(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
2017年12月21日(21.12.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/217477 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/551 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/022034

(22) 国際出願日： 2017年6月15日(15.06.2017)

(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 2016-119069 2016年6月15日(15.06.2016) JP

(71) 出願人: 興和株式会社 (**KOWA COMPANY, LTD.**) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目６番２９号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 久我 宏彰 (**KUGA, Hiroaki**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田３３２－１ 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP). 沢井 勇 (**SAWAI, Isamu**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田３３２－１ 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (**THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE**); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町１丁目３番８号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

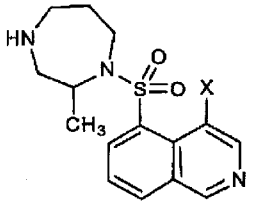
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(54) **Title:** AQUEOUS COMPOUND

(54) 発明の名称： 水性組成物



(1)

(57) **Abstract:** Provided is a technology whereby a decrease in the contained amount of a halogenated isoquinoline derivative is inhibited in an aqueous composition containing the halogenated isoquinoline derivative and timolol. The aqueous composition comprises: (A) a compound represented by general formula (1) [in the formula, X represents a halogen atom] or a salt thereof, or a solvate thereof; (B) timolol or a salt thereof, or a solvate thereof; and (C) an amino compound.

(57) 要約：ハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物中の、ハロゲン化イソキノリン誘導体の含量低下を抑制する技術の提供。次の成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）：（Ａ）一般式（１）［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；（Ｃ）アミノ化合物；を含有する、水性組成物。

WO 2017/217477 A1

明　細　書

発明の名称 ： 水性組成物

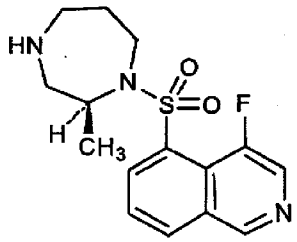
技術分野

[0001] 本発明は、水性組成物等に関する。

背景技術

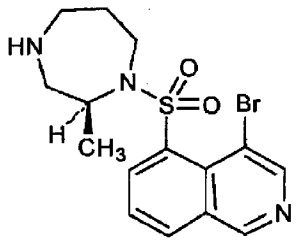
[0002] 以下の構造式：

[0003] [化1]



[0004] で表されるリパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）や、以下の構造式：

[0005] [化2]



[0006] で表される４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンなどのハロゲン化イソキノリン誘導体は、Ｒｈｏキナーゼ阻害作用等の薬理作用（例えば、特許文献１、２）を有し、眼疾患の予防や治療に有用であることが知られている。具体的には例えば、高眼圧症や緑内障等の予防又は治療（例えば、特許文献３）に有用であることが報告されており、また、リパスジルを有効成分とする高眼圧症

・緑内障治療剤として、グラナテック（登録商標）点眼液０．４％が日本において上市されるに至っている。

[0007] 現在のところ、高眼圧症や緑内障に対する薬物治療は、眼圧の下降に主眼が置かれる。通常、この薬物治療は単一の有効成分に係る眼科用剤（点眼剤等）にて開始されるが、眼圧下降効果が不十分の場合には、作用機序が異なる複数の有効成分に係る眼科用剤が併用される。複数の有効成分に係る眼科用剤を併用する場合、各有効成分の効果発揮の観点から、５分以上の間隔を空けることが望ましいとされている。

このような併用による投与回数の増加及び投与間隔の確保に伴う薬物治療に要する時間の長期化は、治療上のコンプライアンス低下につながり、大きな問題となっている。そこで、複数の眼科用剤を併用した場合のアドヒアランス低下抑制の観点から、各有効成分を１つの製剤中に配合した配合剤とすることが行われている。

[0008] 上述のハロゲン化イソキノリン誘導体は、本邦において上市されている眼科用剤に係る他の有効成分（α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗薬、コリンエステラーゼ阻害剤等）とは作用機序が異なるユニークな有効成分であり、アドヒアランス低下抑制の観点から、既存の眼科用剤の有効成分との配合剤に関する製剤化技術を確立することは極めて有用である。

しかしながら、現在までに、ハロゲン化イソキノリン誘導体と既存の眼科用剤の有効成分との配合剤に係る製剤化技術について、具体的な報告は無い。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特許第４２１２１４９号公報

特許文献2：国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００６／０６８２０８号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明者らは、高眼圧症や緑内障治療薬として汎用されるβ遮断薬の一種であるチモロールとハロゲン化イソキノリン誘導体との配合剤の開発を企図し、製剤化技術の確立を目指して鋭意検討した。しかるところ、両成分を含有する水性組成物を高温条件下で長期間保存すると、ハロゲン化イソキノリン誘導体の含量が低下することが判明した。

従って、本発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物中の、ハロゲン化イソキノリン誘導体の含量低下を抑制する技術を提供することを課題とする。

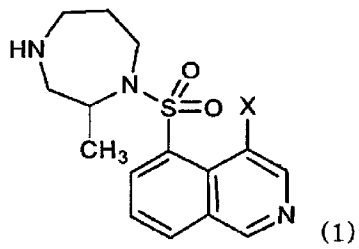
課題を解決するための手段

[0011] そこで本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討したところ、ハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物に、さらにアルギニン、エチレンジアミン、ヒスチジン、モノエタノールアミン及びリシンに代表されるアミノ化合物を含有せしめることにより、ハロゲン化イソキノリン誘導体の含量低下が抑制されることを見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、次の成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）：

（Ａ）一般式（１）

[0013] [化3]



(1)

[0014] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有する、水性組成物を提供するものである。

[0015] また、本発明は、次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物に、次の成分（Ｃ）：

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有せしめる、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法を提供するものである。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、ハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物中の、ハロゲン化イソキノリン誘導体の含量低下を抑制でき、安定性に優れる水性組成物を提供できる。

発明を実施するための形態

[0017] ＜一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物＞

前記一般式（１）において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。前記一般式（１）において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

また、前記一般式（１）において、メチル基の置換したホモピペラジン環を構成する炭素原子は不斉炭素である。そのため、立体異性が生じるが、一般式（１）で表される化合物にはいずれの立体異性体も包含され、単一の立体異性体でもよく、各種立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。前記一般式（１）で表される化合物としては、絶対配置がＳ配置である化合物が好ましい。

[0018] 前記一般式（１）で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エ

タンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。

さらに、前記一般式（１）で表される化合物又はその塩は、水和物やアルコール和物等の溶媒和物であってもよく、水和物であるのが好ましい。

[0019] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、

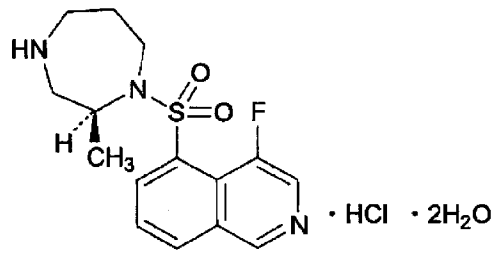
リパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

等が挙げられる。

[0020] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、リパスジル若しくはその塩酸塩又はそれらの水和物がさらに好ましく、以下の構造式：

[0021] [化4]



[0022] で表されるリパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）が特に好ましい。

[0023] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物

は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第１９９９／０２０６２０号パンフレット、国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。また、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。

[0024] 水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～８ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２５～６ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物としてリパスジルを用いる場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、フリー体に換算して０．０５～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～３ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．１～２ｗ／ｖ％含有するのがさらにより好ましく、０．２５～１ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

[0025] ＜チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物＞

本明細書において「チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、チモロールのみならず、チモロールの薬学上許容される塩、さらにはチモロールやその薬学上許容される塩と、水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。薬学上許容される塩としては、特に限定されないが、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホ

ン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、中でも、マレイン酸塩が好ましい。なお、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、国や地域等で制定された公定書等に収載されているチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いてもよい。こうした公定書としては、例えば、日本薬局方、米国薬局方、英国薬局方、欧州薬局方、中国薬局方等が挙げられる。

[0026] チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、チモロールマレイン酸塩（化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate）が好ましく、日本薬局方に収載のチモロールマレイン酸塩が特に好ましい。

チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。

[0027] 水性組成物中のチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、チモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０５～１．５ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２５～０．６ｗ／ｖ％含有するのがさらにより好ましく、０．３～０．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、優れた安定性や薬理作用を得る観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０１～６質量部含有するのが好ましく、０．１～４質量部含有するのがより好ましく、０．５～２質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、優れた安定性や薬理作用を得る観点から、リパスジルのフリー体に換算して１質量部に対し

、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して０．０５～５質量部含有するのが好ましく、０．３～３質量部含有するのがより好ましく、０．６～１．５質量部含有するのが特に好ましい。

[0028] ＜アミノ化合物＞

本明細書において「アミノ化合物」とは、１個以上のアミノ基を有する化合物及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を意味する。ここで、塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩等が挙げられる。さらに、アミノ化合物は水和物やアルコール和物等の溶媒和物であってもよい。

[0029] アミノ化合物としては、例えば、置換基を有していてもよい脂肪族アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上、置換基を有していてもよい芳香族アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上、置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する化合物及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上等が挙げられる。なお、斯かる置換基としては、例えば、カルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基、フェニル基、インドリル基、エトキシカルボニル基等が挙げられ、これらの１種又は２種以上が組み合わさって置換していてもよい。

[0030] 置換基を有していてもよい脂肪族アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、置換基を有していてもよい脂肪族第１級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、置換基を有していてもよい脂肪族第２級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、置換基を有していてもよい脂肪族第３

級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が挙げられる。置換基を有していてもよい脂肪族第１級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、Ｌ－アスパラギン酸、Ｌ－アスパラギン酸ナトリウム、Ｌ－アスパラギン酸カリウム、Ｌ－アスパラギン酸マグネシウム、ＤＬ－アラニン、Ｌ－アラニン、Ｌ－アルギニン、Ｌ－アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、グリシン、Ｌ－グルタミン、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－グルタミン酸塩酸塩、Ｌ－グルタミン酸カリウム、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム、Ｌ－シスチン、Ｌ－システイン、Ｌ－システイン塩酸塩水和物、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩水和物、Ｌ－フェニルアラニン、ＤＬ－メチオニン、Ｌ－メチオニン、Ｌ－リシン、Ｌ－リシン塩酸塩、ｄｌ－ロイシン、Ｌ－ロイシン等の、置換基として少なくともカルボキシル基を有する脂肪族第１級アミン（アミノ酸）；トロメタモール、モノエタノールアミン等の、置換基として水酸基を有する脂肪族第１級アミン；タウリン等の、置換基としてスルホン酸基を有する脂肪族第１級アミン；エチレンジアミン等の無置換脂肪族第１級アミン等が挙げられる。置換基を有していてもよい脂肪族第２級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、クレアチニン等が挙げられる。置換基を有していてもよい脂肪族第３級アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、エデト酸四ナトリウム等の置換基としてカルボン酸基を有する脂肪族第３級アミン等が挙げられる。

また、置換基を有していてもよい芳香族アミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、アミノ安息香酸エチル等が挙げられる。

さらに、置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、エチル尿素、尿素、フェンプロバメート等が挙げられる。

なお、これらのアミノ化合物はいずれも公知であり、公知の方法により製

造しても良く、市販品を使用しても良い。また、アミノ化合物としては、他の成分と塩や錯体を形成したものを用いても良い。

[0031] アミノ化合物としては、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下の抑制作用の観点から、置換基を有していてもよい脂肪族アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上が好ましく、置換基を有していてもよい脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上がより好ましく、置換基としてカルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基及びフェニル基（好適にはカルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基及びイミダゾリル基）よりなる群から選ばれる１種以上を（好適には１～４個）有してもよい、炭素数１～１２（好適には２～１０、特に好適には２～５）の脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上がさらに好ましく、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、エデト酸、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、シスチン、システイン、ヒスチジン、フェニルアラニン、メチオニン、リシン、ロイシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、タウリン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上がさらにより好ましく、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、タウリン、ヒスチジン、リシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上が特に好ましい。

[0032] 水性組成物中のアミノ化合物の含有量は特に限定されないが、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下の抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、合計で０．０１～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～３ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．３～２ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

[0033] また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とアミノ化合物の含有質量比率は特に限定されないが、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下の抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、アミノ化合物を合計で０．１～１０質量部含有するのが好ましく、０．５～８質量部含有するのがより好ましく、１～４質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下の抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、アミノ化合物を合計で０．３～７質量部含有するのが好ましく、０．７～５質量部含有するのがより好ましく、１～３質量部含有するのが特に好ましい。

さらに、水性組成物中のチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とアミノ化合物の含有質量比率は特に限定されないが、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下の抑制作用の観点から、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物のフリー体に換算して１質量部に対し、アミノ化合物を合計で０．０５～１０質量部含有するのが好ましく、０．１～５質量部含有するのがより好ましく、０．５～３質量部含有するのが特に好ましい。

[0034] 本明細書において「水性組成物」とは、少なくとも水を含有する組成物を意味し、その性状としては、液状（溶液又は懸濁液）、半固形状（軟膏）が挙げられ、液状が好ましい。なお、組成物中の水としては例えば、精製水、注射用水、滅菌精製水等を用いることができる。

水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、５質量％以上が好ましく、２０質量％以上がより好ましく、５０質量％以上がさらに好ましく、９０質量％以上がさらにより好ましく、９０～９９．８質量％が特に好ましい。

[0035] 水性組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方　製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式（１）で表される化合物やチモロールの有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼科用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。

[0036] 水性組成物には、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでいても良い。このような添加物としては、例えば、無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、ｐＨ調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。なお、こうした添加物として、前記の「アミノ化合物」を用いてもよい。

こうした添加物としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、ｄ－カンフル、ｄｌ－カンフル、キシリトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、グリセリン、グルコン酸、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酸化チタン、ジェランガム、ジブチルヒドロキシトルエン、臭化カリウム、臭化ベンゾドデシニウム、酒石酸、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル４５、精製ラノリン、Ｄ－ソルビトール、ソルビトール液、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チメロサール、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、濃グリセリン、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、濃ベンザルコニウム塩化物

液５０、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒアルロン酸ナトリウム、人血清アルブミン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、氷酢酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベルガモット油、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物液、ベンジルアルコール、ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物液、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレングリコール（７０）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ｄ－ボルネオール、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、Ｄ－マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、メチルセルロース、ｌ－メントール、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユーカリ油、ヨウ化カリウム、硫酸、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リンゴ酸、ワセリン等が例示される。

[0037] 添加物としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリセリン、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酒石酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メチルセルロース、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン

酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、ヒアルロン酸ナトリウム、ブドウ糖、ｌ-メントール等が好ましい。

[0038] 水性組成物は、さらに、上記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでいても良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα１受容体遮断薬；ブリモニジン酒石酸塩などのブリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アプラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα２受容体作動薬；カルテオロール塩酸塩などのカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベタキソロール塩酸塩などのベタキソロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、レボブノロール塩酸塩などのレボブノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベフノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メチプラノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むβ遮断薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ブリンゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；イソプロピルウノプロストン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、クロプロステノール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フルプロステノール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むプロスタグランジン類；ジピベフリン塩酸塩などのジピベフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロ

カルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの１種又は２種以上を配合できる。

他の薬効成分としては、ブリモニジン、ラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、及びブリンゾラミド並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上が好ましい。

[0039] 水性組成物のｐＨ（２５℃）は特に限定されないが、４～９が好ましく、５～８．５がより好ましく、６～８が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、０．６～３が好ましく、０．６～２がより好ましい。

[0040] 水性組成物は、保存安定性、携帯性等の観点から、容器に収容されるのが好ましい。容器の形態は、水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような容器の形態としては、具体的には例えば、注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。また、これらの容器はさらに箱、袋等によって包装されていてもよい。

[0041] 容器の材質（材料）は特に限定されず、容器の形態に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、ガラス、プラスチック、セルロース、パルプ、ゴム、金属等が挙げられる。加工性、スクイズ性や耐久性の観点から、プラスチック製であるのが好ましい。プラスチック製容器の樹脂としては、熱可塑性樹脂であるのが好ましく、例えば、低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン等のポリオレフィン系樹脂；ポリエチレンテ

レフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート、ポリ（１，４－シクロヘキシレンジメチレンテレナフタレート）等のポリエステル系樹脂；ポリフェニレンエーテル系樹脂；ポリカーボネート系樹脂；ポリスルホン系樹脂；ポリアミド系樹脂；ポリ塩化ビニル樹脂；スチレン系樹脂などが挙げられ、これらの混合体（ポリマーアロイ）であってもよい。

[0042] 水性組成物の適用疾患は特に限定されず、前記一般式（１）で表される化合物やチモロールの有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。

具体的には例えば、一般式（１）で表される化合物の有するＲｈｏキナーゼ阻害作用や眼圧低下作用に基づき、また、チモロールの有するβ受容体遮断作用や眼圧低下作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予防又は治療剤として利用できる。この場合、一般式（１）で表される化合物の有する眼圧低下作用とチモロールの有する眼圧低下作用とにより優れた眼圧低下作用が奏され、優れた高眼圧症、緑内障の予防及び／又は治療作用が得られるため、好ましい。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障などが挙げられる。

[0043] また、日本国特許第５５５７４０８号公報に開示されるように、一般式（１）で表される化合物の有する作用に基づき、眼底疾患（主として網膜及び／又は脈絡膜に発現する病変。具体的には例えば、高血圧と動脈硬化による眼底変化、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion）や網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion）等の網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病黄斑症、イールズ病（Eales disease）、コーツ病（Coats disease）等の網膜血管先天異常、ヒッペル病（von Hippel disease）、脈なし病（pulseless disease）、黄斑疾患（中心性網脈絡膜症（central serous chorioretinopathy）、嚢胞様

黄斑浮腫（cystoid macular edema）、加齢黄斑変性（age-related macular degeneration）、黄斑円孔（macular hole）、近視性黄斑萎縮（myopic macular degeneration）、網膜硝子体界面黄斑変性症、薬物毒性黄斑変性症、遺伝性黄斑変性等）、（裂孔原性、牽引性、滲出性等の）網膜剥離、網膜色素変性症、未熟児網膜症等が挙げられる。）の予防又は治療剤、より好適には糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は加齢黄斑変性の予防又は治療剤としても利用してもよい。さらに、後発白内障や前嚢収縮等の白内障術後合併症の治療剤、あるいは角膜浮腫の予防又は治療剤として利用してもよい。

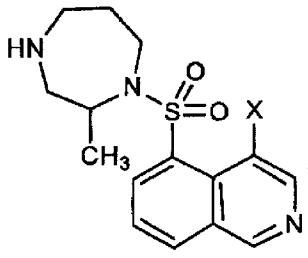
[0044] なお、水性組成物を眼疾患（好適には、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患から選ばれる疾患：特に好適には、高眼圧症、及び緑内障から選ばれる疾患）の予防及び／又は治療剤として利用する場合においては、期待する薬効の程度に応じて、適量（例えば、点眼剤であれば１滴程度）を、１日１～３回程度、好適には１日１～２回程度投与すればよい。

[0045] なお、本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の発明を開示する。

［１］ 次の成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）：

（Ａ）一般式（１）

[0046] [化5]



(1)

[0047] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有する、水性組成物。

［２］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１］記載の水性組成物。

［３］　前記アミノ化合物が、置換基を有していてもよい脂肪族アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［４］　前記アミノ化合物が、置換基を有していてもよい脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［５］　前記置換基を有していてもよい脂肪族アミンが、カルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基及びフェニル基よりなる群から選ばれる１種以上を置換基として有していてもよい、炭素数１～１２の脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミンである、［３］記載の水性組成物。

［６］　前記アミノ化合物が、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、エデト酸、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、シスチン、システイン、ヒスチジン、フェニルアラニン、メチオニン、リシン、ロイシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、タウリン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［７］　前記アミノ化合物が、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、タウリン、ヒスチジン、リシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［８］　眼科用剤である、［１］～［７］のいずれか記載の水性組成物。

［９］　点眼剤である、［８］記載の水性組成物。

［１０］　高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１］～［９］のいずれか記載の水性組成物。

[0048] ［１１］ さらに、α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１］～［１０］のいずれか記載の水性組成物。

［１２］ さらに、ブリモニジン、ラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１］～［１０］のいずれか記載の水性組成物。

[0049] ［１３］ 次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物に、次の成分（Ｃ）：

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有せしめる、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法（好適には、含量低下の抑制方法）。

［１４］ 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１３］記載の方法。

［１５］ 前記アミノ化合物が、置換基を有していてもよい脂肪族アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［１６］ 前記アミノ化合物が、置換基を有していてもよい脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミン及びその塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［１７］ 前記置換基を有していてもよい脂肪族アミンが、カルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基及びフェニル基よりなる群から選ばれる１

種以上を置換基として有していてもよい、炭素数１～１２の脂肪族第１～３級（好適には第１級）アミンである、［１５］記載の方法。

［１８］　前記アミノ化合物が、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、エデト酸、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、シスチン、システイン、ヒスチジン、フェニルアラニン、メチオニン、リシン、ロイシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、タウリン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［１９］　前記アミノ化合物が、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、タウリン、ヒスチジン、リシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［２０］　前記水性組成物が、眼科用剤である、［１３］～［１９］のいずれか記載の方法。

［２１］　前記眼科用剤が、点眼剤である、［２０］記載の方法。

［２２］　前記水性組成物が、高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１３］～［２１］のいずれか記載の方法。

[0050]　［２３］　前記水性組成物が、さらにα１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１３］～［２２］のいずれか記載の方法。

［２４］　前記水性組成物が、さらにブリモニジン、ラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１３］～［２２］のいずれか記載の方法。

実施例

[0051] 次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

なお、以下の試験例において、リパスジル１塩酸塩２水和物は、例えば国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法により製造することが出来る。

[0052] ［試験例１］保存試験（リパスジルの安定性評価）

水性組成物中にてチモロールと共存させた場合のリパスジルの安定性を評価するため、表１に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する、参考例１及び２の水性組成物を常法により調製した。

得られた各水性組成物を６０℃で１ヶ月間保存し、保存後のリパスジルの残存率を、以下の通り測定した。

すなわち、保存開始前、及び１ヶ月間保存後の各水性組成物について、ＨＰＬＣ装置を用いて濃度既知のリパスジルとピーク面積を比較することにより、リパスジルの濃度を算出した。得られた各水性組成物のリパスジルの濃度より、以下の式に従い、リパスジルの残存率（％）を算出した。

[0053] リパスジルの残存率（％）＝保存後のリパスジルの濃度／保存開始前のリパスジルの濃度×１００

[0054] 結果を表１に示す。

[0055] [表1]

	分量（100mL当たり）	
	参考例1	参考例2
リパスジル1塩酸塩2水和物	0.4896g （フリー体として0.4g）	0.4896g （フリー体として0.4g）
チモロールマレイン酸塩	-	0.684g （フリー体として0.5g）
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g	0.4g
グリセリン	適量（浸透圧比　約1）	適量（浸透圧比　約1）
濃ベンザルコニウム塩化物液50	0.004g	0.004g
水酸化ナトリウム	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）
精製水	残余	残余
リパスジルの残存率（％）	99.5	90.2

[0056] 表１記載の結果より、リパスジル及びチモロールを含有する水性組成物（

参考例２）を６０℃で１ヶ月間保存するとリパスジルの残存率が９０％程度となり、含量低下が生じることが判明した。なお、チモロールを含有しない水性組成物（参考例１）では含量低下が生じていないことから、斯かる含量低下は、水性組成物中に、リパスジルとチモロールとを共存させたことに起因することが明らかとなった。

[0057] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを含有する水性組成物を高温条件下で長期間保存すると、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下が生じることが明らかとなった。

[0058] ［試験例２］保存試験（リパスジルの安定性評価　その２）

試験例１で確認された、リパスジルの含量低下を抑制する手段を検討するため、表２に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例１～５及び比較例１の水性組成物を常法により調製した。

得られた各種水性組成物を６０℃で４週間保存し、保存後のリパスジルの残存率を、試験例１と同様の方法により測定した。

結果を表２に示す。

[0059]

[表2]

	分量（100mL当たり）					
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1
リパスジル1塩酸塩2水和物	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）
チモロールマレイン酸塩	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）
L-アルギニン	3.0g	–	–	–	–	–
エチレンジアミン	–	1.0g	–	–	–	–
L-ヒスチジン	–	–	2.5g	–	–	–
モノエタノールアミン	–	–	–	1.0g	–	–
L-リシン塩酸塩	–	–	–	–	3.0g	–
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.52g	0.52g	0.52g	0.52g	0.52g	0.52g
塩化ベンザルコニウム液50	0.004g	0.004g	0.004g	0.004g	0.004g	0.004g
塩酸／水酸化ナトリウム	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余
リパスジルの残存率（%）	95.4	99.6	99.3	96.2	95.4	91.8

[0060] 表２記載の結果より、リパスジル及びチモロールを含有する水性組成物（

比較例１）においては、６０℃４週間保存後のリパスジルの残存率が９１．８％と大きく低下し、含量低下が認められた。一方、リパスジル及びチモロールに加えて、さらにＬ－アルギニン（実施例１）、エチレンジアミン（実施例２）、Ｌ－ヒスチジン（実施例３）、モノエタノールアミン（実施例４）又はＬ－リシン塩酸塩（実施例５）を含有する水性組成物は、６０℃４週間保存後のリパスジルの残存率がいずれも９５％を超えており、上記Ｌ－アルギニン等に代表されるアミノ化合物を共存させることによってリパスジルの含量低下が抑制されることが明らかとなった。

[0061] ［試験例３］保存試験（リパスジルの安定性評価　その３）

表３に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例６～８の水性組成物を常法により調製した。

得られた各種水性組成物を６０℃で４週間保存し、保存後のリパスジルの残存率を、試験例１と同様の方法により測定した。

結果を表３に示す。

[0062] [表3]

	分量（100mL当たり）		
	実施例6	実施例7	実施例8
リパスジル1塩酸塩2水和物	0.4896g (フリー体として 0.4g)	0.4896g (フリー体として 0.4g)	0.4896g (フリー体として 0.4g)
チモロールマレイン酸塩	0.684g (フリー体として 0.5g)	0.684g (フリー体として 0.5g)	0.684g (フリー体として 0.5g)
エチレンジアミン	0.4g	1.0g	-
モノエタノールアミン	-	-	1.0g
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.52g	0.52g	0.52g
塩化ベンザルコニウム液50	0.004g	0.004g	0.004g
塩酸／水酸化ナトリウム	適量(pH6.5)	適量(pH6.5)	適量(pH6.5)
精製水	残余	残余	残余
リパスジルの残存率（%）	98.3	99.9	96.7

[0063] 表３記載の実施例６、７の結果より、水性組成物中のアミノ化合物の含有量を大きくすることによってリパスジルの含量低下が更に抑制されることが明らかとなった。

また、実施例７において、エチレンジアミンをモノエタノールアミンに変更した場合（実施例８）も、リパスジルの含量低下を抑制できた。

[0064] ［試験例４］保存試験（リパスジルの安定性評価　その４）

表４に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例９～１３の水性組成物を常法により調製した。

得られた各種水性組成物を６０℃で４週間保存し、保存後のリパスジルの残存率を、試験例１と同様の方法により測定した。

結果を表４に示す。

[0065]

[表4]

	分量（100mL当たり）				
	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13
リバスジル1塩酸塩2水和物	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	0.4896g（フリー体として0.4g）	04896g（フリー体として0.4g）
チモロールマレイン酸塩	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）	0.684g（フリー体として0.5g）
モノエタノールアミン	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	–
エチレンジアミン	–	–	–	–	1.0g
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.52g	0.52g	0.52g	0.52g	0.52g
塩化ベンザルコニウム液50	0.004g	0.004g	0.004g	0.004g	0.004g
塩酸／水酸化ナトリウム	適量（pH5.0）	適量（pH6.0）	適量（pH6.5）	適量（pH7.0）	適量（pH7.0）
精製水	残余	残余	残余	残余	残余
リバスジルの残存率（%）	98.0	96.2	96.7	96.1	100

[0066] 表４記載の結果より、ｐＨ５．０（実施例９）～７．０（実施例１２、１

３）の広い範囲に渡って同様にリパスジルの含量低下が抑制されることが明らかとなった。

[0067] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにアルギニン、エチレンジアミン、ヒスチジン、モノエタノールアミン及びリシンに代表されるアミノ化合物を含有せしめることにより、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下を抑制できることが明らかとなった。

[0068] ［製造例１～２７］

表５～表１０に記載の成分及び分量（水性組成物１００ｍＬ当たりの量（ｇ））を含有する水性組成物を常法により製造できる。

[0069]

[表5]

	製造例				
	1	2	3	4	5
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.2	0.25	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩（フリー体量として）	0.5	0.25	0.5	0.3	0.5
L-グルタミン酸	0.25	－	－	－	－
タウリン	－	－	－	－	－
モノエタノールアミン	0.2	－	3	0.5	－
イプシロン－アミノカプロン酸	－	－	0.1	－	－
トロメタモール	－	3	－	－	0.3
クレアチニン	－	－	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	－	－	0.1	－
塩化ナトリウム	0.65	－	－	－	0.3
グリセリン	－	2	－	－	1
プロピレングリコール	－	－	2	－	－
塩化カリウム	－	－	－	0.6	－
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.4	0.4	0.4	－	－
リン酸水素ナトリウム水和物	－	－	－	－	－
無水リン酸一水素ナトリウム	－	－	－	－	－
リン酸二水素カリウム	－	－	－	0.4	0.4
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
D-マンニトール	0.5	－	1	－	2
クエン酸水和物	0.1	－	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	－	0.001	0.005
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	－	－
パラオキシ安息香酸メチル	－	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	0.3	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	－	0.3	－	0.3	－
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	－	1.5	1.5	－
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5

[0070]

[表6]

	製造例			
	6	7	8	9
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩（フリー体量として）	0.25	0.5	0.3	0.5
L-グルタミン酸	－	－	－	0.1
タウリン	－	－	0.2	－
モノエタノールアミン	－	1	－	－
イプシロン－アミノカプロン酸	0.2	－	－	－
トロメタモール	－	1	－	15
クレアチニン	1	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	－
グリセリン	－	－	0.5	1
プロピレングリコール	1	－	0.5	1
塩化カリウム	－	0.3	－	－
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.4	0.4	0.4	0.4
リン酸水素ナトリウム水和物	－	－	適量	適量
無水リン酸一水素ナトリウム	適量	適量	－	－
リン酸二水素カリウム	－	－	－	－
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
D-マンニトール	－	4	－	－
クエン酸水和物	0.1	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.01	0.02	0.005	－
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	0.3	－	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	1.5	－	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	6.5	7	7.5	8

[0071]

[表7]

	製造例				
	10	11	12	13	14
リバスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩（フリー体量として）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
L-グルタミン酸	－	－	－	－	0.1
タウリン	－	－	－	0.2	－
モノエタノールアミン	－	－	1	－	－
イプシロン－アミノカプロン酸	－	0.2	－	－	－
トロメタモール	0.3	－	1	－	15
クレアチニン	－	－	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	－	－	0.1	－
塩化ナトリウム	0.65	－	－	－	0.3
グリセリン	－	2	－	－	1
プロピレングリコール	－	－	2	－	－
塩化カリウム	－	－	－	0.6	－
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	－	－	－	－	適量
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
D-マンニトール	－	0.5	－	1	－
クエン酸水和物	0.1	－	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	－	0.001	0.005
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	－	－
パラオキシ安息香酸メチル	－	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	0.3	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	－	0.3	－	0.3	－
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	－	1.5	1.5	－
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5

[0072]

[表8]

	製造例			
	15	16	17	18
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩（フリー体量として）	0.5	0.5	0.5	0.5
L-グルタミン酸	0.25	－	－	－
タウリン	－	－	－	－
モノエタノールアミン	0.2	－	3	0.5
イプシロン－アミノカプロン酸	－	－	0.1	－
トロメタモール	－	3	－	－
クレアチニン	1	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	－
グリセリン	－	－	0.5	1
プロピレングリコール	1	－	0.5	1
塩化カリウム	－	0.3	－	－
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	適量	適量	適量	適量
塩酸／水酸化ナトリウム	－	－	－	－
D-マンニトール	2	－	4	－
クエン酸水和物	0.1	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.01	0.02	0.005	－
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	0.3	－	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	1.5	－	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	6.5	7	7	8

[0073]

[表9]

	製造例				
	19	20	21	22	23
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロール	0.25	0.5	0.3	0.5	0.25
L-グルタミン酸	0.25	－	－	－	－
タウリン	－	－	－	－	－
モノエタノールアミン	3	－	0.3	0.5	－
イプシロン－アミノカプロン酸	－	－	0.1	－	－
トロメタモール	－	3	－	－	0.3
クレアチニン	－	－	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	－	－	0.1	－
塩化ナトリウム	0.65	－	－	－	0.3
グリセリン	－	2	－	－	1
プロピレングリコール	－	－	2	－	－
塩化カリウム	－	－	－	0.6	－
D-マンニトール	－	－	0.5	－	1
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
クエン酸水和物	0.1	－	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	－	0.001	0.005
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	－	－
パラオキシ安息香酸メチル	－	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	0.3	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	－	0.3	－	0.3	－
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	－	1.5	1.5	－
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5

[0074]

[表10]

	製造例			
	24	25	26	27
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロール	0.5	0.25	0.5	0.25
L-グルタミン酸	－	－	－	0.1
タウリン	－	－	0.2	－
モノエタノールアミン	－	1	－	－
イプシロン－アミノカプロン酸	0.2	－	－	－
トロメタモール	－	1	－	15
クレアチニン	1	－	－	－
エデト酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	－
グリセリン	－	－	0.5	1
プロピレングリコール	1	－	0.5	1
塩化カリウム	－	0.3	－	－
D-マンニトール	－	2	－	4
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
クエン酸水和物	0.1	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	0.1	－	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.01	0.02	0.005	－
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	0.3	－	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	1.5	－	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	6.5	7	7.5	8

[0075] ［製造例２８～５４］

製造例１～２７において、リパスジル１塩酸塩２水和物の代わりに同量の４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンを用いたものを、製造例２８～５４の水性組成物として、常法により製造できる。

産業上の利用可能性

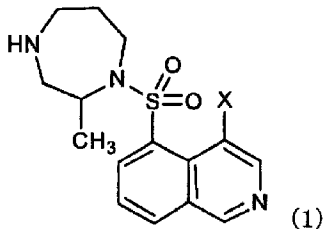
[0076] 本発明によれば、安定性に優れた水性組成物を提供でき、医薬品産業等において好適に利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 次の成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）：

（Ａ）一般式（１）

[化1]



(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有する、水性組成物。

[請求項2] 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、請求項１記載の水性組成物。

[請求項3] 前記アミノ化合物が、置換基を有していてもよい脂肪族アミン、置換基を有していてもよい芳香族アミン、置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する化合物及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１又は２記載の水性組成物。

[請求項4] 前記置換基が、カルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基、フェニル基、インドリル基及びエトキシカルボニル基よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項３記載の水性組成物。

[請求項5] 前記アミノ化合物が、カルボキシル基、水酸基、スルホン酸基、グアニジノ基、カルバモイル基、メルカプト基、イミダゾリル基、メチルチオ基及びフェニル基よりなる群から選ばれる１種以上を置換基と

して有していてもよい、炭素数１～１２の脂肪族第１～３級アミンである、請求項１～４のいずれか１項記載の水性組成物。

[請求項6] 前記アミノ化合物が、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、エデト酸、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、シスチン、システイン、ヒスチジン、フェニルアラニン、メチオニン、リシン、ロイシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、タウリン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１～５のいずれか１項記載の水性組成物。

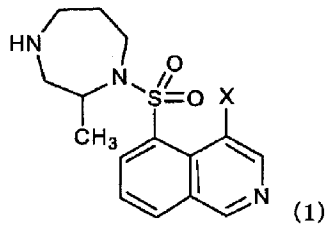
[請求項7] 前記アミノ化合物が、アルギニン、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、タウリン、ヒスチジン、リシン、トロメタモール、モノエタノールアミン、エチレンジアミン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１～６のいずれか１項記載の水性組成物。

[請求項8] 高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、請求項１～７のいずれか１項記載の水性組成物。

[請求項9] 次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）一般式（１）

[化2]



(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物に、次の成分（Ｃ）：

（Ｃ）アミノ化合物；

を含有せしめる、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法。

[請求項10] 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、請求項９記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/022034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/551(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K47/18*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/04*(2006.01)i, *A61P43/00*(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)
A61K31/551, A61K9/08, A61K31/5377, A61K47/18, A61P27/02, A61P27/04, A61P43/00

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 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2016/047721 A1 (Kowa Co., Ltd.), 31 March 2016 (31.03.2016), claims; paragraphs [0032] to [0035]; examples & CA 2962628 A1 claims; paragraphs [0032] to [0035]; examples & TW 201613603 A	1-8 9,10
Y A	Kenji UEDA et al., "0.0015% Tafluprost/0.5% Timolol Haigo Tengan'eki (DE-111 Tengan'eki) no Seizai Shoho Sekkei to Rat Gannai Ikosei", Journal of the Eye, 2013, 30(12), 1761-6, fig. 1	1-8 9,10

☒ 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	Date of mailing of the international search report
04 July 2017 (04.07.17)	25 July 2017 (25.07.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/022034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Timoptol Tengan'eki 0.25%/Timoptol Tengan'eki 0.5%, Iryoyo Iyakuhin Tenpu Bunsho, 13th edition, PMDA, 2014.08, 1 to 3, entire text	1-8 9,10
Y A	HIDENOBU Tanihara, et al., Additive Intraocular Pressure- Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials, JAMA ophthalmology, 2015, 133(7), 755-61 See Table 1	1-8 9,10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０２２０３４

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/551(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/04(2006.01)i, A61P43/00(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.　A61K31/551, A61K9/08, A61K31/5377, A61K47/18, A61P27/02, A61P27/04, A61P43/00

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　１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１７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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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
Y A	WO 2016/047721 A1 (興和株式会社) 2016.03.31, 請求項、段落[0032]-[0035]、実施例等 & CA 2962628 A1, Claims, Paragraph [0032]-[0035], Examples & TW 201613603 A	1-8 9,10
Y A	上田健治ら, 0.0015%タフルプロスト/0.5%チモロール配合点眼液(DE-111点眼液)の製剤処方設計とラット眼内移行性, あたらしい眼科, 2013, 30(12), 1761-6 図1	1-8 9,10

☑　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の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	国際調査報告の発送日
０４．０７．２０１７	２５．０７．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｕ　４４９６
安藤　公祐
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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 A	参天製薬株式会社, チモプトール点眼液0.25%/チモプトール点眼液0.5%, 医療用医薬品添付文書, 第13版, PMDA, 2014.08, 1-3 全文参照	1-8 9,10
Y A	HIDENOBU Tanihara, et al., Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials, JAMA ophthalmology, 2015, 133(7), 755-61 See Table 1	1-8 9,10