

(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
2015年5月28日(28.05.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/076340 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/5517 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/080791
- (22) 国際出願日: 2014年11月20日(20.11.2014)
- (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 2013-240498 2013年11月21日(21.11.2013) JP
- (71) 出願人: 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 加藤 雅也 (KATO, Masaya); 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). ▲高▼畑 和彦 (TAKAHATA, Kazuhiko); 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 谷川 誠一 (TANIKAWA, Seiichi); 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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), ユーロパ (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:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2015/076340 A1

(54) Title: INJECTABLE COMPOSITION FOR GENERAL ANESTHESIA AND/OR SEDATION

(54) 発明の名称: 全身麻酔および/または鎮静のための注射用組成物

(57) Abstract: An injectable composition which comprises (1) a methyl 3-[(4S)-8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepine-4-yl]propanoate or a salt thereof as an active ingredient and (2) one type or more of an additive selected from the group consisting of a dextran, cyclodextrin, and polyvinyl pyrrolidone.

(57) 要約: (1) 有効成分であるメチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩と、(2) デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物。

明 細 書

発明の名称：全身麻酔および／または鎮静のための注射用組成物
技術分野

[0001] 本発明は、催眠鎮静剤として用いられるメチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成物などに関する。詳しくは、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩と、後述の添加剤とを含有してなる、再溶解性に優れ、かつ後述の保存条件による分解物の生成を抑えた変色しない凍結乾燥組成物などに関する。

背景技術

[0002] メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートは、国際公開第2000/069836号パンフレットに記載されたベンゾジアゼピン系化合物であり、術前の鎮静、不安緩解、および手術前後の記憶消失的使用；短い診断、手術、または内視鏡検査中の意識鎮静；他の麻酔薬の投与に先立つ、かつ／または同時の全身麻酔の誘導導入および維持のための成分として；ICU鎮静の際に静脈投与するのに有用な短時間作用性のCNS抑制薬であることが知られている。また、同化合物は、ベンゼンスルホン酸などと医薬上許容される塩を形成してもよく、それらの有効成分は許容される担体とともに注射用組成物などの非経口投与用医薬組成物の形態として用いてもよい旨が知られている。そして、かかる組成物は、水性もしくは非水性溶液、または静菌剤、抗酸化物、バッファーまたは他の医薬上許容される添加剤を含有する液体混合物であってもよく、pH 2乃至4の水溶性酸性物質による組成物か、またはシクロデキストリン水溶液

の使用による組成物のいずれかが好ましい旨記載されている（特許文献1参照）。

[0003] また、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩は、国際公開第2008/007071号パンフレットに記載された化合物であり、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と一緒に、経口、直腸、局所、口腔および非経口投与に適した薬剤組成物として提供される旨が記載されている。そして、かかる薬剤組成物は、静菌剤、抗酸化剤、緩衝剤または他の薬学的に許容される添加剤を含み得る水性もしくは非水性溶液または液体の混合物であってもよく、pH2乃至4の水性酸性媒体またはシクロデキストリンを用いた組成物であることが好ましい旨記載されている（特許文献2参照）。

[0004] しかしながら、これらの先行技術文献には、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成物、特に凍結乾燥組成物を製造した場合の問題点については記載されておらず、当然ながらその解決方法についても何ら記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2000/069836号

特許文献2：国際公開第2008/007071号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成

物、特に凍結乾燥組成物の形態を有するそれを製造するべく、メチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩を用いて種々の検討を行った結果、凍結乾燥組成物の再溶解時における前記化合物の溶解性を確保するためには、再溶解時の pH が 3 付近であることが必要で、そして再溶解時の pH が 3 付近になるように調製した凍結乾燥組成物には医薬品組成物として懸念すべき 2 つの大きな問題点、すなわち、前記化合物は保存中に異性化し、分解物であるメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートを生成するということが、また組成物自体には保存に伴う変色が認められるということを見出した。かかる分解物には生体に有害な作用も認められることから、保存下においてメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートを生成する組成物は、医薬品として到底好ましいものではない。

[0007] すなわち、本発明の課題は、メチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩を含有してなる、再溶解性に優れ、かつ保存に伴うメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートの生成を極力抑えた、変色しない凍結乾燥組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは前記の問題を解決すべく鋭意検討を行った結果、メチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩を含有してなる凍結乾燥組成物の保存に伴う

メチル 3- [8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートの生成は、添加剤としてデキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を用いることにより抑制することができること、ならびに添加剤としてそれらを用いれば保存に伴う組成物の変色も抑制され、さらに速やかな再溶解性をも具備した凍結乾燥組成物としうることを見出した。本発明者らはこれらの知見に基づき、さらに検討を重ねることにより本発明を完成した。

[0009] 以下、具体的な態様 (embodiment) を挙げて本発明を詳述するが、以降の記載において、「化合物A」は「メチル 3- [(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート」に、「化合物B」は「メチル 3- [(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩」に、「化合物C」は「メチル 3- [8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート」に、それぞれ適宜読み替えが可能であるものとする。

[0010] すなわち、本発明は、

[A01] (1) 有効成分である化合物Aまたはその塩と、(2) デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物；

[A02] 添加剤が、デキストラン40、デキストラン70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンK12である、先の態様に記載の注射用組成物；

[A03] 添加剤が、デキストラン40である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A04] デキストラン40の含有量が、化合物A 1重量部あたり約0.4

重量部乃至約 12.8 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A05] デキストラン40の含有量が、化合物A 1重量部あたり約0.8重量部乃至約3.2重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A06] デキストラン40の含有量が、化合物A 1重量部あたり約1.6重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A07] 有効成分が化合物Bである、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A08] 組成物の保存に伴う、(a) 化合物Aの分解、(b) 化合物Cの生成、および／または(c) 組成物の変色を抑制した、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A09] 保存条件が、(1) 温度60℃で1ヶ月間、(2) 温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3) 室温で3年間である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A10] 組成物の保存に伴う化合物Aの分解を抑制した、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A11] 化合物Aの残存率が95%以上である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A12] 組成物の保存に伴う化合物Cの生成を抑制した、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A13] 化合物Cが実質的に生成されないか、または化合物Cの生成量が0.2%未満である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A14] 組成物の保存に伴う変色を抑制した、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A15] 変色が実質的に起こらない、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A16] 凍結乾燥組成物である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用

組成物；

[A 1 7] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 2 0 m g 以上の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 1 8] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 2 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 1 9] 組成物 1 単位形態あたり、約 2 7. 2 m g の化合物 B を有効成分として含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 0] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 4 0 m g 乃至約 7 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 1] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 5 0 m g または約 6 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 2] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 5 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 3] 組成物 1 単位形態あたり、約 6 8 m g の化合物 B を有効成分として含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 4] 組成物中にマルトースを含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 5] マルトースの含有量が化合物 A 1 重量部あたり約 3 重量部乃至約 1 2. 6 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 6] マルトースの含有量が化合物 A 1 重量部あたり約 6. 5 重量部乃至約 7. 9 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 7] 組成物中に p H 調節剤を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 8] p H 調節剤が塩酸および／または水酸化ナトリウムである、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 2 9] p H が 2. 5 乃至 3. 5 である、先の態様のいずれか一項に記載

の注射用組成物；

[A 3 0] 組成物中にポリソルベート 8 0 を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 3 1] ポリソルベート 8 0 の含有量が化合物 A 1 重量部あたり約 0. 0 4 重量部乃至約 0. 1 7 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[A 3 2] ポリソルベート 8 0 の含有量が化合物 A 1 重量部あたり約 0. 0 7 重量部乃至約 0. 1 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[0011] [B 0 1] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 1 6 m g 乃至約 6 4 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 2] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 1 6 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 3] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 2 4 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 4] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 3 2 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 5] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 4 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 6] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 4 8 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 7] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 5 6 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 8] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 2 7. 2 m g の化合物 B と、約 6 4 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 0 9] さらに、約 1 4 5 m g のマルトースを含有する、先の態様のいずれか一項に記載の凍結乾燥組成物；

[B 1 0] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 4 0 m g 乃至約 1 6 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 1] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 4 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 2] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 6 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 3] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 8 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 4] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 1 0 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 5] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 1 2 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 6] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 1 4 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 7] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 1 6 0 m g のデキストラン 4 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 8] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 8 0 m g のデキストラン 7 0 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 1 9] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 8 0 m g の α -シクロデキストリンとを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 2 0] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 8 0 m g のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンとを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 2 1] 組成物 1 単位形態あたり、有効成分である約 6 8 m g の化合物 B と、約 8 0 m g のポリビニルピロリドン K 1 2 とを含有してなる凍結乾燥組成物；

[B 2 2] さらに、約 3 6 0 m g のマルトースを含有する、先の態様のいずれか一項に記載の凍結乾燥組成物；

[0012] [C 0 1] (1) 有効成分である化合物 A またはその塩と、(2) デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される 1 種以上の添加剤とを含有してなる水溶液；

[C 0 2] 添加剤が、デキストラン 4 0、デキストラン 7 0、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン K 1 2 である、先の態様に記載の水溶液；

[C 0 3] 添加剤が、デキストラン 4 0 である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 4] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0. 4 重量部乃至約 1 2. 8 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 5] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0. 8 重量部乃至約 3. 2 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 6] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 1. 6 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 7] 有効成分が化合物 B である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 8] 組成物の保存に伴う、(a) 化合物 A の分解、(b) 化合物 C の生成、および／または (c) 組成物の変色を抑制した注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 0 9] 保存条件が、(1) 温度 6 0 °C で 1 ヶ月間、(2) 温度 4 0 °C、相対湿度 7 5 % で 6 ヶ月間、および／または (3) 室温で 3 年間である、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 0] 組成物の保存に伴う化合物 A の分解を抑制した注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 1] 化合物 A の残存率が 9 5 % 以上である注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 2] 組成物の保存に伴う化合物 C の生成を抑制した注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 3] 化合物 C が実質的に生成されないか、または化合物 C の生成量が 0. 2 % 未満である注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 4] 組成物の保存に伴う変色を抑制した凍結乾燥組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 5] 変色の実質的に起こらない注射用組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 6] 凍結乾燥組成物の調製のための、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 7] さらにマルトースと、所望によってポリソルベート 8 0 を含有し、p H 調節剤にて p H 2. 5 乃至 3. 5 に調節してなる、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 8] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 2 0 m g 以上の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 1 9] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 2 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 0] 組成物 1 単位形態あたり、約 2 7. 2 m g の化合物 B を有効成分として含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 1] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 4 0 m g 乃至約 7 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 2] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 5 0 m g または約 6 0 m g の有効成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 3] 組成物 1 単位形態あたり、化合物 A の量として約 5 0 m g の有効

成分を含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 4] 組成物 1 単位形態あたり、約 6 8 m g の化合物 B を有効成分として含有する、先の態様のいずれか一項に記載の水溶液；

[C 2 5] 先の態様のいずれか一項に記載の水溶液を凍結乾燥してなる凍結乾燥組成物；

[C 2 6] 先の態様のいずれか一項に記載の凍結乾燥組成物を、注射用水または生理食塩液で再溶解してなる注射用溶液；

[0013] [D 0 1] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される 1 種以上の添加剤を注射用組成物中に含有せしめることを特徴とする、化合物 A またはその塩を含有する安定な注射用組成物の製造方法；

[D 0 2] 添加剤が、デキストラン 4 0、デキストラン 7 0、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン K 1 2 である、先の態様に記載の製造方法；

[D 0 3] 添加剤が、デキストラン 4 0 である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 4] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0. 4 重量部乃至約 1 2. 8 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 5] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0. 8 重量部乃至約 3. 2 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 6] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 1. 6 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 7] 化合物 B を含有する安定な注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 8] 組成物の保存に伴う、(a) 化合物 A の分解、(b) 化合物 C の生成、および/または (c) 組成物の変色を抑制した注射用組成物の製造方

法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 0 9] 保存条件が、(1) 温度 6 0 °C で 1 ヶ月間、(2) 温度 4 0 °C、相対湿度 7 5 % で 6 ヶ月間、および／または (3) 室温で 3 年間である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 0] 組成物の保存に伴う化合物 A の分解を抑制した注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 1] 化合物 A の残存率が 9 5 % 以上である注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 2] 組成物の保存に伴う化合物 C の生成を抑制した注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 3] 化合物 C が実質的に生成されないか、または化合物 C の生成量が 0. 2 % 未満である注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 4] 組成物の保存に伴う変色を抑制した注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 5] 変色の実質的に起こらない注射用組成物の製造方法である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[D 1 6] 注射用組成物が凍結乾燥組成物である、先の態様のいずれか一項に記載の製造方法；

[0014] [E 0 1] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される 1 種以上の添加剤を含有してなる、化合物 A またはその塩の安定化剤；

[E 0 2] 添加剤が、デキストラン 4 0、デキストラン 7 0、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン K 1 2 である、先の態様に記載の安定化剤；

[E 0 3] 添加剤が、デキストラン 4 0 である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 0 4] デキストラン 4 0 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0. 4

重量部乃至約 12.8 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 05] デキストラン 40 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0.8 重量部乃至約 3.2 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 06] デキストラン 40 の含有量が、化合物 A 1 重量部あたり約 1.6 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 07] 化合物 B の安定化剤である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 08] 安定化が、組成物の保存に伴う、(a) 化合物 A の分解抑制、(b) 化合物 C の生成抑制、および／または (c) 組成物の変色抑制である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 09] 保存条件が、(1) 温度 60℃ で 1 ヶ月間、(2) 温度 40℃、相対湿度 75% で 6 ヶ月間、および／または (3) 室温で 3 年間である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 10] 組成物の保存に伴う化合物 A の分解を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 11] 化合物 A の残存率を 95% 以上とする、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 12] 組成物の保存に伴う化合物 C の生成を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 13] 化合物 C を実質的に生成させないか、または化合物 C の生成量を 0.2% 未満とする、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 14] 組成物の保存に伴う変色を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 15] 変色を実質的に起こさせない、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 16] 有効成分として化合物 A またはその塩を含有してなる注射用組成

物における安定化剤である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[E 1 7] 化合物Aまたはその塩を含有する水性溶液もしくはそれを凍結乾燥してなる凍結乾燥組成物中における安定化剤である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化剤；

[0015] [F 0 1] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を用いることを特徴とする、化合物Aまたはその塩の安定化方法；

[F 0 2] 添加剤が、デキストラン40、デキストラン70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンK12である、先の態様に記載の安定化方法；

[F 0 3] 添加剤が、デキストラン40である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 4] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約0.4重量部乃至約12.8重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 5] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約0.8重量部乃至約3.2重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 6] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約1.6重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 7] 化合物Bの安定化方法である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 8] 安定化が、組成物の保存に伴う、(a) 化合物Aの分解抑制、(b) 化合物Cの生成抑制、および／または(c) 組成物の変色抑制である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 0 9] 保存条件が、(1) 温度60°Cで1ヶ月間、(2) 温度40°C、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3) 室温で3年間である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 0] 組成物の保存に伴う化合物 A の分解を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 1] 化合物 A の残存率を 95%以上とする、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 2] 組成物の保存に伴う化合物 C の生成を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 3] 化合物 C を実質的に生成させないか、または化合物 C の生成量を 0.2%未満とする、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 4] 組成物の保存に伴う変色を抑制する、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 5] 変色を実質的に起こさせない、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 6] 有効成分として化合物 A またはその塩を含有してなる注射用組成物における安定化方法である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[F 1 7] 化合物 A またはその塩を含有する水性溶液もしくはそれを凍結乾燥してなる凍結乾燥組成物中における安定化方法である、先の態様のいずれか一項に記載の安定化方法；

[0016] [G 0 1] 化合物 A またはその塩の安定化のための、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される 1 種以上の添加剤；

[G 0 2] 添加剤が、デキストラン 40、デキストラン 70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン K 12 である、先の態様に記載の添加剤；

[G 0 3] 添加剤が、デキストラン 40 である、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 0 4] デキストラン 40 の使用量が、化合物 A 1 重量部あたり約 0.4 重量部乃至約 12.8 重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の添加

剤；

[G 0 5] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約0.8重量部乃至約3.2重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 0 6] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約1.6重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 0 7] 化合物Bの安定化のための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 0 8] 安定化が、組成物の保存に伴う、(a) 化合物Aの分解抑制、(b) 化合物Cの生成抑制、および／または(c) 組成物の変色抑制である、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 0 9] 保存条件が、(1) 温度60℃で1ヶ月間、(2) 温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3) 室温で3年間である、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 0] 組成物の保存に伴う化合物Aの分解を抑制するための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 1] 化合物Aの残存率を95%以上とするための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 2] 組成物の保存に伴う化合物Cの生成を抑制するための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 3] 化合物Cを実質的に生成させないか、または化合物Cの生成量を0.2%未満とするための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 4] 組成物の保存に伴う変色を抑制するための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 5] 変色を実質的に起こさせないための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[G 1 6] 有効成分として化合物Aまたはその塩を含有してなる注射用組成物における化合物Aまたはその塩の安定化のための、先の態様のいずれか一

項に記載の添加剤；

[G 1 7] 化合物Aまたはその塩を含有する水性溶液もしくはそれを凍結乾燥してなる凍結乾燥組成物中における化合物Aまたはその塩の安定化のための、先の態様のいずれか一項に記載の添加剤；

[0017] [H 0 1] 化合物Aまたはその塩の安定化のための、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤の使用；

[H 0 2] 添加剤が、デキストラン40、デキストラン70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンK12である、先の態様に記載の使用；

[H 0 3] 添加剤が、デキストラン40の使用である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 4] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約0.4重量部乃至約12.8重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 5] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約0.8重量部乃至約3.2重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 6] デキストラン40の使用量が、化合物A 1重量部あたり約1.6重量部である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 7] 化合物Bの安定化のための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 8] 安定化が、組成物の保存に伴う、(a) 化合物Aの分解抑制、(b) 化合物Cの生成抑制、および/または(c) 組成物の変色抑制である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 0 9] 保存条件が、(1) 温度60°Cで1ヶ月間、(2) 温度40°C、相対湿度75%で6ヶ月間、および/または(3) 室温で3年間である、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 0] 組成物の保存に伴う化合物Aの分解を抑制するための、先の態様

のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 1] 化合物Aの残存率を95%以上とするための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 2] 組成物の保存に伴う化合物Cの生成を抑制するための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 3] 化合物Cを実質的に生成させないか、または化合物Cの生成量を0.2%未満とするための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 4] 組成物の保存に伴う変色を抑制するための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 5] 変色を実質的に起こさせないための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 6] 有効成分として化合物Aまたはその塩を含有してなる注射用組成物における化合物Aまたはその塩の安定化のための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[H 1 7] 化合物Aまたはその塩を含有する水性溶液もしくはそれを凍結乾燥してなる凍結乾燥組成物中における化合物Aまたはその塩の安定化のための、先の態様のいずれか一項に記載の使用；

[0018] [X 0 1] 化合物Cまたはその塩；

[X 0 2] 化合物Aまたはその塩もしくはそれらを有効成分として含有する医薬組成物の安全性および／または安定性を評価するための化合物Cまたはその塩；

[0019] [Y 0 1] (1) 有効成分である化合物Aまたはその塩とデキストラン40とを含有してなる注射用組成物と、(2) 容器と、(3) 前記組成物が全身麻酔および／または鎮静のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベルとを含む、製品；

[Y 0 2] 有効成分である化合物Aまたはその塩とデキストラン40とを含有してなる注射用組成物が全身麻酔および／または鎮静のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベル；

[0020] [Z01] 化合物B、デキストラン40、マルトースおよびpH調節剤を含有するpH2.5乃至3.5の注射用組成物；

[Z02] 化合物B、デキストラン40、マルトースおよびpH調節剤を含有するpH2.5乃至3.5の注射用組成物であり、かつ、(1)温度60℃で1ヶ月間、(2)温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3)室温で3年間の保存後において、化合物Cが実質的に生成されないか、または化合物Cの生成量が0.2%未満である注射用組成物；

[Z03] pH調節剤が塩酸および／または水酸化ナトリウムである、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[Z04] 凍結乾燥組成物である、先の態様のいずれか一項に記載の注射用組成物；

[Z05] 有効成分として化合物Bを含有する安定な凍結乾燥組成物であって、組成物1単位形態あたり、(a)約27.2mgの化合物B、(b)約32mgのデキストラン40、(c)約145mgのマルトース、および(d)pH調節剤を含有し、かつ、(1)温度60℃で1ヶ月間、(2)温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3)室温で3年間の保存後において、化合物Cが実質的に生成されないか、または化合物Cの生成量が0.2%未満である、pH2.5乃至3.5の凍結乾燥組成物；および

[Z06] 有効成分として化合物Bを含有する安定な凍結乾燥組成物であって、組成物1単位形態あたり、(a)約68mgの化合物B、(b)約80mgのデキストラン40、(c)約360mgのマルトース、および(d)pH調節剤を含有し、かつ、(1)温度60℃で1ヶ月間、(2)温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3)室温で3年間の保存後において、化合物Cが実質的に生成されないか、または化合物Cの生成量が0.2%未満である、pH2.5乃至3.5の凍結乾燥組成物；
などに関する。

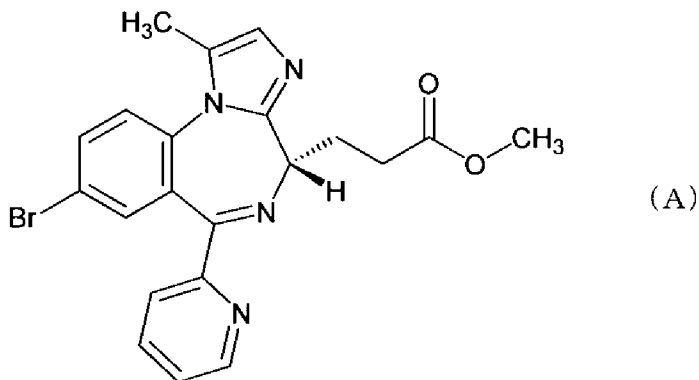
発明の効果

[0021] 本発明によって、全身麻酔および／または鎮静のために用いられるメチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成物、とりわけ、(1) 温度60℃で1ヶ月間、(2) 温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および／または(3) 室温で3年間の保存下においても安定で、分解物であるメチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートの生成や組成物自体の変色を抑えた、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩の凍結乾燥組成物を提供することができる。かかる凍結乾燥組成物は、生体に有害な作用を有するメチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートやその他の分解物の、上記の保存条件下における生成を極力抑えたものであるため安全で、しかも再溶解性に優れているため、使用に際しての利便性が極めて高い注射用組成物である。

発明を実施するための形態

[0022] 本発明において、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート（以下、化合物Aと略記する場合があります。）とは、式(A)：

[化1]



で示される公知の化合物（CAS番号：308242-62-8）であり、例えば、国際公開第2000/069836号パンフレットの実施例1c-8に記載されている。また、かかる化合物は、レミマゾラム（Remimazolam）またはCNS 7056と称されることもある。

[0023] なお、本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らか
のように記号：

[化2]



は、紙面の向こう側（すなわち、 α -配置）に結合していることを表し、記
号：

[化3]



は、紙面の手前側（すなわち、 β -配置）に結合していることを表し、記号
：

[化4]

／

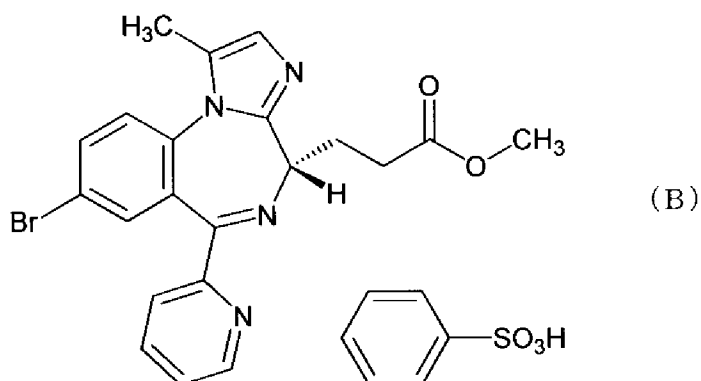
は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物であることを表す。

[0024] 本発明において、化合物Aの塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、サリチル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、蟻酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、イセチオン酸塩、ラクトビオン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、スルファミン酸塩、エタンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などの、国際公開第2000/069836号パンフレットに記載の塩などが挙げられる。

[0025] 本発明において、化合物Aの塩の好ましい態様の一つとしては、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩を挙げることができる。

[0026] 本発明において、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩（以下、化合物Bと略記する場合がある。）とは、式(B)：

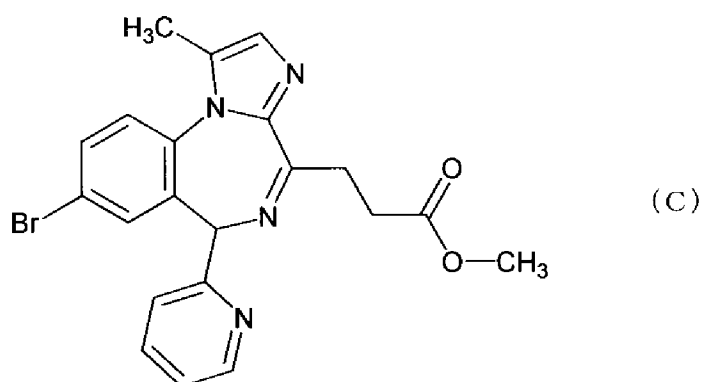
[化5]



で示される公知の化合物 (CAS 番号 : 1001415-66-2) であり、例えば、国際公開第 2008/007071 号パンフレットにベシル酸塩として記載されている。

[0027] 本発明において、メチル 3-[8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート (以下、化合物Cと略記する場合がある。) とは、式 (C) :

[化6]



で示される新規な化合物である。化合物Cは化合物Aまたはその塩、もしくは化合物Bを含有する組成物中でその分解物として生成するものであり、化合物Aの異性化体である。化合物Cは生体に対して有害な作用を有しており

、例えば、ラットに対する単回静脈内急速投与試験において、5 mg/kgの投与量では投与直後に呼吸深大や呼吸不整が、20 mg/kgの投与量では投与直後に肺の出血による呼吸不全が原因と考えられる死亡例が認められることが当社で確認されている。

[0028] 本発明において、化合物A、ならびに化合物Bに代表されるその塩は、公知の方法、例えば、国際公開第2000/069836号パンフレットに記載の方法、国際公開第2008/007071号パンフレットに記載の方法、国際公開第2008/007081号パンフレットに記載の方法、国際公開第2011/032692号パンフレットに記載の方法、国際公開第2012/062439号パンフレットに記載の方法、もしくはそれらに準ずる方法などを適宜組み合わせることで製造することができる。また、これらの方法以外にも、一般的な方法、例えば、コンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ：ア・ガイド・トゥ・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)) などに記載された方法、またはそれらの方法を一部改変した方法などを組み合わせることで製造することができる。

[0029] 本発明において、化合物A、ならびに化合物Bに代表されるその塩は、その構造から、いずれもベンゾジアゼピン系化合物に分類される。ベンゾジアゼピン系化合物とは、その構造式中に、ベンゼン環と2個の窒素原子を有する7員環とが縮合した2環式ヘテロ環の部分構造を含む化合物群の総称である。ベンゾジアゼピン系化合物には、GABA_A受容体を賦活化し、クロライドイオンの流入を促進することによって催眠を誘導する作用を有するものが多く、それらはベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬として、催眠鎮静剤（ベンゾジアゼピン系催眠鎮静剤）の有効成分に用いられている。

[0030] 本発明において開示される「(1) 有効成分である化合物Aまたはその塩と、(2) デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドン

からなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物」(以下、本発明の注射用組成物と略記する場合がある。)は、有効成分のほかに添加剤として、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上を、好ましくはデキストラン40、デキストラン70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンK12を、特に好ましくはデキストラン40を、その組成物中に含有することを特徴とするものである。本発明の注射用組成物は、これらの添加剤を組成物中に配合することによって、かかる組成物の保存に伴う変色を抑え、組成物中における、化合物Aの分解や化合物Cの生成を抑制するという効果を具備することができる。本発明の注射用組成物には、通常、当業者によって認識されるように、水溶液の形態のものと、凍結乾燥組成物の形態のものとが含まれるが、本発明の注射用組成物が凍結乾燥組成物である場合に及んでは、前記の3つの効果に加えて、速やかな再溶解性をも備えることができる。

[0031] 水溶液の形態の注射用組成物を製造するにあたっては、まず「(1)有効成分である化合物Aまたはその塩と、(2)デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる水溶液」(以下、本発明の水溶液と略記する場合がある。)を調製する必要がある。かかる水溶液は無菌的または非無菌的に調製され、必要に応じて、pH調節剤や他の添加剤を含んでいてもよい。なお、本発明の水溶液は、有効成分と添加剤、さらには必要に応じてpH調節剤や他の添加剤の必要量を、注射用水に溶解させることで容易に調製することができる。添加や混合の操作自体は通常の製剤学的手法に従えばよい。

[0032] 無菌的に調製された本発明の水溶液は、それ自体無菌なので、そのまま水溶液の形態の注射用組成物として使用することができる。また、非無菌的に調製された本発明の水溶液は、滅菌処理を施すことで、水溶液の形態の注射用組成物として使用することができる。これら本発明の水溶液は、通常、適当な単位形態にわけ、製剤化したうえで供給される。例えば、無菌的に調製

された本発明の水溶液は、そのまま注射剤用の容器に充填して密封され、注射用液剤として製剤化されたうえで供給される。また、非無菌的に調製された本発明の水溶液は、無菌濾過したのちに注射剤用の容器に充填して密封され、あるいは注射剤用の容器に充填して密封したのちに滅菌され、注射用液剤として製剤化されたうえで供給される。

[0033] 凍結乾燥組成物の形態の注射用組成物は、無菌的に調製された本発明の水溶液をそのまま凍結乾燥に付すか、あるいは非無菌的に調製された本発明の水溶液に滅菌処理を施したあと凍結乾燥に付すかして製造することができる。これらは通常、適当な単位形態にわけ、製剤化したうえで供給される。例えば、無菌的に調製された本発明の水溶液は、そのまま注射剤用の容器に充填した後に凍結乾燥して密封するか、あるいはそのまま専用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充填して密封するかして、注射用凍結乾燥製剤として製剤化されたうえで供給される。また、非無菌的に調製された本発明の水溶液は、無菌濾過し、注射剤用の容器に充填した後に凍結乾燥して密封するか、あるいは無菌濾過し、専用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充填して密封するかして、注射用凍結乾燥製剤として製剤化されたうえで供給される。ここで、凍結乾燥の操作は自体公知の方法に従って行えばよい。通常、凍結乾燥は、溶解液を任意の容器で凍結した後、乾燥庫内を真空に保ちながら棚温を徐々に1次乾燥温度まで昇温し、同温度で1次乾燥を行ったのち、さらに棚温を2次乾燥温度に到達するまで昇温し、同温度で2次乾燥を行うことによって行うことができる。

[0034] 当業者には容易に理解できることではあるが、本発明で開示する水溶液の形態の本発明の注射用組成物と、凍結乾燥組成物の形態の本発明の注射用組成物は、簡単な操作で相互に変換可能である。水溶液の形態の本発明の注射用組成物を凍結乾燥すれば、凍結乾燥組成物の形態の本発明の注射用組成物を得ることができる。また、凍結乾燥組成物の形態の本発明の注射用組成物に注射に用いる溶媒、例えば、注射用水または生理食塩液などを添加すれば、水溶液の形態の本発明の注射用組成物を得ることができる。

[0035] 本発明の注射用組成物を製造するにあたっては、それが水溶液の形態のものであれ、凍結乾燥組成物の形態のものであれ、製造の各ステップにおける手技操作自体は通常の製剤学的手法に従えばよい。

[0036] なお、本明細書においては、本発明の注射用組成物に関してpHを規定する表現を行う場合がある。本発明の注射用組成物が水溶液の形態である場合、かかるpHの規定は通常の科学的意味に従って、その水溶液のpHと解すればよい。水溶液のpHは、例えば、薬局方（例：第十六改正日本薬局方など）に記載されたpH測定法などの、自体公知の方法に従い容易に測定することができる。また、本発明の注射用組成物が凍結乾燥組成物の形態である場合、かかるpHの規定は前記凍結乾燥組成物を凍結乾燥に付す前の水溶液のpH、もしくは前記凍結乾燥組成物を注射に用いる溶媒、例えば、注射用水または生理食塩液などを添加した再溶解液のpHの、いずれかの意味に解すればよい。凍結乾燥組成物の形態である本発明の注射用組成物の製造は、通常、pH調節剤を用いて所望のpHとした水溶液を凍結乾燥に付すことで行われる。従って、pHを規定した凍結乾燥組成物の形態である本発明の注射用組成物は、pH調節剤を使用して目的とするpHとした水溶液を凍結乾燥して得られた注射用組成物と考えることができる。また、当業者には容易に理解できることではあるが、凍結乾燥組成物を再溶解した際の溶液のpHは、再溶解に用いる溶媒とその量によって変動しうる。従って、本発明においては、曖昧さを回避するために、「化合物Aまたはその塩を含有してなるpH2.5乃至3.5の凍結乾燥組成物」について、「化合物Aまたはその塩を含有するpH2.5乃至3.5の水溶液を凍結乾燥した注射用組成物」と「化合物Aの濃度が10mg/mLとなるように注射用水または生理食塩液（好ましくは注射用水）を用いて再溶解した溶液のpHが2.5乃至3.5となる凍結乾燥組成物」のいずれか一方、または双方に該当するものと定義する。

[0037] なお、本明細書においては、pH2.5乃至3.5の範囲について、「pHが約3」あるいは「pHが3付近」という表現をとることもある。かかる

範囲においては、2.7乃至3.3が好ましく、2.9乃至3.1がより好ましく、3がとりわけ好ましい。

[0038] 注射用組成物の製造に用いられる注射剤用の容器は、密封可能であり、内容物の無菌性を保つことができる容器であればどのような形態のものであってもよいが、一般的に注射剤の容器として用いられる、バイアル、アンプルなどの容器が好ましく、特にバイアルが好適である。また、これらの容器は、不溶性異物生成の有無を確認するために透明で無着色のものが好ましいが、不透明で着色されたものであっても構わない。不透明で着色された容器の場合、使用時に注射用シリンジなどで抜き取ることによって不溶性異物生成の有無を確認することができる。なお、本明細書で用いる用語「単位形態」とは、例えば、1バイアル、1アンプルなどといった調剤時、もしくは製造時の単位となる形態を意味するものと解すればよい。

[0039] 本発明の注射用組成物において、1単位形態あたりに含まれる有効成分の量は、化合物Aの量として、約40mg乃至約70mgが好ましく、約50mg乃至約60mgがより好ましく、約50mgがとりわけ好ましい。また、20mgも好ましい。化合物Aの量として約50mgを1単位形態あたりに含めようとするならば、化合物Aであればそのまま50mgを用いればよいが、化合物の塩であれば「塩中に含まれる化合物A」の量が50mgとなるように、塩を構成するカウンター（例えば、化合物Bであればベンゼンスルホン酸）の相当分を加算する必要がある。例えば、化合物Aの量として50mgを含む化合物Bの量は、カウンター相当分を加算して、約68mgとなる。同様に、化合物Aの量として20mgを含む化合物Bの量は、カウンター相当分を加算して、約27.2mgとなる。これら注射用組成物の製造に用いられる「化合物A」または「化合物Aの塩」は、結晶でも、アモルファスでも、またはいかなる形態の固体（例えば、結晶とアモルファスの混合物など）であっても構わない。

[0040] 注射用組成物の製造に用いられるデキストランとしては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができるほか、例えば、乳酸

菌に属する *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem などが生産する高分子デキストランを部分的に加水分解し、分画、精製することにより得たものも使用することもできる。デキストランの CAS 番号は 9004-54-0 である。デキストランとしては、種々の分子量のデキストランを用いることができるが、通常、平均分子量 2 万以上のデキストランが好ましく、平均分子量 3 万以上のデキストランがより好ましい。また、デキストランの平均分子量の上限は、100 万以下が好ましく、10 万以下がより好ましい。本発明において好適なデキストランとしては、例えば、デキストラン 40、デキストラン 70 などが挙げられる。

[0041] ここで、デキストラン 40 (Dextran 40) やデキストラン 70 (Dextran 70) としては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。これらは多糖類であり、その平均分子量は、デキストラン 40 が約 4 万、デキストラン 70 が約 7 万である。これらデキストランに関するより詳しい情報は、公知の文献、例えば、薬事日報社 2007 年刊「医薬品添加物事典」(日本医薬品添加剤協会編集)、182 頁などに記載されている。

[0042] 本発明の注射用組成物におけるデキストランの含有量は、化合物 A 1 重量部あたり、例えば、約 0.4 重量部乃至約 12.8 重量部が好ましく、約 0.8 重量部乃至約 3.2 重量部がより好ましく、約 1.6 重量部が特に好ましい。すなわち、組成物 1 単位形態あたり化合物 A の量として約 50 mg の有効成分を含有する注射用組成物におけるデキストランの含有量は、約 20 mg 乃至約 640 mg が好ましく、約 40 mg 乃至約 160 mg がより好ましく、約 80 mg が特に好ましい。また、組成物 1 単位形態あたり化合物 A の量として約 20 mg の有効成分を含有する注射用組成物におけるデキストランの含有量は、約 8 mg 乃至約 256 mg が好ましく、約 16 mg 乃至約 64 mg がより好ましく、約 32 mg が特に好ましい。

[0043] 注射用組成物の製造に用いられるシクロデキストリンは、D-グルコースが α 1 \rightarrow 4 結合で環状構造を形成したものの総称であり、商業的に入手可能

なものを特に制限することなく使用することができる。例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンなどのほか、それらが有する水酸基のうち一部の水素原子が、直鎖または分枝鎖のアルキル基、直鎖または分枝鎖のアルケニル基、直鎖または分枝鎖のヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアリール基、アシル基、グリコシル基、マルトシル基、イミダゾリル基などで置換されたシクロデキストリンや、分枝シクロデキストリン、シクロデキストリンの2量体あるいは多量体なども使用することができる。またグルコース単位が5以下または9以上のシクロデキストリン類縁体も同様に使用することができる。これらは単独または2種以上を組み合わせ使用してもよい。シクロデキストリンの具体的な例としては、商業的に入手することが容易な、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、モノアセチル β -シクロデキストリン、トリアセチル β -シクロデキストリン、モノクロロトリアジニル β -シクロデキストリンなどを挙げることができる。本発明において好適なシクロデキストリンとしては、例えば、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなどが挙げられる。

[0044] α -シクロデキストリン (α -Cyclodextrin) としては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。 α -シクロデキストリンは、分子量が約972の環状デキストリンであり、そのCAS番号は10016-20-3である。 α -シクロデキストリンは、 α -CDや α CDとも表記されることがある。 α -シクロデキストリンに関するより詳しい情報は、公知の文献、例えば、薬事日報社2007年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）、125頁などに記載されている。

[0045] ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン (Hydroxypropyl- β -cyclodextrin) としては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンは、分子量が約1541の環状デキストリンであり、そのCAS番号は128446-35-5であ

る。ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、HP-β-CDやHPβCDとも表記されることがある。ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに関するより詳しい情報は、公知の文献などに記載されている。

[0046] 本発明の注射用組成物におけるシクロデキストリンの含有量は特に限定されないが、好適には、前記デキストランの含有量と同程度のシクロデキストリンを用いればよい。すなわち、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約50mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるシクロデキストリンの含有量は、約20mg乃至約640mgが好ましく、約40mg乃至約160mgがより好ましく、約80mgが特に好ましい。同様に、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約20mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるシクロデキストリンの含有量は、約8mg乃至約256mgが好ましく、約16mg乃至約64mgがより好ましく、約32mgが特に好ましい。

[0047] 注射用組成物の製造に用いられるポリビニルピロリドンとは、N-ビニル-2-ピロリドンの重合した高分子化合物であり、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。ポリビニルピロリドンのCAS番号は9003-39-8である。ポリビニルピロリドンは、PVPとも表記されることがある。ポリビニルピロリドンに関するより詳しい情報は、公知の文献、例えば、薬事日報社2007年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）、253-254頁；第十六改正日本薬局方、1280-1281頁；THE MERCK INDEX (ELEVENTH EDITION)、7700-7701頁などに記載されている。ポリビニルピロリドンは、分子量と相関する粘性特性値であるK値を用いて、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK15、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドンK90などのように分類される。本発明において好適なポリビニルピロリドンとしては、例えば、ポリビニルピロリドンK12などが挙げられる。なお、K値は毛細管粘度計により測定される相対粘度値（2

5℃)を、フィケンチャー (Fikentscher) の式に適用して算出される値を意味する。

[0048] ポリビニルピロリドンK12 (Polyvinylpyrrolidone K12) としては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。ポリビニルピロリドンK12に関するより詳しい情報は、公知の文献、あるいは製造業者や供給業者が提供するウェブページやパンフレット、カタログ、資料などに記載されている。

[0049] 本発明の注射用組成物におけるポリビニルピロリドンの含有量は特に限定されないが、好適には、前記デキストランの含有量と同程度のポリビニルピロリドンを用いればよい。すなわち、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約50mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるポリビニルピロリドンの含有量は、約20mg乃至約640mgが好ましく、約40mg乃至約160mgがより好ましく、約80mgが特に好ましい。同様に、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約20mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるポリビニルピロリドンの含有量は、約8mg乃至約256mgが好ましく、約16mg乃至約64mgがより好ましく、約32mgが特に好ましい。

[0050] 溶解液の液性を調節するために用いられるpH調節剤としては、一般に注射剤のpH調節剤として用いられるものであれば特に制限無く用いることができる。好ましいpH調節剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、酢酸、乳酸などの有機酸、例えば、塩酸、リン酸などの無機酸、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基などを挙げることができる。これらは固体の状態でもよいほか、適当な媒体（例えば、注射用水などの水性溶媒）に溶解し、溶液として用いてもよい。また、複数の成分を組み合わせてpH調節剤として用いても構わない。本発明において好適なpH調節剤としては、例えば、塩酸と水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

[0051] 凍結乾燥組成物の形態の注射用組成物を製造する際に用いられる賦形剤と

しては、例えば、糖類および糖アルコール類から選択される少なくとも1種類以上の賦形剤を用いることができる。ここで、糖類としては、一般に凍結乾燥組成物の賦形剤として使用されている糖類であれば特に限定されないが、例えば、グルコース、マンノース、フルクトース、リボース、キシロース、アラビノース、ガラクトースなどの単糖類や、例えば、マルトース、イソマルトース、セロビオース、ラクトース、スクロース、トレハロース、マルトトリオースなどの二糖類などを挙げることができる。糖アルコール類としては、一般に凍結乾燥組成物の賦形剤として使用されている糖アルコール類であれば特に限定されないが、例えば、マンニトール、エリスリトール、イノシトールおよびソルビトールなどを挙げることができる。本発明において好適な賦形剤としては、例えば、ラクトースやマルトースなどが挙げられる。特に好ましくは、マルトースである。

[0052] マルトース (Maltose) としては、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。マルトースは、白色の結晶または結晶性粉末であり、そのCAS番号は、無水物で69-79-4である。マルトースはまた、麦芽糖とも称される。マルトースに関するより詳しい情報は、公知の文献、例えば、薬事日報社2007年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）、284頁などに記載されている。また、適当な水和物、例えば、マルトース一水和物（CAS番号：6363-53-7）などを用いることも可能である。

[0053] 凍結乾燥組成物の形態の注射用組成物を製造する際に用いられる糖類や糖アルコール類は、それが凍結乾燥組成物の製造において賦形剤として通常用いられる量であれば、特に含有量を制限することなく用いることができる。マルトースの例を挙げれば、化合物A 1重量部あたり、例えば、約3重量部乃至約12.6重量部が好ましく、約6.5重量部乃至約7.9重量部がより好ましく、約7.2重量部が特に好ましい。すなわち、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約50mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるマルトースの含有量は、約150mg乃至約630mgが好ましく、

約325mg乃至約395mgがより好ましく、約360mgが特に好ましい。また、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約20mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるマルトースの含有量は、約60mg乃至約252mgが好ましく、約130mg乃至約158mgがより好ましく、約145mgが特に好ましい。

[0054] 本発明の注射用組成物の製造に際しては、前記の糖類や糖アルコール類を加えてもよいほか、一般に注射剤に使用される他の添加剤を適宜配合してもよい。このような添加剤としては、例えば、70v/v%N-ヒドロキシエチルラクタמיד水溶液 (N-Hydroxyethyl-Lactamide Solution)、D-ソルビトール (D-Sorbitol)、D-マンニトール (D-Mannitol)、DL-メチオニン (DL-Methionine)、L-アスパラギン酸 (L-Aspartic Acid)、L-アラニン (L-Alanine)、L-アルギニン (L-Arginine)、L-グルタミン酸L-リジン (L-Lysine-L-Glutamate)、L-グルタミン酸カリウム (Monopotassium L-Glutamate Monohydrate)、L-グルタミン酸ナトリウム (Monosodium L-Glutamate Monohydrate)、L-シスチン (L-Cystine)、L-システイン (L-Cysteine)、L-ヒスチジン (L-Histidine)、L-メチオニン (L-Methionine)、N,N-ジメチルアセタミド (N,N-Dimethyl Acetamide)、アスコルビン酸 (Ascorbic Acid)、アセチルトリプトファンナトリウム (Sodium Acetyl Tryptophan)、アミノエチルスルホン酸 (Aminoethyl Sulfonic Acid)、アミノ酢酸 (Aminoacetic Acid)、アラビアゴム (Acacia)、アラビアゴム末 (Powdered Acacia)、アルファチオグリセリン (α -Thioglycerol)、アルブミン (Albumin)、イノシトール (Inositol)、エタノール (Ethanol)、エチル尿素 (Ethylurea)、エチレンジアミン (Ethylenediamine)、エデト酸カルシウムナトリウム (Calcium Disodium Edetate)、エデト酸ナトリウム (Disodium Edetate)、オレイン酸 (Oleic Acid)、カプリル酸ナトリウム (Sodium Caprylate)、カルメロースナトリウム (Carmellose Sodium)、キシリトール (Xylitol)、クエン酸 (Citric Acid)、クエン酸ナトリウム (Sodium Citrate)、クエン酸二ナトリウム (Dibasic Sodium Citrate)

)、グリセリン (Glycerin)、グルコン酸カルシウム (Calcium Gluconate)、グルコン酸ナトリウム (Sodium Gluconate)、グルコン酸マグネシウム (Magnesium Gluconate)、クレアチニン (Creatinine)、クロロブタノール (Chlorobutanol)、ゲンチジン酸エタノールアミド (Gentisylethanolamide)、コハク酸 (Succinic Acid)、ゴマ油 (Sesame Oil)、コンドロイチン硫酸ナトリウム (Sodium Chondroitin Sulfate)、サリチル酸ナトリウム (Sodium Salicylate)、ジエタノールアミン (Diethanolamine)、ジエチレントリアミン五酢酸 (Diethylenetriaminepentaacetic Acid)、セスキオレイン酸ソルビタン (Sorbitan Sesquioleate)、ゼラチン (Gelatin)、ゼラチン加水分解物 (Hydrolyzed Gelatin)、ソルビタン脂肪酸エステル (Sorbitan Esters of Fatty Acid)、ダイズ油 (Soybean Oil)、チオグリコール酸 (Tioglycolic Acid)、チオグリコール酸ナトリウム (Sodium Tioglycolate)、チオシアン酸カリウム (Potassium Thiocyanate)、チオリンゴ酸ナトリウム (Sodium Thiomalate)、チオ硫酸ナトリウム (Sodium Thiosulfate)、ツバキ油 (Camellia Oil)、デスオキシコール酸ナトリウム (Sodium Desoxycholate)、トリエタノールアミン (Triethanolamine)、トロメタモール (Trometamol)、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート (Sodium Formaldehydesulfoxylate)、ニコチン酸アミド (Nicotinamide)、パラオキシ安息香酸エチル (Ethyl Parahydroxybenzoate)、パラオキシ安息香酸ブチル (Butyl Parahydroxybenzoate)、パラオキシ安息香酸プロピル (Propyl Parahydroxybenzoate)、パラオキシ安息香酸メチル (Methyl Parahydroxybenzoate)、ヒドロキシプロピルセルロース (Hydroxypropylcellulose)、ヒマシ油 (Castor Oil)、ピロ亜硫酸カリウム (Potassium Pyrosulfite)、ピロ亜硫酸ナトリウム (Sodium Pyrosulfite)、フェノール (Phenol)、ブチルヒドロキシアニソール (Butylhydroxyanisol)、ブドウ糖 (Glucose)、プロピレングリコール (Propylene Glycol)、ヘパリンナトリウム (Heparin Sodium)、ベンジルアルコール (Benzyl Alcohol)、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (Polyoxyethylene (160) Polyoxypr

opylene (30) Glycol)、ポリオキシエチレンヒマシ油 (Polyoxyethylene Castor Oil)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 50)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60)、ポリソルベート 80 (Polysorbate 80)、マクロゴール 400 (Macrogol 400)、マクロゴール 4000 (Macrogol 4000)、マルトース (Maltose)、メグルミン (Meglumine)、メタンスルホ安息香酸ナトリウム (Sodium Metasulfobenzoate)、モノエタノールアミン (Monoethanol Amine)、モノステアリン酸アルミニウム (Aluminum Monostearate)、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.0.) (Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate)、ラッカセイ油 (Peanut Oil)、リン酸 (Phosphoric Acid)、リン酸三ナトリウム (Tribasic Sodium Phosphate)、リン酸水素ナトリウム (Dibasic Sodium Phosphate)、リン酸二カリウム (Dibasic Potassium Phosphate)、リン酸二水素カリウム (Monobasic Potassium Phosphate)、リン酸二水素ナトリウム (Monobasic Sodium Phosphate)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (Sodium Dihydrogen Phosphate Monohydrate)、亜硫酸ナトリウム (Sodium Sulfite)、亜硫酸水素ナトリウム (Sodium Bisulfite)、安息香酸 (Benzoic Acid)、安息香酸ナトリウム (Sodium Benzoate)、安息香酸ベンジル (Benzyl Benzoate)、塩化アルミニウム (Aluminium Chloride)、塩化ナトリウム (Sodium Chloride)、塩化ベンザルコニウム (Benzalkonium Chloride)、塩化ベンゼトニウム (Benzethonium Chloride)、塩化マグネシウム (Magnesium Chloride)、塩化亜鉛 (Zinc Chloride)、塩化亜鉛溶液 (Zinc Chloride Solution)、塩化第一すず (Stannous Chloride)、塩化第二鉄 (Ferric Chloride)、塩酸 (Hydrochloric Acid)、塩酸アルギニン (Arginine Hydrochloride)、塩酸システイン (Cysteine Hydrochloride)、塩酸リジン (Lysine Hydrochloride)、果糖 (Fructose)、乾燥アルミニウムゲル (Dried Aluminum Hydroxide Gel)、乾燥亜硫酸ナトリウム (Dried Sodium Sulfite)、乾燥炭酸ナトリウム

(Dried Sodium Carbonate)、希塩酸 (Dilute Hydrochloric Acid)、結晶リン酸二水素ナトリウム (Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate)、高度精製卵黄レシチン (Highly Purified Yolk Lecithin)、酸化カルシウム (Calcium Oxide)、酸化亜鉛 (Zinc Oxide)、酒石酸 (Tartaric Acid)、臭化カルシウム (Calcium Bromide)、臭化ナトリウム (Sodium Bromide)、酢酸 (Acetic Acid)、酢酸アンモニウム (Ammonium Acetate)、酢酸ナトリウム (Sodium Acetate)、酢酸亜鉛 (Zinc Acetate)、水酸化アルミニウム (Aluminum Hydroxide)、水酸化ナトリウム (Sodium Hydroxide)、精製ゼラチン (Purified Gelatin)、精製大豆レシチン (Purified Soybean Lecithin)、精製大豆油 (Purified Soybean Oil)、精製白糖 (Purified Sucrose)、精製卵黄レシチン (Purified Yolk Lecithin)、炭酸ナトリウム (Sodium Carbonate)、炭酸水素ナトリウム (Sodium Bicarbonate)、注射用水 (Water for Injection)、糖酸カルシウム (Calcium D-Saccharate)、乳酸 (Lactic Acid)、乳酸エチル (Ethyl Lactate)、乳酸ナトリウム液 (Sodium Lactate Solution)、乳糖 (Lactose)、尿素 (Urea)、濃グリセリン (Concentrated Glycerin)、氷酢酸 (Glacial Acetic Acid)、無水エタノール (Dehydrated Ethanol)、無水クエン酸 (Anhydrous Citric Acid)、無水ピロリン酸ナトリウム (Sodium Pyrophosphate, Anhydrous)、無水マレイン酸 (Malein Anhydride)、無水リン酸一水素ナトリウム (Disodium Hydrogen Phosphate Anhydrous)、無水リン酸二水素ナトリウム (Sodium Dihydrogen Phosphate Anhydrous)、無水塩化第一すず (Anhydrous Stannous Chloride)、無水酢酸ナトリウム (Sodium Acetate, Anhydrous)、無水炭酸ナトリウム (Sodium Carbonate, Anhydrous)、硫酸 (Sulfuric Acid)、硫酸アルミニウムカリウム (Aluminum Potassium Sulfate)、硫酸カリウム (Potassium Sulfate)、硫酸マグネシウム (Magnesium Sulfate) 等が挙げられる。これらの添加剤は、一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

[0055] 当業者にとっては容易なことであり、また、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物辞典」(日本医薬品添加剤協会編集)等にも記載されている様に、こ

これらの添加剤は使用目的に応じて、例えば、安定化剤、界面活性剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、抗酸化剤、消泡剤、等張化剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、溶解剤、溶解補助剤等として使い分けることが可能である。また、これらの添加剤は、所望によって、2以上の成分を組み合わせ、添加することもできる。

[0056] 例えば、他の添加剤のひとつとして例示したポリソルベート80 (Polysorbate 80) は、可溶化剤として使うことができることが知られており、その必要量を添加することで、本発明の注射用組成物の有効成分である「化合物A」もしくは「化合物Aの塩」の溶解性をあげることができる。ポリソルベート80は、商業的に入手可能なものを特に制限することなく使用することができる。ポリソルベート80は、無色乃至橙黄色の粘稠性のある液体で、そのCAS番号は9005-65-6である。ポリソルベート80はまた、エマゾール4130、ツィーン80 (Tween 80)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.0.) (Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate) とも称される。ポリソルベート80に関するより詳しい情報は、公知の文献、例えば、薬事日報社2007年刊「医薬品添加物事典」(日本医薬品添加剤協会編集)、274頁などに記載されている。

[0057] もちろん、本発明の注射用組成物は、添加剤としてデキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を用いることにより前述の優れた効果を備えるものであるため、ポリソルベート80を加えずとも十分に好ましい。仮にポリソルベート80を加える場合には、その含有量は、化合物A 1重量部あたり、例えば、約0.04重量部乃至約0.17重量部が好ましく、約0.07重量部乃至約0.1重量部がより好ましい。すなわち、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約50mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるポリソルベート80の含有量は、約2mg乃至約8.3mgが好ましく、約3.5mg乃至約5mgがより好ましい。また、組成物1単位形態あたり化合物Aの量として約20mgの有効成分を含有する注射用組成物におけるポリソルベ

ト80の含有量は、約0.8mg乃至約3.4mgが好ましく、約1.4mg乃至約2mgがより好ましい。

[0058] 斯様にして製造された本発明の注射用組成物は、前述のとおり、組成物の保存に伴う、(a)化合物Aの分解、(b)化合物Cの生成、および／または(c)組成物の変色を抑制することができる。これらの効果は、本発明の注射用組成物が凍結乾燥組成物である場合に顕著に認められる。また、前述のとおり本発明の注射用組成物が凍結乾燥組成物である場合においては、これらの効果に加え、(d)速やかな再溶解性という性質をも備えることができる。これらの文言について、説明を以下に行う。

[0059] (a)化合物Aの分解とは、本発明の注射用組成物中に存在する化合物Aが、保存に伴って、化合物Aではない別の物質に変化することを意味する。同様に、化合物Aの塩、例えば、化合物Bを有効成分とする本発明の注射用組成物にあっては、塩を構成する化合物Aの部分が、化合物Aではない別の物質に変化することを意味する。保存に伴う化合物Aの分解の程度は、保存前の化合物Aの量と、保存後の化合物Aの量とを比較することで数値として表すことができる。本明細書においては、化合物Aの分解の程度を表す指標として、「化合物Aの残存率」を使用する。化合物Aの残存率は、保存後の化合物Aの量を、保存前の化合物Aの量に対する百分率で表したものであり、単位にはパーセント(%)を使用する。なお、組成物中の化合物Aの量を測定する方法は、物質の量を測定できる方法であればどのような方法を用いても構わないが、例えば、実施例に記載のごとく高速液体クロマトグラフィーを使用して、化合物Aのピーク面積から面積百分率で求める方法が好適である。本発明の注射用組成物は、化合物Aの分解を抑制することができ、保存後における化合物Aの残存率を、例えば、90%以上、好ましくは93%以上、より好ましくは95%以上、特に好ましくは98%以上にすることができる。

[0060] (b)化合物Cの生成とは、本発明の注射用組成物中で、保存に伴って、ある物質から化合物Cに変化することを意味する。化合物Cに変化する物質

は特に限定されないが、主たる物質は化合物Aである。前述のとおり、本発明の注射用組成物中の化合物Aは保存に伴って分解し、別の物質に変化するが、その変化した物質の少なくともひとつが化合物Cであると考えられる。保存に伴う化合物Cの生成の程度は、保存前の化合物Cの量と、保存後の化合物Cの量とを比較することで数値として表すことができる。本明細書においては、化合物Cの生成の程度を表す指標として、「化合物Cの生成量」を使用する。化合物Cの生成量は、保存後の化合物Cの量から保存前の化合物Cの量を減ずることで求めることができるが、通常、保存前の本発明の注射用組成物中には化合物Cは存在しないので、保存後の化合物Cの量を化合物Cの生成量と見なすことができる。なお、本明細書においては、化合物Cの生成量をパーセント（％）で示す場合があるが、これは、実施例に記載のごとく高速液体クロマトグラフィーを使用して、検出される総ピーク面積に対する化合物Cのピーク面積を百分率表示したものである。本発明の注射用組成物は、化合物Cの生成を抑制することができ、保存後における化合物Cの生成量を、例えば、1％未満、好ましくは0.5％未満、より好ましくは0.2％未満、特に好ましくは検出限界以下（すなわち、実質的に生成されない）にすることができる。

[0061] (c) 組成物の変色とは、本発明の注射用組成物の色が、保存に伴って、別の色に変化することを意味する。本発明の注射用組成物が水溶液の形態のものである場合、保存前の組成物の色と保存後の組成物の色の違いは、目視や色差計などで確認することができる。また、本発明の注射用組成物が凍結乾燥組成物の場合、保存前の組成物の色と保存後の組成物の色の違いは、そのまま目視で確認してもよいし、それぞれ再溶解に付した後に目視や色差計などで確認してもよい。本発明の注射用組成物は、それ自身の変色を抑制したものであり、保存後においても変色が実質的に起こらない（すなわち、保存前と実質的に色が変化しない）ものである。保存の前後で変色が実質的に起こっていないかどうかは、それぞれのサンプルを目視で確認して判断するか、あるいはそれぞれのサンプルの色差（ ΔE ）が0.8以下となるかどうか

かで判断すればよい。サンプルの色差 (ΔE) は自体公知の方法により容易に測定することができる。色差 (ΔE) を用いた判断の目安を表 1 に示したが、色差 (ΔE) が 0.8 以下であれば、目視判定で色差は無いと考えられている (表 1 : 日本電色工業株式会社ホームページ内「色の許容差の事例」より抜粋 : インターネット <URL : https://www.nippondenshoku.co.jp/web/japanese/colorstory/08_allowance_by_color.htm>)。

[表1]

色の許容差	色差 (ΔE)	色差の程度
評価不能領域	0~0.2	特別に調整された測色器械でも誤差の範囲にあり、人が識別不能。
識別限界	0.2~0.4	十分に調整された測色器械の再現制度の範囲で、訓練を積んだ人が再現性をもって識別できる限界。
AAA級許容差	0.4~0.8	目視判定の再現性から見て、厳格な許容色差の規格を設定できる限界。
AA級許容差	0.8~1.6	色の隣接比較で、わずかに色差が感じられるレベル。一般の測色器械間の器差を含む許容色差の範囲。
A級許容差	1.6~3.2	色の離間比較では、ほとんど気付かれない色差レベル。一般的には同じ色だと思われるレベル。
B級許容差	3.2~6.5	印象レベルでは同じ色として扱える範囲。塗料業界やプラスチック業界では色違いでクレームになることがある。
C級許容差	6.5~13.0	JIS標準色票、マンセル色票などの1歩度に相当する色差。
D級許容差	13.0~25.0	細分化された系統色名で区別ができる程度の色の差で、この程度を越えると別の色名のイメージになる。

[0062] (d) 速やかな再溶解性とは、凍結乾燥組成物に対して注射に用いる溶媒、例えば、注射用水または生理食塩液などを添加して注射用溶液を調製する際の「溶けの良さ」を意味する。本発明で開示する凍結乾燥組成物が速やかな再溶解性を有しているか否かは、通常、凍結乾燥組成物が添加した溶媒に溶け込む速度、すなわち再溶解速度を以て判断することができるが、後記の実施例においては、簡便に判断するために、意図的に変化させたファクター

以外の条件、例えば、溶媒の種類や量、温度、攪拌の有無などの条件を一定にしたうえで測定した「再溶解に要した時間（再溶解時間）」を以て、再溶解速度の指標とした。すなわち、再溶解時間が長ければ再溶解速度が遅い、再溶解時間が短ければ再溶解速度が速いと判断することとした。本発明で開示する凍結乾燥組成物は速やかな再溶解性を有しているため、前記溶媒を添加して、通常120秒以内、好ましくは90秒以内、より好ましくは60秒以内、特に好ましくは45秒以内に注射用溶液を調製することができる。このように調製した注射用溶液は澄明で、不溶性の微粒子なども残らないため、安全に生体に投与することができる。前述のとおり、本発明の注射用組成物は、添加剤としてデキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を含有するものであるところ、デキストランについては化合物Bの溶解度に影響を与えないことが実験結果として得られている。具体的には、デキストラン40を含まないpH3の水溶液中における化合物Bの溶解度は19.5mg/mLであるが、デキストラン40を25mg/mL含むpH3の水溶液中における化合物Bの溶解度は18.9mg/mLである。通常、可溶化剤として用いられることもなく、化合物Bの溶解度をあげることもないデキストラン40を共存させることにより、再溶解性を向上させることができた本発明の注射用組成物は、それ自体驚くべきものであると考えられる。

[0063] なお、本明細書において用いられる「保存」の文言は、一般的な文言として解釈されるべきであるが、具体的な例として、例えば、ICHガイドラインで定められている苛酷試験の条件（温度60℃）での1ヶ月間の保存や、同じくICHガイドラインで定められている加速試験の条件（温度40℃、相対湿度75%）での6ヶ月間の保存、あるいはこれらの条件での保存に相当すると考えられている室温での約3年間の保存などが挙げられる。

[0064] 本発明において、「製品」は、（1）有効成分である化合物Aまたはその塩と、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物と、

(2) 前記の組成物を含む容器に加え、(3) 前記の組成物が、必要に応じて適当な併用剤と組み合わせ、全身麻酔および／または鎮静のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベル（米国におけるラベルまたはラベリングに相当するものも含む）などの少なくともひとつを含む。

[0065] ここで、添付文書とは、日本においては薬事法でいう「添付文書」（能書と呼ばれることもある）、欧州連合（EU）においては指令でいう「製品情報概要（Summary of Product Characteristics : SPC or SmPC）」、米国においては連邦規則でいう「米国添付文書（US Package Insert : USPI）」、あるいはその他の国においてはこれらの文書に相当する、医薬品の適正使用に必要な事項を記載して医薬品に添付する公的文書のことを意味するものである。

[0066] これらの文書に記載する事項については、例えば、日本の添付文書であれば、薬事法第52条、第54条、及び第68条の4など（必要に応じて、平成9年4月25日付薬発第606号、607号、および／または関連する通知などを参照のこと）に、欧州連合の製品情報概要であればDirective 2001/83/EC Article 11など（必要に応じて、A guideline on SmPC、および／または関連するガイドラインなどを参照のこと）に、米国の米国添付文書であれば21 CFR 201.100など（必要に応じて、21 CFR 201.57、および／または関連する連邦規則などを参照のこと）に詳しく規定されているが、通常、適応症、用法、用量、投与方法、警告、および／または禁忌などについての情報が含まれる。

[0067] なお、米国においては、前記米国添付文書の他に、ラベル（Label）もしくはラベリング（Labeling or Labelling）として、米国添付文書に記載された内容の一部もしくは全部を記載することが21 CFR 201 Subpart Bに定められている。ここで、ラベルとは、容器に直接表示されているものを意味し、ラベリングとは、ラベルに加えて包装上の印刷や製品に付随する印刷物なども包含する概念を意味する。

- [0068] 本発明において、「容器」とは、有効成分である化合物Aまたはその塩と、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物を直接内包するものを意味し、一般的には、例えば、アンプル、バイアル、チューブ、注射用シリンジなどが含まれる。
- [0069] 注射用組成物を内包する容器は、前述のとおり、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベル（米国におけるラベル又はラベリングに相当するものも含む）などの少なくともひとつを組み合わせた状態で、通常、外部の容器（outer container）または外部の被包（outer wrapper）により包装され、市場に流通しうる。
- [0070] また、本発明は、有効成分である化合物Aまたはその塩と、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物の広告方法であって、対象とする視聴者に、全身麻酔および／または鎮静のための前記組成物の使用を促すことを含む方法をも開示する。
- [0071] 前記方法においては、全身麻酔および／または鎮静に際し、有効成分である化合物Aまたはその塩と、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物を用いることの有用性、特に健康面での利点を記述する情報が公衆に配給（public distribution）される。かかる情報の配給は、言語によるコミュニケーションの他、適当な広告媒体を介して行われる。ここで、広告媒体としては、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、ビデオ、パンフレット、リーフレット、ポスター、ソーシャルネットワーキングシステム、電子メール、電子看板、デジタルサイネージ、インターネット広告（ホームページ／ウェブサイト、バナー広告など）、屋外広告（ポスターボード、ネオンサイン、大型ビジョンなど）、交通広告（電車・バス・タクシーなどの中吊り広告、窓上広告、額面広告、駅貼広告など）、映画・スライド広告（映画館のスクリーン広告など）、POP広告（店頭広告、店内広告など）、直接広

告（ダイレクトメール、新聞折込広告、チラシ広告など）、特殊広告（カレンダーやボールペンなどのノベルティ広告など）、その他の広告（スカイライティング、ベンチ広告など）など、任意のものを用いてもよい。当業者であれば、これら広告媒体を製造することは容易である。

[0072] [毒性]

本発明によって、生体に対して有害な作用を示す化合物Cの生体への曝露の危険性を減らすことができる。化合物Cまたはその塩は、生体に対して有害な作用を有するため、それ自体は医薬品として有用ではないが、化合物Aまたはその塩の、あるいはそれを有効成分として含有する医薬組成物の、安全性および／または安定性を評価するための比較対象もしくは標品としては有用である。前述のとおり化合物Aは保存下で異性化し、化合物Cを生成する危険性を有するが、適切な保存試験を施して、保存後に化合物Cが生成しないことを確認するためには比較対象もしくは標品としての化合物Cが必要である。比較対象もしくは標品としての化合物Cを化学合成しなければ、例えば、高速液体クロマトグラフィーなどの手法で化合物Aの保存後の分析チャートを見ても、化合物Cのピークがどこにあるのかすら判別できないし、仮に化合物Aの保存後のサンプルを生体に投与して何らかの有害な作用が出た場合にも、どの分解物がその有害な作用の原因となっているか理解できないのである。比較対象もしくは標品としての化合物Cを同条件による高速液体クロマトグラフィーにかけ、ピークの異同を確認することで初めて化合物Aが保存下で異性化して化合物Cを生成することを確認できるし、有害な作用をもたらす原因物質を特定することによって、初めてその原因物質の生成を抑制する必要があると思に至るのである。従って、化合物Cは、化合物Aまたはその塩もしくはそれらを有効成分として含有する医薬組成物の安定性を評価するために必要であるし、化合物Cが生体に対して有害な作用を有することを鑑みれば、化合物Aまたはその塩もしくはそれらを有効成分として含有する医薬組成物の安全性を評価するためにも必要である。

[0073] [医薬品への適用]

本発明の注射用組成物は、有効成分に化合物Aまたはその塩を含有するものである。全身麻酔や鎮静のためにこれを使用することができる。また、これらの用途に限らず、例えば、国際公開第2000/069836号パンフレットや、国際公開第2008/007071号パンフレットに記載された任意の用途に使用することもできる。しかも、生体に対して有害な作用を示す化合物Cやその他の分解物の生成も抑えることにより有効成分の残存率を高く維持することができるので、長期間の保存が可能で、かつ安全な、臨床に好適な注射用組成物である。さらには、本発明の注射用組成物は、保存に伴う変色も起こらないので、長期間の保存後でも安心して使用することができる。

[0074] なお、本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得るものとする。

[0075] また、他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的、科学的用語、及び略語は、本発明の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有するものとする。

実施例

[0076] 以下、実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。化合物名は、ACD/Name (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製)、もしくはChemdraw Ultra (バージョン12.0、Cambridge Soft社製) によって命名した。

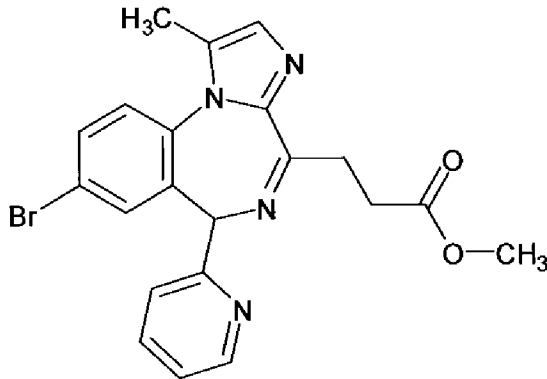
[0077] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMRの箇所に示した数値は記載した測定溶媒を用いた時の¹H-NMRの測定値である。

[0078] 実施例1:

メチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-

イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノ
アート (化合物C) の製造

[化7]



公知化合物であるメチル 3-[(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート (化合物A) (500mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカー-7-エン (374 μ L) を加え、反応混合物を 60°C で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を B i o t a g e 社製中圧分取液体クロマトグラフ SP1 (メインカラム: KP-SIL FLASH 40S; インジェクトカラム: KP-SIL FLASH40 samplet; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2(+0.5%トリエチルアミン)) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (209mg) を得た。

TLC (Rf 値) : 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos., 20V) : 441 (M+H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.48 (d, J=0.92Hz, 3H), 2.76 (t, J=6.87Hz, 2H), 2.98 (dtd, J=17.76, 6.96, 1.65Hz, 1H), 3.54 (dtd, J=17.76, 6.96, 1.47Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 6.73 (dd, J=2.11, 0.64Hz, 1H), 7.10 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.33 (dddd, J=

7.58, 4.83, 1.24, 0.46Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.61, 2.20, 0.37Hz, 1H), 7.92 (ddd, J=7.69, 1.83Hz, 1H), 8.28 (ddd, J=7.83, 1.79, 1.01Hz, 1H), 8.62 (ddd, J=4.76, 1.83, 0.92Hz, 1H) ;

I R (K B r) : 505, 621, 649, 706, 725, 757, 784, 827, 880, 900, 930, 961, 993, 1013, 1046, 1086, 1119, 1167, 1216, 1242, 1300, 1367, 1413, 1436, 1469, 1487, 1549, 1571, 1589, 1631, 1736, 2948, 3058, 3447 (cm^{-1})。

[0079] 実施例 2 :

メチル 3 - [(4 S) - 8 - ブロモ - 1 - メチル - 6 - (2 - ピリジニル) - 4 H - イミダゾ [1 , 2 - a] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 4 - イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩 (化合物 B) 含有凍結乾燥組成物の保存下における類縁物質の生成に及ぼす pH の影響の検討

[0080] <評価用サンプルの製造>

化合物 B、マルトース、リン酸二水素ナトリウム、ポリソルベート 80 および pH 調節剤 (塩酸 / 水酸化ナトリウム) を用いて、以下の各処方の水溶液を調製し、バイアルに充填後、凍結乾燥に付して評価用サンプルを製造した。

[表2]

表 2

サンプル番号	M3301	M3302	M3303	M3304
化合物 B	0.136mg	0.136mg	0.136mg	0.136mg
マルトース	50mg	50mg	50mg	50mg
リン酸二水素ナトリウム	2mg	2mg	2mg	2mg
ポリソルベート 80	5mg	5mg	5mg	5mg
pH 調節剤	適量	適量	適量	適量
全量	1mL	1mL	1mL	1mL
pH	3.0	4.0	5.0	6.0

[0081] <保存試験>

各評価用サンプルにつき、60℃、2週間の保存試験を実施した。

[0082] <類縁物質の分析>

保存試験に付した前記サンプルを水／アセトニトリル混液で再溶解後、以下の試験条件にて高速液体クロマトグラフィー分析し、類縁物質の量について製造直後のサンプル (Initial) との比較を行った。なお、類縁物質のうち、化合物Cに相当するピークは、前述の実施例1で製造した化合物を標品として用いた高速液体クロマトグラフィー、MSおよびNMRにより同定されたものである。

[0083] 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）；

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に3 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの；

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度；

移動相A：10mmol/Lリン酸二水素カリウム溶液；

移動相B：メタノール；

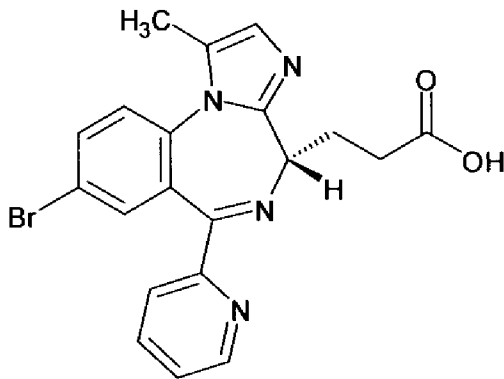
移動相の送液：移動相Aと移動相Bの混合比変化による濃度勾配制御（移動相Aと移動相Bとを混合し、移動相Aの混合比率が30%乃至50%の範囲内となるように濃度勾配制御した。）；

流量：毎分1.0mL。

[0084] <結果>

保存試験下で生成する類縁物質のうち、pHの影響で生成量の変動したものは下記式：

[化8]



で示される、3-[(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパン酸(化合物Aの加水分解体)と、化合物Cであった。保存に伴って生成する化合物Cの量を面積百分率にて算出した結果を以下に示す。この条件において、保存に伴う化合物Cの生成量は、pHが3付近になると急激に、約100倍程度(加水分解体ではせいぜい10倍程度)まで増加することが判明した。

(M3301) Initial: 0.06% ; 保存後: 5.81%

(M3302) Initial: 0.07% ; 保存後: 2.37%

(M3303) Initial: 0.07% ; 保存後: 2.27%

(M3304) Initial: 検出限界以下 ; 保存後: 2.07%

[0085] 実施例3:

メチル 3-[(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩(化合物B)含有凍結乾燥組成物の保存下におけるメチル 3-[8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート(化合物C)の生成を抑制する添加剤の探索

[0086] <評価用サンプルの製造>

化合物B、マルトース、およびpH調節剤（塩酸／水酸化ナトリウム）と、各種添加剤を用いて、以下の各処方の水溶液を調製し、バイアルに充填後、凍結乾燥に付して評価用サンプルを製造した。

[表3]

表 3

サンプル番号	M3101～M3111
化合物B	68mg
マルトース	360mg
各種添加剤	80mg
pH調節剤	適量
全量	4.2mL
pH	3.0

使用した各種添加剤とそのサンプル番号の対応を以下に示す。

- (M3101) デキストラン40 (DX40)
- (M3102) ポリソルベート80 (PS80)
- (M3103) HCO-60
- (M3104) α -シクロデキストリン (α -CD)
- (M3105) ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -CD)
- (M3106) マクロゴール4000
- (M3107) ポリビニルピロリドンK12 (PVP-K12)
- (M3108) マンニトール
- (M3109) スクロース
- (M3110) トレハロース
- (M3111) デキストラン70 (DX70)

[0087] <保存試験>

各評価用サンプルにつき、60℃、1ヶ月間の保存試験を実施した。

[0088] <分析>

保存試験に付した前記サンプルを水／アセトニトリル混液で再溶解後、実施例2に記載の試験条件にて高速液体クロマトグラフィー分析し、類縁物質の量について製造直後のサンプル (Initial) との比較を行った。また、凍結

乾燥サンプルの色調および外観を目視で観察後、生理食塩液にて再溶解を行い、再溶解速度の指標として再溶解時間を測定するとともに、再溶解液の色差を色差計により測定した。

[0089] <結果>

・類縁物質

保存試験に伴って生成する化合物Cの量を面積百分率にて算出した結果を以下に示す。

(M3101) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.07%
(M3102) Initial :	0.02%	;	保存後 :	1.07%
(M3103) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.50%
(M3104) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.05%
(M3105) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.03%
(M3106) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	5.29%
(M3107) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.05%
(M3108) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.09%
(M3109) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.07%
(M3110) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.05%
(M3111) Initial :	検出限界以下	;	保存後 :	0.06%

[0090] ・再溶解速度

再溶解速度は、再溶解に要した時間（再溶解時間）を指標として判断した。再溶解時間の測定は、各評価用サンプルにつき3検体ずつ、それぞれの検体に生理食塩液10mLを添加したときに再溶解するまでの時間を測定することで行った。なお、再溶解に要した時間の測定は60秒から300秒の間に行い、60秒の時点で既に溶解しているものについては60秒以内、300秒の時点でまだ溶解していないものについては、300秒以上と判定した。その平均値を以下に示す。

(M3101) Initial :	65秒	;	保存後 :	60秒以内
(M3102) Initial :	75秒	;	保存後 :	60秒以内

(M3103) Initial :	300秒以上	;	保存後 :	300秒以上
(M3104) Initial :	60秒以内	;	保存後 :	60秒以内
(M3105) Initial :	60秒以内	;	保存後 :	60秒以内
(M3106) Initial :	85秒	;	保存後 :	95秒
(M3107) Initial :	60秒以内	;	保存後 :	60秒以内
(M3108) Initial :	300秒以上	;	保存後 :	300秒以上
(M3109) Initial :	175秒	;	保存後 :	120秒
(M3110) Initial :	300秒以上	;	保存後 :	255秒
(M3111) Initial :	60秒以内	;	保存後 :	60秒以内

[0091] ・再溶解液の色差 (ΔE)

再溶解液の色差 (ΔE) は、製造直後のサンプル (Initial) と保存試験後のサンプルとで、最も変色の程度が小さかったサンプル (M3101) の、製造直後のサンプルの再溶解液を比較対照として測定した。なお、色差測定には、色彩色差計 (コニカミノルタセンシング社製) を使用した。測定値を以下に示す。

(M3101) Initial :	比較対照	;	保存後 :	0.16
(M3102) Initial :	0.39	;	保存後 :	81.83
(M3103) Initial :	4.04	;	保存後 :	55.42
(M3104) Initial :	0.77	;	保存後 :	0.44
(M3105) Initial :	0.24	;	保存後 :	0.05
(M3106) Initial :	0.09	;	保存後 :	107.93
(M3107) Initial :	0.16	;	保存後 :	0.54
(M3108) Initial :	0.11	;	保存後 :	3.71
(M3109) Initial :	0.16	;	保存後 :	2.52
(M3110) Initial :	0.09	;	保存後 :	0.18
(M3111) Initial :	0.07	;	保存後 :	0.30

[0092] 前記で得られた類縁物質、再溶解速度、および再溶解液の色差 (ΔE) の結果を表4にまとめた。再溶解液の色差 (ΔE) については、0.8を超え

たものを変色と判断し、凍結乾燥ケーキの外観変化に関する記載を含めて「性状（色調・外観）」の項目に記載した。なお、表中で類縁物質の「異性体」の記載は化合物Cを表し、再溶解速度の「遅い」の記載は、再溶解時間の平均が75秒を超えるものを「遅い」と判断した。

[表4]

表4 サンプル番号	性状（色調・外観）		再溶解速度		類縁物質	
	Initial	60°C、1ヶ月	Initial	60°C、1ヶ月	Initial	60°C、1ヶ月
M3101	—	—	—	—	—	—
M3102	—	変色	—	—	—	異性体増加
M3103	—	変色	遅い	遅い	—	異性体増加
M3104	—	—	—	—	—	—
M3105	—	—	—	—	—	—
M3106	—	変色	遅い	遅い	—	異性体増加
M3107	—	—	—	—	—	—
M3108	—	変色・収縮	遅い	遅い	—	—
M3109	—	変色	遅い	遅い	—	—
M3110	—	—	遅い	遅い	—	—
M3111	—	—	—	—	—	—

[0093] 表4の記載より、性状（色調・外観）、再溶解速度、および類縁物質の項目に関し、デキストラン40（M3101）、 α -シクロデキストリン（M3104）、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（M3105）、ポリビニルピロリドンK12（M3107）、およびデキストラン70（M3111）が良好な結果を示したことがわかった。

[0094] 実施例4：

メチル 3-[(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩（化合物B）含有凍結乾燥組成物の保存下におけるメチル 3-[8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート（化合物C）の生成に対するデキストラン40の効果の検討（1）

[0095] <評価用サンプルの製造>

化合物B、マルトース、およびpH調節剤（塩酸／水酸化ナトリウム）と、各種添加量のデキストラン40（DX40）を用いて、以下の各処方の水溶液を調製し、バイアルに充填後、凍結乾燥に付して評価用サンプルを製造した。

[表5]

サンプル番号	DX020～DX640
化合物B	68mg
マルトース	360mg
DX40	20～640mg
pH調節剤	適量
全量	4.2mL
pH	3.0

[0096] デキストラン40の含有量とそのサンプル番号の対応を以下に示す。

(DX020) 20mg

(DX040) 40mg

(DX080) 80mg

(DX160) 160mg

(DX320) 320mg

(DX640) 640mg

[0097] <保存試験>

各評価用サンプルにつき、60℃、1ヶ月間の保存試験を実施した。

[0098] <分析>

保存試験に付した前記サンプルを水／アセトニトリル混液で再溶解後、実施例2に記載の試験条件にて高速液体クロマトグラフィー分析し、類縁物質の量について製造直後のサンプル（Initial）との比較を行った。また、凍結乾燥サンプルの色調および外観を目視で観察後、生理食塩液にて再溶解を行い、再溶解速度の指標として再溶解時間を測定した。

[0099] <結果>

・類縁物質

保存試験に伴って生成する化合物Cの量を面積百分率にて算出した結果を以下に示す。

(DX020) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.07%
(DX040) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.06%
(DX080) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.07%
(DX160) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.06%
(DX320) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.05%
(DX640) Initial	: 検出限界以下	;	保存後	: 0.05%

[0100] ・色調および外観

製造直後のサンプル (Initial) において、各サンプル間で色調および外観に差は認められなかった。保存後のサンプルにおいても同様であり、製造直後のサンプル (Initial) と比較しても、収縮や変色などの変化は認められなかった。

[0101] ・再溶解速度

再溶解速度は、再溶解に要した時間 (再溶解時間) を指標として判断した。再溶解時間の測定は、各評価用サンプルにつき3検体ずつ、それぞれの検体に生理食塩液10mLを添加したときに再溶解するまでの時間を測定することで行った。なお、再溶解に要した時間の測定は60秒から300秒の間に行い、60秒の時点で既に溶解しているものについては60秒以内、300秒の時点でまだ溶解していないものについては、300秒以上と判定した。その平均値を以下に示す。

(DX020) Initial	: 60秒以内	;	保存後	: 60秒以内
(DX040) Initial	: 60秒以内	;	保存後	: 60秒以内
(DX080) Initial	: 65秒	;	保存後	: 60秒以内
(DX160) Initial	: 60秒以内	;	保存後	: 60秒以内
(DX320) Initial	: 85秒	;	保存後	: 95秒
(DX640) Initial	: 150秒	;	保存後	: 190秒

[0102] 前記で得られた結果より、化合物Cの生成、ならびに色調および外観の点

で、デキストラン40は20mg～640mgの添加量の範囲で良好な結果を示した。また、再溶解速度の点で、デキストラン40は20mg～160mgの添加量の範囲で良好な結果を示した。320mgを超えるデキストラン40の添加量では、再溶解速度は遅くなる傾向にあった。

[0103] 実施例5：

メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩(化合物B)含有凍結乾燥組成物の保存下におけるメチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート(化合物C)の生成に対するデキストラン40の効果の検討(2)

[0104] <評価用サンプルの製造>

化合物B、マルトース、ポリソルベート80(PS80)およびpH調節剤(塩酸/水酸化ナトリウム)と、各種添加量のデキストラン40(DX40)を用いて、以下の各処方の水溶液を調製し、バイアルに充填後、凍結乾燥に付して評価用サンプルを製造した。

[表6]

表6

サンプル番号	M1307～M1805
化合物B	81.6mg
マルトース	430mg
PS80	5mg
DX40	2.5～125mg
pH調節剤	適量
全量	5mL
pH	3.0

[0105] デキストラン40の含有量とそのサンプル番号の対応を以下に示す。

(M1307) 2.5mg

(M1308) 5mg

- (M1309) 10 mg
- (M1310) 20 mg
- (M1403) 30 mg
- (M1404) 40 mg
- (M1311) 50 mg
- (M1405) 60 mg
- (M1803) 75 mg
- (M1804) 100 mg
- (M1805) 125 mg

[0106] <保存試験>

各評価用サンプルにつき、60℃、1ヶ月間の保存試験を実施した。

[0107] <分析>

保存試験に付した前記サンプルを水／アセトニトリル混液で再溶解後、以下の試験条件にて高速液体クロマトグラフィー分析し、類縁物質の量について製造直後のサンプル (Initial) との比較を行った。なお、類縁物質のうち、化合物Cに相当するピークは、前述の実施例1で製造した化合物を標品として用いた高速液体クロマトグラフィー、MSおよびNMRにより同定されたものである。また、凍結乾燥サンプルの色調および外観を目視で観察後、生理食塩液にて再溶解を行い、再溶解速度の指標として再溶解時間を測定した。

[0108] 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230 nm）；

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの；

カラム温度：40℃付近の一定温度；

移動相A：10 mmol/Lリン酸二水素カリウム溶液；

移動相B：メタノール；

移動相の送液：移動相Aと移動相Bの混合比変化による濃度勾配制御（移動

相 A と移動相 B とを混合し、移動相 A の混合比率が 35% 乃至 50% の範囲内となるように濃度勾配制御した。) ;

流量 : 毎分 1.0 mL。

[0109] <結果>

・類縁物質

保存試験に伴って生成する化合物 C の量を面積百分率にて算出した結果を以下に示す。なお、デキストラン 40 を添加しない場合における化合物 C の量は、Initial では検出限界以下、保存後は 0.56% であった。

(M1307) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.57%

(M1308) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.52%

(M1309) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.48%

(M1310) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.41%

(M1403) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.42%

(M1404) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.39%

(M1311) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.36%

(M1405) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.35%

(M1803) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.34%

(M1804) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.30%

(M1805) Initial : 検出限界以下 ; 保存後 : 0.30%

[0110] ・色調および外観

製造直後のサンプル (Initial) において、各サンプル間で色調および外観に差は認められなかった。一方、保存後のサンプルにおいては、デキストラン 40 の添加量が少ないサンプルほど強い変色 (橙色) が認められ、デキストラン 40 の添加量を増やすにつれて変色の程度は軽微となった。また、デキストラン 40 の添加量が 75 mg 以上のサンプル (M1803、M1804、M1805) では、デキストラン 40 による変色抑制効果はほぼプラトーに達した。

[0111] ・再溶解速度

再溶解速度は、再溶解に要した時間 (再溶解時間) を指標として判断した

。再溶解時間の測定は、各評価用サンプルにつき2検体ずつ、それぞれの検体に生理食塩液10mLを添加したときに再溶解するまでの時間を測定することで行った。なお、再溶解に要した時間の測定は60秒から300秒の間に行い、60秒の時点で既に溶解しているものについては60秒以内、300秒の時点でまだ溶解していないものについては、300秒以上と判定した。その平均値を以下に示す。

(M1307) Initial: 172.5秒 ; 保存後: 82.5秒

(M1308) Initial: 150秒 ; 保存後: 75秒

(M1309) Initial: 135秒 ; 保存後: 75秒

(M1310) Initial: 150秒 ; 保存後: 75秒

(M1403) Initial: 120秒 ; 保存後: 75秒

(M1404) Initial: 135秒 ; 保存後: 90秒

(M1311) Initial: 142.5秒 ; 保存後: 75秒

(M1405) Initial: 150秒 ; 保存後: 75秒

(M1803) Initial: 60秒 ; 保存後: 60秒

(M1804) Initial: 60秒 ; 保存後: 60秒

(M1805) Initial: 60秒 ; 保存後: 60秒

[0112] 前記で得られた結果より、「組成物の変色」を抑制する効果は、デキストラン40の添加量が75mg以上である場合に顕著であることが判明した。

「化合物Aの分解」を抑制する効果については、デキストラン40の添加量を増やすにつれて強くなる傾向が認められた。一方、再溶解速度については、可溶化剤であるポリソルベート80共存下での試験であるため、デキストラン40の効果は確認できなかった。

産業上の利用可能性

[0113] 本発明で開示する、有効成分としてメチル 3-[(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成物は、保存下においても安定で、分解物であるメチル

3- [8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ
[1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートの
生成を抑え、また組成物自体の変色を抑えた注射用組成物であるため、品質
の劣化なく、安全に臨床現場に提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] (1) 有効成分であるメチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートまたはその塩と、(2) デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤とを含有してなる注射用組成物。
- [請求項2] 添加剤が、デキストラン40、デキストラン70、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンK12である、請求項1記載の注射用組成物。
- [請求項3] 添加剤が、デキストラン40である、請求項1記載の注射用組成物。
- [請求項4] デキストラン40の含有量が、メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート1重量部あたり約0.4重量部乃至約12.8重量部である、請求項3記載の注射用組成物。
- [請求項5] 有効成分がメチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩である、請求項1乃至4のいずれか一項に記載の注射用組成物。
- [請求項6] 組成物の保存に伴う、(a) メチル 3-[(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートの分解、(b) メチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]プロパノアートの生成、および/または(c) 組成物の変色を抑制した、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の注射用組成物。

物。

- [請求項7] 保存条件が、(1) 温度60℃で1ヶ月間、(2) 温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および/または(3) 室温で3年間である、請求項6に記載の注射用組成物。
- [請求項8] 凍結乾燥組成物である、請求項1に記載の注射用組成物。
- [請求項9] 組成物1単位形態あたり、有効成分である約68mgのメチル 3-[(4S) -8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩と、約40mg乃至約160mgのデキストラン40とを含有してなる凍結乾燥組成物。
- [請求項10] 組成物1単位形態あたり、有効成分である約27.2mgのメチル 3-[(4S) -8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩と、約16mg乃至約64mgのデキストラン40とを含有してなる凍結乾燥組成物。
- [請求項11] メチル 3-[(4S) -8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩、デキストラン40、マルトースおよびpH調節剤を含有するpH2.5乃至3.5の注射用組成物。
- [請求項12] メチル 3-[(4S) -8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩、デキストラン40、マルトースおよびpH調節剤を含有するpH2.5乃至3.5の注射用組成物であり、かつ、(1) 温度60℃で1ヶ月間、(2) 温度40℃、相対湿度75%で6ヶ月間、および/または(3) 室温で3年間の保存後において、メチル 3-[8-ブロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1

、 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートが実質的に生成されないか、またはメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートの生成量が0.2%未満である注射用組成物。

[請求項13] pH調節剤が塩酸および/または水酸化ナトリウムである、請求項11または12のいずれか一項に記載の注射用組成物。

[請求項14] 凍結乾燥組成物である、請求項11乃至13のいずれか一項に記載の注射用組成物。

[請求項15] 有効成分としてメチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩を含有する安定な凍結乾燥組成物であって、組成物1単位形態あたり、(a) 約68mgのメチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン酸塩、(b) 約80mgのデキストラン40、(c) 約360mgのマルトース、および(d) pH調節剤を含有し、かつ、(1) 温度60°Cで1ヶ月間、(2) 温度40°C、相対湿度75%で6ヶ月間、および/または(3) 室温で3年間の保存後において、メチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートが実質的に生成されないか、またはメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートの生成量が0.2%未満である、pH2.5乃至3.5の凍結乾燥組成物。

[請求項16] 有効成分としてメチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル

- 6 - (2-ピリジニル) - 4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4]
] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート ベンゼンスルホン
 酸塩を含有する安定な凍結乾燥組成物であって、組成物 1 単位形態あ
 たり、(a) 約 27.2 mg のメチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-
 (2-ピリジニル) - 4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]
 プロパノアート ベン
 ゼンスルホン酸塩、(b) 約 32 mg のデキストラン 40、(c) 約
 145 mg のマルトース、および (d) pH 調節剤を含有し、かつ、
 (1) 温度 60°C で 1 ヶ月間、(2) 温度 40°C、相対湿度 75% で
 6 ヶ月間、および/または (3) 室温で 3 年間の保存後において、メ
 チル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) - 6
 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル
] プロパノアートが実質的に生成されないか、またはメチル 3- [
 8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) - 6 H-イミダゾ
 [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノア
 ートの生成量が 0.2% 未満である、pH 2.5 乃至 3.5 の凍結乾
 燥組成物。

[請求項17] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンか
 らなる群より選択される 1 種以上の添加剤を注射用組成物中に含有せ
 しめることを特徴とする、メチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-
 メチル-6- (2-ピリジニル) - 4 H-イミダゾ [1, 2-a]
 [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその
 塩を含有する安定な注射用組成物の製造方法。

[請求項18] (1) 有効成分であるメチル 3- [(4S)-8-ブロモ-1-
 メチル-6- (2-ピリジニル) - 4 H-イミダゾ [1, 2-a] [
 1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩
 とデキストラン 40 とを含有してなる注射用組成物と、(2) 容器と
 、(3) 前記組成物が全身麻酔および/または鎮静のために使用する

ことができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベルとを含む、製品。

[請求項19] メチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -6 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩。

[請求項20] メチル 3- [(4 S) -8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩もしくはそれらを有効成分として含有する医薬組成物の安全性および/または安定性の評価のためのメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -6 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩。

[請求項21] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を用いることを特徴とする、メチル 3- [(4 S) -8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩の安定化方法。

[請求項22] メチル 3- [(4 S) -8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩の安定化のための、デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤の使用。

[請求項23] デキストラン、シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンからなる群より選択される1種以上の添加剤を用いることを特徴とする、メチル 3- [(4 S) -8-ブロモ-1-メチル-6- (2-ピリジニル) -4 H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩を含有してなる注射用組成物の保存に伴うメチル 3- [8-ブロモ-1-メチル-6- (

2-ピリジニル)-6H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾ
ジアゼピン-4-イル]プロパノートの生成抑制方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/080791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 A61K31/5517(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/19(2006.01)i, A61K47/26
 (2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/40(2006.01)i,
 A61P25/20(2006.01)i, C07D487/04(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)
 A61K31/5517, A61K9/08, A61K9/19, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36,
 A61K47/40, A61P25/20, C07D487/04

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 1996-2014
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 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.
X	CN 103202815 A (Wang, W), 17 July 2013 (17.07.2013), particularly, claims; paragraphs [0004], [0005], [0022], [0024] to [0027], [0063], [0132], [0152] to [0154]; examples (Family: none)	1-23
P, X	WO 2013/174883 A1 (Paion UK Ltd.), 28 November 2013 (28.11.2013), & TW 201400119 A	1-23

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 05 December, 2014 (05.12.14)	Date of mailing of the international search report 22 December, 2014 (22.12.14)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/080791

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention in claims 1-18, 21, and 22 relates to an injection composition which contains methyl 3-[(4S)-8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]propanoate (hereinafter referred to as "compound A") or a salt thereof and further contains a dextran, a cyclodextrin, or polyvinylpyrrolidone.

Meanwhile, the invention in claims 19, 20, and 23 relates to a 3-[8-bromo-2-methyl-6-(2-pyridinyl)-6H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]propanoate or a salt thereof.

(Continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/080791

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Document 1 discloses an injection composition which contains compound A and a dextran. Hence, no technical relationship which involves one or more of the same or corresponding special technical features can be found between the invention in claims 1-18, 21, and 22 and the invention in claims 19, 20, and 23.

Consequently, claims are classified into two invention groups which comprise the inventions of claims 1-18, 21, 22 and the inventions of claims 19, 20, 23.

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/5517(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/19(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/40(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/5517, A61K9/08, A61K9/19, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/40, A61P25/20, C07D487/04</p>											
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2014年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2014年	日本国実用新案登録公報	1996-2014年	日本国登録実用新案公報	1994-2014年	
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2014年										
日本国実用新案登録公報	1996-2014年										
日本国登録実用新案公報	1994-2014年										
<p>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）</p> <p>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 103202815 A (Wang, W) 2013.07.17, 特に、特許請求の範囲, [0004], [0005], [0022], [0024]-[0027], [0063], [0132], [0152]-[0154], 実施例等（ファミリーなし）</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2013/174883 A1 (Paion UK Limited) 2013.11.28 & TW 201400119 A</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			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	CN 103202815 A (Wang, W) 2013.07.17, 特に、特許請求の範囲, [0004], [0005], [0022], [0024]-[0027], [0063], [0132], [0152]-[0154], 実施例等（ファミリーなし）	1-23	P, X	WO 2013/174883 A1 (Paion UK Limited) 2013.11.28 & TW 201400119 A	1-23
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	CN 103202815 A (Wang, W) 2013.07.17, 特に、特許請求の範囲, [0004], [0005], [0022], [0024]-[0027], [0063], [0132], [0152]-[0154], 実施例等（ファミリーなし）	1-23									
P, X	WO 2013/174883 A1 (Paion UK Limited) 2013.11.28 & TW 201400119 A	1-23									
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>05.12.2014</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>22.12.2014</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P）</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>平林 由利子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>	<table border="1"> <tr> <td>4U</td> <td>3634</td> </tr> </table>	4U	3634							
4U	3634										

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求項1-18, 21, 22に係る発明は、メチル3-[(4S)-8-プロモ-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-4H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアート (以下「化合物A」と記す。) またはその塩、及び、デキストラン、シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンを含む注射用組成物に関する発明である。一方、請求項19, 20, 23に係る発明は、3-[(8-プロモ-2-メチル-6-(2-ピリジニル)-6H-イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] プロパノアートまたはその塩に関する発明である。

文献1には、化合物A及びデキストランを含む注射用組成物が開示されているから、請求項1-18, 21, 22に係る発明と、請求項19, 20, 23に係る発明の間に、一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係を見いだすことができない。

よって、請求の範囲は、請求項1-18, 21, 22に係る発明と、請求項19, 20, 23に係る発明の、2の発明に区分される。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。