

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-510501
(P2024-510501A)

(43)公表日 令和6年3月7日(2024.3.7)

(51)国際特許分類
A 6 1 K 49/00 (2006.01)

F I
A 6 1 K 49/00

テーマコード (参考)
4 C 0 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全28頁)			
(21)出願番号	特願2023-557349(P2023-557349)	(71)出願人	523354439
(86)(22)出願日	令和4年3月14日(2022.3.14)		ブルーヴファーム・ライフ・ソリューシ ョンズ
(85)翻訳文提出日	令和5年11月14日(2023.11.14)		PROVEPHARM LIFE SOL UTIONS
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/056446		フランス国, 1 3 0 1 3 マルセイユ, レ バロニ, リュ マール ドナディユ 2 2
(87)国際公開番号	WO2022/194734		
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)	(74)代理人	100087941
(31)優先権主張番号	21305324.2		弁理士 杉本 修司
(32)優先日	令和3年3月17日(2021.3.17)	(74)代理人	100112829
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 堤 健郎
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100142608
			弁理士 小林 由佳
		(74)代理人	100155963
			弁理士 金子 大輔
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インドシアニングリーンの安定な処方物

(57)【要約】
本発明は、安定性が改善された、特に保存安定性が改善されたインドシアニングリーン組成物に関する。特に、本発明は、インドシアニンググリーンおよびヒスチジンを含むI C G組成物に関する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくともインドシアニンググリーン（a）とヒスチジン（b）を含む組成物であって、ヒスチジン（b）／インドシアニンググリーン（a）の重量比が 0.05 以上である組成物。

【請求項 2】

ヒスチジン（b）／インドシアニンググリーン（a）の重量比が 0.05～50 の範囲である、請求項 1 に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 3】

ヒスチジン（b）／インドシアニンググリーン（a）の重量比が、0.10～40、好ましくは 0.10～30、より好ましくは 0.10～20 の範囲である、請求項 2 に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 4】

エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択される少なくとも 1 種の化合物（c）をさらに含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 5】

化合物（c）とインドシアニンググリーン（a）との重量比が、1：500～100：1、好ましくは 1：100～10：1、より好ましくは 1：100～4：1 の範囲である、請求項 4 に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 6】

化合物（c）とヒスチジン（b）との重量比が、1：100～100：1、好ましくは 1：10～10：1 の範囲である、請求項 4 または 5 に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 7】

インドシアニンググリーンの重量に基づいて最大 5 重量%のヨウ化ナトリウムを含む、請求項 1～6 のいずれか一項に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 8】

水性組成物である請求項 1～7 のいずれか一項に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 9】

水性組成物中のインドシアニンググリーンの濃度が 0.1～50 mg/ml で構成される、請求項 8 に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 10】

保存前の組成物中の ICG の含量が 90% 以上であり、インドシアニンググリーンの含量が HPLC の 240 nm での面積率（%）で測定される、請求項 8 または請求項 9 に記載の水性組成物。

【請求項 11】

組成物が凍結乾燥粉末の形態である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 12】

医薬品または診断薬として使用するための、請求項 1～11 のいずれか一項に記載のインドシアニンググリーン組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1) 請求項 11 に記載の組成物、および 2) 水性希釈剤を別々の区画に含むキット。

【請求項 14】

少なくとも 1) インドシアニンググリーン（a）および 2) 少なくともヒスチジンを含む水溶液を別々の区画に含む、請求項 8～10 のいずれか一項に記載の組成物の調製に使用

10

20

30

40

50

可能なキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学および薬学の技術分野に関する。本発明は、安定性が向上した、特に、保管安定性が向上した、インドシアニンググリーン組成物に関する。特に、本発明は、ヒスチジンを含むインドシアニンググリーン組成物に関する。本発明は、さらに、該組成物の製造方法および使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インドシアニンググリーン（ICG）は、医療診断用として米国食品医薬品局に承認された水溶性トリカルボシアニン蛍光色素であり、肝機能、心拍出量、肝臓血流、皮弁の微小循環、および眼科血管造影検査の判断に使用される。ICGは、人体組織が比較的透過するスペクトル領域（750～800nm）の吸光度が高いことから、このような医療用途に用いられる。毒性が極めて低いことも、同医療用途が可能となっている理由である。ICGは、静脈投与後、肝臓で速やかに胆汁中へ排出され、肝機能にもよるが、約3～4分の有効半減期を有する。

【0003】

上記の用途では、ICGを水溶液の形態で投与する必要がある。ICGは滅菌水に溶解して注射できる凍結乾燥粉末として市販されており、しばしばキットとして上市されている。しかし、ICGは水性環境下での安定性が乏しく、劣化も速いため、時間に敏感な（time-sensitive）外科手術などの一部の用途では有用性が限られてしまう。ICGの添付文書は、再溶解後のICG溶液を即座に使用すべきや、10時間以内の使用のほか、未使用分を廃棄すべきなどと、販売業者間で様々となっている。

【0004】

研究によると、水性溶媒中のICG分子は、特に高濃度の場合に、凝集などといった物理化学的变化を生じることが分かっている。水中のICGは簡単に二量体やオリゴマーを形成するのに対し、ヒト血漿やメタノールやジメチルスルホキシド（DMSO）中では単量体の状態を維持する（非特許文献1）。また、ICGは一重項酸素を発生させてジオキセタン類となり、これが熱分解して複数のカルボニル化合物になる場合がある（非特許文献2）。これらの分解生成物は、*in vitro*で細胞生存率を低下させる可能性がある。

【0005】

ICGの物理化学的变化は、光への暴露、高温、酸素の存在、さらには、ICG自体の濃度の高さ次第で起こり易くなる（非特許文献3、非特許文献4および非特許文献5）。ICGに照射される光の種類や強度も、劣化に影響を及ぼす。物理化学的变化でICGの光学的特性は急速に劣化し、変色、蛍光強度の低下、吸光度ピークのシフトを引き起こす。ICGは、直射光下の水中で10時間保管すると、スペクトルピークの吸光度が10%低下することが報告されている（非特許文献4）。

【0006】

以上の短所を克服するために、水溶液中のインドシアニンググリーンの安定性を向上させるための試みが数多くなされている。

【0007】

Engel達は、一重項酸素の抑圧剤であるアジ化ナトリウム NaN_3 を添加することでICGの化学分解を抑制できることを報告している（非特許文献2）。

【0008】

Mindt達は、暗所や透明なバイアル内に様々な温度で保管した場合のICG試料の安定性について調べた。吸光度や蛍光の測定値から、4℃の暗所で保管した場合のICGは、3日間のあいだ安定している（但し、この期間中に蛍光強度は20%失われる）ことが分かっている。以上の試験に基づき、再調製後のICG溶液を4℃の暗所で保管すること

10

20

30

40

50

で、1日超の期間のあいだはICGの使用が可能なのではないかと提案がなされている（非特許文献6）。

【0009】

他の研究者達は、ICG分子が分解しないようにナノメートルサイズの担体内にICGを内包化させることを提案している。例えば、CN103301482（特許文献1）には、ポリロイシンコア、ポリリジン中間層、およびポリエチレングリコールシェルからなり、そのコア内にインドシアニンググリーンを分散させてなる、三層ポリペプチド型ICG充填ミセルが開示されている。インドシアニンググリーンがコア-シェル構造で包み込まれていることでICG分子の凝集が効果的に防止されるので、ICGの安定性を向上させることが可能となる。

10

【0010】

Kirchherr達は、SolutoL HS15（12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル類）ミセル系内へのICGの内包化について開示している。同処方物は、水溶液中の遊離ICGと比較して凝集挙動が小さく、4週間にわたって水溶液中での高い安定性を示した（非特許文献7）。

【0011】

US 6,944,493（特許文献2）には、インドシアニンググリーン濃度が高く、安定性も向上したインドシアニンググリーン組成物が開示されている。同発明は、再溶解後24時間以上にわたって安定なインドシアニンググリーンリポソーム処方物に基づくものである。同文献に開示されているどの処方物も、エタノール、ポリソルベート80などを含む希釈液で再溶解される。

20

【0012】

WO2016/123864（特許文献3）には、脂質ナノ粒子の脂質膜中にICGが埋め込まれてなる組成物が開示されている。同ナノ粒子の蛍光強度は、遊離ICGに比べて4～5倍の蛍光強度となっている。4℃での保管後0～300日間の同ナノ粒子は、水溶液中の遊離ICGに比べて4～100,000倍の蛍光強度を有する。

【0013】

Dedora達は、水溶液中でのICGと高溶解性メチルβ-CyD及びFDA承認済みのスルホブチルエーテルβ-CyD（カプチゾール/Captisol（登録商標））との錯体化について開示している。このような錯体により、ICGの凝集が抑えられるとともに、水中での遊離ICGに比べて2倍超の持続的な蛍光増強が24時間にわたって得られる。しかしながら、メチルβ-CyDと錯体化したICGは、一部の線維芽細胞の生存率を激しく低下させることが判明している（非特許文献8）。

30

【0014】

上述の各系を使ったICGの内包化や錯体化は、細胞との相性の悪さなどの短所があったり、血液内に入った後のICG分子が血漿タンパク質と相互作用する能力を低下させたりする場合があります、その場合には、脈管系からの排泄動態が長時間化する可能性がある。

【0015】

US 2010/0181535（特許文献4）には、蛍光色素をレドックスバッファーと混合することで蛍光色素の蛍光強度を増強する方法が開示されている。蛍光色素は、インドシアニンググリーンを含むローダミン類および／またはカルボローダミン類および／またはオキサジン系色素および／またはシアニン系色素から選択され得る。レドックスバッファーは、カロテノイド類（特に、トコフェロール類）、チオール類（特に、グルタチオン、N-アセチル-L-システインおよびジヒドロリポ酸）、アミノ酸類（特に、トリプトファンおよび／またはチロシンおよび／またはヒスチジンおよび／またはシステインおよび／またはメチオニン）および／またはそれらを含むペプチド類やタンパク質を含有し得る。同文献の著者達は、アスコルビン酸または6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（Trolox(R)）とメチルビオロゲンを使用することで、蛍光検出装置でレーザー信号を照射したときのシアニン色素の暗状態の長さを延長できることを示した。著者達は、同文献に記載のレドックスバッファーを使用する別の利点として、

40

50

当該レドックスバッファーを含有してなる蛍光色素溶液の貯蔵寿命が、レドックスバッファーを含有させない場合に比べて10%ないし20%増加し得るという点を挙げている。しかし、同文献には、本組成物の長期的な保管安定性についての記載がない。

【0016】

WO2020/240514（特許文献5）には、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムと塩化ナトリウムと、を含むインドシアニングリーン処方物が開示されている。同組成物は、任意で、塩化ナトリウム、クエン酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酒石酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、ホウ酸、乳酸、グルタル酸、リンゴ酸、コハク酸、炭酸、これらの酸のアルカリ塩またはアルカリ土類塩などの薬学的に許容される他種の賦形剤と、アルギニン、アラニン、ヒスチジン、グリシン、リジンなどのアミノ酸類のバッファーと、を含有し得る。水性希釈液で再溶解した後の溶液は、最大24時間安定している。

10

【0017】

以上の先行技術は、いずれも水溶液中でのICGの安定性の向上について報告したものであるが、1～3日間を超えて安定性を有するICG水溶液を提供するものではない。よって、先行技術の処方物を上回る安定性を示すICG水性組成物に対する需要が存在している。

【0018】

先行技術の処方物の中には、高価な機器で調製され、かつ／あるいは、長い製造工程時間を要し、かつ／あるいは、特別な賦形剤を必要とするものがある。また、これらの処方物の中には、アルコールやポリソルベートのように、ICG組成物の注射を痛く且つ困難にする賦形剤を含有しているものもある。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】中国特許第103301482号明細書

【特許文献2】米国特許第6944493号明細書

【特許文献3】国際公開第2016/123864号

【特許文献4】米国特許出願公開第2010/181535号明細書

【特許文献5】国際公開第2020/240514号

30

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献1】Holzer W, Mauerer M, Penzkofer A, Szeimies RM, Abels C, Landthaler M, Baumler W. Photostability and thermal stability of indocyanine green. J Photochem Photobiol B. 1998 Dec; 47(2-3):155-64.

【非特許文献2】Engel E, Schraml R, Maisch T, Kobuch K, König B, Szeimies RM, Hillenkamp J, Baumler W, Vasold R. Light-induced decomposition of indocyanine green. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 May; 49(5):1777-83.

【非特許文献3】Saxena V, Sadoqi M, Shao J. Degradation kinetics of indocyanine green in aqueous solution. J Pharm Sci. 2003 Oct; 92(10):2090-7.

40

【非特許文献4】Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR. Stability studies on indocyanine green dye. J Appl Physiol. 1970 Aug; 29(2):181-5.

【非特許文献5】Barbier f, Deweerdt ga. Chromatography and I.R. spectrography of indocyanine green. Clin Chim Acta. 1964 Dec; 10:549-54.

【非特許文献6】Mindt S, Karampinis I, John M, Neumaier M, Nowak K. Stability and degradation of indocyanine green in plasma, aqueous solution and whole blood. Photochem Photobiol Sci. 2018 Sep 12; 17(9):1189-1196.

【非特許文献7】Kirchherr AK, Briel A, Mader K. Stabilization of indocyanine green by encapsulation within micellar systems. Mol Pharm. 2009 M

50

ar-Apr;6(2):480-91.

【非特許文献8】DeDora DJ, Suhrland C, Goenka S, Mullick Chowdhury S, Lalwani G, Mujica-Parodi LR, Sitharaman B. Sulfobutyl ether β -cyclodextrin (Captisol((R))) and methyl β -cyclodextrin enhance and stabilize fluorescence of aqueous indocyanine green. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2016 Oct; 104(7):1457-64.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

特に、1ヶ月間または数ヶ月間にわたって室温で安定なICG水性組成物に対する需要が存在している。

【0022】

また、標的組織との相性が良く、毒性がなく、代謝消失が迅速な静脈投与用ICG組成物に対する需要も存在している。

【0023】

また、本発明は、処方が簡単で、原料が入手し易いとともに、貯蔵寿命の短い先行技術のICG処方物 (formulation) と同様の用途に使用するのに十分なICG濃度を有するICG組成物の提供を目的としている。

【0024】

ヒスチジンを含むICGの処方物が、従来技術の組成物と比較して改善された安定性を示すことが、驚くべきことに見出された。

【0025】

本発明に係る処方物は、先行技術に匹敵するか又は上回る濃度でICGを含有している。同処方物は、凍結乾燥粉末または水溶液として処方され得る。同処方物は、先行技術に比べて保管安定性および貯蔵寿命が向上している。

【0026】

本発明の他の目的は、安定で、費用対効果が高く、製造が簡単な処方物を提供することであった。本発明のさらなる他の目的は、投与時に患者に不快感を与えない処方物を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明は、インドシアニングリーン (a) およびヒスチジン (b) を含む組成物であって、HPLCの240nmでの面積率 (%) で測定される、1ヶ月間以上常温で保管した場合の当該組成物中のインドシアニングリーンの含有量の減少量が、10%以下である、組成物に関する。

【0028】

有利には、HPLCの240nmでの面積率 (%) として測定される、保管前の本発明の組成物中のICG (インドシアニングリーン) の含有量が、90%以上である。

【0029】

好ましくは、HPLCの240nmでの面積率 (%) として測定される、保管前の前記ICG組成物中の不純物の総量が、10%以下である。

【0030】

好ましくは、HPLCの240nmでの面積率 (%) の変化として測定される、1ヶ月間以上常温で保管した場合の本発明に係る組成物中の不純物の増加量が、10%以下である。

【0031】

本発明はまた、インドシアニングリーン (a) とヒスチジン (b) とを含む組成物であって、ヒスチジン (b) / インドシアニングリーン (a) の重量比が0.05より大きい組成物に関する。

【0032】

10

20

30

40

50

本発明はまた、少なくとも1) インドシアニングリーン (a) およびヒスチジン (b) を含む組成物であって、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比が0.05より大きい組成物、および2) 水性希釈剤を別々の区画に含むキットに関する。

【0033】

本発明はまた、少なくとも1) インドシアニンググリーン (a) および2) 少なくともヒスチジン (b) を含む水溶液を別々の区画に含むキットであって、キット中のヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比が0.05より大きいキットに関する。

【0034】

本発明はまた、インドシアニンググリーン (a) とヒスチジン (b) とを含み、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比が0.05より大きく、医薬品または診断薬として使用されるための組成物に関する。

【0035】

本発明はまた、インドシアニンググリーン (a) およびヒスチジン (b) を含む組成物の有効量の投与、特に静脈内経路による投与を含む、患者における診断および／または治療方法であって、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比が0.05より大きい方法に関する。

【0036】

有利には、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比は0.05から50の範囲である。

【0037】

一実施形態によれば、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比は0.05～50、好ましくは0.05～40、より好ましくは0.10～30、さらに好ましくは0.10～20の範囲である。

【0038】

有利には、本発明によるインドシアニンググリーン組成物は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール (DTT) およびそれらの混合物から選択される少なくとも1種の化合物 (c) をさらに含む。

【0039】

好ましくは、化合物 (c) とインドシアニンググリーン (a) の重量比は、1:500から100:1、好ましくは1:100から10:1、より好ましくは1:100から4:1の範囲である。

【0040】

好ましくは、化合物 (c) とヒスチジン (b) との重量比は、1:100～100:1、好ましくは1:10～10:1の範囲である。

【0041】

一実施形態において、前記組成物は、さらに、インドシアニンググリーンの重量に対して5重量%以下のヨウ化ナトリウム、を含有する。

【0042】

好ましい一実施形態において、本発明に係るインドシアニンググリーン組成物は水性組成物である。

【0043】

さらに好ましい一実施形態において、本発明に係るインドシアニンググリーン組成物は、バイアルまたはアンプルに充填された水性組成物である。

【0044】

有利には、前記水性組成物中のインドシアニンググリーンの濃度は、0.1～50 mg / ml、好ましくは0.1～30 mg / mlである。

【0045】

一実施形態によれば、水性組成物は、少なくとも1) インドシアニンググリーン (a) およびヒスチジン (b) を含む組成物であって、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比が0.05より大きい組成物、および2) 水性希釈剤を別々の区画に含

10

20

30

40

50

むキットから再溶解される。

【0046】

別の実施形態によれば、水性組成物は、少なくとも1) インドシアニンググリーン (a) および2) ヒスチジン (b) を含む水溶液を別々の区画に含むキットから再溶解され、ここで、ヒスチジン (b) / インドシアニンググリーン (a) の重量比は0.05より大きい。

【0047】

有利には、上記および本明細書で詳述するキットのいずれかから再溶解した水性組成物中のインドシアニンググリーンの濃度は、0.1~50mg/ml、好ましくは0.1~30mg/mlで構成される。

10

【0048】

他の実施形態において、前記組成物は、凍結乾燥粉末の形態である。

【発明を実施するための形態】

【0049】

「本質的に…からなる」という表現の「…」部分に1つ以上の構成成分または過程／工程が記載されている場合、これは、明記されている構成成分や過程／工程以外にも、本発明の特性や性質に大きな影響を及ぼさない構成成分や過程／工程が本発明の方法または物質に含まれている可能性があることを意味する。

【0050】

「X~Y」という表現は、特に別記しない限り、境界値を含むものとする。同表現は、対象範囲がXやYの値自体に加えてXからYまでの全ての値も含むことを意味する。

20

【0051】

本明細書中での何らかの処置方法についての記載は、本発明の化合物、医薬組成物および医薬品の、人体（または動物の身体）の治療または診断による処置方法での使用についての記載であると解釈されたい。

【0052】

（本発明に係るインドシアニンググリーン組成物の安定性）

本発明は、先行技術の組成物と比べて安定性が向上したインドシアニンググリーン組成物の提供を目的としている。

【0053】

「安定な組成物」や「安定性」という用語は、一定期間（例えば1週間、1ヶ月間、2ヶ月間、6ヶ月間、1年間、2年間等）の保管期間を経てもインドシアニンググリーンの含有量が安定して維持されている組成物について指す用語である。

30

【0054】

前記組成物の安定性は、長期にわたる保管後の同組成物中のインドシアニンググリーンの含有量の変化を測定することで評価される。

【0055】

好ましくは、本発明に係る組成物は、長期にわたる保管でも凝集、分解、沈殿といった兆候を実質上示さず、インドシアニンググリーンが化学的修飾による不純物の形成も実質上ないか又は最小限であるという点で有利である。また、本発明に係る組成物は、長期にわたる保管後に、著しい変色や、蛍光強度やピーク吸光度の大幅な低下が起こらないという点でも有利である。

40

【0056】

特に、本発明は、現在上市されているインドシアニンググリーン処方物に比べて安定性が向上した、インドシアニンググリーンを含有する組成物を提供するものである。

【0057】

有利には、本発明に係る組成物は、現在承認済みのインドシアニンググリーン処方物に比べて10倍以上、より好ましくは30倍以上、より好ましくは50倍以上、さらに好ましくは100倍もの安定性を示す。

【0058】

50

一態様において、本発明に係る組成物は、常温の保管で1ヶ月間以上、好ましくは3ヶ月間以上、より好ましくは6ヶ月間以上、さらに好ましくは12ヶ月間以上、最も好ましくは2年間以上安定している。

【0059】

「常温」とは、米国薬局方では20～25℃（多少の±で15～30℃）、欧州薬局方では15～25℃に管理された室温のことを意味する。

【0060】

好ましくは、本発明に係る組成物は、常温で1ヶ月間ないし3年間、好ましくは3ヶ月間ないし3年間、より好ましくは1年間ないし3年間、さらに好ましくは1年間ないし2年間にわたって安定している。

10

【0061】

有利には、本発明に係る組成物は、自然光および／または紫外線光および／または蛍光から保護する容器内での保管で1ヶ月間以上、好ましくは3ヶ月間以上、より好ましくは6ヶ月間以上、最も好ましくは2年間以上安定している。

【0062】

前記組成物を自然光および／または紫外線光および／または蛍光から保護することが可能な容器は、任意の波長の最大光透過率が少なくとも50%の壁を有する容器である。一般的に、当該容器は、不透明もしくはアンバー色の容器、および／または、不透明な二次包装部材（例えばカートン、オーバーラップ（overwrap）等）であり得る。

20

【0063】

有利には、本発明に係る組成物は、高密封容器または密閉容器内での保管で1ヶ月間以上、好ましくは3ヶ月間以上、より好ましくは6ヶ月間以上、最も好ましくは2年間以上安定している。

【0064】

本発明に係る組成物の安定性は、色および／または透明度の目視、かつ／あるいは、その他の分析手法によって評価することが可能である。

【0065】

前記組成物の安定性を評価するのに用いる分析手法としては、当業者にとって既知のものが、核磁気共鳴法（NMR）、高性能液体クロマトグラフィー法（HPLC）、サイズ排除クロマトグラフィー法（SEC）、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）、動的光散乱法（DLS）、示差走査熱量測定法（DSC）、UV分光法、フーリエ変換赤外分光分析法（FTIR）、またはこれらの手法の組合せが挙げられる。

30

【0066】

有利には、前記組成物の安定性は、長期にわたる保管の前後での当該組成物中のインドシアニングリーン含有量の変化を、HPLCで測定することによって評価される。より有利には、前記組成物中のICG含有量および当該含有量の変化は、HPLCの240nmでの面積率（%）で評価される。

【0067】

好ましくは、本発明の組成物の安定性は、当該組成物を1ヶ月間以上、好ましくは3ヶ月間、より好ましくは6ヶ月間、さらに好ましくは12ヶ月間、最も好ましくは2年間以上常温で保管した場合の、HPLCの240nmでの面積率（%）で測定される、当該組成物中のインドシアニングリーンの含有量の減少量でみて、10%以下に相当する。

40

【0068】

好ましくは、本発明の組成物の安定性は、当該組成物を1ヶ月間以上、好ましくは3ヶ月間、より好ましくは6ヶ月間、さらに好ましくは12ヶ月間、最も好ましくは2年間以上常温で保管した場合の、HPLCの240nmでの面積率（%）で測定される、当該組成物中のインドシアニングリーンの含有量の減少量でみて、5%以下であることが証拠に相当する。

【0069】

さらに好ましくは、本発明の組成物の安定性は、当該組成物を1ヶ月間以上、好ましく

50

は3ヶ月間、より好ましくは6ヶ月間、さらに好ましくは12ヶ月間、最も好ましくは2年間以上常温で保管した場合の、HPLCの240nmでの面積率(%)で測定される、当該組成物中のインドシアニングリーンの含有量の減少量でみて、2%以下であることが証拠に相当する。

【0070】

本願の意味における「含有量の減少量」とは、HPLCの240nmでの面積率(%)で測定される、保管前の前記組成物中のICGの含有量の測定値と、HPLCの240nmでの面積率(%)で測定される、所定の保管期間後の同組成物中のICGの含有量の測定値との差(%)であると理解されたい。

【0071】

好ましくは、HPLCの240nmでの面積率(%)として測定される、保管前の前記組成物中のICG(インドシアニングリーン)の含有量の測定値は90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは97%以上、最も好ましくは99%以上である。

【0072】

また、本発明のインドシアニングリーン組成物の安定性は、本発明の同組成物に含まれる不純物の総量が保管中に増加しないこと、特に、当該インドシアニングリーン組成物の医療用途および／または診断用途での利用能力を低下させる程度にまで増加しないことに相当し得る。

【0073】

例えば、前記組成物を1ヶ月間以上常温で保管した後に上記のような不純物をHPLCで測定すると、当該組成物中の不純物は少量しか確認されないだけでなく、時間と共に大きく増加してもいない。

【0074】

本発明の文脈において「不純物」という用語は、インドシアニングリーンでもなく、本発明のインドシアニングリーン組成物の賦形剤やその他の添加剤でもない化学物質のことであると理解されたい。

【0075】

前記不純物は、前記インドシアニングリーンの製造中に形成され得る副生成物や中間体などの製法関連不純物や、保管時のインドシアニングリーンの化学変化によって生じる分解関連不純物であり得る。分解関連不純物とは、例えば、光暴露や温度や湿度や酸素との反応等によって保管時に形成される可能性がある生成物のことである。

【0076】

一実施形態において、HPLCの240nmでの面積率(%)の変化として測定される、本発明に係る組成物を1ヶ月間以上、好ましくは2ヶ月間、より好ましくは6ヶ月間、最も好ましくは2年間以上常温で保管した場合の当該組成物中の不純物の増加量は、10%以下、好ましくは5%以下、より好ましくは2%以下である。

【0077】

一実施形態において、HPLCの240nmでの面積率(%)として測定される、保管前の前記ICG組成物中の不純物の総量は、10%以下、好ましくは5%以下、より好ましくは1%以下である。

【0078】

「不純物の総量」という用語は、前述の製法関連不純物と分解関連不純物の双方を含む。

【0079】

(インドシアニングリーン組成物)

本発明は、インドシアニングリーン(a)とヒスチジン(b)を含む組成物を提供する。

【0080】

驚くべきことに、本発明者らは、ヒスチジンが、水性希釈剤中のICGの組成物の安定化、および／または劣化の回避、および／または劣化の低減、および／または劣化の防止

10

20

30

40

50

、および／または保管性の改善、および／または保管性の増大が可能であることを見出した。

【0081】

驚くべきことに、本発明者らは、ヒスチジンといくつかの他の化合物との会合が、水性希釈剤中のICGに対するヒスチジンの安定化効果を向上させることが可能であることを見出した。

【0082】

有利には、本発明による組成物は、少なくとも1種の共安定化化合物(c)を含んでもよい。

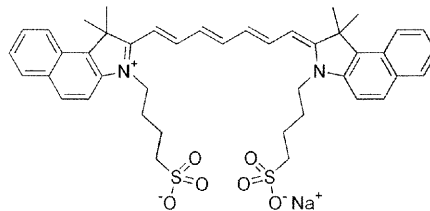
【0083】

(インドシアニングリーン(a))

インドシアニンググリーンという用語は、インドシアニンググリーンならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、酸、無水物および遊離塩基の形態を指し、好ましくはインドシアニンググリーンを指す。

【0084】

【化1】



インドシアニンググリーン (CAS 番号 3599-32-4)

【0085】

インドシアニンググリーンは、当業者にとって既知である、任意の製法で調製が可能となっている。例えば、インドシアニンググリーンは、W095/07888やW02017093889に記載の製法に従って調製が可能である。好ましくは、前記インドシアニンググリーの調製工程には、得られた生成物の精製工程が含まれる。

【0086】

有利には、本発明に係る組成物に使用されるインドシアニンググリーンは、実質的に純粋物である。好ましくは、本発明に係る組成物に使用されるインドシアニンググリーンは、HPLCで測定される純度が90.0%を上回る、好ましくは95.0%を上回る、より好ましくは97.0%を上回る、さらに好ましくは99.7%を上回る組成物として用意される。

【0087】

本明細書で用いる「純度」という用語は、原料のインドシアニンググリーンが、望まない化学物質や品質を低下させる化学物質を含まれない程度を意味する。

【0088】

本発明において、前記インドシアニンググリーン物質の純度および不純物は、HPLCの240nmでの面積率(%)で評価される。

【0089】

好ましくは、本発明に係る組成物に使用されるインドシアニンググリーンは、HPLCによる測定値で不純物が5.0%未満、好ましくは1.0%未満、より好ましくは0.5%未満である組成物として用意される。

【0090】

好ましくは、本発明に係る組成物に使用されるインドシアニンググリーンは、HPLCによる測定値でどの不純物も0.50%未満、好ましくは0.40%未満、より好ましくは0.20%未満、最も好ましくは0.15%未満である組成物として用意される。

【0091】

前記インドシアングリーン中に含まれる不純物は、製造過程で生じた任意の反応副生成物や中間体であり得る。例えば、US2019/0337896に記載されているように、前記不純物としてはN-フェニルアセトアミド、4-(1, 1, 2-トリメチル-1H-ベンゾ[e]インドリウム-3-イル)ブタン-1-スルホネート、4-(1, 1, 2-ジメチル-2-((1E, 3E, 5E)-6-(N-フェニルアセトアミド)ヘキサ-1, 3, 5-トリエニル)-1H-ベンゾ[e]インドリウム-3-イル)ブタン-1-スルホネート等を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0092】

好ましくは、前記インドシアングリーンは、金属汚染物質の含有量がインドシアングリーンの重量に対して200重量ppm未満、好ましくは100重量ppm未満、より好ましくは50重量ppm未満、さらに好ましくは20重量ppm未満の金属である組成物として用意される。当該インドシアングリーン中の金属汚染物質の含有量は、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)によって測定が可能である。

10

【0093】

「金属汚染物質」とは、いわゆる「重」金属、特に、Al、As、Cd、Cr、Cu、Fe、Sn、Mn、Hg、Mo、Ni、Pb、Znならびにこれらの有機誘導体及び無機誘導体のことであると理解されたい。

【0094】

さらに好ましくは、前記インドシアングリーンは、鉛とヒ素を含有しないか、あるいは、鉛及びヒ素が2ppm未満である。

20

【0095】

本発明の組成物に使用されるインドシアングリーンは、ヨウ化ナトリウムをさらに含有し得る組成物として用意される。ヨウ化ナトリウムは、市販のインドシアングリーン組成物中にしばしば存在する添加剤である。存在する場合、ヨウ化物の含有量は、インドシアングリーンの重量に対して5重量%未満に抑えられているのが望ましい。前記インドシアングリーン中のヨウ化ナトリウムの含有量は、電位差測定法によって測定が可能である。

【0096】

本発明の組成物に使用されるインドシアングリーンは、適切な形態であれば、凍結乾燥物や結晶性粉末といったどのような形態で用意されてもよい。

30

【0097】

(ヒスチジン(b))

「ヒスチジン」とは、本発明の目的のために、アミノ酸ヒスチジンのLまたはD-エナンチオマーを意味する。有利には、ヒスチジンはアミノ酸ヒスチジンのL-エナンチオマーを意味する。

【0098】

本発明者らは、驚くべきことに、インドシアングリーン(a)にヒスチジン(b)を合わせると、水性媒体中でのインドシアングリーン組成物の安定性が向上することを見出した。

40

【0099】

好ましい実施形態において、インドシアングリーン(a)に対するヒスチジン(b)の重量比は0.05より大きい。有利には、インドシアングリーン(a)に対するヒスチジン(b)の重量比は、0.05~50、好ましくは0.10~40、より好ましくは0.10~30、さらに好ましくは0.10~20の範囲である。インドシアングリーン(a)に対するヒスチジン(b)の重量比が高すぎると、保管中にヒスチジンが沈殿することが観察されている。

【0100】

本発明の好ましい実施態様では、組成物は本質的にインドシアングリーン(a)とヒスチジン(b)からなる。

50

【0101】

本発明の別の好ましい実施形態では、組成物は本質的にインドシアニングリーン（a）、ヒスチジン（b）およびヨウ化物からなる。

【0102】

別の態様によれば、本発明は、組成物中のインドシアニンググリーン（a）に対するヒスチジン（b）の重量比が0.05より大きく、好ましくは0.05と50の間、好ましくは0.10と40の間、より好ましくは0.10と30の間、さらに好ましくは0.10と20の間であるICG組成物の保管安定性を改善するためのヒスチジンの使用に関する。

【0103】

（共安定化化合物（c））

本発明の別の実施態様において、組成物は、1種以上の化合物（c）をさらに含んでもよい。

【0104】

有利には、化合物（c）は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択することができる。

【0105】

「それらの混合物」とは、上記化合物の2種以上をあらゆる割合で混合したものを意味する。

【0106】

エチレンジアミン四酢酸の塩としては、非限定的に、EDTA二ナトリウム、EDTAカルシウムナトリウム、EDTA四ナトリウム、EDTA二カルシウムおよびそれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態において、EDTAの塩は、EDTA四ナトリウムおよびEDTAカルシウムナトリウムまたはそれらの混合物から選択される。これらのエチレンジアミン四酢酸の塩はまた、水和塩の形態であってもよい。

【0107】

「システイン」とは、本発明の目的上、アミノ酸システインのLまたはD-エナンチオマーを意味する。有利には、システインはアミノ酸システインのL-エナンチオマーを意味する。

【0108】

本発明者らは、化合物（b）および化合物（c）をインドシアニンググリーン（a）に会合させると、水性媒体中でのインドシアニンググリーン組成物の安定性が向上することを見出した。

【0109】

好ましくは、化合物（c）とインドシアニンググリーン（a）の重量比は、1：500から100：1、好ましくは1：500から10：1、より好ましくは1：100から10：1、最も好ましくは1：100から4：1の範囲である。

【0110】

好ましくは、化合物（c）と化合物（b）の重量比は、1：100～100：1、好ましくは1：10～10：1の範囲である。

【0111】

共安定化化合物は、固体、液体、または半固体のような任意の形態で提供され得る。また、水溶液の形態であってもよい。

【0112】

本発明の好ましい実施態様において、組成物は、インドシアニンググリーン（a）、ヒスチジン（b）、およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択される共安定化化合物（c）から本質的になる。

【0113】

10

20

30

40

50

本発明の別の好ましい実施態様において、組成物は、インドシアニングリーン（a）、ヒスチジン（b）、ヨウ化物、およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択される共安定化化合物（c）から本質的になる。

【0114】

（その他の添加物）

本発明に係る組成物は、さらに、薬学的に許容される1種以上の添加剤を含有していてもよい。

【0115】

本明細書で用いる「薬学的に許容される」という用語は、ヒトや動物の組織と接触させるというかたちの、過剰な毒性や刺激やその他の問題または合併症を伴うことのない合理的なベネフィットリスク比に見合った使用に適した化合物、物質および組成物を指す用語である。

10

【0116】

「添加剤」という用語には、上記で定義した成分（a）、（b）および（c）またはヨウ化ナトリウム以外の組成物に含まれる成分が含まれる。このような添加剤の例としては、バッファ剤、pH調整剤、等張化剤、界面活性剤、防腐剤、等張化促進剤（tonicifying agents）、抗微生物剤（antimicrobial agents）、湿潤剤、乳化剤などが挙げられる。

【0117】

例えば、本発明の組成物は：水酸化ナトリウム；水酸化カリウム；メチルパラベン；プロピルパラベン；酢酸ナトリウム；クエン酸ナトリウム；炭酸ナトリウム；炭酸アンモニウム；炭酸水素ナトリウム；安息香酸塩またはベンゾエート；酢酸塩またはアセテート；ホウ酸；乳酸；グルタル酸；リンゴ酸；コハク酸；炭酸；これらの酸のアルカリ塩またはアルカリ土類塩；メグルミン；塩酸；シクロデキストリン誘導体；ソルビタンモノラウレート；トリエタノールアミン酢酸塩；トリエタノールアミンオレイン酸塩；クエン酸；乳酸；リン酸；硫酸；アルギニン；アラニン；グリシン；ならびにリジン；を含む群から選択される1種以上の添加剤を含有し得る。

20

【0118】

これらの添加剤は、当業者であれば一般に入手可能なものであり、固体、液体、半固体といったどのような形態であってもよい。

30

【0119】

好ましくは、本発明の組成物中の添加剤の量は、前記インドシアニンググリーンの活性に大きな悪影響を及ぼさない範囲内とされる。好ましくは、本発明の組成物は、安定かつ有効的な組成物を提供するのに必要最小限の数と量の添加剤を含有している。

【0120】

（本発明に係る組成物の形態）

本発明に係る組成物は、適切な形態であればどのような形態で提供されてもよいが、好ましくは、水性組成物または凍結乾燥固体組成物の形態で提供される。

【0121】

（水性組成物）

40

第1の態様において、本発明に係る組成物は、水性組成物の形態である。

【0122】

「水性組成物」とは、水溶液、水性懸濁液、コロイド状水性懸濁液、水性分散液のこと、好ましくは水溶液のことであると理解されたい。

【0123】

「水溶液」という用語は、成分が水性溶媒に溶解している前述のインドシアニンググリーン組成物のことを意味する。

【0124】

有利には、この変形例によれば、組成物は、水性希釈剤、インドシアニンググリーン（a

50

）、ヒスチジン（b）、任意に上記で定義した1つ以上の化合物（c）、および任意に1つ以上の薬学的に許容される添加剤を含む。

【0125】

前記水性希釈液は、薬学的に許容される溶媒であり、ヒトまたは動物への投与が安全かつ無毒であり、医薬処方物の調製に有用なものである。

【0126】

水性希釈剤は水を含み、1つ以上の薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。本明細書に開示される方法のいくつかの変形において、上記で定義されるヒスチジン（b）、任意選択で、上記で定義される1つ以上の化合物（c）は、ICGと混合する前に水性希釈剤中に導入される。そのような実施形態において、ヒスチジン（b）、任意選択で1つ以上の化合物（c）は、水性希釈液の一部とみなすことができる。

10

【0127】

適切な水性希釈液は、生物学的に許容されるものであって且つ本発明の組成物が完全に溶解することのできる液体であれば、どのような液体であってもよい。水、特に、注射用滅菌水（SWFI）および／または注射用静菌水（BWFI）は、前記ICGの安定性に影響を及ぼす可能性のある塩やその他の化合物を含まないため好ましい希釈液である。しかしながら、滅菌生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、グルコース溶液などのような他種の水性希釈液が使用されてもよい。

【0128】

一実施形態において、前記水性希釈液は、注射用水、注射用静菌水、滅菌生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液およびグルコース溶液からなる群から選択される。

20

【0129】

当業者であれば、所望の用途に応じて、かつ、前記組成物の希釈液以外の化合物との関連で、前記希釈液を選択することができる。また、当業者であれば、前記水溶液への溶解度に応じて前記賦形剤の量を調節することも可能である。

【0130】

好ましい一実施形態において、前記水性希釈液は、注射用水、特に、注射用滅菌水（SWFI）および／または注射用静菌水（BWFI）である。

【0131】

前記水性希釈液は、さらに、バッファー、静微生物剤（bacteriostats）、および前記組成物を対象患者（intended recipient）の血液と等張にする溶質を含んでいてもよい。

30

【0132】

一実施形態において、前記水性希釈液は、バッファー液ではなく、バッファー剤も含んでいない。

【0133】

有利には、前記水溶液の浸透圧が、1 mOsm以上である。より有利には、前記水溶液の浸透圧が、1～300 mOsm、より好ましくは1～200 mOsmである。

【0134】

本発明の水性組成物中のインドシアニングリーンの濃度は、医療処置または診断での用途に適した任意の濃度、特に、満足のいく品質の血管造影画像を生成するのに適した任意の濃度とされ得る。

40

【0135】

好適な一実施形態において、本発明に係る水性組成物のインドシアニングリーンの濃度は、0.1～50 mg/ml、好ましくは0.1～30 mg/mlである。

【0136】

前記ICG溶液の濃度が0.1 mg/ml未満である場合、分析機器で満足のいく検出を行うのに十分な蛍光とならない。

【0137】

好適な一実施形態において、本発明に係る水性組成物のインドシアニングリーンの濃度

50

は、 $0.1 \sim 25 \text{ mg/ml}$ 、好ましくは $1 \sim 25 \text{ mg/ml}$ 、より好ましくは $1 \sim 10 \text{ mg/ml}$ である。

【0138】

ヒスチジン（b）または場合により化合物（c）のような本発明の組成物の1つ以上の構成成分を水溶液として添加する場合、水性希釈剤の量は、所望の濃度のICGを得るために調整することができる。

【0139】

本発明の一実施形態において、水性組成物は、本質的に、水性希釈剤、インドシアニングリーン（a）、およびヒスチジン（b）からなる。

【0140】

別の実施形態では、水性組成物は本質的に、水性希釈剤、インドシアニングリーン（a）、ヒスチジン（b）およびヨウ化ナトリウムからなる。

【0141】

別の実施形態において、水性組成物は、本質的に、水性希釈剤、インドシアニンググリーン（a）、ヒスチジン（b）、およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択される共安定化化合物（c）からなる。

【0142】

別の実施形態において、水性組成物は、本質的に、水性希釈剤、インドシアニンググリーン（a）、ヒスチジン（b）、およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、システイン、塩化ナトリウム、ジチオスレイトール（DTT）およびそれらの混合物から選択される共安定化化合物（c）、ならびにヨウ化ナトリウムからなる。

【0143】

これらの実施形態において、水性組成物中の化合物（ICG（a）、ヒスチジン（b）および共安定化化合物（c））の好ましい割合は、上記の「インドシアニンググリーンの組成物」の章で表されたものと同じである。

【0144】

（凍結乾燥固体組成物）

好適な他の実施形態において、本発明に係る組成物は、凍結乾燥組成物または凍結乾燥粉末の形態である。

【0145】

「凍結乾燥組成物」や「凍結乾燥粉末」や「凍結乾燥物」といった用語は、水溶液の凍結乾燥によって得られる本発明に係る固体組成物のことを指す。

【0146】

「凍結乾燥」という用語は、水性溶媒中の前記組成物がまず凍結し、その後に凍結した溶媒が真空環境下で昇華して除去される処理のことを指す。

【0147】

本発明に係る組成物は、凍結乾燥物として提供される場合、記載の水性希釈液を使って投溶液に変換されてから、投与が行われ得る。その場合の再溶解水溶液（これも、本発明に係る組成物である）は、1ヶ月間以上、好ましくは2ヶ月間、より好ましくは6ヶ月間、最も好ましくは2年間以上常温で安定している。

【0148】

水性希釈液との関連で先に述べたICG濃度、pH、浸透圧および安定性に関する制限（limitations）は、いずれも、本発明に係る凍結乾燥組成物を再溶解させてなる水溶液にも当てはまる。

【0149】

また、一実施形態において、本発明に係る凍結乾燥組成物は、再溶解時間が2分未満、好ましくは1分未満と短く、水性希釈液による希釈後の静脈投与に適している。

【0150】

「再溶解時間」とは、前記凍結乾燥組成物を水溶液で再水和し、粒子を含まない清澄液

10

20

30

40

50

にするのに要する時間のことを意味する。

【0151】

前記組成物が医療用途や診断用途の水溶液として再溶解された後は、それを光や酸素から保護する容器に保管するのが好ましい。

【0152】

(キット)

好適な一実施形態において、本発明は、第1の部分に本発明に係る凍結乾燥粉末の形態の組成物を、第2の部分に水性希釈液を備えるキットに関する。

【0153】

別の好ましい実施態様によれば、本発明は、第一の部分にインドシアニングリーン(a)、および第二の部分にヒスチジン(b)を含む水溶液を含むキットに関する。好ましくは、この水溶液は、上記で定義されるような共安定化化合物(c)、および任意に上記で説明されるような1つ以上の添加剤を含む。

【0154】

この実施形態によれば、インドシアニンググリーンは好ましくは凍結乾燥粉末の形態である。

【0155】

ICG組成物および水性希釈剤について上述したすべての好ましい実施形態は、いずれのキットの変種にも適用される。

【0156】

一実施形態において、本発明に係るキットは、当該キットから再溶解した水溶液のICG濃度が0.1~50mg/ml、好ましくは0.1~30mg/ml、より好ましくは0.1~25mg/ml、さらに好ましくは1~25mg/ml、最も好ましくは1~10mg/mlの範囲内になるような量の各成分(粉末(power)および希釈液)で構成される。

【0157】

以上の好適な実施形態において、前記キットは、前記凍結乾燥粉末と前記水性希釈液とが別々に保管されている少なくとも2つの別々の区画からなる。

【0158】

前記キットは、シリンジ付き又はシリンジなしでパッケージングされた、少なくとも2つの別々のバイアルからなるものであってもよいし、例えばデュアルチャンバーバイパスシリンジのような2つの区画を有するプレフィルドシリンジからなるものであってもよい。

【0159】

上記のようなキットにより、投与前に前記粉末と前記水溶液を混合することが可能となる。

【0160】

どちらの例のキットを使用したとしても、即座に、記載どおりインドシアニンググリーンの安定な水溶液の再溶解が得られるようになっている。それらには、所望の濃度を得るための適切な量で且つ最適な保管条件下で、注射に必要な前記組成物の各成分が用意できるという利点がある。つまり、同キットに含まれる希釈液以外の希釈液で希釈する手間なく前記水性組成物を再溶解することが可能である。このようにキットとしてパッケージングされていることで、投与過誤や汚染物質の混入が避けられ得る。

【0161】

(本発明に係る組成物の調製方法)

本発明に係る組成物は、既知のどのような方法で調製されてもよく、特定の方法に限定されない。

【0162】

例えば、組成物は、インドシアニンググリーン(a)とヒスチジン(b)、および任意に上述の1つ以上の化合物(c)、および任意に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを

10

20

30

40

50

混合することによって調製することができる。

【0163】

好ましくは、本発明に係る組成物の各成分の混合は、前述した水性溶媒中で行われる。本発明に係る組成物を構成する各成分の添加順序は様々であり得る。例えば、インドシアニングリーンを前記水性希釈液に溶解させてから、ヒスチジン（b）および任意に共安定化合物（c）および添加剤を添加するようにしてもよい。前記化合物（b）および（c）同士を混合してから、溶解済みのインドシアニングリーンに添加するようにしてもよい。あるいは、前記ヒスチジン（b）および任意に化合物（c）を予め溶解させた水溶液に対し、インドシアニングリーンを投入するようにしてもよい。

【0164】

好ましくは、混合は、アルゴン雰囲気下や窒素雰囲気下のような不活性雰囲気下で行われる。前記水性希釈液および／または液体成分は、使用前に脱気されているのが好ましい。

10

【0165】

本発明に係る組成物が凍結乾燥物として提供される場合の凍結乾燥は、凍結乾燥用または真空乾燥用の標準的な装置によって行うことができる。凍結乾燥サイクルは、使用機器や使用設備を当業者が調節することで変更が可能であり得る。

【0166】

好ましくは、凍結乾燥前の前記水溶液は、前述したようなインドシアニングリーンの水溶液である。本発明に係る凍結乾燥前の同水溶液は、凍結乾燥前に滅菌され得る。一般的に、この滅菌は、適切な膜で同溶液を濾過することによって行われる。

20

【0167】

好ましくは、前記水溶液は、前記組成物の分解を防ぐために調製後短時間で凍結乾燥される。同凍結乾燥物は、数ヶ月間の保管を経ても使用可能である。好ましくは、同凍結乾燥物は、空気および／または湿度および／または光から保護された条件下で保管される。

【0168】

また、本発明に係るインドシアニングリーン組成物は、水性組成物として提供される場合、前述したキットの前記凍結乾燥物及び前記水性希釈液を使って再溶解されるものであり得る。再溶解を行う際には、バイアルに前記凍結乾燥組成物を導入してから前記水性希釈液が添加され得る。

30

【0169】

有利には、凍結乾燥形態または水性形態で調製された前記組成物が、調製後直ちに、光から保護された気密な密封容器内に入れられる。同容器は、例えばボトル、アンプル、バイアル、シリンジ、チューブ等であり得る。同容器は、例えばガラス、ポリマー、金属等で構成されたものであり得る。同容器は、単回投与容器または複数回投与容器であり得る。

【0170】

本発明の好適な一実施形態において、前記容器は、色ガラス製バイアルまたは色ガラス製アンプルであるのが好ましい。有利には、前記容器は、真空ヘッドスペース付きの色ガラス製バイアル、あるいは、色ガラス製アンプルから選択される。好ましくは、本発明に係る組成物は、色ガラス製アンプルに保管される。

40

【0171】

有利には、本発明に係る組成物が常温で保管される。

【0172】

（本発明に係る組成物の使用）

本発明の組成物は、患者の診断および／または（治療剤として）治療の方法に用いられ得る。同方法は、本発明に係る水溶液を有効量で投与する過程、を備える。同投与は、経腸ルート、非経口ルート、特に、静脈注射または局所塗布によって行われ得る。好ましくは、静脈注射によって投与が行われる。

【0173】

50

「有効量」という用語は、例えば研究者、臨床医等が望むような組織、系 (system)、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き出す量のインドシアニンググリーンのことを意味する。

【0174】

有利には、本発明の組成物は、水性ICG組成物が、上記のようなキットの1つからの調製または再溶解から少なくとも1ヶ月間、好ましくは少なくとも6ヶ月間、より好ましくは少なくとも12ヶ月間、最も好ましくは少なくとも2年間保存された後に患者に投与される、診断および／または治療の方法において使用され得る。

【0175】

特に、本発明に係る組成物は、温熱療法、ICGによる増強型の選択的光凝固術、光線力学的療法 (PDT)、光線力学的温熱療法 (PHT) に利用可能である。より詳細には、本発明に係る組成物は、PDT用途として、感染症治療、ニキビ治療、黄斑手術、癌治療などに用いられ得る。本発明に係る組成物は、免疫療法、放射線療法、超音波療法、化学療法などのその他の治療術との関連で使用されてもよい。

【0176】

また、本発明に係る組成物は、患者の組織の血管造影画像を得たり、心拍出量を測定したり、肝機能や肝臓血流を測定したり、加齢黄斑変性、関連する脈絡膜新生血管や腫瘍の診断や治療を行ったりするのに使用され得る。

【0177】

本発明に係る組成物は、臨床試験を経てヒトおよび／または動物への投与が承認された成分に基づいたものである。

【0178】

診断用途の場合に患者に投与されるICG組成物の量は、ICGの吸光及び発光のピークが800～850nmの範囲内であることを踏まえたうえで、適切な波長による照射時に色素が蛍光を呈するのに十分な量とされる必要がある。同じ基準で、ICG溶液を用いた治療方法の場合も、治療が効率的に行えるように十分な色素が投与される必要がある。ICG組成物の投与量は、当業者であれば容易に決められ得るものであり、眼科血管造影検査で現在許容されている使用濃度以上であるのが望ましく、例えば診断用であれば、20mg/mLのICG溶液2mLとされる。当業者であれば、上記のどの診断方法や治療方法においても、色素の使用濃度が高濃度であるほうが有利となり得ることが分かるであろう。

【0179】

本発明に係る溶液中のICGは安定性が向上しているので、先行技術のICG組成物と同じ注射量の化合物でも、患者の診断／治療が改善される。これが可能な理由は、ICGの安定性が向上していることで、蛍光照射に対する応答がより強くなるからである。

【実施例】

【0180】

(I. 原料および方法)

(1. 試薬および薬品)

インドシアニンググリーンはBiophore India Pharmaceuticals社から提供され、さらに精製することなく使用した。システイン (CAS番号: 3374-22-9) はFisher Scientific社から提供された。アスコルビン酸ナトリウム (CAS番号: 134-03-2) およびヒスチジン (CAS番号: 4998-57-6) は、Aldrichから提供された。他の試薬はAldrichから購入し、さらに精製することなく使用した。

【0181】

(2. 機器)

実施例の処方物の安定性は、高圧液体クロマトグラフィー法 (HPLC) により測定した。分析を行うために用いられた機器は、ダイオードアレイ検出器 (UV～可視光) とWaters社製のXbridgeShieldRP18 (4.6x100; 5μm) カラ

10

20

30

40

50

ムとESI型質量分析計とを装備したAgilent社製のInfinity 1260 HPLC/MSシステムにより、分析を行った（溶液投入量：5 μ L、流量：1 mL/分、カラム温度：30 $^{\circ}$ C、検出：240 nm）。

【0182】

溶出は、グラジエント溶出で行う。移動相は、酢酸アンモニウム/酢酸の緩衝液（10 mM、pH：5.5）（溶離液A）とアセトニトリル（溶離液B）の混合物からなる。以下の表Iに従い、溶出過程中に移動相の組成を連続的に変更した：

【0183】

【表1】

表 I

時間 (分)	溶離液 A (%)	溶離液 B (%)
0.0	85	15
3.0	85	15
40.0	30	70
40.1	85	15
47.0	85	15

10

20

【0184】

（II－試料の調製）

下記のICG組成物を、次のようにして調製した：ヒスチジンと、存在する場合は共安定化合物をタイプIの透明ガラスバイアルに秤量する。次に、同バイアルの風袋重量を踏まえながら、インドシアニングリーン25 mgを秤量する。バイアルをプロモブチルゴム栓（VWS製）で閉じ、窒素流でパージする。次に、あらかじめ窒素で脱気したWFI 10 mLをシリンジで加える。バイアルは、溶質の溶解度に達するまで手動で静かに攪拌する。その後、バイアルは光を避けて室温で保管する。

【0185】

（III－インドシアニンググリーン（a）とヒスチジン（b）を含む組成物）

【0186】

30

40

50

【表 2】

表 I I

	C1	C2	C3
ICG (mg)	25	25	25
ヒスチジン (mg)	16	200	300
ヒスチジン/ICG (重量比)	0.64	8	12
保管安定性			
保管前の ICG の面積率 (%) (i)	98.26	99.70	99.70
保管期間 (週)	6	5	5
保管後の ICG の面積率 (%) (f)	97.45	98.06	97.86
変化 (%) (i-f)	2.25	1.64	1.84

【0187】

表 I I に報告された結果は、ヒスチジンの存在下でインドシアニンググリーン水性組成物の安定性が向上することを示している。

【0188】

(I V -インドシアニンググリーン (a)、ヒスチジン (b) および共安定化化合物 (c) を含む組成物)

【0189】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 I I I

ICG (mg)		C4	C5	C6	C7
化合物(c)	ヒスチジン (mg)	25	25	25	25
	システイン (mg)	5	5	5	5
	NaCl (mg) ^(a)	4	4		
	EDTA 4Na (mg)		45	45	
	DTT (mg)			1	1
ヒスチジン/ICG (重量比)		0.20	0.20	0.20	0.20
化合物(c)/ICG (重量比)		0.16	1.96	1.84	0.20
保管安定性					
保管前の ICG の面積率 (%) (i)		99.07	99.07	98.26	99.07
保管期間 (週)		5	1	7	5
保管後の ICG の面積率 (%) (f)		98.43	98.21	97.29	98.35
変化 (%) (i-f)		0.64	0.86	0.97	0.72

^(a)塩化ナトリウムを含む溶液を調製するため、ICG、ヒスチジン、システイン/EDTA/アスコルビン酸ナトリウムの量をバイアルに秤量し、ブロモブチルゴム栓でバイアルを閉じ、窒素流でパージする。脱気したWFI (5 ml) と 0.9% NaCl 脱気溶液 5 ml を加えた。

【0190】

表 I I I に報告された結果は、ヒスチジンと化合物 (c) をインドシアニンググリーンに会合させると、水性インドシアニンググリーン組成物の安定性が向上することを示している。

【0191】

(V-比較組成物)

(共安定化化合物 (c) のみを含む組成物)

【0192】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 I V

ICG (mg)	C8	C9	C10	C11	C12
EDTA 4Na (mg) ^(b)	25	25	25	25	25
EDTA 2Na Ca (mg)	1				
NaCl (mg)			2	2	2
		45		45	22.5
化合物(c)/ICG (重量比)	0.04	1.80	0.08	1.88	0.98
保管安定性					
保管前の ICG の面積率 (%) (i)	99.70	99.70	99.70	99.70	99.70
保管期間 (週)	7	5 days	5	5	5
保管後の ICG の面積率 (%) (f)	95.60	89.54	76.58	94.52	88.88
変化 (%) (i-f)	4.10	9.53	23.12	5.18	10.82

^(b) エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム塩水和物

10

20

30

40

【0193】

表 I V に報告された結果は、化合物（c）を単独で使⽤した場合、インドシアニングリーン水性組成物の保存安定性を向上させるが、ヒスチジンほどではないことを示している。

【0194】

（先行技術による成分を含む組成物）

【0195】

【表 5】

表 V

ICG (mg)	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C20	C21	C22
メチオニン (mg)	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	5								
ビタミンE (mg) (トコフェノール)		5							
還元型グルタチオン (mg)			1						
チオ乳酸(mg)				5					
チオリンゴ酸(mg)					3				
チオグリコール酸 (mg)						2			
NaCl (mg)		45			45				
リジン (mg)							200		
炭酸水素ナトリウム (mg)								16	
グルタル酸(mg)									200
化合物/ICG (重量比)	0.20	2	0.04	0.20	1.92	0.08	8	0.64	8
保管安定性									
保管前の ICG の面積率 (%) (i)	99.70	99.07	99.70	99.07	99.07	99.07	99.48	99.48	99.48
保管期間 (週)	6	8	6	8	7	8	6	6	6
保管後の ICG の面積率 (%) (f)	40.76	87.60	13.34	40.8	65.6	58.87	88.45	91.14	4.71
変化 (%) (i-f)	58.94	11.47	86.36	58.27**	33.47	40.2**	7.58	8.34	94.77

**: 保存中にICGの沈殿が観察された。

【 0 1 9 6 】

表 V に報告された結果は、先行技術に開示された他の安定化化合物は、ICG の長期安定性に関して十分な力を発揮しないことを示している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/056446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00 A61K9/08 A61K9/19 A61K31/403 A61K47/18	
	A61K49/00	
ADD.		
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)		
A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	W B?UMLER ET AL: "Photo-oxidative killing of human colonic cancer cells using indocyanine green and infrared light", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 80, no. 3-4, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 360-363, XP055031847, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/sj.bjc.6690363 abstract; figures 3-4 page 361, left-hand column, paragraph 3 page 362, paragraph 2-3	1-14
X	WO 2020/240514 A1 (LEIUTIS PHARM PVT LTD [IN]) 3 December 2020 (2020-12-03) cited in the application claims 1-7; examples 1-3 page 5, line 16, paragraph 3	1-14
----- -/--		
☒ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 June 2022		20/06/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Madalinska, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/056446

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/23646 A1 (MALLINCKRODT MEDICAL INC [US]) 27 October 1994 (1994-10-27) examples 11-13 -----	1-14

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/EP2022/056446	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2020240514	A1	03-12-2020	NONE		

WO 9423646	A1	27-10-1994	AU 6707694 A		08-11-1994
			EP 0695138 A1		07-02-1996
			JP H08509260 A		01-10-1996
			MX PA94002884 A		18-06-2002
			WO 9423646 A1		27-10-1994

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),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,IT,JM,JO,J
P,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,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100150566

弁理士 谷口 洋樹

(74)代理人 100213470

弁理士 中尾 真二

(74)代理人 100220489

弁理士 笹沼 崇

(74)代理人 100225026

弁理士 古後 亜紀

(74)代理人 100230248

弁理士 杉本 圭二

(72)発明者 ローラン・マリナ

フランス国, 1 3 0 1 3 マルセイユ, レ バロニ, リュ マール ドナディユ 2 2, プルーヴファ
ーム・ライフ・ソリューションズ

(72)発明者 サヤ・ババ

フランス国, 1 3 0 1 3 マルセイユ, レ バロニ, リュ マール ドナディユ 2 2, プルーヴファ
ーム・ライフ・ソリューションズ

(72)発明者 クリヴォ・フロリアン

フランス国, 1 3 0 1 3 マルセイユ, レ バロニ, リュ マール ドナディユ 2 2, プルーヴファ
ーム・ライフ・ソリューションズ

(72)発明者 ロペ・ニコラ

フランス国, 1 3 0 1 3 マルセイユ, レ バロニ, リュ マール ドナディユ 2 2, プルーヴファ
ーム・ライフ・ソリューションズ

F ターム (参考) 4C085 HH11 JJ02 JJ11 KA09 KA27 KB30 KB45 KB52 KB56