ
手順：
１．プロピレングリコールを適当な容器に入れる。
２．容量を注射用の水で１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。

４．この溶液を濾過滅菌する。
５．パッケージする。
６．オートクレーブにかけて滅菌する。
【００２４】
Ｃ．ラパマイシン溶液（４ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．０３５ｇ／ｍｌ）：

成　分	量
ラパマイシン濃縮液@４ｍｇ／ｍｌ	１ｍｌ
ラパマイシン用希釈液	１ｍｌ

手順：
１．有効な滅菌法を用いて、１ｍｌのラパマイシン用希釈液を入れたバイアルに、１ｍｌのラパマイシン濃縮液（２ｍｇ／ｍｌ）を注入する。
２．透明な溶液が得られるまで震盪する。
３．使用期限内に投与する。
【００２５】
実施例３：ラパマイシン注射製剤（３ｍｇ／ｍｌ）の調製
Ａ．ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液（６ｍｇ／ｍｌ）の調製
処方（密度－１．０３６ｇ／ｍｌ）：

成　分	量
ラパマイシン@１００％	０．６ｇ
プロピレングリコール、ＵＳＰ　ｑｓ	１００ｍｌまたは１０３．６ｇ

手順：
１．適当に目盛りを付けた容器にラパマイシンを量り取る。
２．容量をプロピレングリコールで１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を滅菌濾過する。
５．アンプルまたはバイアルに注入し、密封する。
【００２６】
Ｂ．ラパマイシン用希釈液（３ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．００ｇ／ｍｌ）：

成　分	量
プロピレングリコール，ＵＳＰ	１０ｍｌ
注射用の水、ＵＳＰ　ｑｓ	１００ｍｌまたは１００ｇ

手順：
１．プロピレングリコールを適当な容器に入れる。
２．容量を注射用の水で１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を濾過滅菌する。
５．パッケージする。
６．オートクレーブにかけて滅菌する。
【００２７】
Ｃ．ラパマイシン溶液（３ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．０３５ｇ／ｍｌ）：

成　分	量
ラパマイシン濃縮液@６ｍｇ／ｍｌ	１ｍｌ
ラパマイシン用希釈液	１ｍｌ

手順：
１．有効な滅菌法を用いて、１ｍｌのラパマイシン用希釈液を入れたバイアルに、１ｍｌのラパマイシン濃縮液（６ｍｇ／ｍｌ）を注入する。
２．透明な溶液が得られるまで震盪する。

３．使用期限内に投与する。
【００２８】
実施例４：ラパマイシン注射製剤（４ｍｇ／ｍｌ）の調製
Ａ．ラパマイシンのプロピレングリコール濃縮液（８ｍｇ／ｍｌ）の調製
処方（密度－１．０３６ｇ／ｍｌ）：

成　分		量
ラパマイシン@１００％		０．８ｇ
プロピレングリコール、ＵＳＰ	ｑｓ	１００ｍｌまたは１０３．６ｇ

手順：
１．適当に目盛りを付けた容器にラパマイシンを量り取る。
２．容量をプロピレングリコールで１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を滅菌濾過する。
５．アンプルまたはバイアルに注入し、密封する。
【００２９】
Ｂ．ラパマイシン用希釈液（４ｍｇ／ｍｌ）

成　分		量
プロピレングリコール，ＵＳＰ		１０ｍｌ
注射用の水、ＵＳＰ	ｑｓ	１００ｍｌまたは１００ｇ

手順：
１．プロピレングリコールを適当な容器に入れる。
２．容量を注射用の水で１００ｍｌに調節する。
３．均一な溶液が得られるまで混合する。
４．この溶液を濾過滅菌する。
５．パッケージする。
６．オートクレーブにかけて滅菌する。
【００３０】
Ｃ．ラパマイシン溶液（４ｍｇ／ｍｌ）
処方（密度－１．０３５ｇ／ｍｌ）：

成　分	量
ラパマイシン濃縮液@８ｍｇ／ｍｌ	１ｍｌ
ラパマイシン用希釈液	１ｍｌ

手順：
１．有効な滅菌法を用いて、１ｍｌのラパマイシン用希釈液を入れたバイアルに、１ｍｌのラパマイシン濃縮液（８ｍｇ／ｍｌ）を注入する。
２．透明な溶液が得られるまで震盪する。
３．使用期限内に投与する。
【００３１】
【発明の効果】
本発明によれば、臨床的および商業的に許容されるラパマイシン水性注射剤が得られる。有効成分のラパマイシンは免疫抑制性や拒絶反応を抑制する性質を有するので、かかる水性注射剤は、例えば、同種異系臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑制するのに有用である。

フロントページの続き

(72)発明者　トーマス・ウェイモンド・レオナード
アメリカ合衆国２８４０３ノース・カロライナ州ウィルミントン、サウス・ライブ・オーク・パークウェイ２２０１番

審査官　加藤　浩

(56)参考文献　特開平3－73158（ＪＰ，Ａ）
特開平4－211012（ＪＰ，Ａ）
特開昭57－14523（ＪＰ，Ａ）
特表平6－505150（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
BIOSIS(DIALOG)
CA(STN)
MEDLINE(STN)
WPI(DIALOG)