

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年10月4日(04.10.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/133554 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/24 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/058185
- (22) 国際出願日: 2012年3月28日(28.03.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-080876 2011年3月31日(31.03.2011) JP
特願 2011-080877 2011年3月31日(31.03.2011) JP
特願 2011-194203 2011年9月6日(06.09.2011) JP
特願 2011-194204 2011年9月6日(06.09.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 富士
フィルム株式会社(FUJIFILM Corporation) [JP/JP];
〒1060031 東京都港区西麻布2丁目26番30
号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 辻畑 茂朝
(TSUJIHATA Shigetomo). 谷坂 浩輝(TANISAKA
Hiroki). 永田 幸三(NAGATA Kouzou). 泉 泰之
(IZUMI Yasuyuki).
- (74) 代理人: 高松 猛, 外(TAKAMATSU Takeshi et al.);
〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号
- 虎ノ門イーストビルディング9階 航栄特許事
務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA,
RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: FAT EMULSION CONTAINING PROSTAGLANDIN

(54) 発明の名称: プロスタグランジン含有脂肪乳剤

(57) Abstract: Provided is a fat emulsion containing a prostaglandin, which has improved stability of prostaglandin, excellent emulsion stability, excellent transparency and long storage life. A fat emulsion which has a pH of 4.5-6.0 and contains a prostaglandin, an oil component, lecithin in an amount of 0.15 times the mass of the oil component, a water-soluble acid having a dissociative group with a pKa of 4.0-6.0 or a salt thereof, and water. A fat emulsion which contains a prostaglandin, an oil component, lecithin in an amount of 500-5,000 times the mass of the prostaglandin contained therein and 0.5-10 times the mass of the oil component contained therein, and water. This fat emulsion also contains a higher fatty acid in an amount of 0.06 times the mass of the lecithin contained therein.

(57) 要約: プロスタグランジンの安定性を向上させ、乳化安定性に優れ、透明性に優れ、保存期限の長いプロスタグランジン含有脂肪乳剤の提供。プロスタグランジン類、油成分、油成分の0.15質量倍以上のレシチン、pKaが4.0~6.0の解離基を有する水溶性の酸又はその塩、及び水を含んでなるpHが4.5~6.0の脂肪乳剤。プロスタグランジン類、油成分、プロスタグランジン類の含有量の500~5000質量倍かつ油成分の含有量の0.5~10質量倍のレシチン、及び水を含み、高級脂肪酸の含有量が前記レシチンの含有量の0.06質量倍以下である脂肪乳剤。



WO 2012/133554 A1

明 細 書

発明の名称：プロスタグランジン含有脂肪乳剤

技術分野

[0001] 本発明は静脈注射可能なプロスタグランジン含有脂肪乳剤、該プロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤及びプレフィルドシリンジ製剤の製造方法に関する。更に、注射用製剤の製造方法に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンE₁ (PGE₁) 製剤の一形態として、静脈注射用の脂肪乳剤が開発され、「リプル注」(田辺三菱製薬)、「パルクス注」(大正製薬)等の名称にて市販されている。

しかしながら、上記のプロスタグランジンE₁ 脂肪乳剤は有効成分であるプロスタグランジンE₁ が分解しやすいため、5℃以下の遮光下に保存する必要があり、有効期間は通常の製剤よりも短い1年間と定められている。このような製剤は流通段階や臨床現場における薬剤管理コストの増大を招く事から、有効期間の長い製剤の開発が切望されている。

[0003] これまで、プロスタグランジンE₁ の安定性を高める検討が種々なされてきた。

例えば、精製したリン脂質を使用する(特許文献1参照)、高級脂肪酸を実質的に含有しない(特許文献2参照)、等によりプロスタグランジンの安定性向上が認められている。しかしながら、上記公報に記載された方法では、プロスタグランジンの安定性向上効果が十分とは言えず、更には脂肪乳剤の乳化安定性が低下してしまうことがあるために、製剤の有効期間の延長が求められていた。

また、特許文献3には特定の乳化剤/油比において、プロスタグランジンの安定性が向上することが認められている。

[0004] 一方、前記のプロスタグランジンE₁ の脂肪乳剤は白濁状の外観を呈しているため、アンプル開封時における異物混入や、微生物汚染、更には保存時

に発生した粗大粒子を検知することが困難である。そのため臨床現場における薬剤管理が極めて困難な製剤であるといえる。

特許文献3に記載された方法では、確かにプロスタグランジンの安定性向上効果が認められるが、過剰に存在するレシチンが加水分解されるため、長期間での保存期間向上効果は十分ではないことがわかった。一方、脂肪乳剤の安定化剤としてクエン酸と特定のアミノ酸が知られている（特許文献4）。しかしながら、該安定化剤には脂肪乳剤の変色抑制効果があることは知られているものの、内封した薬剤の安定化効果は認められていない。特にpHを6.5～7.5に調製しており、このようなpHにおいてはプロスタグランジンの分解を抑制することができない。更には、クエン酸は乳化破壊を伴いやすいため、乳化の安定性を得るにはpHが6.0を越える条件で乳化しなければならない。

しかしながら、pH6.0を越えるとプロスタグランジンの安定性が急激に低下することは知られており、特許文献4に記載の方法では保存安定性の高い脂肪乳剤を得ることは困難である。

[0005] このような状況に鑑みて、有効成分（プロスタグランジン）の安定性及び乳化安定性、更には透明性に優れたプロスタグランジン含有脂肪乳剤の開発が求められている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：日本国特公平8-18989号公報
特許文献2：日本国特開平4-338333号公報
特許文献3：国際公開第2009/93650号
特許文献4：日本国特開平8-81360号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 特許文献3に記載された方法では、確かにプロスタグランジンの安定性向

上効果が認められるが、過剰に存在するレシチンが加水分解されるため、長期間での保存期間向上効果は十分ではないことがわかった。一方でレシチンの添加量が少ない場合には、水相中に遊離するプロスタグランジンの割合が増加するために、十分な薬効が得られないことも分かった。

[0008] 本発明の第1の態様における第1の目的は、プロスタグランジンの安定性を向上させ、かつ乳化安定性に優れた保存期限の長い脂肪乳剤を提供することにある。第2の目的は、透明性が高い脂肪乳剤を提供することにある。第3の目的は、プロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤及びプレフィルドシリンジ製剤を提供することにある。更に、容易に滅菌することが可能な注射用製剤の製造方法を提供することにある。

本発明の第2の態様における第1の目的は、プロスタグランジンの安定性を向上させ、かつ乳化安定性に優れた保存期限の長い脂肪乳剤を提供することにある。第2の目的は、透明性が高い脂肪乳剤を提供することにある。更には高い薬効を示す脂肪乳剤を提供することである。第3の目的は、プロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤を提供することにある。更に、容易に滅菌することが可能な注射用製剤の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、下記構成によりなる。

[1]

プロスタグランジン類、油成分、レシチン、 pK_a が4.0~6.0の解離基を有する水溶性の酸又はその塩、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、前記レシチンの含有量が前記油成分の0.15質量倍以上でありかつ、 pH が4.5~6.0であるプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[2]

水溶性の酸又はその塩が、 $0.01\text{ mmol/L} \sim 5\text{ mmol/L}$ 含まれることを特徴とする[1]に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[3]

水溶性の酸がクエン酸であることを特徴とする[1]又は[2]に記載の

プロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[4]

脂肪乳剤におけるレシチンの含有量が、油成分の含有量に対して0.3質量倍以上であることを特徴とする[1]～[3]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[5]

脂肪乳剤における油成分の含有量が、脂肪乳剤中0.01～5質量%であることを特徴とする[1]～[4]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[6]

脂肪乳剤が更に高級脂肪酸を含有し、脂肪乳剤における高級脂肪酸の含有量が、レシチンの含有量に対して0.06質量倍以下であることを特徴とする[1]～[5]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[7]

プロスタグランジン類がプロスタグランジンE1であることを特徴とする[1]～[6]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[8]

プロスタグランジン類、油成分、レシチン、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、

レシチンの含有量がプロスタグランジン類の含有量の500～5000質量倍であり、

レシチンの含有量が油成分の含有量の0.3～10質量倍であり、かつ、高級脂肪酸の含有量がレシチンの含有量の0.06質量倍以下であることを特徴とする、プロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[9]

レシチンの含有量が脂肪乳剤全量に対して0.4～2質量%であることを特徴とする[8]に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[10]

脂肪乳剤におけるプロスタグランジン類中、水相中に遊離しているプロスタグランジン類の比率が10%以下であることを特徴とする[8]又は[9]に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[11]

油成分の含有量が脂肪乳剤全量に対して0.2~5質量%であることを特徴とする[8]~[10]のいずれかに記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[12]

脂肪乳剤が更にpKaが4~6の解離基を有する水溶性の酸又はその塩を含むことを特徴とする[8]~[11]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[13]

脂肪乳剤における水溶性の酸又はその塩の含有量が、0.01mmol/L~5mmol/Lであることを特徴とする[12]に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[14]

脂肪乳剤のpHが4.5~6.0の範囲であることを特徴とする[8]~[13]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[15]

光散乱法により測定した脂肪乳剤の平均粒径が30~150nmであることを特徴とする[1]~[14]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[16]

レシチンが、ホスファチジルコリンを98質量%以上含有する卵黄レシチンであることを特徴とする[1]~[15]のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[17]

油成分が、ダイズ油であることを特徴とする [1] ~ [16] のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[18]

プロスタグランジン含有脂肪乳剤が、濾過滅菌されたプロスタグランジン含有脂肪乳剤であることを特徴とする [1] ~ [17] のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[19]

[1] ~ [18] のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤。

[20]

[1] ~ [18] のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤又は [19] の注射用製剤がシリンジに充填されていることを特徴とするプレフィルドシリンジ製剤。

[21]

[19] 又は [20] におけるプロスタグランジン含有脂肪乳剤を濾過滅菌する工程を含むことを特徴とする [19] 又は [20] における注射用製剤の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明の構成によりプロスタグランジンの安定性が大幅に向上するだけでなく、脂肪乳剤の乳化安定性も向上し、更に、粗大粒子が低減するという予想外の効果を見出した。すなわち本発明の構成によれば、従来の製品に比べて、保管期限が大幅に向上した静脈注射可能なプロスタグランジン含有脂肪乳剤、注射用製剤及びプレフィルドシリンジ製剤を提供することができる。また本脂肪乳剤は、透明性が向上しているため、異物の混入を容易に検出することが可能であり、臨床現場での薬剤管理にも有効となりうる製剤である。更には、高い薬効が得られるプロスタグランジン含有脂肪乳剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の第1の態様における静脈内投与可能なプロスタグランジン含有脂肪乳剤は、プロスタグランジン類、油成分、レシチン、 pK_a が4.0~6.0の解離基を有する水溶性の酸又はその塩、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、レシチンの含有量が油成分の0.15質量倍以上であり、かつ、 pH が4.5~6.0であることを特徴とする。

従来、脂肪酸が存在すると脂肪乳剤中のプロスタグランジンの安定性が低下することは広く公知であった。しかし、特定の水溶性の酸を存在させることで、脂肪乳剤中のプロスタグランジンの安定性が顕著に向上するという予想外の効果を見出した。

[0012] 本発明の第2の態様におけるプロスタグランジン含有脂肪乳剤は、プロスタグランジン類、油成分、レシチン、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、レシチンの含有量がプロスタグランジン類の含有量の500~5000質量倍であり、レシチンの含有量が油成分の含有量の0.3~10質量倍であり、かつ、高級脂肪酸の含有量がレシチンの含有量の0.06質量倍以下である。

本発明の第2の態様におけるプロスタグランジン含有脂肪乳剤は静脈内投与可能であり、プロスタグランジン類、油成分、レシチン、及び水の組成比が特定の範囲に限定されたものである。これらの成分の組成比が特定の範囲にあることで、プロスタグランジンの安定性、乳化安定性、脂肪乳剤の透明性、更には薬効を満足させることのできる製剤を提供することができる。

ここで、「質量倍」とは質量で何倍となるかを表すものとする。

[0013] <水溶性の酸>

本発明の第2の態様における脂肪乳剤は pK_a が4.0~6.0の解離基を有する水溶性の酸又はその塩を含有する。

本発明の第2の態様における脂肪乳剤において水溶性の酸が含まれることが好ましい。

ここで、酸解離定数 pK_a は25℃の水中におけるものである。また、多官能の酸の場合、複数ある酸解離定数のいずれかが4.0~6.0の範囲内

であればよい。

このような水溶性の酸としては、有機酸が好ましく、炭素数2～10のカルボン酸類がより好ましい。水溶性の酸の例としては、具体的には酢酸 ($pK_a = 4.76$)、酪酸 ($pK_a = 4.63$)、安息香酸 ($pK_a = 4.00$)、クエン酸 ($pK_{a1} = 3.15$ 、 $pK_{a2} = 4.77$ 、 $pK_{a3} = 6.40$)、コハク酸 ($pK_{a1} = 4.00$ 、 $pK_{a2} = 5.24$)、酒石酸 ($pK_{a1} = 3.2$ 、 $pK_{a2} = 4.8$)、フタル酸 ($pK_{a1} = 2.94$ 、 $pK_{a2} = 5.41$)、フマル酸 ($pK_{a1} = 2.85$ 、 $pK_{a2} = 4.10$)、マレイン酸 ($pK_{a1} = 1.75$ 、 $pK_{a2} = 5.83$)、リンゴ酸 ($pK_{a1} = 3.40$ 、 $pK_{a2} = 5.13$) 等が挙げられる。これらの内、酢酸、クエン酸が好ましく、クエン酸が特に好ましい。ここで、酸解離定数 pK_a は25℃の水中におけるものである。また、多官能の酸の場合、複数ある酸解離定数のいずれかが上記範囲内であればよい。

[0014] 本発明の脂肪乳剤において、上記 pH に調製するために pH 調製剤として適量の水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸、リン酸塩、クエン酸、クエン酸塩を適宜組合わせて使用してもよい。特に、保存期間中での pH を好ましい範囲に維持するために、pH 調製剤として、クエン酸／リン酸緩衝液、若しくはクエン酸緩衝液を添加することが好ましい。

水溶性の酸は、複数種類を併用しても良い。

水溶性の酸は、塩の形で含有されていてもよく、緩衝系となってもよい。塩の種類は特に限定されないが、アルカリ金属、又はアルカリ土類金属との塩などが挙げられ、ナトリウム、カリウム、又はカルシウムとの塩が好ましい。

[0015] 前記水溶性の酸又はその塩は脂肪乳剤中 $0.001 \text{ mmol/L} \sim 50 \text{ mmol/L}$ 含まれることが好ましく、 $0.005 \text{ mmol/L} \sim 10 \text{ mmol/L}$ がより好ましく、 $0.01 \text{ mmol/L} \sim 5 \text{ mmol/L}$ 含まれることが特に好ましい。この範囲とすることで、プロスタグランジンの安定性効果が十分に得られ、かつ、乳化安定性も維持できるので、好ましい。

[0016] <プロスタグランジン類>

本発明の脂肪乳剤を構成する成分のうち、プロスタグランジン類としては、プロスタグランジンE₁ (PGE₁)、プロスタグランジンA₂ (PGA₂)、プロスタグランジンD₂ (PGD₂)、プロスタグランジンE₂ (PGE₂)、プロスタグランジンF₁α (PGF₁α)、プロスタグランジンI₂ (PGI₂)及びこれらの誘導体等が挙げられる。これらのうち、本発明は脂肪乳剤としての需要が大きいプロスタグランジンE₁ (PGE₁)が好ましく、PGE₁において特に有効である。

プロスタグランジンは、複数種類を併用しても良い。

本発明のプロスタグランジン含有脂肪乳剤は、プロスタグランジン類を含有する。具体的には、本発明の脂肪乳剤におけるプロスタグランジン類の含有量は0.00001~0.01質量%であることが好ましく、0.0001~0.005質量%であることがより好ましく、0.0003~0.001質量%であることが更に好ましい。

[0017] 本発明の第2の態様において、脂肪乳剤におけるプロスタグランジン類中、水相中に遊離しているプロスタグランジン類の比率は10%以下であることが好ましく、0.1~10%であることがより好ましく、0.1~8%であることが更に好ましく、0.1~6%であることが特に好ましい。プロスタグランジン含有脂肪乳剤において、薬効を示すプロスタグランジン類は脂肪粒子に含まれていることで肺における不活化の回避や、炎症部位へのターゲティング性が高まることが知られている。そのため、脂肪乳剤に含有される全プロスタグランジン類中の水相中に遊離するプロスタグランジン量を低減することで、薬効の低下を防ぐことができる。なお、水相中の遊離プロスタグランジンは透析や限外濾過により分離することが可能である。

[0018] <レシチン>

本発明の脂肪乳剤はレシチンを含有する。

ここで、レシチンとはホスファチジルコリン自体、又は、少なくともホスファチジルコリンを含む混合物である。

ホスファチジルコリンを含む混合物は、一般的に、ホスファチジルコリンの他に、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、N-アシルホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジン酸、スフィンゴミエリン、スフィンゴエタノールアミン等を含みうる混合物である。

レシチンは合成品でも天然物由来でもよいが、一般的には卵黄レシチン（卵黄由来のレシチン、以下同様）、大豆レシチン、綿実レシチン、なたねレシチン、トウモロコシレシチン等が挙げられる。本発明におけるレシチンとしては、卵黄レシチン及び大豆レシチンが好ましく、卵黄レシチンがより好ましい。卵黄レシチンを精製して得られる精製卵黄レシチンが好ましく、高度精製卵黄レシチンがより好ましい。本発明におけるレシチンは、ホスファチジルコリンを含有し、ホスファチジルコリンの含有量が96%以上の卵黄レシチンが好ましく、ホスファチジルコリンの含有量が98%質量以上の卵黄レシチンがより好ましく、静脈注射用脂肪乳剤に好適に使用することができる。

なお、ホスファチジルコリンの含有量が98質量%以上の卵黄レシチンとしては「高度精製卵黄レシチン」の名称で医薬品添加物事典2007（薬事日報社）に掲載されているものを使用することができ、具体的にはPC-98N（キューピー（株）製）が挙げられる。

[0019] 本発明の第1の態様の脂肪乳剤におけるレシチンの含有量は前記プロスタグランジン類の含有量の100~20000質量倍であることが好ましく、500~10000質量倍であることがより好ましく、1000~5000質量倍であることが特に好ましい。また、レシチンの含有量は脂肪乳剤に対して0.1質量%以上であることが好ましく、0.2質量%以上であることがより好ましく、0.3質量%以上であることがより好ましく、0.5質量%以上であることがより更に好ましく、1.2質量%以上であることが特に好ましい。また、3質量%以下であることが好ましく、2質量%以下である

ことがより好ましい。レシチンの含有量がこの範囲であることで、乳化安定性が高く、かつ、脂肪乳剤中で水中に遊離するプロスタグランジンが減り、高い薬効が得られるので好ましい。

[0020] 本発明の第2の態様の脂肪乳剤において、レシチンの含有量は前記プロスタグランジン類の含有量の500～5000質量倍であることを特徴とする。前記プロスタグランジン類に対するレシチンの含有量は、1000～5000質量倍であることがより好ましく、2000～4500質量倍であることが特に好ましい。更には、本発明の脂肪乳剤におけるレシチンの含有量は0.4～2質量%であることが好ましく、0.5～1.9質量%であることが更に好ましく、0.6～1.8質量%であることが特に好ましい。レシチンの含有量がこの範囲であることで、乳化安定性を向上でき、かつ、脂肪乳剤における全プロスタグランジンのうち水中に遊離するプロスタグランジン類の量を低減することができ、高い薬効が得られるので好ましい。

[0021] <油成分>

本発明の脂肪乳剤は油成分を含有する。

本発明で用いられる油成分としては、脂肪酸グリセリド（モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、及びこれらのうち複数の混合物）が好ましく使用することができる。

脂肪酸グリセリドとしては、中鎖脂肪酸グリセリド、長鎖脂肪酸グリセリドいずれも使用することができる。

ここで中鎖脂肪酸グリセリドとは、炭素数6～12の脂肪酸とグリセリンとの縮合物であり、例えば、TCG-M（高級アルコール工業）、クロダモルGTCC（クロダジャパン）、ココナードMK（花王）、ココナードRK（花王）、サンファットMCT-7（太陽化学）、デリオス（コグニスジャパン）、パナセート（日本油脂）、ミグリオール810（ミツバ貿易）、ミグリオール812（ミツバ貿易）、ミリトール318（コグニスジャパン）、パナセート810（油化産業）を挙げることができる。

長鎖脂肪酸グリセリドとは炭素数14以上の脂肪酸とグリセリンとの縮合

物であり、例えば、ダイズ油、オリーブ油、ゴマ油、ナタネ油、ラッカセイ油、ヒマワリ油、トウモロコシ油、サフラワー油、綿実油等が挙げられる。これらのうち、ダイズ油、オリーブ油、ゴマ油が好ましく、ダイズ油が特に好ましい。

これらの脂肪酸グリセリドは、更に水蒸気蒸留等により精製して使用してもよい。

[0022] 本発明の第1の態様の脂肪乳剤における油成分の含有量は、レシチンの加水分解を防ぎつつ、かつ乳化安定性と透明性を維持しやすくする観点においては、脂肪乳剤中0.01~10質量%が好ましく、0.01~5質量%がより好ましく、0.01~2質量%であることが特に好ましい。一方、静脈注射可能な範囲で発生する粗大粒子を更に低減するという観点においては、前記油性分の含有量は、脂肪乳剤中0.01~10質量%が好ましく、0.01~5質量%がより好ましく、2~5質量%であることが特に好ましい。

[0023] 本発明の第2の態様の脂肪乳剤における油成分の含有量は、レシチンの加水分解を防ぎつつ、かつ乳化安定性と透明性を維持しやすくする観点においては、脂肪乳剤中0.04~5質量%が好ましく、0.1~5質量%がより好ましく、0.2~5質量%が更に好ましく、0.2~3質量%がより更に好ましく、0.2~2質量%が特に好ましい。一方、静脈注射可能な範囲で発生する粗大粒子を更に低減するという観点においては、前記油性分の含有量は脂肪乳剤中0.04~10質量%が好ましく、0.2~7質量%がより好ましく、0.2~5質量%が更に好ましく、2~5質量%であることが特に好ましい。

[0024] <油成分に対するレシチンの質量比>

本発明の第1の態様の脂肪乳剤において、前記レシチンの含有量は、経時での粒径変化抑制及び乳化安定性の観点から前記油成分の含有量の0.15~50質量倍であることが好ましく、0.5~20質量倍であることがより好ましく、0.7~10質量倍であることが特に好ましく、0.7~6質量倍であることが最も好ましい。一方、静脈注射可能な範囲で発生する粗大粒

子を更に低減するという観点においては、前記レシチンの含有量は、前記油成分の含有量の0.15～50質量倍であることが好ましく、0.2～10質量倍がより好ましく、0.3～1質量倍であることが特に好ましく、0.3～0.7質量倍であることが最も好ましい。

[0025] 本発明の第2の態様の脂肪乳剤において、前記レシチンの含有量は、前記油成分の含有量の0.3～10質量倍であることを特徴とする。前記油成分に対するレシチンの質量比は0.7～8質量倍であることがより好ましく、1～5質量倍の範囲であることが特に好ましい。レシチンの含有量がこの範囲であることで、レシチンの加水分解を抑制でき、乳化安定性が高く、かつ、脂肪乳剤中で水中に遊離するプロスタグランジンが減り、高い薬効が得られるので好ましい。一方、静脈注射可能な範囲で発生する粗大粒子を更に低減するという観点においては、前記油性分の含有量は脂肪乳剤中0.3～10質量%が好ましく、0.3～1質量%がより好ましく、0.3～0.7質量%であることが特に好ましい。

[0026] <高級脂肪酸>

本発明の脂肪乳剤において、乳化安定性を向上させる目的で高級脂肪酸を配合してもよい。

ここで高級脂肪酸とは炭素数10以上の脂肪酸であり、飽和、不飽和いずれの脂肪酸でもよい。本発明において、高級脂肪酸は乳化補助剤としての働きをするもので、脂肪乳剤の乳化安定性を向上させる機能がある。本発明で用いられる高級脂肪酸としては、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸等が好ましく挙げられ、オレイン酸が特に好ましい。

[0027] 本発明の第1の態様の脂肪乳剤が高級脂肪酸を含有し、該高級脂肪酸の含有量が、前記レシチンの含有量に対して0.06質量倍以下であることが好ましく、0.0001～0.06質量倍であることが好ましく、0.0001～0.03質量倍であることがより好ましく、0.0001～0.01質量倍であることが特に好ましく、実質的に添加しないことが最も好ましい。

[0028] 本発明の第2の態様の脂肪乳剤において、乳化安定性を向上させる目的で高級脂肪酸を配合してもよいが、その含有量はレシチンの含有量の0.06質量倍以下であり、0.0001~0.06質量倍であることが好ましい。高級脂肪酸の質量比が0.06を越えると、乳化安定性が向上するもののプロスタグランジンの安定性が低下してしまう。すなわち、保存期間の拡大を得ることができなくなる。

レシチンに対する高級脂肪酸の質量比は、プロスタグランジンの分解を抑制する観点で0.0001~0.03であることがより好ましく、0.0001~0.01であることが特に好ましく、実質的に添加しないことが最も好ましい。

[0029] ここで実質的に添加しないとは、あくまでも配合目的で添加されることがないことをいい、例えば、油成分又はリン脂質の分解により生じた遊離高級脂肪酸や、意図しない混入により含有される遊離高級脂肪酸を除くものとする。

[0030] <乳化剤及び分散剤>

本発明の脂肪乳剤においては、乳化安定性を向上させる目的で、更に乳化剤若しくは分散剤を添加してもよい。

乳化剤としては、ポロキサマー（ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40水素化ヒマシ油、ポリオキシル60水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミタート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、12-ヒドロキシステアリン酸ポリオキシエチレンエステル、d-アルファートコフェリルポリエチレングリコールスクシナート、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンセスキオレイン酸エステルが挙げられる。

分散剤としては、ヒト血清アルブミン、精製ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ウルソデスオキシコール酸、ウルソデスオキシコール酸塩、デスオキ

シコール酸、デスオキシコール酸塩等が挙げられる。

これらの乳化剤及び分散剤の添加量は、脂肪乳剤の安定性に影響を与えない限り、特に限定されないが、添加する場合、一般的に前記油成分の0.1質量倍以上であり、20質量倍以下であることが好ましく、10質量倍以下であることがより好ましく、5質量倍以下であることが更に好ましい。

[0031] <その他の成分>

本発明に脂肪乳剤では必要に応じて、等張化剤（例えば、グリセリン、ブドウ糖、塩化ナトリウム）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸及びその塩、ジブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、 α -トコフェロール、D-ソルビトール）、pH調製剤（水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸）を含有していてもよい。

[0032] <脂肪乳剤の粒子径>

動的光散乱法により測定した本発明の脂肪乳剤における（乳化直後の）平均粒径は30～150nmであることが好ましく、30～120nmであることがより好ましく、30～100nmであることが特に好ましい。前記範囲の粒子径とすることで、脂肪乳剤の透明性が向上するため、異物混入や微生物汚染の発見が容易となり、臨床現場において使用上の問題が生じた製剤を容易に発見することが可能となる。更には、濾過滅菌が可能となるため分解物の低減の観点でも好ましい。また、本発明の脂肪乳剤を濾過滅菌する場合、脂肪乳剤の粒径が上記の範囲内であれば濾過滅菌用のフィルターを目詰まり無く通過できる。

[0033] 前記粒径は、後述する乳化装置を用い、処理圧及び処理回数を制御することで達成することができる。

ここで、脂肪乳剤の粒子径は、市販の粒度分布計等で計測することができる。粒度分布測定法としては、光学顕微鏡法、共焦点レーザー顕微鏡法、電子顕微鏡法、原子間力顕微鏡法、静的光散乱法、レーザー回折法、動的光散乱法、遠心沈降法、電気パルス計測法、クロマトグラフィー法、超音波減衰法等が知られており、それぞれの原理に対応した装置が市販されている。

本発明における粒径測定では、粒径範囲及び測定の容易さから、光散乱法、より好ましくは動的光散乱法、又はレーザー回折法を適用することが好ましい。動的光散乱を用いた市販の測定装置としては、ナノトラックUPA（日機装（株））、動的光散乱式粒径分布測定装置LB-550（（株）堀場製作所）、濃厚系粒径アナライザーFPAR-1000（大塚電子（株））等が挙げられる。

特に本発明における脂肪乳剤の粒子径は、FPAR-1000を用いて測定した値であり、具体的にはConti n法より得られる散乱強度分布のメジアン径を粒子径とした。

[0034] <脂肪乳剤のpH>

本発明の脂肪乳剤のpHは4.5～6.0の範囲にあることが好ましく、pH4.8～5.8の範囲であることがより好ましく、pH5.0～5.5であることが特に好ましい。pHがこの範囲にあることで、プロスタグランジンの安定性を更に高くすることが可能である。pH4.5を下回ると、プロスタグランジンの安定性が低下するだけでなく、脂肪乳剤の乳化安定性も低下することがある。一方で、pH6.0を越えるとpHの上昇に従ってプロスタグランジンの安定性が低下する。

なお、水素イオン指数pHは25℃におけるものである。

[0035] <脂肪乳剤の製造方法>

本発明の脂肪乳剤は、例えば、プロスタグランジン類、油成分、レシチンの混合物に、必要に応じて水を加えて乳化させることで製造できる。本発明の脂肪乳剤の製造方法は、とくに制限されないが、スターラーやインペラー攪拌、ホモキサー、連続流通式剪断装置等の剪断作用を利用する通常の乳化装置を用いて乳化をした後、高圧ホモジナイザーを通す等の方法で2種以上の乳化装置を併用するのが特に好ましい。高圧ホモジナイザーを使用することで、乳化物を更に均一な微粒子の液滴に揃えることが出来る。

[0036] 高圧ホモジナイザーには、処理液の流路が固定されたチャンバーを有するチャンバー型高圧ホモジナイザー及び均質バルブを有する均質バルブ型高圧

ホモジナイザーが挙げられる。これらの中では、均質バルブ型高圧ホモジナイザーは、処理液の流路の幅を容易に調節することができるので、操作時の圧力及び流量を任意に設定することができ、その操作範囲が広いため特に食品や化粧品などの乳化分野で広く用いられている。これに対し、操作の自由度は低いが、圧力を高める機構が作りやすいため、超高压を必要とする用途にはチャンバー型高圧ホモジナイザーが用いられる。

チャンバー型高圧ホモジナイザーとしては、マイクロフルイダイザー（マイクロフルイディクス社製）、ナノマイザー（吉田機械興業（株）製）、アルティマイザー（（株）スギノマシン製）等が挙げられる。

均質バルブ型高圧ホモジナイザーとしては、ゴーリントタイプホモジナイザー（APV社製）、ラニエタイプホモジナイザー（ラニエ社製）、高圧ホモジナイザー（ニロ・ソアビ社製）、ホモゲナイザー（三和機械（株）製）、高圧ホモゲナイザー（イズミフードマシナリ（株）製）、超高压ホモジナイザー（イカ社製）等が挙げられる。

[0037] 高圧ホモジナイザーによる分散は、液体が非常に狭い（小さな）間隙を高速度で通過する際に発生する大きな剪断力によるものと考えられる。この剪断力の大きさはほぼ圧力に比例し、高圧になればなるほど液体中に分散された粒子にかかる剪断力すなわち分散力は強くなる。しかし、液体が高速で流れるときの運動エネルギーの大半は熱に変わるため、高圧になればなるほど液体の温度は上昇し、これによって分散液成分の劣化や粒子の再凝集が促進される事がある。従って、高圧ホモジナイザーの圧力は最適点が存在するが、その最適点は分散される物、狙うべく粒径によっても異なると考えられる。本発明において、ホモジナイザーの圧力は、好ましくは50MPa以上、より好ましくは50～250MPa、更に好ましくは100～250MPaで処理することが好ましい。この範囲の高圧条件にて分散を行うことで、前記粒径に制御することが可能である。好ましい。また、乳化液はチャンバー通過直後30秒以内、好ましくは3秒以内に何らかの冷却器を通して冷却することが好ましい。

[0038] 微細な乳化物を得るもう一つの有力な方法として、超音波ホモジナイザーの使用を挙げることが出来る。具体的には、上記に述べた様な剪断作用を利用する通常の乳化装置を用いて乳化をした後、15~40kHzの周波数で超音波を照射する方法が知られていた。高出力超音波ホモジナイザーの例としては、超音波ホモジナイザーUS-1200T、同RUS-1200T、同MUS-1200T（以上、（株）日本精機製作所製）、超音波プロセッサUIP2000、UIP-4000、UIP-8000、UIP-16000（以上、ヒールッシャー社製）等が挙げられる。これら的高出力超音波照射装置を用いて25kHz以下の周波数、好ましくは15~20kHzの周波数で、かつ分散部のエネルギー密度が100W/cm²以上、好ましくは120W/cm²とすることにより、微細乳化が可能である。

[0039] 超音波ホモジナイザーを前記の超高压ホモジナイザーと併用して用いてもよい。すなわち、剪断作用を利用する通常の乳化装置を用いて乳化をした後に、超高压ホモジナイザー分散を行うことで超高压ホモジナイザー分散の効率が高まり、パス回数の低減が図られると共に、粗大粒子の低減により高品質な乳化物を得ることが可能となる。また、超高压ホモジナイザー乳化を行った後に、更に超音波照射を行うことで、粗大粒子を低減させることが出来る。また、超高压分散と超音波照射を交互に行うなど任意の順序でこれらの工程を繰り返し行うことも出来る。

[0040] <製剤の形態>

本発明はプロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤にも関する。

本脂肪乳剤の製剤形態としては、注射用製剤として適したものであれば特に限定されない。具体的にはアンプル管、バイアル瓶、プレフィルドシリンジ、バッグ等の容器に充填した製剤が挙げられる。

容器の容量、材質及び形状は、プロスタグランジン含有脂肪乳剤の充填量と使い易さの観点で適宜選択できる。また、充填時に空隙の気体を少なくする、あるいは窒素置換すると更に安定性が改善されるため好ましい。

更にこれらの容器内部はシリコート処理等の表面処理がなされていること

が好ましい。

[0041] 上記製剤の中でも、アンプル管製剤又はプレフィルドシリンジ製剤が好ましく、プレフィルドシリンジ製剤がより好ましい。

本発明はプロスタグランジン含有脂肪乳剤又は注射用製剤がシリンジに充填されているプレフィルドシリンジ製剤にも関する。

プレフィルドシリンジ製剤は、調製時の希釈ミスや薬剤取り違えのミス、分割使用・保存による細菌汚染や活性の低下等を防ぐために、使用濃度・量であらかじめシリンジに充填されており、感染の危険の低減、医療従事者の労働生産性向上等の観点においても好ましい。

[0042] 該注射用製剤、及びプレフィルドシリンジ製剤に使用される注射器は特に限定されず、従来公知のものを好適に用いることができる。

本発明の注射器は、シリンジ（注射筒）及びガスケット等から構成することができる。該シリンジは一端（基端開放部）側の開口にガスケットがはめ込まれ、他端（先端開放部）側にガスケットの押し込みによりプロスタグランジン含有脂肪乳剤を排出する排出口を有する筒状体であることが好ましい。排出口には、使用前には通常、キャップがはめ込まれ、上記ガスケットとともに薬液を保持することができる。また、該ガスケットには、プランジャーロッドが連結されていてもよい。シリンジの基端からキャップ先端までの長さ、及びシリンジの内径は充填する薬液（プロスタグランジン含有脂肪乳剤）の容量によって適宜決定することができる。

[0043] 本発明において使用されるシリンジ及びプランジャーロッドの材質としては通常のプラスチックあるいはガラスが挙げられる。プラスチックとしては、例えば、ポリオレフィン系（例、ポリエチレン、ポリプロピレン）、環状ポリオレフィン系などが例示される。容量としては本製剤の臨床使用量に合わせて適宜決定することができる。具体的には1～20 mL容のものが例示される。

ガラス製又はプラスチック製のシリンジを必要に応じて、焼き付け又は塗布によりシリコン等で処理して、ガスケットの摺動抵抗を小さくし、シリン

ジ内でのガスケットの移動を容易にすることができる。排出口の形成される先端開放部は、接続する器具の形状に対応するルアーチップ形状になっていることが、注射針又は血管カテーテルとの接続の容易さの観点から好ましい。

本発明において使用されるキャップは特に限定されないが、好ましくはゴム製又は熱可塑性エラストマーなどの弾性体キャップである。該ガスケットには、好ましくはプランジャーロッドが結合する手段、例えば螺子部が設けられていてもよい。また、プランジャーロッドとガスケットとは一体に成形されていてもよい。

また、本製剤の投与においては、本発明の脂肪乳剤をそのまま注射用製剤として静脈注射してもよく、生理食塩水等の輸液にて適宜希釈したのち点滴投与しても良い。

[0044] 脂肪乳剤の滅菌方法としては、例えば、高圧蒸気滅菌、濾過滅菌が挙げられる。滅菌時の薬剤の分解抑制、乳化破壊の抑制の観点で、脂肪乳剤は濾過滅菌されることが好ましい。また、脂肪乳剤の調整前に、液体成分そのものや、液体成分及び／又は固体成分の溶液を濾過滅菌することも好ましい。

[0045] 本発明はプロスタグランジン含有脂肪乳剤を濾過滅菌する工程を含む注射用製剤の製造方法にも関する。

濾過滅菌は通常、プロスタグランジン含有脂肪乳剤を調整後に行うことができる。

濾過滅菌に用いるフィルターとしては、孔径0.01~0.22 μm のフィルターが好ましく、より好ましくは孔径0.1~0.22 μm の濾過滅菌用のフィルターである。濾過滅菌用のフィルターは市販品を利用することもできる。濾過滅菌用のフィルターとして具体的には、ザルトポア2、ザルトブラン（ザルトリウス・ステディム・ジャパン社）、デュラポア（日本ミリポア社）、フロロダイン11、スーポア、フロロダインEX、ウルチポアN66、ポジダイン（日本ポール社）などが挙げられる。

また、濾過滅菌に際しては加圧濾過器にて差圧をかけることができ、差圧

としては0.01MPa~1MPaが好ましく、0.05MPa~0.3MPaがより好ましい。ここで差圧とは、濾過の一次側（入口側）と二次側（出口側）の圧力の差のことをいう。二次側の圧力は通常大気圧である。

これらの条件は使用するプロスタグランジン類、油成分、及びレシチンの濃度や含み得る添加剤の種類及び濃度などによって適宜選択することができる。

実施例

[0046] 以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、本明細書において、別記がない場合は%は質量%である。

[0047] (実施例1-1)

プロスタグランジンE1（アルプロスタジル、第一ファインケミカル（株）製）をエタノールに10mg/mlの濃度で溶解した。このうち42 μ l（プロスタグランジンE1として420 μ g）と、ダイズ油（カネダ（株）製）0.252g、及び、高度精製卵黄レシチンPC-98N（キューピー（株）製）0.504gとを混合した。この混合物に対し、別途、日本薬局方濃グリセリン（花王（株）製）と精製水を混合して得た2.5質量%グリセリン水溶液を、合計60mlになるように加え、攪拌した。これをホモミキサー（15000rpm、12min）にて粗分散し、更にチャンバー型高圧ホモジナイザーにて乳化した。乳化液に終濃度0.5mMとなるクエン酸/クエン酸ナトリウム緩衝液を添加し、pHを5.0に調整することで、分散液1-1を作製した。

[0048] (実施例1-2~1-11、比較例1-1、1-2、1-4、参考例1-3)

実施例1-1と同様にして、表1-1の組成にて分散液1-2~1-15を作製した。なお、比較例1-1、1-2、1-4、参考例1-3の塩酸の量は上記のように表に記載のpHとなるように添加した量である。

[0049] (比較例1-4：既存薬相当)

実施例 1-1 と同様とするが、表 1-1 の組成にて分散液 1-16 を作製した。なお、オレイン酸は事前に所定量をダイズ油に溶解させて乳化を行い、その後水酸化ナトリウムにて pH を 5.3 に調整した。

[0050] (脂肪乳剤の評価)

<粒径測定>

表 1-1 に記載の実施例、比較例にて調製した分散液（脂肪乳剤）について、乳化直後に精製水を用いて 10~100 倍に希釈し、光散乱粒度分布測定装置（F P A R - 1 0 0 0、大塚電子製）にて C o n t i n 法より得られる散乱強度分布のメジアン径を、粒径として記録した。

[0051] <pH>

表 1-1 に記載の実施例、比較例にて調製した分散液について、原液のまま、コンパクト pH メーター（H O R I B A 製）にて pH を測定し、pH として記録した。

[0052] <粒径変化>

分散液 1-1~1-11、1-13~1-16 について、2 ml ずつシリコートバイアル瓶（C S - 1 0、不二硝子製）に分注し、ゴム栓、アルミシールをした。40℃にて 14 日間保存後の分散液について、上記記載の粒径測定を行った。調製直後の粒径に対する変化について、以下の基準にて評価を行い、結果を表 1-1 に記す。

A：粒径の増大が認められなかった

B：粒径の増大が 10 nm 以下である

C：粒径の増大が 10 nm を超え 20 nm 未満である

D：粒径の増大が 20 nm 以上である

[0053]

[表1]

表1-1	脂肪乳剤中の配合%				成分組成比		酸		初期物性		経時評価 粒径変化 40°C14日
	A)レシチン		B)油成分		レシチン/PGE ₁	レシチン/油	添加量 mM	pH	粒径 nm		
	PC-98N	ダイズ油	質量比	質量比	質量比	質量比					
実施例1-1	0.84	0.42	1200	2	クエン酸	0.5	5.0	63	A		
実施例1-2	0.84	0.84	1200	1	クエン酸	0.5	5.0	114	A		
実施例1-3	0.84	1.68	1200	0.5	クエン酸	0.5	5.0	117	A		
実施例1-4	0.18	0.1	257	1.8	クエン酸	0.5	5.0	54	B		
実施例1-5	1.8	0.1	2571	18	クエン酸	0.5	5.0	47	C		
実施例1-6	1.8	0.45	2571	4	クエン酸	0.5	5.0	99	A		
実施例1-7	1.8	1.8	2571	1	クエン酸	0.5	5.0	93	A		
実施例1-8	0.84	0.42	1200	2	クエン酸	0.25	5.0	99	A		
実施例1-9	0.84	0.42	1200	2	クエン酸	2	5.0	102	A		
実施例1-10	1.8	3.6	2903	0.5	クエン酸	1.5	5.3	89	A		
実施例1-11	1.8	4.0	2903	0.45	クエン酸	1.5	5.3	93	A		
比較例1-1	0.18	0.1	257	1.8	塩酸	適量	5.0	53	D		
比較例1-2	1.8	0.1	2571	18	塩酸	適量	5.0	49	D		
参考例1-3	0.84	0.42	1200	2	乳酸	0.5	5.0	96	D		
比較例1-4	1.8	10	2571	0.2	オレイン酸	8.5	5.3	225	A		

[0054] (実施例1-12~1-20、比較例1-5~1-7)

<PGE₁残存率評価>

分散液1-1~1-7、1-10、1-11及び比較用の分散液1-13、1-14、及び1-16について、2mlずつシリコートバイアル瓶（CS-10、不二硝子製）に分注し、ゴム栓、アルミシールをした。40℃にて7日間及び14日間保存後の分散液について、高速液体クロマトグラフィーによりプロスタグランジンE₁を定量した。なお、この時、1-ナフトールを内部標準として使用し、定量を行った。PGE₁の残存率（%）を以下の式にて算出した。結果を表1-2に記す。

$$\text{PGE}_1 \text{残存率} (\%) = (\text{経時後のPGE}_1 \text{濃度} / \text{初期のPGE}_1 \text{濃度}) \times 100$$

[0055] [表2]

		PGE ₁ 残存率%	
		40°C7日	40°C14日
実施例1-12	分散液1-1	92%	86%
実施例1-13	分散液1-2	92%	85%
実施例1-14	分散液1-3	93%	85%
実施例1-15	分散液1-4	88%	80%
実施例1-16	分散液1-5	92%	85%
実施例1-17	分散液1-6	93%	86%
実施例1-18	分散液1-7	94%	87%
実施例1-19	分散液1-10	92%	88%
実施例1-20	分散液1-11	93%	87%
比較例1-5	分散液1-13	90%	62%
比較例1-6	分散液1-14	83%	44%
比較例1-7	分散液1-16	74%	56%

[0056] 表1-1の実施例が示す様に、クエン酸を添加した分散液1-1~1-11及び1-16においては、経時での粒径の増大が許容範囲内又は認められず、安定な乳化液であることが分かった。一方で、pKaの小さい酸を使用した分散液1-12~1-15（乳酸の25℃でのpKaは3.79）においては、経時での粒径の増大が認められ、経時での安定性が得られなかった。

更に、表1-2の実施例が示す様に、クエン酸を添加した分散液1-1~1-7及び1-10、1-11は、プロスタグランジンそのものの安定性が向上するという予想外の効果を見出した。既存薬相当の分散液1-16との比較より、既存薬の約3倍以上の保存期限を有することが推定できる。一方

、 pK_a の小さい塩酸を使用した分散液1-13、1-14においては保存経時の初期は既存薬相当の分散液1-16よりもプロスタグランジンの残存率が高いが、14日後においてはプロスタグランジンの残存率が顕著に低下することが分かった。

[0057] 更に、表1-1に示す様に本発明の分散液1-1~1-11はいずれも150nm以下の粒径であり、外観上は半透明状態である。したがって本発明のプロスタグランジン含有脂肪乳剤は、保存期間を拡大するだけでなく、透明性が高いことから異物混入等の薬剤管理が容易になることが期待できる。

[0058] <希釈液の粗大粒子目視評価>

分散液1-1、1-7、1-10、1-11をそれぞれ5mlバイアル瓶（無色透明）中に適量採取し、精製水にて1~6倍に希釈した。1m以上離れた蛍光灯と肉眼との間にバイアル瓶を置き、バイアル瓶の側面から、上記の希釈液を目視観察した。このとき、液中に目視可能な粒子が見える程度について、以下の基準にて粗大粒子目視評価を行い、結果を表1-3に示す。

- D 沈殿がはっきりと見える
- C 微細な粒子が少し見える
- B 微細な粒子がごく僅かに見える
- A 目視可能な粒子はない

[0059]

[表3]

表1-3	分散液	脂肪乳剤中の配合%			成分組成比 レシチン/油 質量比	酸		初期物性		粗大粒子 目視結果
		A)レシチン	B)油成分	タイソ油			添加量 mM	pH	粒径 nm	
		PC-98N								
実施例1-21	分散液1-1	0.84	0.42	2.0	クエン酸	0.5	5.0	63	C	
実施例1-22	分散液1-7	1.8	1.8	1.0	クエン酸	0.5	5.0	93	B	
実施例1-23	分散液1-10	1.8	3.6	0.5	クエン酸	1.5	5.3	89	A	
実施例1-24	分散液1-11	1.8	4.0	0.45	クエン酸	1.5	5.3	93	A	

[0060] <アンプル製剤、プレフィルドシリンジ製剤の安定性評価>

分散液1-10について、容器を表1-4に記載の容器とする以外は実施例1-19と同様にして、40℃7日間保存し、PGE₁残存率を求めた。結果を表1-4に示す。

[0061] [表4]

表1-4	容器		製品	メーカー	PGE ₁ 残存率%
	型	容量			
実施例1-25	プレイルドシリンジ	CZシリンジ		メーカー	40°C7日
実施例1-26	アンブル	通常アンブル		大協精工	93%
実施例1-27	アンブル	シリコート処理アンブル		不二硝子	93%
実施例1-28	アンブル	通常アンブル(アンブル白1mLOP-B)		不二硝子	93%
実施例1-29	アンブル	シリコート処理アンブル(アンブル白1mLOP-B)		ナミコス	92%

[0062] <分散液の滅菌>

分散液1-10 10 mLをシリコートバイアル瓶(CS-10、不二硝子製)に分注し、ゴム栓、アルミシールをした。これをオートクレーブ(オートクレーブSP200、ヤマト科学社)を用いて121°Cでの保持時間を1分として高圧蒸気滅菌した。この液の外観を観察したところ、油滴の分離

が見られた。

分散液 1-10 500 ml を、滅菌フィルターとしてザルトポア 2（直径 47 mm、孔径 0.2 μ m、ザルトリウス・ステディム・ジャパン社）を用い、加圧濾過器にて 0.2 MPa の差圧をかけ、濾過滅菌を行った。分散液全量を閉塞なく濾過滅菌できた。外観、粒径、pH、PGE₁ 量を上記と同様に測定したところ、濾過前後で有意な変化は見られなかった。

[0063] （実施例 2-1）

プロスタグランジン E₁（アルプロスタジル、第一ファインケミカル（株）製）をエタノールに 10 mg/ml の濃度で溶解した。このうち 42 μ l（プロスタグランジン E₁ として 420 μ g）と、ダイズ油（カネダ（株）製）0.252 g、及び、高度精製卵黄レシチン PC-98N（キューピー（株）製）0.504 g とを混合した。この混合物に対し、別途、日本薬局方濃グリセリン（花王（株）製）と精製水を混合して得た 2.5% グリセリン水溶液を、合計 60 ml になるように加え、攪拌した。これをホモキサー（15000 rpm、12 min）にて粗分散し、更にチャンバー型高圧ホモジナイザーにて乳化した。乳化液に終濃度 0.5 mM となるクエン酸/クエン酸ナトリウム緩衝液を添加し、pH を 5.0 に調整することで分散液 2-1 を得た。

[0064] （実施例 2-2~2-10、参考例 2-1、2-2、比較例 2-3、2-4）

実施例 2-1 と同様にして、表 1 の組成にて分散液 2-2~2-14 を得た。なお、実施例 2-8、比較例 2-3、2-4 の塩酸の量は、上記のように表に記載の pH となるように添加した量である。

（比較例 2-5）

実施例 2-1 と同様とするが、表 2-1 の通りにダイズ油、高度精製卵黄レシチンの量を変えて、かつオレイン酸を分散液に対して 0.24% となる様に添加して乳化し、pH をクエン酸/クエン酸ナトリウム緩衝液の代わりに水酸化ナトリウムにて 5.3 に調整することで分散液 2-15 を得た。な

お、分散液 2-15 は既存薬相当の分散液となる。

[0065] (脂肪乳剤の評価)

<粒径測定>

表 2-1 に記載の実施例、比較例にて調製した分散液（脂肪乳剤）について、乳化直後に精製水を用いて 10~100 倍に希釈し、光散乱粒度分布測定装置（F P A R - 1 0 0 0、大塚電子製）にて測定し、C o n t i n 法より得られる散乱強度分布のメジアン径を、粒径として記録した。

[0066] <pH>

表 2-1 に記載の実施例、比較例にて調製した分散液について、原液のまま、コンパクト pH メーター（H O R I B A 製）にて pH を測定し、pH として記録した。

[0067] <保存性試験>

表 2-1 に記載の実施例、比較例にて調製した分散液について、2 ml ずつ、シリコートバイアル瓶（C S - 1 0、不二硝子製）に分注し、ゴム栓、アルミシールをした。40℃にて 7 日間、及び 14 日間保存した。それぞれの分散液について、以下の試験を実施した。

[0068] <PGE 1 残存率評価>

それぞれの分散液の調製直後、40℃にて 7 日間又は 14 日間保存後の分散液について、高速液体クロマトグラフィーによりプロスタグランジン E 1 を定量した。なお、この時、1-ナフトールを内部標準として使用し、定量を行った。PGE 1 の残存率を以下の式にて算出した。

$$\text{PGE 1 残存率\%} = \text{経時後の PGE 1 濃度} / \text{初期の PGE 1 濃度} \times 100$$

[0069] <遊離脂肪酸増加量の定量>

分散液 1 ml を 20 ml バイアル瓶に採取する。これに 2-プロパノール / ヘプタン / 0.5 M 硫酸 = 40 / 10 / 1（容量比）の混合液 5 ml を加え、攪拌混合する。10 分後、更にヘプタン 3 ml 及び精製水 3 ml を加え、転倒混合する。15 分静置した後、上層液 3 ml を 10 ml バイアル瓶に

採取する。これに0.02質量%ニールブルー水溶液/エタノール=1/9 (容量比)の混合液1 mLを加え、攪拌混合する。この混合液に対して、0.02 M水酸化ナトリウムにて滴定を行い、下式にて遊離脂肪酸を算出する。これをオレイン酸濃度に換算して脂肪乳剤全量に対する質量%を算出し、40°C 14日間保存前後の分散液についての濃度(質量%)の差を表2-1に記載した。

なお、標準液として15 mmol/Lのオレイン酸ヘプタン溶液を使用し、Vは滴定量を表す。

$$\text{遊離脂肪酸量 (meq/L)} = V(\text{試料}) / V(\text{標準液}) \times 15$$

[0070] 実施例2-1~2-10、参考例2-1、2-2、比較例2-3及び2-4の保存前分散液における遊離脂肪酸量は検出限界以下(n. d.)であり、比較例2-5の保存前分散液における遊離脂肪酸量は添加したオレイン酸に相当する値であった。

[0071]

[表5]

表2-1

	脂肪乳剤中の配合%		成分組成比		酸		初期物性		安定性評価		
	A)レシチン	B)油成分	レシチン/PGE ₁	レシチン/油	添加量	pH	粒径	PGE ₁ 残存率%	40°C7日	40°C14日	遊離脂肪酸
	PC-98N	ダイス油	質量比	質量比							
実施例2-1	0.84	0.42	1200	2.0	0.5	5.0	112	92%	85%	0.0072%	
実施例2-2	0.84	0.84	1200	1.0	0.5	5.0	114	92%	85%	n.d.	
実施例2-3	0.84	1.68	1200	0.5	0.5	5.0	117	93%	85%	0.0071%	
実施例2-4	0.42	0.21	600	2.0	0.5	5.0	101	91%	84%	n.d.	
実施例2-5	1.8	0.225	2571	8.0	0.5	5.0	82	93%	85%	0.0175%	
実施例2-6	1.8	0.45	2571	4.0	0.5	5.0	99	93%	86%	0.0106%	
実施例2-7	1.8	1.8	2571	1.0	0.5	5.0	93	94%	87%	0.0142%	
実施例2-8	0.84	0.42	1200	2.0	適量	5.0	64	91%	80%	0.0160%	
実施例2-9	1.8	3.6	2903	0.5	1.5	5.3	89	92%	88%	0.0077%	
実施例2-10	1.8	4.0	2903	0.45	1.5	5.3	93	93%	87%	0.0077%	
参考例2-1	0.18	0.1	257	1.8	0.5	5.0	94	90%	80%	n.d.	
参考例2-2	1.8	0.1	2571	18.0	0.5	5.0	59	92%	78%	0.0362%	
比較例2-3	0.18	0.1	257	18	適量	5.0	53	90%	62%	0.0064%	
比較例2-4	1.8	0.1	2571	18.0	適量	5.0	49	83%	44%	0.0778%	
比較例2-5	1.8	10.0	2571	0.18	8.5	5.3	227	74%	56%	0.0159%	

[0072] (実施例 2-11、2-12、比較例 2-6)

<遊離プロスタグランジン量の測定>

分散液 2-1、2-6 及び比較用の分散液 2-11 について、それぞれ 40 ml をバイアル瓶に採取し、これに pH 5.0 の 0.1 M クエン酸緩衝液 0.2 ml を添加する。透析チューブ Spectra/Por 2 (分画分子量 12~14 K) を精製水にて水和処理した後、2.5 質量%グリセリン水を分散液 20 g に対して 1 ml の割合で透析チューブ内に封入する。このチューブを前記分散液に浸漬し、室温にて 100 rpm で 24 時間攪拌を行う。

透析前後の分散液に含まれるプロスタグランジン E₁ の濃度を HPLC により定量し、透析前後の濃度変化から水相に遊離している PGE₁ 濃度を算出した。結果を表 2 に記す。

[0073] <血圧降下試験>

12 週齢の高血圧自然発症ラットにイナクチンを投与し、麻酔を施す。麻酔後、ラットを保温プレート上に保定した上で、カニューレーションを大腿動脈に挿入し、糸で縫合する。大腿動脈カニューレーションは圧トランスデューサーに接続し、5 秒間の平均血圧の連続モニタリングを開始する。

血圧安定後、大腿静脈カニューレーションより分散液 2-1、2-6、及び比較用の分散液 2-11 を投与し、血圧の変化を測定する。投与前の血圧から、分散液投与後の最大血圧降下量測定した。結果を表 2 に記す。

[0074] [表6]

表 2-2		PGE ₁ 遊離%	投与前血圧 mmHg	血圧降下量 mmHg
実施例 2-11	分散液 2-1	6%	153.6 ± 21.5	45.5 ± 15.3
実施例 2-12	分散液 2-6	3%	163.2 ± 11.4	45.3 ± 10.4
比較例 2-6	分散液 2-11	20%	159.2 ± 13.8	41.1 ± 17.9

[0075] 表 2-1 の結果が示す様に油成分に対するリン脂質の質量比 (表 2-1 中の A/B) が 10 より大きい分散液 2-12 及び 2-14 においては、40 °C 2 週間後のプロスタグランジン E₁ の残存率が小さくなることが明らかで

ある。これらの分散液においては経時での遊離脂肪酸の生成量が高いという問題が生じており、これは過剰に存在するレシチンの加水分解が生じていると考えられる。そのため、保存安定性試験期間が長くなるほど、プロスタグランジンの安定性だけでなく、脂肪乳剤の乳化状態の分散安定性も低下すると考えられる。

表2の結果が示す様に、レシチン量が0.4質量%を下回る分散液2-11においては、相に遊離しているプロスタグランジンE1の量が多い。そして、分散液2-11においては血圧降下効果が小さく、薬効が低下している。プロスタグランジンE1含有脂肪乳剤においては、プロスタグランジンが分散質である油粒子に存在することで高い薬効を示すためと考えられる。

[0076] 一方、本発明に係る脂肪乳剤（分散液2-1～2-10）においては、遊離プロスタグランジン量も低く、更に保存経時でのプロスタグランジンの残存率が高い結果が得られた。これは既存薬相当の分散液2-15に比して、3倍以上の安定性を有しており、保存期間の大幅な延長が期待できる結果となった。更には、乳化の安定性が高く、遊離脂肪酸の生成量も小さいことが明らかである。また、分散液2-1～2-10はいずれも150nm以下の分散液であり、半透明状である。そのため、分散液中の異物混入の検出が容易となる。

[0077] <希釈液の目視評価>

分散液2-1、2-7、2-9、2-10をそれぞれ5mlバイアル瓶（無色透明）中に適量採取し、精製水にて1～6倍に希釈した。1m以上離れた蛍光灯と肉眼との間にバイアル瓶を置き、バイアル瓶の側面から上記の希釈液を目視観察した。このとき、液中に目視可能な粒子が見える程度について、以下の基準にて評価を行い、結果を表2-3に示す。

- D 沈殿がはっきりと見える
- C 微細な粒子が少し見える
- B 微細な粒子がごく僅かに見える
- A 目視可能な粒子はない

[0078] [表7]

表2-3	脂肪乳剤中の配合%				成分組成比		酸		初期物性		粗大粒子 目視結果
	A)レシチン	B)油成分	レシチン/PGE ₁	レシチン/油	質量比	質量比	添加量 mM	pH	粒径 nm		
	PC-98N	大豆油	質量比	質量比							
実施例2-13	0.84	0.42	1200	2.0	クエン酸	0.5	5.0	112	C		
実施例2-14	1.8	1.8	2571	1.0	クエン酸	0.5	5.0	93	B		
実施例2-15	1.8	3.6	2903	0.5	クエン酸	1.5	5.3	89	A		
実施例2-16	1.8	4.0	2903	0.45	クエン酸	1.5	5.3	93	A		

[0079] <アンプル製剤、プレフィルドシリンジ製剤での安定性評価>

実施例2-17~2-21

分散液 2-9 について、充填する容器を表 2-4 に記載の容器とする以外は実施例 2-9 と同様にして、40℃ 7 日間保存し、PGE1 残存率を求めた。結果を表 2-4 に示す。

[0080] [表8]

表 2-4	容 器		PGE ₁ 残存率%
	型	製 品	
実施例 2-17	フレアイトシリジ アンプル	CZ シリンジ	40℃ 7 日
実施例 2-18	アンプル	通常アンプル	93%
実施例 2-19	アンプル	シリコート処理アンプル	93%
実施例 2-20	アンプル	通常アンプル(アンプル白 1mLOP-B)	93%
実施例 2-21	アンプル	シリコーン処理アンプル(アンプル白 1mLOP-B)	92%

[0081] <分散液の滅菌>

分散液 2-9 10 mL をシリコートバイアル瓶 (CS-10、不二硝子

製)に分注し、ゴム栓、アルミシールをした。これをオートクレーブ(オートクレーブSP200、ヤマト科学社)を用いて121℃での保持時間を1分として高圧蒸気滅菌した。この液の外観を観察したところ、油滴の分離が見られた。

分散液2-9 500mlを、滅菌フィルターとしてザルトポア2(直径47mm、孔径0.2 μ m、ザルトリウス・ステディム・ジャパン社)を用い、加圧濾過器にて0.2MPaの差圧をかけ、濾過滅菌を行った。分散液全量を閉塞なく濾過滅菌できた。外観、粒径、pH、PGE1量を上記と同様に測定したところ、濾過前後で有意な変化は見られなかった。

産業上の利用可能性

[0082] すなわち本発明の構成によれば、従来の製品に比べて、保管期限が大幅に向上した静脈注射可能なプロスタグランジン含有脂肪乳剤、注射用製剤及びプレフィルドシリンジ製剤を提供することができる。また本脂肪乳剤は、透明性が向上しているため、異物の混入を容易に検出することが可能であり、臨床現場での薬剤管理にも有効となりうる製剤である。更には、高い薬効が得られるプロスタグランジン含有脂肪乳剤を提供することができる。

[0083] 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、2011年3月31日出願の日本特許出願(特願2011-080876)、2011年3月31日出願の日本特許出願(特願2011-080877)、2011年9月6日出願の日本特許出願(特願2011-194203)及び2011年9月6日出願の日本特許出願(特願2011-194204)に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] プロスタグランジン類、油成分、レシチン、 pK_a が4.0～6.0の解離基を有する水溶性の酸又はその塩、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、
前記レシチンの含有量が前記油成分の0.15質量倍以上でありかつ、 pH が4.5～6.0であるプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項2] 前記水溶性の酸又はその塩が、 $0.01\text{ mmol/L} \sim 5\text{ mmol/L}$ 含まれることを特徴とする請求項1に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項3] 前記水溶性の酸がクエン酸であることを特徴とする請求項1又は2に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項4] 前記脂肪乳剤におけるレシチンの含有量が、前記油成分の含有量に対して0.3質量倍以上であることを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項5] 前記脂肪乳剤における油成分の含有量が、脂肪乳剤中0.01～5質量%であることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項6] 前記脂肪乳剤が更に高級脂肪酸を含有し、脂肪乳剤における高級脂肪酸の含有量が、前記レシチンの含有量に対して0.06質量倍以下であることを特徴とする請求項1～5のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項7] 前記プロスタグランジン類がプロスタグランジンE1であることを特徴とする請求項1～6のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。
- [請求項8] プロスタグランジン類、油成分、レシチン、及び水を含んでなる脂肪乳剤であって、
前記レシチンの含有量が前記プロスタグランジン類の含有量の50

0～5000質量倍であり、

前記レシチンの含有量が前記油成分の含有量の0.3～10質量倍であり、かつ、

高級脂肪酸の含有量が前記レシチンの含有量の0.06質量倍以下であることを特徴とする、プロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項9] 前記レシチンの含有量が脂肪乳剤全量に対して0.4～2質量%であることを特徴とする請求項8に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項10] 前記脂肪乳剤におけるプロスタグランジン類中、水相中に遊離しているプロスタグランジン類の比率が10%以下であることを特徴とする請求項8又は9に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項11] 前記油成分の含有量が脂肪乳剤全量に対して0.2～5質量%であることを特徴とする請求項8～10のいずれかに記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項12] 前記脂肪乳剤が更にpKaが4～6の解離基を有する水溶性の酸又はその塩を含むことを特徴とする請求項8～11のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項13] 前記脂肪乳剤における前記水溶性の酸又はその塩の含有量が、0.01mmol/L～5mmol/Lであることを特徴とする請求項12に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項14] 前記脂肪乳剤のpHが4.5～6.0の範囲であることを特徴とする請求項8～13のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項15] 光散乱法により測定した前記脂肪乳剤の平均粒径が30～150nmであることを特徴とする請求項1～14のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項16] 前記レシチンが、ホスファチジルコリンを98質量%以上含有する卵黄レシチンであることを特徴とする請求項1～15のいずれか一項

に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項17] 前記油成分が、ダイズ油であることを特徴とする請求項1～16のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項18] 前記プロスタグランジン含有脂肪乳剤が、濾過滅菌されたプロスタグランジン含有脂肪乳剤であることを特徴とする請求項1～17のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤。

[請求項19] 請求項1～18のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤を含む注射用製剤。

[請求項20] 請求項1～18のいずれか一項に記載のプロスタグランジン含有脂肪乳剤又は請求項19の注射用製剤がシリンジに充填されていることを特徴とするプレフィルドシリンジ製剤。

[請求項21] 請求項19又は20におけるプロスタグランジン含有脂肪乳剤を濾過滅菌する工程を含むことを特徴とする請求項19又は20における注射用製剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/058185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/24(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/5575(2006.01)i,
A61K47/12(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i

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)

A61K47/24, A61K9/107, A61K31/5575, A61K47/12, A61K47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CN 101496787 A (Li, Shubin), 05 August 2009 (05.08.2009), entire text; particularly, example 2 (Family: none)	1-3, 6, 7 1-21
Y	WO 2006/118329 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 November 2006 (09.11.2006), entire text & US 2010/0016381 A1 & EP 1875926 A1 & EP 2255785 A2	1-21
Y	JP 3-83925 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 09 April 1991 (09.04.1991), entire text (Family: none)	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 May, 2012 (25.05.12)

Date of mailing of the international search report
05 June, 2012 (05.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/058185

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-81360 A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 March 1996 (26.03.1996), entire text & US 5693337 A & EP 700678 A1	1-21
X Y	WO 2009/093650 A1 (Techno Guard Co., Ltd.), 30 July 2009 (30.07.2009), entire text (Family: none)	8,10,14-21 1-21
Y	JP 2-203 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 05 January 1990 (05.01.1990), entire text & US 5651991 A & EP 315079 A1	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K47/24(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/5575(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K47/24, A61K9/107, A61K31/5575, A61K47/12, A61K47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	CN 101496787 A (Li, Shubin) 2009.08.05, 全文、特に実施例2 (ファミリーなし)	1-3, 6, 7 1-21
Y	WO 2006/118329 A1 (武田薬品工業株式会社) 2006.11.09, 全文 & US 2010/0016381 A1 & EP 1875926 A1 & EP 2255785 A2	1-21
Y	JP 3-83925 A (久光製薬株式会社) 1991.04.09, 全文 (ファミリーなし)	1-21

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日 25.05.2012	国際調査報告の発送日 05.06.2012
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 直寛	4C	4041
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 8-81360 A (わかもと製薬株式会社) 1996.03.26, 全文 & US 5693337 A & EP 700678 A1	1-21
X Y	WO 2009/093650 A1 (テクノガード株式会社) 2009.07.30, 全文 (ファミリーなし)	8, 10, 14-21 1-21
Y	JP 2-203 A (日本新薬株式会社) 1990.01.05, 全文 & US 5651991 A & EP 315079 A1	1-21