

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7130879号
(P7130879)

(45)発行日 令和4年9月5日(2022.9.5)

(24)登録日 令和4年8月26日(2022.8.26)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	Z M D
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	

請求項の数 8 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-540578(P2021-540578)
 (86)(22)出願日 令和2年3月27日(2020.3.27)
 (65)公表番号 特表2022-519343(P2022-519343)
 A)
 (43)公表日 令和4年3月23日(2022.3.23)
 (86)国際出願番号 PCT/JP2020/013935
 (87)国際公開番号 WO2020/196816
 (87)国際公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)
 審査請求日 令和3年7月30日(2021.7.30)
 (31)優先権主張番号 特願2019-64357(P2019-64357)
 (32)優先日 平成31年3月28日(2019.3.28)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73)特許権者 000206956
 大塚製薬株式会社
 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
 (74)代理人 110000796弁理士法人三枝国際特許事務所
 千原 遠見彦
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内
 (72)発明者 宇野 真悟
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内
 審査官 大島 彰公

最終頁に続く

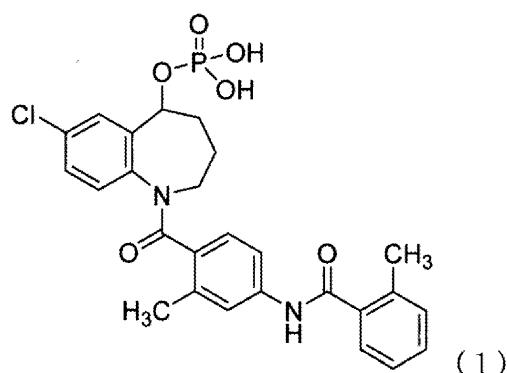
(54)【発明の名称】 ベンゾアゼピン化合物含有医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の治療用の医薬組成物であって、式(1)：

【化1】



で表される化合物又はその金属塩4～20mgが、1～4時間かけて経血管投与されるよう用いられる、式(1)又はその金属塩を含有する医薬組成物。

【請求項2】

式(1)で表される化合物又はその金属塩が、平均2/3(mg/分)以下の速さで投与

されるように用いられる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

式(1)で表される化合物又はその金属塩の投与により皮膚又は皮下組織に生じる副作用を低減するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

式(1)で表される化合物又はその金属塩の投与により皮膚又は皮下組織に生じる副作用が、紅斑、多汗、及び搔痒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 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

治療のため、一回の投与で、式(1)で表される化合物又はその金属塩 4 ~ 20 mg を投与することが必要な患者用である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。 10

【請求項 6】

凍結乾燥組成物又は水溶液組成物である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記金属塩が、2ナトリウム塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の治療用の医薬製剤であって、式(1)で表される化合物又はその金属塩 4 ~ 20 mg が 1 ~ 4 時間かけて経血管投与されるように用いられ、

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物が、当該医薬組成物に含有される式(1)で表される化合物又はその金属塩量が 4 ~ 20 mg となるよう容器に備えられた、医薬製剤。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、ベンゾアゼピン化合物含有医薬組成物等に関する。なお、本明細書に記載される文献は、下記先行技術文献（特許文献及び非特許文献）として挙げた文献を含め、全ての文献につき、記載される全ての内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

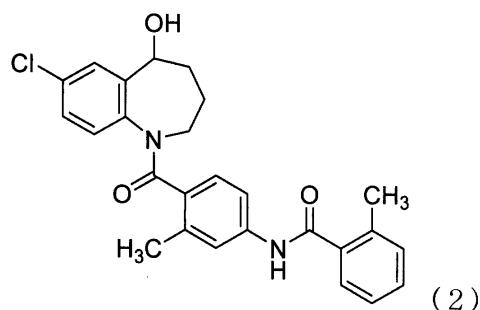
【背景技術】

【0002】

ベンゾアゼピン化合物であるトルバプタンは、バソプレシン V₂受容体拮抗作用を有しており、利尿薬等として活用されている。トルバプタンの構造式を以下の式(2)に示す。 30

【0003】

【化1】



【0004】

ただ、トルバプタンは水難溶性であるため、剤形及び投与経路等の点において制限が多い。そこで、水溶性であるトルバプタンのプロドラッグについて研究開発がなされている。例えば特許文献 1 では、優れた水溶性を有するトルバプタンのプロドラッグが提案されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

10

20

30

40

50

【文献】国際公開第 2007 / 074915 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、トルバプタン及びトルバプタンのプロドラッグは、投与すると、重篤ではないものの副作用（特に皮膚又は皮下組織における副作用）が生じる場合があり、副作用を低減させることが求められていた。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、特定のトルバプタンのプロドラッグを特定の速さで投与することにより、副作用を低減させることができる可能性を見出し、さらに改良を重ねた。 10

【0008】

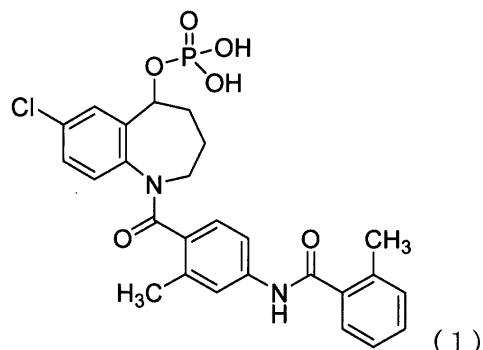
本開示は例えば以下の項に記載の主題を包含する。

項1.

式(1) :

【0009】

【化2】



20

【0010】

で表される化合物又はその金属塩 4 ~ 20 mg が、10 分以上かけて経血管投与されるように用いられる、式(1)又はその金属塩を含有する医薬組成物。 30

項2.

式(1)で表される化合物又はその金属塩が、平均 2 / 3 (mg / 分) 以下の速さで投与されるように用いられる、項1に記載の医薬組成物。

項3.

式(1)で表される化合物又はその金属塩 4 ~ 20 mg が、10 分 ~ 4 時間かけて経血管投与されるように用いられる、項1又は2に記載の医薬組成物。

項4.

式(1)で表される化合物又はその金属塩の投与により皮膚又は皮下組織に生じる副作用を低減するため、項1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

項5.

式(1)で表される化合物又はその金属塩の投与により皮膚又は皮下組織に生じる副作用が、紅斑、多汗、及び搔痒からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項4に記載の医薬組成物。 40

項6.

心不全（好ましくはうつ血性心不全）における体液貯留、肝硬変における体液貯留、又は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による低ナトリウム血症、あるいは常染色体優性多発性囊胞腎の治療用である、項1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

項7.

治療のため、一回の投与で、式(1)で表される化合物又はその金属塩 4 ~ 20 mg を投与することが必要な患者用である、項1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。 50

項 8 .

凍結乾燥組成物又は水溶液組成物である、項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 9 .

前記金属塩が、2ナトリウム塩である、項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 10 .

項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬組成物が、当該医薬組成物に含有される式(1)で表される化合物又はその金属塩量が4~20mgとなるよう容器(好ましくはバイアル)に備えられた、医薬製剤。

【発明の効果】

【0011】

特定のトルバブタンのプロドラッグを含有し、且つ副作用が低減された医薬組成物が提供される。

10

【発明を実施するための形態】

【0012】

本開示は、特定のトルバブタンのプロドラッグを含有し、特定の速さで投与するように用いられる医薬組成物等を好ましく包含するが、これに限定されるわけではなく、本開示は本明細書に開示され当業者が認識できる全てを包含する。

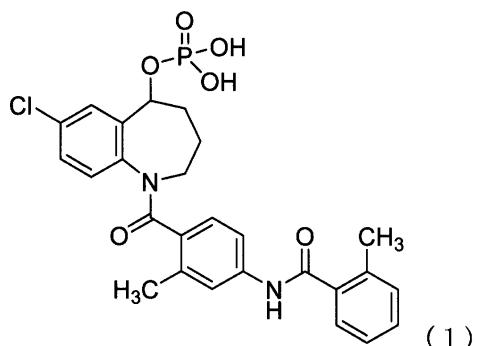
【0013】

本開示に包含される医薬組成物は、次の式(1)：

【0014】

20

【化3】



30

【0015】

で表される化合物又はその金属塩を含有し、好ましくは、式(1)で表される化合物の金属塩を含有する。なお、式(1)で表される化合物を、「化合物(1)」といふことがある。また、当該化合物(1)又はその塩を含有する医薬組成物を「本開示の組成物」ということがある。

【0016】

化合物(1)又はその金属塩が、本開示の組成物に含有される、特定のトルバブタンのプロドラッグである。当該特定のトルバブタンのプロドラッグとしては、特に化合物(1)の金属塩が好ましい。

40

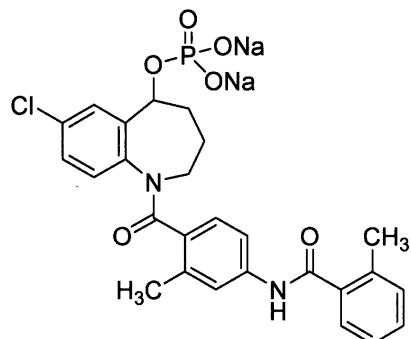
【0017】

化合物(1)の金属塩としては、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩あるいは亜鉛塩が好ましく、より具体的には、例えはナトリウム塩(1若しくは2ナトリウム塩)、カリウム塩(1又は2カリウム塩)、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩等が好ましい。中でも、特に2ナトリウム塩が好ましい。次に化合物(1)の2ナトリウム塩の構造式を示す。

【0018】

50

【化4】



10

【0019】

なお、化合物(1)又はその金属塩は、公知の方法又は公知の方法から容易に想到できる方法により製造することができる。例えば、特許文献1(国際公開第2007/074915号)に記載の方法(特に実施例に記載の方法)により、製造することができる。

【0020】

本開示の組成物は、化合物(1)又はその金属塩4~20mgが、10分以上かけて経血管投与されるように用いられる。経血管投与としては、経静脈投与が好ましい。また、経血管投与に用いることから、本開示の組成物の剤形としては、例えば注射剤、点滴剤等が好ましい。なお、当該化合物(1)又はその金属塩4~20mgとの範囲において、上限または下限は例えば4.5、5.5、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、又は19.5mgであってもよい。例えば、当該範囲は、5~19mg、6~18mg、6.5~17.5mg、7~17mg、7.5~16.5mg、又は8~16mg程度であってもよい。

20

【0021】

また、経血管投与にかかる時間は、10分~4時間程度が好ましい。当該投与時間範囲において、上限または下限は例えば、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、1時間5分、1時間10分、1時間15分、1時間20分、1時間25分、1時間30分、1時間35分、1時間40分、1時間45分、1時間50分、1時間55分、2時間、2時間5分、2時間10分、2時間15分、2時間20分、2時間25分、2時間30分、2時間35分、2時間40分、2時間45分、2時間50分、2時間55分、3時間、3時間5分、3時間10分、3時間15分、3時間20分、3時間25分、3時間30分、3時間35分、3時間40分、3時間45分、3時間50分、又は3時間55分程度であってもよい。例えば、当該投与時間範囲は、1.5~4時間程度又は30分~4時間程度がより好ましく、30分~3時間程度又は30分~2時間程度がさらに好ましく、45分~2時間程度又は45分から1時間30分程度がよりさらに好ましい。

30

【0022】

また、本開示の組成物は、式(1)で表される化合物又はその金属塩が、平均2/3(mg/分)以下の速さで投与されるように用いられることが好ましい。つまり、平均2/3(mg/分)以下であって0(mg/分)より大きい速さで投与されるように用いられることが好ましい。当該範囲の上限又は下限は、例えば平均1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.1、0.05、0.04、0.03、0.02、又は0.01(mg/分)であってもよい。例えば、式(1)で表される化合物又はその金属塩が、平均1~0.05(mg/分)の速さ、平均0.5~0.1(mg/分)の速さ、あるいは平均0.3~0.1(mg/分)の速さで投与されるように用いられ得る。

40

50

【 0 0 2 3 】

また、本開示の組成物は、式(1)で表される化合物又はその金属塩の投与により皮膚又は皮下組織に生じる副作用を低減するために、好ましく用いることができる。式(1)で表される化合物又はその金属塩という特定のトルバブタンのプロドラッグを、上述した特定の速さで投与することにより、トルバブタン又はそのプロドラッグの投与により生じるおそれのある皮膚又は皮下組織に生じる副作用を低減することができる。

【 0 0 2 4 】

当該皮膚又は皮下組織に生じる副作用としては、例えば紅斑、多汗、及び搔痒を挙げることができる。本開示の組成物によれば、1種または2種以上の当該皮膚又は皮下組織に生じる副作用を好ましく低減することができる。

10

【 0 0 2 5 】

本開示の組成物は、トルバブタンの用途と同じ用途に用いることができ、特に公知のトルバブタンの用途と同じ用途に好ましく用いることができる。例えば、バソプレシン受容体（特にV₂受容体）拮抗薬として好ましく用いることができる。より具体的には、例えば心不全（好ましくはうっ血性心不全）における体液貯留、肝硬変における体液貯留、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による低ナトリウム血症、又は常染色体優性多発性囊胞腎の治療のために、好ましく用いることができる。なお、常染色体優性多発性囊胞腎の治療とは、ここでは好ましくは常染色体優性多発性囊胞腎の腎容積増加抑制及び／又は腎機能低下抑制のことをいう。

【 0 0 2 6 】

中でも、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の治療、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留の治療、あるいは、腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制、に好ましく用いることができる。

20

【 0 0 2 7 】

また、本開示の組成物は、上記の治療のために、一回の投与で、式(1)で表される化合物又はその金属塩4～20mgを投与することが必要な患者のために、好ましく用いることができる。特に、一回の投与で当該量を投与する場合に、皮膚又は皮下組織に生じる副作用を生じる患者のために、より好ましく用いることができる。なお、本開示の組成物の投与対象の年齢は特に制限されない。例えば、成人に投与されることが好ましく、成人に上記条件を満たすように投与されることがより好ましい。

30

【 0 0 2 8 】

本開示の組成物は、特に制限はされないが、式(1)で表される化合物又はその金属塩を含む凍結乾燥組成物又は水溶液組成物であることが好ましい。

【 0 0 2 9 】

水溶液組成物はそのまま経血管投与に供することができ、上述した時間をかけて（例えば10分以上、好ましくは30分以上かけて、より好ましくは約60分かけて）、緩徐に経血管投与される。また、水溶液組成物は、水（当該水は、例えば経血管投与技術分野において公知の他成分を含んでいてもよく、このようなものとして好ましくは生理食塩液、ブドウ糖注射液、又は各種輸液製剤等が挙げられる）に希釈して、経血管投与に供することもできる。水溶液組成物の投与形態は、特に制限はされないが、輸液用バックやバイアルから点滴で投与することも可能であり、注射用シリンジを用いて緩徐に投与することも可能である。より、精密に投与したい場合は、例えば輸液ポンプやシリンジポンプ等の装置を用いて、長時間かけて一定速度で投与することも可能である。凍結乾燥組成物は、特に制限はされないが、水（当該水は、例えば経血管投与技術分野において公知の他成分を含んでいてもよく、このようなものとして好ましくは生理食塩液、ブドウ糖注射液、又は各種輸液製剤等が挙げられる）に溶解して（すなわち、構成して）得られた水溶液組成物を経血管投与に供することができる。また、凍結乾燥組成物から得られた水溶液組成物を、さらに水（当該水は、例えば経血管投与技術分野において公知の他成分を含んでいてもよく、このようなものとして好ましくは生理食塩液、ブドウ糖注射液、又は各種輸液製剤等が挙げられる）に溶解して（すなわち、構成して）得られた水溶液組成物を経血管投与に供することができる。

40

50

等が挙げられる)に希釈して、経血管投与に供することもできる。

【0030】

当該凍結乾燥組成物又は水溶液組成物は、二糖を含有することが好ましい。

【0031】

二糖としては、二糖を構成する2つの糖のうち少なくとも片方がグルコースである二糖が好ましく、具体的にはスクロース、マルトース、トレハロース、ラクトース等が挙げられ、特にスクロースが好ましい。二糖は、1種単独で又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0032】

二糖の含有量は、化合物(1)又はその金属塩の含有量を1質量部としたとき、例えば0.5~70質量部であることが好ましく、0.8~60質量部であることがより好ましく、1~15質量部であることがさらに好ましい。

10

【0033】

なお、特に組成物が凍結乾燥組成物である場合には、化合物(1)又はその金属塩と二糖との合計含有量が、組成物全体の65質量%以上であることが好ましく、66、67、68、69、又は70質量%以上であることがより好ましい。

【0034】

当該凍結乾燥組成物又は水溶液組成物は、さらに緩衝剤(buffering agent)を好ましく含有する。緩衝剤としては、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤が好ましく、特に、リン酸緩衝剤が好ましく、より具体的には、例えばリン酸水素2ナトリウム(リン酸水素ナトリウム水和物)及び/又はリン酸2水素ナトリウムが好ましく挙げられる。

20

【0035】

また、当該凍結乾燥組成物又は水溶液組成物は、pH調整剤を必要に応じて含有してもよい。pH調整剤としては、具体的には、酸性pH調整剤としては塩酸、酢酸、リン酸などが、塩基性pH調整剤としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が例示される。

【0036】

また、これらその他、当該凍結乾燥組成物又は水溶液組成物は、薬学的に許容される担体、特に凍結乾燥医薬製剤分野で公知の成分を、必要に応じて含有させてもよい。

【0037】

本開示の組成物(特に凍結乾燥組成物又は水溶液組成物)は、滅菌等により、無菌化されていることが好ましい。滅菌方法は特に制限はされず、例えば水溶液調製時に無菌ろ過を行う方法が例示される。

30

【0038】

本開示の組成物は、公知の方法、例えば凍結乾燥医薬製剤の調製方法に基づいて調製することができる。より具体的には例えば、凍結乾燥組成物又は水溶液組成物については、化合物(1)又はその金属塩及び二糖、並びに必要に応じて緩衝剤やpH調整剤等を水とともに混合して溶解させ、水溶液組成物を調製することができる。また、上記の通り、凍結乾燥組成物は、当該水溶液組成物を凍結乾燥させることによって調製することができる。

【0039】

なお、本開示は、本開示の組成物を適量備えた医薬製剤も包含する。このような医薬製剤としては、本開示の組成物に含有される式(1)で表される化合物又はその金属塩量が4~20mgとなるよう容器に備えられた、医薬製剤が好ましい。当該医薬製剤は、一回又は複数回投与用の医薬製剤として好ましく用いることができる。なお、当該化合物(1)又はその金属塩4~20mgとの範囲において、上限または下限は例えば5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、又は19mgであってもよい。例えば、当該範囲は、5~19mg、6~18mg、7~17mg、又は8~16mg程度であってもよい。また、このような医薬製剤としては、特に凍結乾燥組成物(好ましくはケーキ状組成物)又は水溶液組成物が前記必要量だけ充填されたバイアル剤等が好ましく例示される。

40

50

【0040】

本明細書において「含む」とは、「本質的にからなる」と、「からなる」をも包含する (The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of.")。

【0041】

また、上述した各実施形態について説明した各種特性(性質、構造、機能等)は、本開示に包含される主題を特定するにあたり、どのように組み合わせられてもよい。

【実施例】

【0042】

以下、本開示に包含される主題をより具体的に説明するが、当該主題は下記の例に限定されるものではない。 10

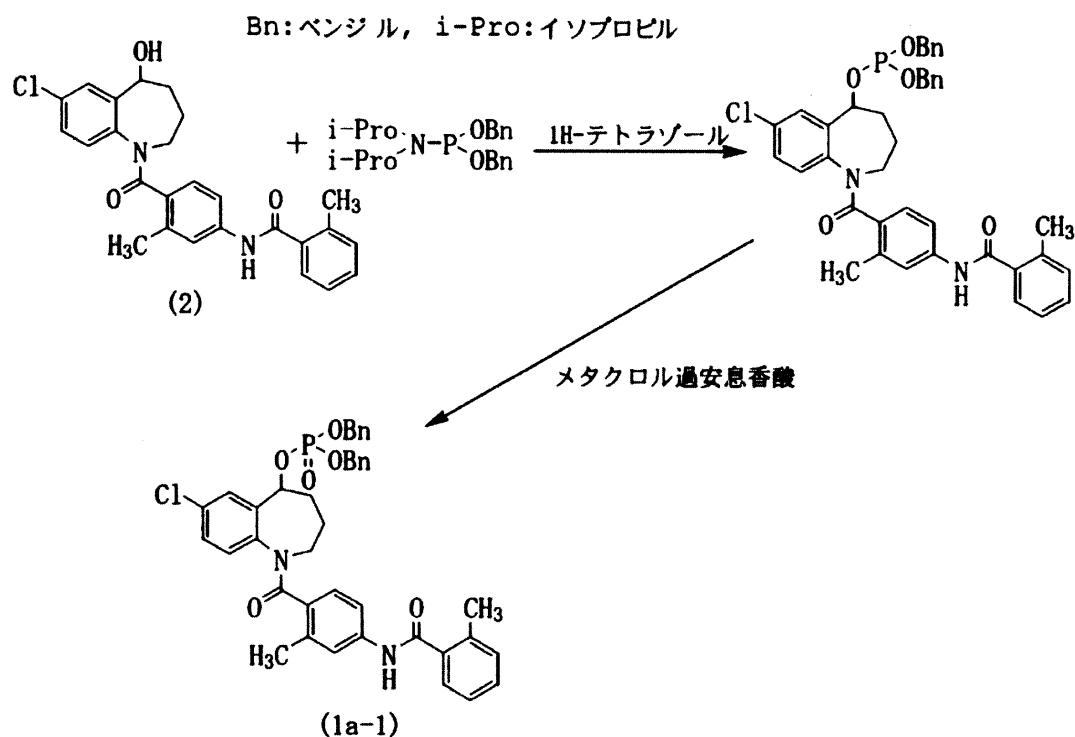
【0043】

化合物(1)の金属塩の製造

特許文献1(国際公開第2007/074915号)の実施例(特に実施例1、3、及び9)に記載の方法に従って、化合物(1)及びその2ナトリウム塩を調製した。当該2ナトリウム塩を化合物Aとして、以下の検討に用いた。当該調製は、具体的には、次のようにして行った。なお、以下の具体的な調製方法の記載においては、当該化合物(1b)が化合物(1)にあたり、化合物(1b)の2ナトリウム塩が化合物Aにあたる。

【0044】

【化5】 20



【0045】

トルバブタン1.0g及び1H-テトラゾール460mgを塩化メチレン30mlに溶解し、該溶液に室温攪拌下、ジベンジルジイソプロピルホスホラミジト1.2gを滴下し、同温度で2時間攪拌した。 30

【0046】

得られた反応液を-40に冷却し、該溶液にメタクロル過安息香酸920mgの塩化メチレン溶液6mlを滴下した。この混合物を、同温度で30分、更に0で30分攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製することにより、化合物 40

10

20

30

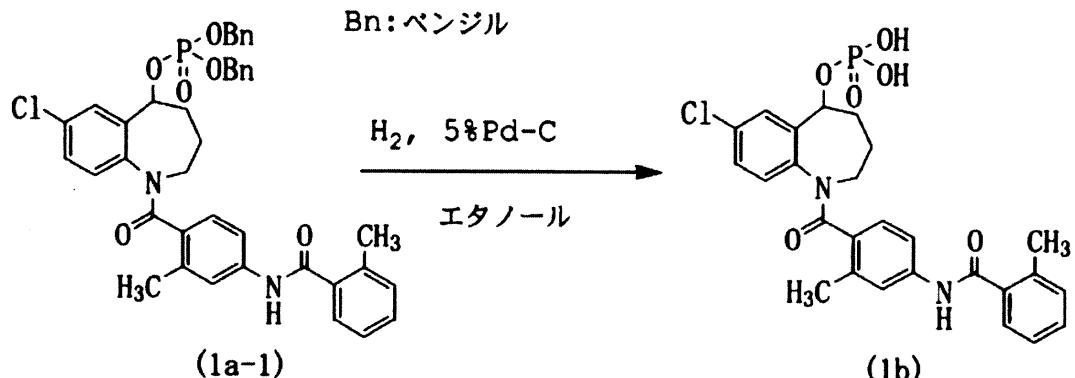
40

50

(1a-1) のアモルファスフォーム 1.5 g (収量 97.2 %) を得た。

【0047】

【化6】



【0048】

化合物 (1a-1) 5.3 g をエタノール 100 ml に溶解した。5 % パラジウム炭素 2 g を触媒として用い、常温、常圧下で 10 分間、該溶液を接触還元した。該溶液から触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮した (4.2 g)。得られた残渣をメタノール - 水より結晶化した。結晶を濾取し、減圧下乾燥 (五酸化ニリン) することにより、化合物 (1b) の白色粉末 3.5 g (収量 88.5 %) を得た。

【0049】

さらに、化合物 (1b) 276 mg (0.52 ミリモル) のメタノール溶液 (2 ml) に氷冷下 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加え、得られる混合物を 5 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をアセトン - 水から再結晶して、化合物 (1b) の 2 ナトリウム塩 221 mg を白色粉末として得た。

【0050】

なお、特許文献 1 の実施例に記載の方法に従い、化合物 (1) のカルシウム塩、マグネシウム塩、若しくは亜鉛塩も製造した。

【0051】

化合物 A の凍結乾燥製剤の調製

下記表 1 に記載の組成に従って、化合物 A、スクロース、リン酸水素ナトリウム水和物、及びリン酸二水素ナトリウムを注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムで pH を 8.5 に調整し、表 1 の組成の水溶液を調製した。組成の水溶液を無菌ろ過後、滅菌されたガラスバイアルに 5.21 mL 充填した。さらに、-40 以下に凍結後、真空に減圧し、棚温を -10 にして水分を除去した後、棚温を 30 にして残存水分を除去することで、表 2 の組成の無菌の凍結乾燥組成物 (バイアル入り) を得た。

【0052】

なお、表 1 は 1 mL 当たりの量を示し、表 2 はバイアル当たりの量を示す。また、25 mg 製剤には、1 バイアル当たり 26.5 mg の有効成分 (化合物 A) が含まれる。

【0053】

20

20

30

40

50

【表 1】

化合物Aの水溶液組成物

1mL 当たりの量(mg)

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	55.0	48.0
リン酸水素ナトリウム水和物	18	18
リン酸二水素ナトリウム	0.3	0.3
水酸化ナトリウム	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to pH 1.0 mL	

10

【0054】

【表 2】

化合物Aの凍結乾燥組成物

バイアル当たりの量(mg)

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	286.55	250.08
リン水素ナトリウム水和物	93.78	93.78
リン酸二水素ナトリウム	1.56	1.56
水酸化ナトリウム	適量	

20

【0055】

得られた 0 mg 製剤及び 25 mg 製剤それぞれに、注射用水 5 mL を加えて凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）を溶解し、注射用水溶液とした。25 mg 製剤は、注射用水 5 mL を加えて溶解すると、5 mg / mL の有効成分（化合物 A）が含まれる表 1 の水溶液組成物（25 mg 製剤注射用水溶液）が 5.21 mL 再構成される。そして、下記表 3 の組成に従って、25 mg 製剤注射用水溶液及び 0 mg 製剤注射用水溶液並びに生理食塩液（生理食塩水）を混合し、各投与液を調製した。

30

【0056】

40

50

【表 3】

健常人を対象とした化合物 A 組成物の静脈投与試験の投与ドーズ、投与液、投与時間		2.5 mg 製剤 注射用水溶液 (mL)	0 mg 製剤 注射用水溶液 (mL)	生理食塩水 (mL)	投与液量 (mL)
投与液	投与時間	投与ドーズ [化合物 A 量] (mg)			
1		15	3	0	37
2	2時間	7.5	1.5	1.5	37
3		15	3	0	40
4	5分	7.5	1.5	1.5	12
5		15	3	0	12
6	1分	7.5	1.5	1.5	15

【0057】

シリンジポンプを用い、表 3 に記載の投与時間をかけて、得られた各投与液を経静脈投与した。各投与液を投与した被験者数は、いずれも健常成人男性（20～40歳）6人（N=6）とした。

【0058】

投与開始後24時間までに認められた、皮膚または皮下組織に現れ得る副作用（紅斑、多汗、又は搔痒）を発症した人数を記録した。結果を表4に示す。7.5mg又は15mgの化合物Aを含む投与液を1分間又は5分間で静脈内投与すると紅斑、多汗、又は搔痒が高頻度に発現した（表4：投与液3～6の投与結果）。一方、7.5mg又は15mgの化合物Aを含む投与液を2時間かけて緩徐に投与すると、紅斑、多汗、又は搔痒等皮膚または皮下組織に現れ得る副作用は全く認められなかった（表4：投与液1～2の投与結

果）。また、表4には、それぞれの投与液を投与した被験者におけるトルバブタンの最高血中濃度 (C_{max}) も併せて示す。

【0059】

【表4】

健常人を対象とした化合物A組成物の静脈投与試験の皮膚または皮下組織に現れた副作用とトルバブタンの最高血中濃度

投与液	投与時間	投与ドーズ [化合物A量] (mg)	紅斑 (人)	多汗 (人)	搔痒 (人)	少なくともいずれか1種の症状を示した (人)	トルバブタン C_{max} (ng/ml)
1		15	0	0	0	0	157.7 ± 23.98
2	2時間	7.5	0	0	0	0	92.47 ± 20.81
3		15	4	2	4	5	161.0 ± 26.12
4	5分	7.5	3	2	3	4	91.43 ± 26.39
5		15	5	2	4	5	168.8 ± 41.25
6	1分	7.5	5	0	4	5	99.60 ± 19.03

【0060】

以下に処方例1～35を示す。表5には1mLあたりの量(mg)を、表6にはバイアル当たりの量(mg)を、それぞれ示す。

【0061】

【表5】

処方例1

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
トレハロース	82.1	78.7
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例8

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
トレハロース	82.1	78.7
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例2

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-グルコース	43.2	41.4
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例9

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-グルコース	43.2	41.4
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例3

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
乳糖水和物	82.1	78.7
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例10

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
乳糖水和物	82.1	78.7
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例4

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	82.1	78.7
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例12

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	82.1	78.7
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例5

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
キシリトール	36.5	35.0
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例12

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
キシリトール	36.5	35.0
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例6

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-マンニトール	43.7	41.9
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例13

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-マンニトール	43.7	41.9
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例7

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
塩化ナトリウム	7.0	6.7
ヒスチジン	7.8	7.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例14

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
塩化ナトリウム	7.0	6.7
炭化水素ナトリウム	4.2	4.2
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

【0062】

10

20

30

40

50

処方例15

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-トレハロース	82.1	78.7
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例16

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-グルコース	43.2	41.4
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例17

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
乳糖水和物	82.1	78.7
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例18

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	82.1	78.7
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例19

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
キシリトール	36.5	35.0
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例20

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-マンニトール	43.7	41.9
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例21

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
塩化ナトリウム	7.0	6.7
グリシン	3.8	3.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

【 0 0 6 3 】

処方例22

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
トレハロース	82.1	78.7
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例23

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-グルコース	43.2	41.4
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

10

処方例24

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
乳糖水和物	82.1	78.7
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

20

処方例25

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	82.1	78.7
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

30

処方例26

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
キシリトール	36.5	35.0
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例27

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-マンニトール	43.7	41.9
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

40

処方例28

	Omg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
塩化ナトリウム	7.0	6.7
トロメタモール	6.0	6.0
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

50

処方例29

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
トレハロース	82.1	78.7
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例30

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-グルコース	43.2	41.4
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

10

処方例31

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
乳糖水和物	82.1	78.7
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

処方例32

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
スクロース	82.1	78.7
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

20

処方例33

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
キシリトール	36.5	35.0
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

30

処方例34

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
D-マンニトール	43.7	41.9
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

40

処方例35

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	5.0
塩化ナトリウム	7.0	6.7
アルギニン	8.7	8.7
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 1.0 mL	

50

【表 6】

处方例1

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
トレハロース	427.7	410.0
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例8

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
トレハロース	427.7	410.0
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例2

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-グルコース	225.1	215.7
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例9

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-グルコース	225.1	215.7
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例3

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例10

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例4

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	427.7	410.0
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例12

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	427.7	410.0
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例5

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
キシリトール	190.2	182.4
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例12

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
キシリトール	190.2	182.4
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例6

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-マンニトール	227.7	218.3
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例13

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-マンニトール	227.7	218.3
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例7

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
ヒスチジン	40.6	40.6
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

处方例14

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
炭化水素ナトリウム	21.9	21.9
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

【0065】

10

20

30

40

50

処方例15

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
トレハロース	427.7	410.0
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例16

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-グルコース	225.1	215.7
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例17

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例18

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	427.7	410.0
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例19

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
キシリトール	190.2	182.4
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例20

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-マンニトール	227.7	218.3
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例21

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例22

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
トレハロース	427.7	410.0
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例23

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-グルコース	225.1	215.7
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例17

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例24

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例25

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	82.1	78.7
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例26

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
キシリトール	190.2	182.4
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例27

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-マンニトール	227.7	218.3
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例21

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
グリシン	19.8	19.8
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例28

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
トロメタモール	31.3	31.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

【 0 0 6 6 】

10

20

40

50

処方例29

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
トレハロース	427.7	410.0
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例30

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-グルコース	225.1	215.7
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

10

処方例31

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
乳糖水和物	427.7	410.0
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

処方例32

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
スクロース	82.1	78.7
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

20

処方例33

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
キシリトール	190.2	182.4
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

30

処方例34

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
D-マンニトール	227.7	218.3
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

40

処方例35

	0mg製剤	25mg製剤
化合物A	0	26.05
塩化ナトリウム	36.5	34.9
アルギニン	45.3	45.3
水酸化ナトリウム もしくは塩酸	q.s. to pH 8.5	
注射用水	q.s. to 5.21 mL	

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 3 3 3 1 7 (J P , A)

特開 2 0 1 5 - 1 3 4 8 3 7 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 2 1 3 9 7 (J P , A)

Sato N et al. , P278 Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of OPC-61815, pro drug of tolvaptan for intravenous administration, in patients with congestive heart failure , Poster Presentation--31-Pharmacology and Pharmacotherapy , 2020年01月13日

埼玉協同病院薬剤科 , D I ニュース , 2017年03月25日 , No.572 , pp.1-4 , kyoudou-hp.co
m/DInews/2017/572.pdf

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 P 7 / 0 0 - 7 / 1 2
A 6 1 P 9 / 0 0 - 9 / 1 4
A 6 1 P 1 3 / 0 0 - 1 3 / 1 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)