

令和8年2月10日判決言渡

令和7年（行ケ）第10073号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和7年12月18日

判 決

5

原 告 興 和 株 式 会 社

同訴訟代理人弁理士 中 嶋 俊 夫

高 野 登 志 雄

10

中 嶋 真 也

被 告 東 亜 薬 品 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 古 城 春 実

15

牧 野 知 彦

主 文

- 1 原告の請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。

事実及び理由

20 第1 請求

特許庁が無効2023-800005号事件について令和7年6月18日にした審決のうち、特許第6244038号の請求項1から7まで、9及び10に係る部分を取り消す。

第2 事案の概要

25

本件は、特許権者である原告が、特許を無効とした審決の取消しを求める事案である。争点は、進歩性に関する判断の誤りである。

1 特許庁における手続の経緯等（当事者間に争いが無い、又は当裁判所に顕著な事実）

(1) 原告は、平成27年9月25日、発明の名称を「医薬製剤」とする発明について、特許出願（特願2016-550378号。出願日：平成27年9月25日、優先権主張日：平成26年9月25日（以下「本件優先日」という。）、優先権主張国：日本）をし、平成29年11月17日、特許権の設定登録（特許第6244038号。請求項の数10。以下、この特許を「本件特許」という。）を受けた。

(2) 被告は、令和5年1月13日、本件特許につき、無効審判を請求した（無効2023-800005号）。

原告は、令和6年10月28日、同事件において、本件特許の特許請求の範囲を訂正する旨の訂正（以下「本件訂正」という。）を請求した（訂正後の請求項の数9。請求項8は削除。）。

特許庁は、令和7年6月18日、本件訂正を認めた上で、「特許第6244038号の請求項1～7、9、10に係る発明についての特許を無効とする。特許第6244038号の請求項8に係る発明についての本件審判の請求を却下する。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月30日、原告に送達された。

(3) 原告は、同年7月28日、本件審決のうち本件特許の請求項1から7まで、9及び10に係る部分の取消しを求める本件訴訟を提起した。

2 特許請求の範囲及び本件明細書の記載

本件訂正後の特許請求の範囲の請求項1から7まで、9及び10の記載は、別紙1「本件訂正後の特許請求の範囲」のとおりであり（以下、本件訂正後の請求項1から7まで、9及び10に係る発明を請求項の番号に応じて「本件訂正発明1」等といい、これらを併せて「本件各訂正発明」という。甲81）、本件特許に係る明細書（以下「本件明細書」という。）の記載は、別紙2（本件特

許に係る特許公報。甲 1) に記載のとおりである。

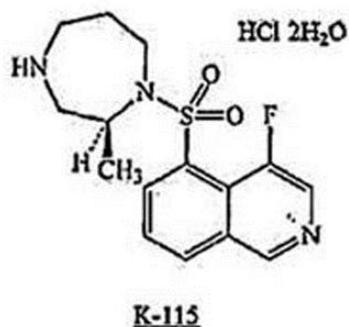
3 本件審決の理由の要旨

上記審判手続において主張された無効理由のうち、無効理由 3-2、4 及び 5 (甲 2 を主引用例とする進歩性欠如) の無効理由についての判断の要旨は、
5 次のとおりである。

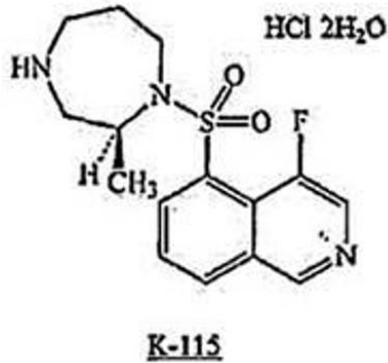
(1) 甲 2 に記載された発明

本件優先日前に頒布された刊行物である甲 2 (Current Eye Research, 2014 年, Vol. 39, No. 8, pp. 813-822) には、次の発明が記載されていると認められる。

ア 下記の構造式で表される K-115 を含有する局所点眼液 (以下「甲 2 発明 1」という。)
10



イ 下記の構造式で表される K-115 を、K-115 点眼薬のビヒクルに溶解させる工程からなる、K-115 を含有する局所点眼液製造方法 (以下「甲 2 発明 2」という。)



(2) 本件訂正発明 1 について

ア 本件訂正発明 1 と甲 2 発明 1 との一致点・相違点（なお、本件審決が認定した相違点 3 に関する容易想到性の判断については、当事者間に争いが

5

（一致点）

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する組成物。

（相違点 1）

本件訂正発明 1 は、組成物が「水性組成物」であるのに対し、甲 2 発明

10

（相違点 2）

本件訂正発明 1 は、組成物が、「一次包装体に収容されてなり、前記一次包装体の内表面の総面積に対し 50% 以上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10% 以下となるように当該光線を遮断するものであり、前記平均値は、波長 300～335 nm の範囲内において 0.5 nm 毎に空気中での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することにより測定される値である、医薬製剤」

15

イ 相違点 1 について

甲 2 には、様々な濃度の K-115 を組換え ROCK という酵素とともに

20

にT r i s - H C l 緩衝液 (p H 7 . 5) 中でインキュベートすることによって、組換えR O C Kに対する5 0 %阻害濃度 (I C ₅₀) を決定したこと、K - 1 1 5 が選択的かつ強力なR O C K阻害剤であって、動物実験において眼圧を低下させる効果が確認されたことが記載されている。ここで、
5 T r i s - H C l 緩衝液 (p H 7 . 5) は、トリスヒドロキシメチルアミノメタンと塩酸を含む水性組成物であって、当該分野において生体分子を用いる実験においてよく用いられる緩衝液であることは、当業者に明らかな技術的事項である。そうすると、甲2に接した当業者は、甲2に記載されたK - 1 1 5 は水性組成物となりうるもので、水性組成物中にあること
10 でR O C K阻害活性 (眼圧低下効果) を発揮する化合物であると理解する。

他方、甲2にはK - 1 1 5 を含む組成物が油性組成物であることは記載されておらず、K - 1 1 5 を含む組成物を油性組成物とすることが技術常識であったという事情も見当たらない。

したがって、甲2に記載されたK - 1 1 5 を含む組成物は、動物実験で
15 用いられた組成物も含めて、いずれも水性組成物であると解することが相当であるから、相違点1は、実質的な相違点ではない。

相違点1が実質的な相違点であるとしても、甲2には、K - 1 1 5 が水性組成物中でR O C K阻害活性を示すことが記載されているから、当業者は、相違点1に係る本件訂正発明1の構成に容易に到達し得た。

20 ウ 相違点2について

リパスジルを有効成分とする点眼薬という製剤として薬事承認を受けるためには、当業者には、リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容器を選択しようとする動機付けがある。

25 容器の遮光性は、一次包装体である容器自体に紫外線吸収剤や紫外線散乱剤等の紫外線の透過を妨げる物質を添加した熱収縮フィルムを、容器外側面に巻き付ける方法等で実現できるものであるし、本件明細書を見ても、

本件訂正発明 1 における「一次包装体の内表面の総面積に対し 50%以上」及び「波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下」という数値限定に臨界的意義があるとはいえない。

5 容器全体又は一次包装体の約 70%の部分において波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下となるように当該光線を遮断する容器は、本件優先日前から容易に入手可能であって、当業者が通常用いていたものである。

10 そうすると、当業者は、甲 2 発明 1 において、リパスジルを有効成分とする点眼薬に用いる容器の材質として、種々の材質を検討し当業者に容易に入手可能なものとして流通していた波長 300～335 nm を含む紫外線の透過が抑制された容器を選択し、相違点 2 に係る本件訂正発明 1 の構成に容易に到達し得た。

エ 効果について

15 遮光保存をうたっていない点眼薬についても、直射日光を避けるなどの遮光保存が求められるものであって、薬物がどの波長に特に不安定かにより、適切な遮光波長特性を持つ点眼瓶や遮光袋の選択がなされることが一般的であったことから、当業者は薬物の安定性を損なう光の波長が存在し得ることを認識していたといえる。300 nm 以上の波長の光線を照射する D65 蛍光ランプや白色蛍光灯を光源として積算照射量が 120 万 1
20 lux・hr となるように照射するという条件は、薬事承認を受けるために求められる薬物の光に対する安定性を評価するための周知の条件の一つである。そうすると、300 nm 以上の波長の光線を照射する D65 蛍光ランプや白色蛍光灯を光源として積算照射量が 120 万 1 lux・hr となるように照射した場合において、300 nm 以上の波長の光をある程度遮
25 断できる容器に収容することによって、透明の容器に収容した場合より光による劣化を抑制できるという本件明細書に記載された効果は、当業者が

予測し得る程度の効果である。

また、リパスジルを有効成分とする点眼薬という製剤として薬事承認を受けるためには、当業者は容器の材質を検討して特定した製剤の安定性試験を行う必要があるから、当業者が必ず行う製剤の光安定性試験によっておのずと明らかになる性質を確認したにすぎない。

したがって、本件明細書に記載された効果は、本件訂正発明 1 の進歩性の存在を推認できるような効果とまではいえない。

(3) 本件訂正発明 2 から 7 までについて

本件訂正発明 2 から 7 までは、本件訂正発明 1 を更に特定するものであるところ、当業者は、甲 2 発明 1 において、リパスジルを有効成分とする点眼薬に用いる容器の材質として、種々の材質を検討し、当業者に容易に入手可能なものとして流通していた内部が視認可能であるスリットを有するポリオレフィン系樹脂製容器やポリエステル系樹脂製容器を選択し、また、紫外線の透過を妨げる物質を含有する部材や袋を備えるものとして、本件訂正発明 2 から 7 までの構成に容易に到達し得た。そして、その効果も格別なものとはいえない。

(4) 本件訂正発明 9 について

ア 本件訂正発明 9 と甲 2 発明 2 との一致点・相違点（なお、本件審決が認定した相違点 6 に関する容易想到性の判断については、当事者間に争いが

（一致点）

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する組成物を容器に収容する工程を含む、方法。

（相違点 4）

本件訂正発明 9 は、組成物が「水性組成物」であるのに対し、甲 2 発明 2 では、対応する事項が特定されていない点。

(相違点 5)

「容器に収容する工程を含む、方法」について、本件訂正発明 9 では容器が「前記一次包装体の内表面の総面積に対し 50%以上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下となるように当該光線を遮断するものであり、前記平均値は、波長 300～335 nm の範囲内において 0.5 nm 毎に空気中での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することにより測定される値である」

「一次包装体」であり、方法が「水性組成物中での光安定性を向上させる方法」であるのに対し、甲 2 発明 2 では、容器の材質が特定されない「局所点眼液製造方法」である点。

イ 相違点 4 について

前記(2)イ（相違点 1）と同様にして、相違点 4 は、実質的な相違点ではないか、実質的な相違点であるとしても、当業者は、相違点 4 に係る本件訂正発明 9 の構成に容易に到達し得た。

ウ 相違点 5 について

相違点 5 のうち、容器に関する部分については、リパスジルを有効成分とする点眼薬という製剤として薬事承認を受けるためには、当業者には、リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容器を選択しようとする動機付けがあるし、容器全体又は一次包装体の約 70%の部分において波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下となるように当該光線を遮断する容器は、本件優先日前から容易に入手可能であって、当業者が通常用いていたものである。

また、相違点 5 のうち、「水性組成物中での光安定性を向上させる方法」の部分については、本件明細書の試験例 7 及び 9 には、リパスジルを含有する水性組成物をポリエチレン（PE）製、ポリプロピレン（PP）製等のポリオレフィン系樹脂製容器やポリエチレンテレフタレート（PET）

製等のポリエステル系樹脂製容器に収容した場合に、リパスジルの保存安定性が優れることが記載されていることから、相違点5の「光安定性を向上させる方法」は、上記の当業者が通常用いていた容器を用いることによっておのずと達成されるものであるといえる。

5 そうすると、当業者は、甲2発明2において、リパスジルの有効成分とする点眼薬に用いる容器の材質として、種々の材質を検討し、当業者に容易に入手可能なものとして流通していた波長300～335nmを含む紫外線の透過が抑制された容器を選択し、相違点5に係る本件訂正発明9の構成に容易に到達し得た。

10 エ 効果について

 前記(2)エ(効果)と同様にして、本件明細書に記載された効果は、いずれも「光安定性を向上させる方法」に係る本件訂正発明9の進歩性の存在を推認できるような効果とまではいえない。

(5) 本件訂正発明10について

15 ア 本件訂正発明10と甲2発明2との一致点・相違点（なお、本件審決が認定した相違点9に関する容易想到性の判断については、当事者間に争いがないため、記載を省略する。）

 一致点及び相違点7は本件訂正発明9の一致点及び相違点4（前記(4)ア）と同様であり、その余の相違点は以下のとおりである。

20 （相違点8）

 「容器に収容する工程を含む、方法」について、本件訂正発明10では、容器が「前記一次包装体の内表面の総面積に対し50%以上の部分が、波長300～335nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるように当該光線を遮断するものであり、前記平均値は、波長300～335nmの範囲内において0.5nm毎に空気中での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することにより測定される値である」

25

「一次包装体」であり、方法が「リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の保存方法」であるのに対し、甲2発明2では、容器の材質が特定されない「局所点眼液製造方法」である点。

イ 相違点8について

5 前記(2)ウ（相違点2）と同様にして、当業者は、甲2発明2において、リパスジルを有効成分とする点眼薬に用いる容器の材質として、種々の材質を検討し、当業者に容易に入手可能なものとして流通していた波長300～335nmを含む紫外線の透過が抑制された容器を選択し、相違点8に係る本件訂正発明10の構成に容易に到達し得た。

10 ウ 効果について

前記(2)エ（効果）と同様にして、本件明細書に記載された効果は、いずれも「保存方法」に係る本件訂正発明10の進歩性の存在を推認できるような効果とまではいえない。

(6) 結論

15 以上のとおり、本件各訂正発明は、いずれも甲2に記載された発明及び周知技術に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものである。

よって、本件各訂正発明に係る特許は、特許法29条2項の規定に違反してされたものであるから、同法123条1項2号に該当し、無効とすべきものである。

20 第3 原告主張の審決取消事由

1 取消事由1（本件訂正発明1と甲2発明1の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）

(1) 相違点1についての判断の誤り

25 甲2には、K-115をウサギ及びサルに局所点眼した動物試験（in vivo 試験）で使用したサンプルの溶媒種に関する記載は一切ない。Tris-HCl緩衝液（pH7.5）については、組み換えROCKに対する50%阻

害濃度を決定する試験（in vitro 試験）のインキュベートに使用したという
言及があるのみであり、この実験の条件は、動物実験に使用するサンプルの
溶媒種を決定するというようなものではない。また、T r i s - H C l 緩衝
液（p H 7 . 5）のように生体分子を用いる実験によく用いられるものが、
動物やヒトに点眼するときの溶媒として必ずしも使用されるというわけでは
ない。

甲 2 は、K - 1 1 5 点眼液が新規かつ強力な緑内障治療薬となることを専
ら示唆するのみであり、動物実験に用いた溶媒種の記載については一切文献
中に記載されておらず、ましてや、水性組成物とすることと R O C K 阻害活
性との関連については何の記載も示唆もないのであるから、K - 1 1 5 を含
む組成物が、動物実験で用いられた組成物も含めて、いずれも水性組成物で
あると解することが相当であるとして、相違点 1 は実質的な相違点ではない
か、実質的な相違点であるとしても相違点 1 に係る本件訂正発明 1 の構成に
容易に到達し得たとする本件審決の判断は誤りである。

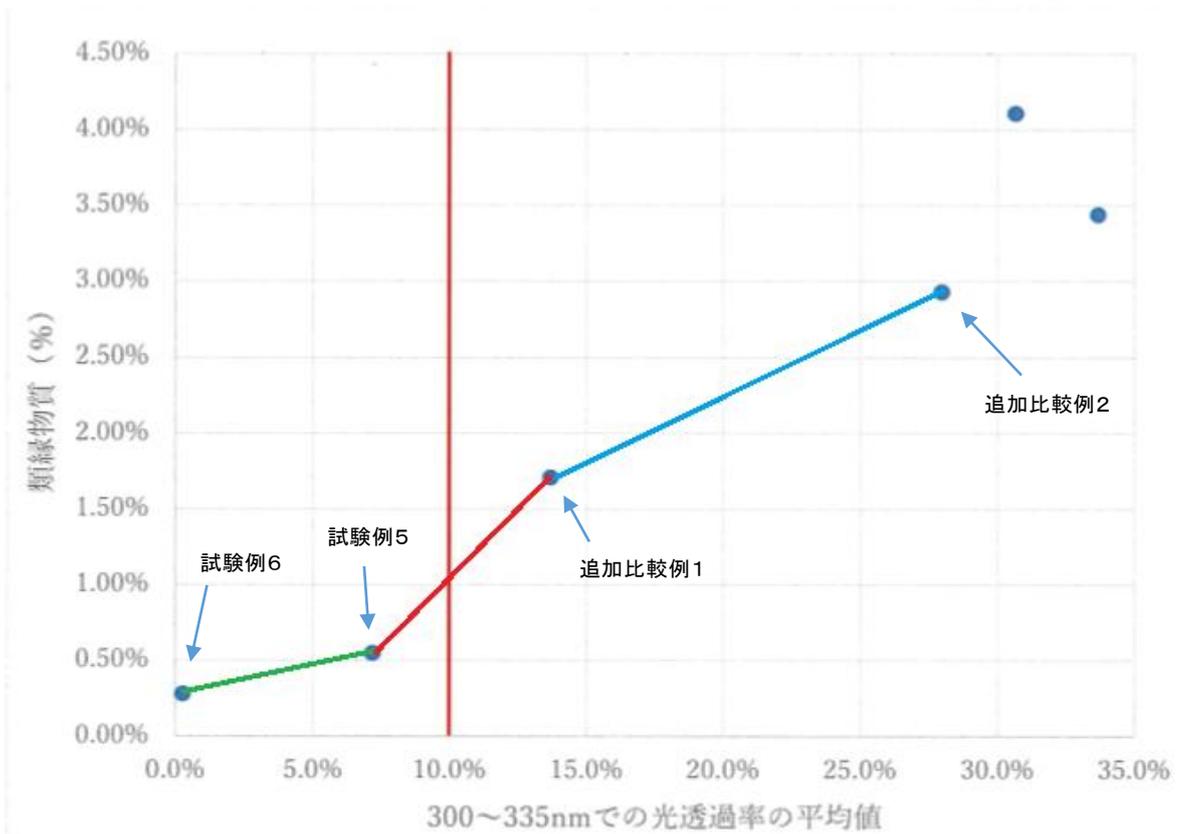
(2) 相違点 2 についての判断の誤り

ア 甲 2 には具体的な処方が記載されていないから、甲 2 に接した当業者が
甲 2 発明 1 に基づき薬事承認を受けようとするならば、まず処方の検討が
必要である。点眼薬の安定性の確保は、原則として処方設計を中心に行わ
れるべきであるから（甲 1 2）、当業者としては、処方設計により安定性を
確保しようとする方がはるかに自然であり、甲 2 に接した当業者において、
リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容器を選
択しようとする動機付けはない。遮光による安定性確保は、光による影響、
すなわち曝光による安定性低下が処方設計により十分に解決できなかった
場合に採用される手段であり、薬事承認を受ける際に何らかの容器に収
容することが仮に必要なとしても、リパスジルを含有する水性組成物を、
本件訂正発明 1 の「内表面の総面積に対し 5 0 % 以上の部分が、波長

300～335 nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるように当該光線を遮断する、一次包装体」に収容することに当業者が着目することはない。

イ 新有効成分含有医薬品の製造承認申請における安定性試験で分解生成物が1.0%以上存在する場合には、構造決定や安全性確認が必要になることがあるものであるところ、下記図A（甲77図A）のとおり、120万lux・hrの光線を照射した場合、波長300～335 nmの光線の透過率の平均値が0.3%の場合は類縁物質量が0.28%（本件明細書・試験例6）、同平均値が7.2%の場合は同物質量が0.55%（本件明細書・試験例5）、同平均値が13.7%の場合は同物質量が1.71%（甲77・追加比較例1）、同平均値が28.0%の場合は同物質量が2.93%（甲77・追加比較例2）である。このとき、試験例5と追加比較例1のプロット間を結ぶ線（赤）の傾きは、試験例6と試験例5のプロット間を結ぶ線（緑）の傾きの約4.6倍、追加比較例1と追加比較例2のプロット間を結ぶ線（青）の傾きの約2倍の値となる。このように、波長300～335 nmの光線の透過率の平均値10%近傍で類縁物質量が大きく変わり、上記透過率の平均値が10%以下であるときに類縁物質量が1.0%未満になるということが図Aからはっきりと読み取れるから、「波長300～335 nmの光線の透過率の平均値が10%以下」という数値限定には臨界的意義がある。

【図A】



甲 7 7 (実験成績証明書) 図A

(原告においてプロットの補足説明及びプロット間を結ぶ線を追加したもの)

- 5 ウ 本件審決は、容器全体又は一次包装体の約70%の部分において波長300～335nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるように当該光線を遮断する容器は、本件特許の優先日前から容易に入手可能であって、当業者が通常用いていたと認定したが、この認定は、本件訂正発明1の解決手段の一部（波長300～335nmの光線の透過率の平均値）を見た後で、これに近づけるように無理やり甲14の技術を理解・認定したものであって、
- 10 後知恵に該当し失当である。

また、紫外線吸収剤を配合した容器や遮光袋などの遮光手段を設けた容器

が、請求項 1 で特定する「内表面の総面積に対し 50%以上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下となるように当該光線を遮断する、一次包装体」に必ず該当するというものでは決してなく、本件審決の、紫外線吸収剤を配合した容器や遮光袋などの遮光手段を設けた容器は、優先日当時において当業者に周知の技術的事項であったとの認定は、
5 請求項 1 で特定する一次包装体を「紫外線吸収剤を配合した容器や遮光袋などの遮光手段」に誤って上位概念化して認定したに他ならないものである。

(3) 顕著な効果についての判断の誤り

本件審決は、当業者は薬物の安定性を損なう光の波長が存在し得ることを認識していたと認定したが、この認定は、甲 12 の記載が、点眼薬の液温を大幅に上昇させ得るといふ直射日光の特性について述べたものにすぎないにもかかわらず、光の波長に関連することを述べたものと曲解したものである。

本件訂正発明 1 は、「波長 300～335 nm」という特定範囲の波長の光線を遮断する一次包装体に収容するというものであり、300 nm 以上の波長の光をある程度遮断できる容器に収容した場合に、曝光された場合における分解が必ず十分に抑制されるというものではないことは、甲 77 図 A の結果から明らかである。

点眼薬の薬事承認を受けるために、曝光された場合に有効成分が不安定になる光線の波長を見出すこと又は記載することが必要という事実は一切ない。

2 取消事由 2 から 7 まで（本件訂正発明 2 から 7 までと甲 2 発明 1 の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）

本件訂正発明 1 に係る相違点 1 及び 2 並びに顕著な効果についての判断の誤り（前記 1）と同様である。

3 取消事由 8（本件訂正発明 9 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）

(1) 相違点 4 及び顕著な効果についての判断の誤り

本件訂正発明 1 に係る相違点 1 及び顕著な効果についての判断の誤り（前記 1 (1) 及び(3)）と同様である。

(2) 相違点 5 についての判断の誤り

相違点 5 のうち、容器に関する部分については、本件訂正発明 1 に係る相違点 2 についての判断の誤り（前記 1 (2)）と同様である。

相違点 5 のうち、「水性組成物中での光安定性を向上させる方法」に関する部分については、本件訂正発明 9 は、「内表面の総面積に対し 50% 以上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10% 以下となるように当該光線を遮断する、一次包装体」という特定の一次包装体への収容が、リパスジルをフリー体換算で 0.05～5 w/v % 含有する水性組成物中のリパスジルの光安定性を向上させるという、上記特定の一次包装体の新たな属性を見出したことに基づく、「リパスジルをフリー体換算で 0.05～5 w/v % 含有する水性組成物中のリパスジルの光安定性を向上させる方法」に関する発明であり、用途発明であるから、使用態様においても甲 2 発明 2 のような試料溶液の調製方法と明確に区別されるものである。甲 2、14 及び他の文献には、上記特定の一次包装体に収容することと水性組成物中のリパスジルの光安定性を向上させる効果との関連性については何の記載も示唆もないから、相違点 5 に係る本件訂正発明 9 の構成に容易に到達し得たとの認定には誤りがある。

4 取消事由 9（本件訂正発明 10 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）

相違点 7、相違点 8 のうち容器に関する部分及び顕著な効果については、本件訂正発明 1 に係る相違点 1、2 及び顕著な効果についての判断の誤り（前記 1）と同様である。

第 4 被告の反論

1 取消事由 1（本件訂正発明 1 と甲 2 発明 1 の相違点に関する容易想到性及び

顕著な効果の判断の誤り) について

(1) 相違点 1 について

本件審決は、甲 2 で使用されている T r i s - H C l 緩衝液 (p H 7 . 5) は水性組成物であるから、甲 2 に接した当業者は K - 1 1 5 は「水性組成物となり得るもの」と理解すると認定しているのであって、 T r i s - H C l 緩衝液 (p H 7 . 5) が、動物やヒトに点眼するときの溶媒として使われると述べているわけではない。

(2) 相違点 2 について

原告が指摘する甲 1 2 の記載は、甲 1 2 の対象が、光安定性を含めた点眼薬の安定性全般であるために、そのような点眼薬の安定性全般に係る一般論としての処方設計の重要性を述べているだけであって、むしろ、当該記載では、特に、光による影響についてのみ、『遮光』により安定性を維持することも必要である。薬物がどの波長に特に不安定かにより、適切な遮光波長特性をもつ点眼瓶や遮光袋の選択がなされることになる。」と記載されていることが重要である。この点、有効成分が決まっている状態において、光安定性を担保するために遮光することは直接的で確実な対策として自然である一方、処方設計は、薬物移行性や熱安定性、溶解性等様々な要素を考慮してなされるため、これらに加えて光安定性についても処方設計により確保しようとするには確実性がないばかりか、処方設計の難度をいたずらに高めるだけであって、処方設計によって光安定性に対策する場合には不必要な困難性を伴うことは常識的にも理解できる事柄である。

(3) 顕著な効果について

甲 7 7 図 A を参照しても数値限定に臨界的意義が認められない本件訂正発明 1 の効果は、要するに、『波長 3 0 0 ~ 3 3 5 n m の光線』を遮断する程、類縁物質の発生を抑えられる」という程度のものにすぎず、この程度の効果は当業者が予測できる効果にすぎない。

2 取消事由 2 から 7 まで（本件訂正発明 2 から 7 までと甲 2 発明 1 の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）について

取消事由 1 に係る被告の主張と同様である。

3 取消事由 8（本件訂正発明 9 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及び
5 顕著な効果の判断の誤り）について

取消事由 1 に係る被告の主張と同様である。

本件訂正発明 9 はいわゆる「用途発明」ではなく、本件審決に誤りはない。

4 取消事由 9（本件訂正発明 10 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及び
顕著な効果の判断の誤り）について

10 取消事由 1 に係る被告の主張と同様である。

第 5 当裁判所の判断

1 本件各訂正発明の概要

本件訂正後における本件特許の特許請求の範囲及び本件明細書の記載（前記
第 2 の 2）によると、本件各訂正発明の概要は以下のとおりと認められる。

15 すなわち、眼科用剤等は、通常、水を含む組成物（水性組成物）である
が、リパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、リパスジルの光安定
性を評価したところ、リパスジル自体は光に対して安定であるにもかかわらず、
これを水性組成物中に配合するによって光に対して不安定化し、曝光によって
徐々に分解物が増加することが明らかとなったことから、リパスジルの水性組
20 成物中での光に対する安定性を改善する技術を提供することが課題であった

（【0009】、【0010】）。本件各訂正発明は、リパスジルを含む水性組
成物を、300nm 付近の波長の光線を遮断する包装体に収容することでこの
課題を解決し（【0011】）、光安定性の改善された医薬製剤を提供できるとい
う効果を奏するものであり（【0015】）、医薬品産業等において好適に利用で
25 きるといふ産業上の利用可能性を有するものである（【0110】）。

2 甲 2 に記載された発明及び本件各訂正発明との対比

本件優先日前に頒布された刊行物である甲2には、本件審決が認定した発明（甲2発明1及び2）が記載されており、これと本件各訂正発明とを対比すると、本件審決が認定した一致点及び相違点が認められる（前記第2の3(1)、(2)ア、(4)ア、(5)ア参照）。

5 3 取消事由1（本件訂正発明1と甲2発明1の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）について

(1) 相違点1について

原告は、甲2はK-115点眼液が新規かつ強力な緑内障治療薬となることを専ら示唆するのみであり、動物実験に用いた溶媒種の記載については一切文献中に記載されておらず、水性組成物とすることとROCK阻害活性との関連については何の記載も示唆もないことなどから、本件審決が、相違点1は実質的な相違点ではないか、実質的な相違点であるとしても相違点1に係る本件訂正発明1の構成に容易に到達し得たと判断したことは誤りであるなどと主張する。

15 そこで検討するに、甲2には、K-115によるROCK阻害活性試験（in vitro試験）を、Tris-HCl緩衝液（pH7.5）中でのインキュベーターにより確認したことが記載されているから、K-115は、溶媒として水が用いられているTris-HCl緩衝液（pH7.5）に溶解された水性組成物の状態で上記試験が行われ、その水性組成物中でROCK阻害活性が確認されたものと認められる。そうすると、当業者は、K-115は、水性組成物となり得るものであり、水性組成物中にあることでROCK阻害活性を發揮する化合物であると理解するといえることができる。

20 そして、甲2に記載された動物実験（in vivo試験）では、有効成分が溶解された局所点眼液が用いられているところ、K-115化合物の溶解性に関する上記理解に加え、甲2には非水性組成物であることは記載されておらず、K-115を含む組成物を非水性組成物とすることが技術常識であった

という事情も見当たらないことを併せ考慮すると、甲2発明1の「K-115を含有する局所点眼液」が水性組成物であることは、当業者においては甲2に記載されているのと同様であると評価できるのであり、そうでなくとも、「K-115を含有する局所点眼液」を水性組成物とすることは当業者であれば自然に想起し得るものといえることができる。

したがって、相違点1は、実質的な相違点ではないか、実質的な相違点であるとしても、当業者は、相違点1に係る本件訂正発明1の構成に容易に到達し得たと認められるのであり、原告の上記主張は採用することができない。

(2) 相違点2について

ア リパスジルは、抗緑内障薬という点眼薬としての使用が予定されていた化学物質であるところ(甲2)、リパスジルを有効成分とする点眼薬という製剤として薬事承認を受けるためには、その製剤が曝光の影響を受けないことを実証できるまで、容器の変更と安定性試験を繰り返し行う必要があるから(甲7～9)、当業者には、リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容器を選択しようとする動機付けがあると認められる。

ここで、甲12には、「点眼薬の安定性の確保は、原則として処方設計を中心に行われるべきであるが、特に、光による影響に対しては「遮光」により安定性を維持することも必要である。薬物がどの波長に特に不安定かにより、適切な遮光波長特性をもつ点眼瓶や遮光袋の選択がなされることになる。」と記載されている。

原告はこの記載を根拠として、遮光による安定性確保は、「光による影響」すなわち曝光による安定性低下が処方設計により十分に解決できなかった場合に採用される手段であり、当業者としては、処方設計により安定性を確保しようとするほうがはるかに自然であるから、甲2に接した当業者に、リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容

器を選択しようとする動機付けはないと主張する。

しかし、甲12の上記記載自体からは光安定性について処方設計と遮光との間に優先順位があることはうかがわれず、光安定性に関して処方設計による確保が遮光による安定性確保よりも優先されるとする技術的根拠も示されていない。このことに加え、製剤の光安定性試験結果の判定において、容器包装での対応と処方設計での対応に優先順位は設けられてはいないこと（甲7・別添1）などからすると、遮光による安定性確保が処方設計により解決できなかった場合に採用される手段ということとはできず、甲2に接した当業者が、リパスジルが曝光の影響を受けないことを実証できる点眼剤用容器を選択しようとする動機付けがないということとはできない。

イ 原告は、新有効成分含有医薬品の製造承認申請における安定性試験で分解生成物が1.0%以上存在する場合には構造決定や安全性確認が必要になることがあるものであるところ、甲77図Aのとおり、波長300～335nmの光線の透過率の平均値10%近傍で類縁物質量が大きく変わり、平均値が10%以下であるときに類縁物質量が1.0%未満になることから、「波長300～335nmの光線の透過率の平均値が10%以下」という数値限定には臨界的意義があると主張する。

しかし、原告が指摘する甲77図Aを見ると、類縁物質の生成量が上記波長の光線の透過率（以下「光透過率」ともいう。）の平均値におおむね正比例的に増加することは理解されるが、光透過率の平均値が10%の前後で類縁物質量の増加に顕著な差があるとは認められないから、上記の図は、リパスジルを含有する水性組成物を収容する容器の光透過率の平均値を低減させるほど類縁物質の生成を抑制できることを示しているものにはすぎず、原告が主張する数値限定に臨界的意義があるとはいえない。

そして、新有効成分含有医薬品の製造承認申請における安定性試験で分

解生成物が1.0%以上存在する場合には構造決定や安全性確認が必要になることがあるのであれば、当業者は、生成する分解生成物の量等の点も考慮して、好適な容器を選択するための通常の安定性試験を行って、「波長300～335nmの光線の透過率の平均値が10%以下」という数値を適宜設定することができるというべきである。

ウ さらに、証拠（甲12、13、15、19、32、46、47）によると、本件優先日当時、点眼剤容器として、ポリエチレン又はポリプロピレンを材質とする容器や、これに更にラベルやシュリンクフィルムを有する容器は、当業者が容易に入手可能なものとして流通しており、紫外線吸収剤を配合した容器や遮光袋などの遮光手段を設けた容器は、本件優先日当時において当業者に周知の技術的事項であったと認められる（なお、この認定は甲14を根拠とするものではなく、本件訂正発明1を上位概念化して認定したものでもない。）。

エ 以上によると、当業者は、甲2発明1において、リパスジルを有効成分とする点眼薬に用いる容器の材質として種々の材質を検討し、許容できる類縁物質の量に応じて光透過率を適宜設定し、それに適した容器や包装を設計することにより、相違点2に係る本件訂正発明1の構成に容易に到達し得たと認められる。

(3) 顕著な効果について

ア 本件明細書には、リパスジル1塩酸塩2水和物を含有する水性組成物に対して、300nm以上の波長の光線を照射するD65蛍光ランプ又は白色蛍光灯を光源として、25℃の条件下で積算照射量が120万lux・hrとなるように照射した場合に、ポリプロピレン製の透明の容器を用いた場合（試験例2）と比較して、300～335nmでの光透過率の平均値が7.2%である紫外線吸収剤を配合したポリプロピレン製の点眼剤用容器を用いた場合（試験例5）や、300～335nmでの光透過率の平

均値が0.3%である酸化チタンを含有するシュリンクフィルムを巻き付け、容器側面の下半分に、幅5mm程のスリットを設け、内容物を視認できるようにしたポリプロピレン製の点眼剤用容器を用いた場合（試験例6）のほうが、相対的に類縁物質が生じ難いこと、すなわち、類縁物質の量

5

イ この効果について検討するに、甲12には、「薬物がどの波長に特に不安定かにより、適切な遮光波長特性をもつ点眼瓶や遮光袋の選択がなされることになる。」「遮光保存をうたっていない製品についても、直射日光の下に置かないほうがよいことはいうまでもない。」と記載されているから、当業者は、薬物の安定性を損なう光の波長が存在し得ることを認識していたといえる。

10

そして、点眼剤の薬事承認における光安定性を評価するための試験は、D65ランプや白色蛍光灯を用いて、総照度として60万lux・hr、120万lux・hr、240万lux・hrといった光を照射して行われているから（甲7～9、55、60～62）、本件明細書において光に対する安定性を評価するために設定した、300nm以上の波長の光線を照射するD65蛍光ランプや白色蛍光灯を光源として積算照射量が120万lux・hrとなるように照射するという条件は、薬事承認を受けるために求められる薬物の光に対する安定性を評価するための周知の条件の一つである。

15

20

そうすると、300nm以上の波長の光線を照射するD65蛍光ランプや白色蛍光灯を光源として積算照射量が120万lux・hrとなるように照射した場合において、300nm以上の波長の光をある程度遮断できる容器に収容することによって、透明の容器に収容した場合より光による劣化を抑制できるという上記の効果は、当業者が予測し得る程度の効果であり、当業者が必ず行う製剤の光安定性試験によっておのずと明らかにな

25

る性質を確認したにすぎないものである。

ウ これに対し、原告は、甲 1 2 の上記記載が、点眼薬の液温に関する記載であり、光の波長には関連性はない旨主張するが、そのように限定して解する根拠は見当たらない。

5 また、原告は、本件訂正発明 1 は、「波長 3 0 0 ~ 3 3 5 n m」という特定範囲の波長の光線を遮断する一次包装体に収容するというものであり、3 0 0 n m 以上の波長の光をある程度遮断できる容器に収容した場合に、
10 曝光された場合における分解が必ず十分に抑制されるというものではないことは、甲 7 7 図 A の結果から明らかである旨主張するが、このような数値限定に臨界的意義がなく、当業者が適宜設定することができるというべきものであることは、前記(2)イにおいて判示したとおりである。

 さらに、原告は、点眼薬の薬事承認を受けるために、曝光された場合に有効成分が不安定になる光線の波長を見出すこと又は記載することが必要という事実は一切ない旨主張するが、リパスジルの水性組成物中における光安定性は、光に対する安定性を含む薬事承認審査の要求を満たすために当業者が必ず行う製剤の光安定性試験によって、おのずと明らかになる性質なのであるから、上記の必要性とは関係がない。

(4) 小括

 以上のとおり、本件訂正発明 1 は、甲 2 発明 1 及び周知技術に基づいて、
20 当業者が容易に発明をすることができたものであるから、原告の取消事由 1 は理由がない。

4 取消事由 2 から 7 まで（本件訂正発明 2 から 7 までと甲 2 発明 1 の相違点に関する容易想到性及び顕著な効果の判断の誤り）について

 前記 3 に判示したのと同様にして、本件訂正発明 2 から 7 までは、甲 2 発明
25 1 及び周知技術に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、原告の取消事由 2 から 7 まではいずれも理由がない。

5 取消事由 8（本件訂正発明 9 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及び
顕著な効果の判断の誤り）について

(1) 相違点 4、相違点 5 のうち容器に関する部分及び顕著な効果については、
前記 3 に判示したとおりである。

5 (2) 原告は、相違点 5 のうち「水性組成物中での光安定性を向上させる方法」
に関する部分について、本件訂正発明 9 は、「内表面の総面積に対し 50%以
上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10%以下
となるように当該光線を遮断する、一次包装体」という特定の一次包装体の
新たな属性を見出したことに基づく、「リパスジルをフリー体換算で 0.05
10 ～5 w/v% 含有する水性組成物中のリパスジルの光安定性を向上させる方
法」に関する用途発明であることを前提として、甲 2、14 及び他の文献に
は、上記特定の一次包装体に収容することと水性組成物中のリパスジルの光
安定性を向上させる効果との関連性については何の記載も示唆もないから、
相違点 5 に係る本件訂正発明 9 の構成に容易に到達し得たとした本件審決の
15 認定には誤りがあると主張する。

しかし、本件訂正発明 9 は、リパスジルを含有する水性組成物を一次包装
体に収容する工程を含むリパスジルの水性組成物中での光安定性の向上方法
であるところ、光安定性の向上は一次包装体に収容することによる通常の効果
であるから、このような効果が上記の一次包装体の新たな属性を見出した
20 ものということとはできない。原告の上記主張は前提を欠くから採用するこ
とができない。

(3) よって、本件訂正発明 9 は、甲 2 発明 2 及び周知技術に基づいて、当業者
が容易に発明をすることができたものであるから、原告の取消事由 8 は理由
がない。

25 6 取消事由 9（本件訂正発明 10 と甲 2 発明 2 の相違点に関する容易想到性及
び顕著な効果の判断の誤り）について

前記3に判示したのと同様にして、本件訂正発明10は、甲2発明2及び周知技術に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、原告の取消事由9はいずれも理由がない。

7 結論

5 以上のおおり、原告が主張する取消事由はいずれも理由がない。

よって、原告の請求は理由がないからこれを棄却することとし、主文のおおり判決する。

知的財産高等裁判所第1部

10

裁判長裁判官

増 田 稔

15

裁判官

伊 藤 清 隆

20

裁判官

天 野 研 司

(別紙1)

本件訂正後の特許請求の範囲

【請求項1】

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物が、一次
5 包装体に収容されてなり、

水性組成物中のリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量が、水
性組成物全容量に対して、フリー体換算で0.05～5w/v%であり、

前記一次包装体の内表面の総面積に対し50%以上の部分が、波長300～33
5nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるように当該光線を遮断するもの
10 であり、

前記平均値は、波長300～335nmの範囲内において0.5nm毎に空気中
での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することによ
り測定される値である、医薬製剤。

【請求項2】

15 一次包装体の内部が視認可能である、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】

一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質を含有する容器であり、前記紫外線の
透過を妨げる物質が、前記一次包装体の内表面の総面積に対し50%以上の部分に
おいて波長300～335nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるよう当
20 該光線を遮断するように含有されている、請求項1又は2記載の医薬製剤。

【請求項4】

一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質を含有する部材を備える容器である、
請求項1～3のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項5】

25 一次包装体が、ポリオレフィン系樹脂製容器である、請求項1～4のいずれか1

項記載の医薬製剤。

【請求項 6】

一次包装体が、ポリエステル系樹脂製容器である、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

5 **【請求項 7】**

二次包装体として、紫外線の透過を妨げる物質を含有する袋を更に備える、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 8】 (削除)

【請求項 9】

10 リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、一次包装体に収容する工程を含み、

水性組成物中のリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量が、水性組成物全容量に対して、フリー体換算で 0.05～5 w/v % であり、

15 前記一次包装体の内表面の総面積に対し 50% 以上の部分が、波長 300～335 nm の光線の透過率の平均値が 10% 以下となるように当該光線を遮断するものであり、

前記平均値は、波長 300～335 nm の範囲内において 0.5 nm 毎に空気中での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することにより測定される値である、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の水性組成物中での光安定性を向上させる方法。

20

【請求項 10】

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、一次包装体に収容する工程を含み、

25 水性組成物中のリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量が、水性組成物全容量に対して、フリー体換算で 0.05～5 w/v % であり、

前記一次包装体の内表面の総面積に対し 50% 以上の部分が、波長 300～33

5 nmの光線の透過率の平均値が10%以下となるように当該光線を遮断するものであり、

前記平均値は、波長300～335 nmの範囲内において0.5 nm毎に空気中での包装体の光透過率を分光光度計で測定した後にその平均値を算出することにより測定される値である、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の保存方法。

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6244038号
(P6244038)

(45) 発行日 平成29年12月6日(2017.12.6)

(24) 登録日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08

請求項の数 10 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2016-550378 (P2016-550378)	(73) 特許権者	000163006 興和株式会社 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(86) (22) 出願日	平成27年9月25日 (2015.9.25)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/077015	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(87) 国際公開番号	W02016/047721	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(87) 国際公開日	平成28年3月31日 (2016.3.31)	(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹
審査請求日	平成29年5月8日 (2017.5.8)	(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人
(31) 優先権主張番号	特願2014-195279 (P2014-195279)		
(32) 優先日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物が、波長300～335nmの光線を遮断する包装体に収容されてなる、医薬製剤。

【請求項2】

包装体の内部が視認可能である、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】

一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質を含有する容器である、請求項1又は2記載の医薬製剤。

【請求項4】

一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質を含有する部材を備える容器である、請求項1～3のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項5】

一次包装体が、ポリオレフィン系樹脂製容器である、請求項1～4のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項6】

一次包装体が、ポリエステル系樹脂製容器である、請求項1～4のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項7】

二次包装体として、紫外線の透過を妨げる物質を含有する袋を備える、請求項1～6の

10

20

いずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項8】

波長300～335nmの光線を遮断する包装体に収容するための、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物。

【請求項9】

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長300～335nmの光線を遮断する包装体に収容する工程を含む、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の水性組成物中での光安定性を向上させる方法。

【請求項10】

リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長300～335nmの光線を遮断する包装体に収容する工程を含む、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の保存方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬製剤等に関する。

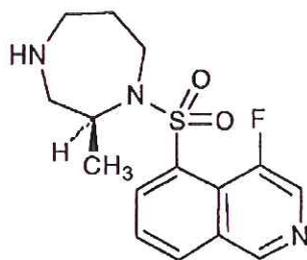
【背景技術】

【0002】

以下の構造式：

【0003】

【化1】

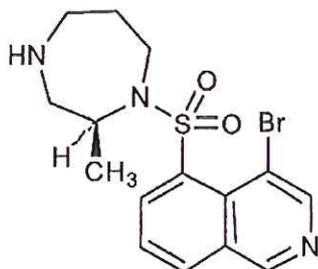


【0004】

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

【0005】

【化2】



【0006】

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

、特許文献3)、あるいは加齢黄斑変性等の眼底疾患の予防又は治療(例えば、特許文献4)に有用であることが報告されている。

【0007】

そのため、これらのハロゲン化イソキノリン誘導体を、例えば眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することは、極めて有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特許第4212149号公報

【特許文献2】国際公開第2006/115244号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2006/068208号パンフレット

【特許文献4】特許第5557408号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らは、ハロゲン化イソキノリン誘導体であるリパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、まずはリパスジルの光安定性を評価した。しかるところ、リパスジルのそのものは光に対して極めて安定であることが明らかとなった。有機化合物の光安定性は、その構造に依存し、状態(固体、液体等)には依存しないと考えられる。眼科用剤等は、通常、水を含有する組成物(水性組成物)であるが、リパスジルは、水性組成物に配合しても光安定性に問題は生じないものと予想された。

【0010】

しかしながら、本発明者らが更に検討したところ、極めて意外なことに、リパスジル自体は光に対して安定であるにも拘わらず、これを水性組成物中に配合せしめることによって光に対して不安定化し、曝光によって徐々に分解物が増加することが明らかとなった。

そこで、本発明は、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体の、水性組成物中で光に対する安定性を改善する技術を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、前記課題を解決するため更に鋭意検討したところ、リパスジルの水性組成物中での光分解が300nm付近の波長の光線の照射に起因しており、水性組成物を当該波長の光線を遮断する包装体に収容することで、光安定性の改善された医薬製剤とすることができることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

すなわち、本発明は、以下の<1>~<4>を提供するものである。

<1> 次の一般式(1)

【0013】

【化3】



【0014】

[式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物が、波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容されてなる、医薬製剤。

<2> 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容する工程を含む、前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の水性組成物中での光安定性を向上させる方法。

<3> 波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容されることを特徴とする、前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物。

<4> 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容する工程を含む、前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の保存方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体の、水性組成物中での光に対する安定性を改善することができる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

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

[1] 次の一般式(1)

【0017】

【化4】



【0018】

[式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物が、波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容されてなる、医薬製剤。

[2] 前記一般式(1)で表される化合物が、リパスジルである、[1]記載の医薬製剤。

[3] 前記包装体が、波長 300～370 nm の光線を遮断するものである、[1]又は[2]記載の医薬製剤。

[4] 前記包装体が、波長 300～395 nm の光線を遮断するものである、[1]又は[2]記載の医薬製剤。

[5] 前記包装体が、波長 270～335 nm の光線を遮断するものである、[1]又は[2]記載の医薬製剤。

[6] 前記包装体が、波長 270～370 nm の光線を遮断するものである、[1]又は[2]記載の医薬製剤。

[7] 前記包装体が、波長 270～395 nm の光線を遮断するものである、[1]又は[2]記載の医薬製剤。

[8] 前記包装体の内部が視認可能である、[1]～[7]のいずれか記載の医薬製剤。

[9] 一次包装体が、

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上）を含有する容器（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の容器（好適には、点眼剤用容器））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；又は、

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上）を含有する部材（好適には、熱収縮フィルム（シュリンクフィルム））を備えた容器（好適にはプラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又は

10

、内部が視認可能な包装体）；

である、[1] ～ [8] のいずれか記載の医薬製剤。

[1 0] 二次包装体として、

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上）を含有する袋（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、袋（好適には、点眼剤投薬袋））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；及び

紙製の箱

20

から選ばれる 1 種以上を備える、[1] ～ [9] のいずれか記載の医薬製剤。

[1 1] 一次包装体が、ポリオレフィン系樹脂製容器である、[1] ～ [1 0] のいずれか記載の医薬製剤。

[1 2] 一次包装体が、ポリエステル系樹脂製容器である、[1] ～ [1 0] のいずれか記載の医薬製剤。

【 0 0 1 9 】

[1 3] 前記一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長 3 0 0 ～ 3 3 5 n m の光線を遮断する包装体に収容する工程を含む、前記一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の水性組成物中での光安定性を向上させる方法。

30

[1 4] 前記一般式 (1) で表される化合物が、リパスジルである、[1 3] 記載の方法。

[1 5] 前記包装体が、波長 3 0 0 ～ 3 7 0 n m の光線を遮断するものである、[1 3] 又は [1 4] 記載の方法。

[1 6] 前記包装体が、波長 3 0 0 ～ 3 9 5 n m の光線を遮断するものである、[1 3] 又は [1 4] 記載の方法。

[1 7] 前記包装体が、波長 2 7 0 ～ 3 3 5 n m の光線を遮断するものである、[1 3] 又は [1 4] 記載の方法。

[1 8] 前記包装体が、波長 2 7 0 ～ 3 7 0 n m の光線を遮断するものである、[1 3] 又は [1 4] 記載の方法。

40

[1 9] 前記包装体が、波長 2 7 0 ～ 3 9 5 n m の光線を遮断するものである、[1 3] 又は [1 4] 記載の方法。

[2 0] 前記包装体の内部が視認可能である、[1 3] ～ [1 9] のいずれか記載の方法。

[2 1] 一次包装体が、

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる 1 種以上）を含有する容器（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の容器（好適には、点眼剤用容器））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；又は、

50

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる1種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる1種以上）を含有する部材（好適には、熱収縮フィルム（シュリンクフィルム））を備えた容器（好適にはプラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、容器（好適には、点眼剤用容器））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；

である、[13]～[20]のいずれか記載の方法。

[22] 二次包装体として、

紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる1種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる1種以上）を含有する袋（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、袋（好適には、点眼剤投薬袋））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；及び

紙製の箱

から選ばれる1種以上を備える、[13]～[21]のいずれか記載の方法。

[23] 一次包装体が、ポリオレフィン系樹脂製容器である、[13]～[22]のいずれか記載の方法。

[24] 一次包装体が、ポリエステル系樹脂製容器である、[13]～[22]のいずれか記載の方法。

【0020】

[25] 前記水性組成物が、さらに $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 $\alpha 2$ 受容体作動薬、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジンF 2α 誘導體、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[1]～[12]のいずれか記載の医薬製剤。

[26] 前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ニブラジロール、ドルゾラミド、プリンゾラミド及びチモロール並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[1]～[12]のいずれか記載の医薬製剤。

[27] 前記水性組成物が、さらに $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 $\alpha 2$ 受容体作動薬、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジンF 2α 誘導體、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[13]～[24]のいずれか記載の方法。

[28] 前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ニブラジロール、ドルゾラミド、プリンゾラミド及びチモロール並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[13]～[24]のいずれか記載の方法。

【0021】

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

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

【0022】

前記一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。

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

【0023】

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

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

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

等が挙げられる。

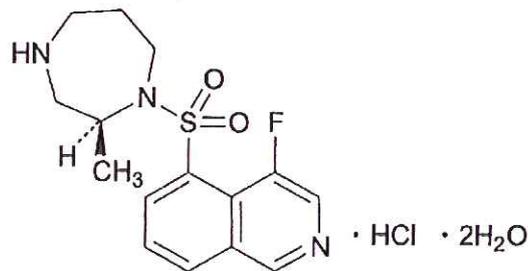
10

【0024】

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

【0025】

【化5】



【0026】

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

30

【0027】

前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第1999/020620号パンフレット、国際公開第2006/057397号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。また、4-ブロモ-5-[[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル]イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第2006/115244号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。

【0028】

水性組成物中の前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、一般式(1)で表される化合物のフリー体に換算して0.01~10w/v%含有するのが好ましく、0.02~8w/v%含有するのがより好ましく、0.04~6w/v%含有するのが特に好ましい。中でも、一般式(1)で表される化合物としてリパスジルを用いる場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、フリー体に換算して0.05~5w/v%含有するのが好ましく、0.1~3w/v%含有するのがより好ましく、0.1~2w/v%含有するのが特に好ましい。

40

【0029】

50

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

水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、5質量%以上が好ましく、20質量%以上がより好ましく、50質量%以上がさらに好ましく、90質量%以上がさらに好ましく、90～99.8質量%が特に好ましい。

【0030】

水性組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、後述する包装体に収容可能なものである限り特に限定されないが、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式(1)で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼疾患用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。

【0031】

水性組成物は、上記した以外に、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでも良い。このような添加物としては、例えば、無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。

【0032】

こうした添加物としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、アスパラギン酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、イブシロン-アミノカプロン酸、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、d-カンフル、d1-カンフル、キシリトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、グリセリン、グルコン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酸化チタン、ジェランガム、ジブチルヒドロキシトルエン、臭化カリウム、臭化ベンゾドデシニウム、酒石酸、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル45、精製ラノリン、D-ソルビトール、ソルビトール液、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、タウリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チメロサル、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、トロメタモール、濃グリセリン、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、濃ベンザルコニウム塩化物液50、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒアルロン酸ナトリウム、人血清アルブミン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、氷酢酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベルガモット油、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物液、ベンジルアルコール、ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物液、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、d-ボルネオール、マクロゴール4000、マクロゴール6000、D-マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、メチルセルロース、1-メントール、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユ-カリ油、ヨウ化カリウム、硫酸、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、

リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リンゴ酸、ワセリン等が例示される。

【0033】

添加物としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリセリン、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酒石酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、マクロゴール6000、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メチルセルロース、モノエタノールアミン、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、ヒアルロン酸ナトリウム、ブドウ糖、1-メントール等が好ましい。

【0034】

水性組成物は、さらに、上記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでも良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む α 1受容体遮断薬；プリモニジン酒石酸塩などのプリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アブラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む α 2受容体作動薬；カルテオロール塩酸塩などのカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、チモロールマレイン酸塩などのチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベタキソロール塩酸塩などのベタキソロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、レボプロロール塩酸塩などのレボプロロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベプロロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メチプラノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む β 遮断薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、プリンゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；イソプロピルウノプロストン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、クロプロステノール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フルプロステノール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むプロスタグランジンF₂ α 誘導体；ジピペフリン塩酸塩などのジピペフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロカルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を配合できる。

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

【0035】

水性組成物のpHは特に限定されないが、4~9が好ましく、4.5~8がより好ましく、5~7が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、0.6~3が好ましく、0.6~2が特に好ましい。

【0036】

本明細書において「包装体」とは、前記水性組成物を直接的又は間接的に収容する包装体を意味する。なお、包装体のうち、前記水性組成物を直接収容する容器（例えば、水性組成物を直接充填する点眼剤用容器等）を特に「一次包装体」と称する。また、包装体のうち、水性組成物を間接的に収容する包装体（すなわち、前記一次包装体を更に収容する包装体：例えば、点眼剤投薬袋（点眼剤容器を収容する袋）等）を特に「二次包装体」と称する。包装体は、医薬製剤について通常想定される保存状態において、後述する波長範囲の光線を遮断できればよく、その密閉性の有無は問わない。

なお、包装体は、第十六改正日本薬局方 通則に定義される「密閉容器」、「気密容器」、「密封容器」のいずれをも包含する概念である。

【0037】

医薬製剤が二次包装体を備える態様である場合、一次包装体と二次包装体の少なくともいずれか一方で、後述する波長範囲の光線を遮断すればよい。流通時や保管時のみならず、使用時においても一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の分解を抑制する観点から、少なくとも一次包装体が、後述する波長範囲の光線を遮断するのが好ましい。

【0038】

当該包装体の形態は、前記水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形、医薬製剤の用途、一次包装体又は二次包装体の別等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような包装体の形態としては、具体的には例えば、一次包装体として注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。また、二次包装体として包装袋（例えば、点眼剤投薬袋等）、箱（例えば、紙箱等）、瓶（例えば、ガラス瓶等）、缶（例えば、アルミ缶等）等が挙げられる。

包装体として、一次包装体と二次包装体の両者を備える態様である場合は、一般式（1）で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、一次包装体が点眼剤用容器であり、二次包装体が点眼剤包装袋である態様が好ましい。

【0039】

包装体の材質（材料）は特に限定されず、包装体の形態に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、ガラス、プラスチック、セルロース、パルプ、ゴム、金属等が挙げられる。

水性組成物を直接収容する一次包装体の材質としては、加工性、スクイズ性や耐久性等の観点から、プラスチック製等であるのが好ましい。

二次包装体の材質としては、加工性等の観点から、プラスチック製、セルロース製、パルプ製、紙製等であるのが好ましい。

【0040】

プラスチック製の包装体である場合の樹脂としては、合成樹脂、天然樹脂の別を問わず熱可塑性樹脂であるのが好ましく、具体的には例えば、ポリオレフィン系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリフェニレンエーテル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリアミド系樹脂、ポリ塩化ビニル樹脂、スチレン系樹脂などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を組合わせて用いるのが好ましく、さらにこれらの混合体（ポリマーアロイ）であってもよい。

【0041】

一つの態様として、一次包装体の材質としては、ポリオレフィン系樹脂であるのが好ましい。後記試験例7、8に具体的に開示されるとおり、一次包装体に収容した水性組成物を高温で長期間保存した場合、変色が生じ得るところ、一次包装体の材質をポリオレフィン系樹脂とした場合、相対的に $\Delta Y I$ が低く抑えられ、保存安定性に優れることが判明した。

なお、斯かる態様においては、少なくとも一次包装体のうち水性組成物と接する部分がポリオレフィン系樹脂で構成されていればよく、さらにその外側等に別の材質が積層等されている場合であっても、「一次包装体が、ポリオレフィン系樹脂製」である場合に該当

する。また、本明細書において「ポリオレフィン系樹脂製」とは、その材質の少なくとも一部にポリオレフィン系樹脂を含んでいることを意味し、例えば、ポリオレフィン系樹脂と他の樹脂との2種以上の樹脂の混合体（ポリマーアロイ）も「ポリオレフィン系樹脂製」に含まれる。

【0042】

ここで、ポリオレフィン系樹脂は特に限定されず、単一種のモノマーの重合体（ホモポリマー）であっても、複数種のモノマーの共重合体（コポリマー）であってもよい。また、コポリマーである場合においては、その重合様式は特に限定されず、ランダム重合でもブロック重合でもよい。さらに、その立体規則性（タクティシティー）は特に限定されない。

このようなポリオレフィン系樹脂としては、具体的には例えば、ポリエチレン（より詳細には例えば低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレンなど）、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、ポリ（4-メチルペンテン）、ポリテトラフルオロエチレン、エチレン・プロピレン共重合体、エチレン・ α -オレフィン共重合体、エチレン・アクリル酸共重合体、エチレン・メタクリル酸共重合体、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・アクリル酸エチル共重合体等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組合わせて使用できる。ポリオレフィン系樹脂としては、 $\Delta Y I$ 値を低く抑える観点から、ポリエチレン、ポリプロピレンが好ましく、ポリプロピレンが特に好ましい。

【0043】

また、別の態様として、一次包装体の材質としては、ポリエステル系樹脂であるのが好ましい。後記試験例9、10に具体的に開示されるとおり、一次包装体に収容した水性組成物を低温で保存した場合、結晶が析出し得るところ、一次包装体の材質をポリエステル系樹脂とした場合、斯かる結晶析出が相対的に生じ難く、保存安定性に優れることが判明した。

なお、斯かる態様においては、少なくとも一次包装体のうち水性組成物と接する部分がポリエステル系樹脂で構成されていればよく、さらにその外側等に別の材質が積層等されている場合であっても、「一次包装体が、ポリエステル系樹脂製」である場合に該当する。また、本明細書において「ポリエステル系樹脂製」とは、その材質の少なくとも一部にポリエステル系樹脂を含んでいることを意味し、例えば、ポリエステル系樹脂と他の樹脂との2種以上の樹脂の混合体（ポリマーアロイ）も「ポリエステル系樹脂製」に含まれる。

【0044】

ここで、ポリエステル系樹脂を構成するジカルボン酸、ジオールは特に限定されず、ジカルボン酸としては例えばフタル酸、テレフタル酸、2,6-ナフタレンジカルボン酸などが、ジオールとしては例えばエチレングリコール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,4-シクロヘキサジメタノール、ビスフェノールなどが挙げられる。また、単一種のポリエステル単位の重合体であっても、複数種のポリエステル単位の重合体であってもよい。また、複数種のポリエステル単位の重合体の場合には、その重合様式は特に限定されず、ランダム重合でもブロック重合でもよい。さらに、その立体規則性（タクティシティー）は特に限定されない。

このようなポリエステル系樹脂としては、具体的には例えば、ポリアルキレンテレフタレート（例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等）、ポリアルキレンナフタレート（例えば、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート等）、ポリシクロアルキレンテレフタレート（例えば、ポリ（1,4-シクロヘキシレンジメチレンテレフタレート）等）、ポリアリレート（例えば、ビスフェノールとフタル酸で構成された樹脂等）等のホモポリエステルや、これらのホモポリエステル単位を主成分として含むコポリエステル、さらには前記ホモポリエステルの共重合体などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を組合わせて使用できる。ポリエステル系樹脂としては、結晶の析出を抑制する観点から、ポリエチレンテレフタレートが好ましい。

【0045】

包装体により遮断する光線の波長範囲は、医薬製剤の通常の保存環境を考慮すれば300～335nmの範囲で十分であるが、光に対する安定性をより向上させる観点から、300～370nmが好ましく、300～395nmがより好ましい。また、特に300nm未満の波長に曝される危険性が高い保存条件下での利用を考慮すれば、270～335nmが好ましく、270～370nmがより好ましく、270～395nmが特に好ましい。

【0046】

本明細書において、前記波長範囲の「光線を遮断する」とは、当該波長範囲の光線の透過率の平均値が40%以下であることを意味する。従って、例えば「波長300～335nmの光線を遮断する包装体」とは、波長300～335nmの光透過率の平均値が40%以下である包装体を意味する。

なお、包装体の、前記波長範囲の光線の透過率の平均値は、光に対する安定性をより向上させる観点から、30%以下であるのが好ましく、25%以下であるのがより好ましく、20%以下であるのがさらに好ましく、15%以下であるのがさらに好ましく、10%以下であるのがさらに好ましく、5%以下であるのが特に好ましい。

なお、本明細書において、特定の波長範囲の光透過率の平均値の測定は、分光光度計を用いて当該範囲内において0.5nm毎に、空気中での包装体の光透過率を測定した後、その平均値を算出することにより測定することができる。分光光度計としては例えば、U-3900（日立ハイテクノロジーズ（株））が挙げられる。

【0047】

前記波長範囲の光線を遮断する具体的な手段としては特に限定されないが、例えば、前記波長範囲の光線を遮断する物質を利用する方法が挙げられ、より詳細には、例えば、

包装体中に、前記波長範囲の光線を遮断する物質を含有せしめる方法（例えば、ガラスや樹脂に前記波長範囲の光線を遮断する物質を添加し、これを容器形状に成形する方法等）；

包装体の表面（包装体の内側、外側のうち少なくとも一方の面）に前記波長範囲の光線を遮断する物質を含有する部材（例えば、フィルム等）を備えさせる方法（例えば、樹脂に前記波長範囲の光線を遮断する物質を添加して熱収縮フィルムとし、これを容器外側面に巻き付ける方法等）；

包装体の表面（包装体の内側、外側のうち少なくとも一方の面）に前記波長範囲の光線を遮断する物質を塗布する方法；

前記波長範囲の光線を遮断する物質を包装体の主な材料とする方法（例えば、容器を主に金属、厚紙で構成する方法等）等が挙げられる。

【0048】

前記波長範囲の光線を遮断する物質としては特に限定されないが、包装体の内部を視認可能にし得る点から、紫外線吸収剤や紫外線散乱剤などの紫外線の透過を妨げる物質が好ましい。具体的には例えば、紫外線散乱剤としては、酸化チタン；酸化亜鉛等が挙げられる。また、紫外線吸収剤としては、2-（2H-ベンゾトリアゾール-2-イル）-p-クレゾール（例えば、Tinuvin P：BASF社）、2-（2H-ベンゾトリアゾール-2-イル）-4,6-ビス（1-メチル-1-フェニルエチル）フェノール（例えば、Tinuvin 234：BASF社）、2-（3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル）ベンゾトリアゾール（例えば、Tinuvin320：BASF社）、2-[5-クロロ（2H）-ベンゾトリアゾール-2-イル]-4-メチル-6-(tert-ブチル)フェノール（例えば、Tinuvin 326：BASF社）、2-（3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル）-5-クロロベンゾトリアゾール（例えば、Tinuvin327：BASF社）、2-（2H-ベンゾトリアゾール-2-イル）-4,6-ジ-tert-ペンチルフェノール（例えば、Tinuvin PA328：BASF社）、2-（2H-ベンゾトリアゾール-2-イル）-4-（1,1,3,3-テトラメチルブチル）フェノール（例えば、Tinuvin 329：BASF社

)、2, 2'-メチルレンビス [6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール (例えば、Tinuvin 360: BASF社)、メチル3-(3-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネートとポリエチレングリコール300の反応生成物 (例えば、Tinuvin 213: BASF社)、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-6-ドデシル-4-メチルフェノール (例えば、Tinuvin 571: BASF社)、2-(2'-ヒドロキシ-3', 5'-ジ-tert-アミルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-[2'-ヒドロキシ-3'- (3'', 4'', 5'', 6''-テトラヒドロフタルイミドメチル)-5'-メチルフェニル]ベンゾトリアゾール、2, 2'-メチレンビス [4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)フェノール] 10
 等のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤; 2, 2-ビス {[2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリロイルオキシ]メチル}プロパン-1, 3-ジイル=ビス(2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリレート) (例えば、Uvinul 3030 FF: BASF社)、2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸エチル (例えば、Uvinul 3035: BASF社)、2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸2-エチルヘキシル (例えば、Uvinul 3039: BASF社) 等のシアノアクリレート系紫外線吸収剤; 2-(4, 6-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-5-[(ヘキシル) オキシ]-フェノール (例えば、Tinuvin 1577 ED: BASF社) 等のトリアジン系紫外線吸収剤; オクタベンゾン (例えば、Chimassorb 81: BASF社)、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン (例えば、Uvinul 3049: BASF社)、2, 2'-4, 4'-テトラヒドロベンゾフェノン (例えば、Uvinul 3050: BASF社)、オキシベンゾン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤; ジイソプロピルケイ皮酸メチル、シノキサート、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサ酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ケイ皮酸ベンジル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤; パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、4-[N, N-ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]安息香酸エチル等の安息香酸エステル系紫外線吸収剤; サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸メチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤; グアiazレン; ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル; 2, 4, 6-トリス [4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ] 1, 3, 5-トリアジン; パラヒドロキシアニソール; 4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン; フェニルベンズイミダゾールスルホン酸; 2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸ヘキシルなどが挙げられる。前記波長範囲の光線を遮断する物質としては例えば、これらの1種又は2種以上を適宜組み合わせる前記波長範囲の光線を遮断し得るように設定すればよい。前記波長範囲の光線を遮断する物質としては、酸化チタン; ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤が好ましい。 40

【0049】

前記波長範囲の光線を遮断する物質を包装体の材料や部材に含有せしめる場合、その配合割合は、当該物質の種類や、包装体、別部材の材質等によって異なるが、例えば、包装体の材料や別部材中に、0.001~50質量%、好ましくは0.002~25質量%、特に好ましくは0.01~10質量%程度とすればよい。

【0050】

なお、本明細書において「光線を遮断する包装体」には、当該包装体の一部分のみが光線を遮断する場合も含まれる。このような包装体としては、その内表面を基準として、内表面の総面積に対し10%以上の部分が光線を遮断する部分であるのが好ましく、30% 50

以上の部分が光線を遮断する部分であるのがより好ましく、50%以上の部分が光線を遮断する部分であるのがさらに好ましく、70%以上の部分が光線を遮断する部分であるのが特に好ましい。

【0051】

包装体は、その内部が肉眼等で視認可能（観察可能）であるのが好ましい。内部が視認可能であれば、医薬製剤の製造工程において異物混入の有無等の検査が可能となる、医薬製剤の使用者が内容物（水性組成物）の残量を確認できる等のメリットが生ずる。

本明細書において「内部が視認可能」とは、少なくとも包装体表面の一部分から内部が視認可能な状態を言う（例えば、通常、略円柱状である点眼剤用容器の側面がシュリンクフィルム等により見通せなくなっている、底面が視認可能であれば「内部が視認可能」と言える。）。

なお、視認可能性は、包装体が一定以上の透明性を有しておればよく、具体的には例えば、可視光領域（450～750 nm）の光透過率の平均値が30%程度以上（より好適には、40%程度以上；特に好適には、50%程度以上）確保されていればよいが、これに限定されるものではない。

【0052】

包装体の具体的態様として、例えば以下の態様が好ましい。

1) 一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質（より好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる1種以上；特に好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる1種以上）を練り込んだ容器（プラスチック製、より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、容器（好適には、点眼剤用容器））である包装体（より好適には、内部が視認可能な包装体）；

2) 一次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質（より好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる1種以上；特に好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる1種以上）を練り込んだ部材（好適には、熱収縮フィルム（シュリンクフィルム））を側面に巻き付けた容器（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、容器（好適には、点眼剤用容器））である包装体（より好適には、内部が視認可能な包装体）；

3) 二次包装体が、紫外線の透過を妨げる物質（好適には、紫外線散乱剤及び紫外線吸収剤から選ばれる1種以上；より好適には、酸化亜鉛、酸化チタン及びベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤から選ばれる1種以上）を練り込んだ袋（好適には、プラスチック製；より好適には、ポリオレフィン系樹脂製又はポリエステル系樹脂製の、袋（好適には、点眼剤投薬袋））である包装体（好適には、内部が視認可能な包装体）；

4) 二次包装体が、容器（好適には、点眼剤用容器）を収容する紙製の箱である包装体。

【0053】

包装体への水性組成物の収容手段は特に限定されず、包装体の形態等に従って常法により充填等すればよい。

【0054】

医薬製剤の適用疾患は特に限定されず、前記一般式(1)で表される化合物の有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。

具体的には例えば、一般式(1)で表される化合物の有するRhキナーゼ阻害作用や眼圧低下作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予防又は治療剤として利用できる。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障などが挙げられる。

【0055】

また、日本国特許第5557408号公報に開示されるように、眼底疾患（主として網膜及び／又は脈絡膜に発現する病変。具体的には例えば、高血圧と動脈硬化による眼底変化、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion）や網

膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion) 等の網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病黄斑症、イールズ病 (Eales disease)、コーツ病 (Coats disease) 等の網膜血管先天異常、ヒッペル病 (von Hippel disease)、脈なし病 (pulsless disease)、黄斑疾患 (中心性網脈絡膜症 (central serous chorioretinopathy)、囊胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema)、加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration)、黄斑円孔 (macular hole)、近視性黄斑萎縮 (myopic macular degeneration)、網膜硝子体界面黄斑変性症、薬物毒性黄斑変性症、遺伝性黄斑変性等)、(裂孔原性、牽引性、滲出性等の) 網膜剥離、網膜色素変性症、未熟児網膜症等が挙げられる。) の予防又は治療剤、より好適には糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は加齢黄斑変性の予防又は治療剤として利用できる。

10

【実施例】

【0056】

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

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

また、以下の試験例において、HPLCを用いたリパスジル及びその類縁物質の測定は、カラムとしてODSカラムを、移動相として0.01モル/Lリン酸緩衝液とアセトニトリルを、検出器として紫外吸光光度計(波長:280nm)をそれぞれ用いて行った。

20

【0057】

[試験例1] リパスジルの光安定性の評価

リパスジルの光に対する安定性を、曝光による分解物の生成の有無を確認することにより評価した。

すなわち、粉末状のリパスジル1塩酸塩2水和物をガラスシャーレに3mm以下の厚さになるように広げた後、光安定性試験装置(LT-120A:ナガノサイエンス(株))を用いて、D65蛍光ランプを光源として、25℃の条件下、4000luxの光を、積算照射量が40万、80万又は120万lux・hrとなるように照射した。

【0058】

リパスジルの光分解物の生成の有無を確認するため、曝光前後のサンプルにつきリパスジルの類縁物質の増加の有無を評価した。類縁物質は、HPLCを用いて、リパスジルのピーク面積に対する、類縁物質のピーク面積の比率(%)として評価した。

30

結果を表1に示す。

【0059】

【表1】

	曝光前	積算照射量 (lux・hr)		
		40万	80万	120万
類縁物質 (%)	0.11	0.14	0.16	0.16

【0060】

表1記載の結果の通り、積算照射量の増加にも拘わらず、リパスジルの類縁物質の量は実質的に増加せず、光分解物の生成は認められなかった。

以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、光に対して極めて安定であることが明らかとなった。

【0061】

[試験例2] 水性組成物中でのリパスジルの光安定性の評価

リパスジルを水性組成物中に配合した場合の光に対する安定性を、試験例1と同様、曝光による分解物の生成の有無を確認することにより評価した。

すなわち、100mL当たり、リパスジル1塩酸塩2水和物 0.4896g (リパス 50

ジルのフリー体として0.4 g)、無水リン酸二水素ナトリウム 0.4 g、グリセリン 2.136 g、ベンザルコニウム塩化物 0.002 g、水酸化ナトリウム 適量 (pH 6.0) 及び滅菌精製水 (残余) を含有する水性組成物を調製し、これをポリプロピレン製の透明の容器に収容した。その後、光安定性試験装置 (LT-120A: ナガノサイエンス (株)) を用いて、D65 蛍光ランプを光源として、25℃の条件下、4000 luxの光を、積算照射量が30万、60万又は120万 lux・hrとなるように照射した。

【0062】

リパスジルの光分解物の生成の有無を確認するため、リパスジルの類縁物質の増加の有無を評価した。類縁物質は、HPLCを用いて、リパスジル及びその類縁物質に由来する総ピーク面積に対する面積百分率 (%) として評価した。

結果を表2に示す。

【0063】

【表2】

	曝光前	積算照射量 (lux・hr)		
		30万	60万	120万
類縁物質 (%)	0.17	1.29	1.95	3.67

【0064】

表2記載の結果の通り、積算照射量の増加に比例して類縁物質が増加し、曝光による分解物が生成することが明らかとなった。なお、光源としたD65 蛍光ランプは300 nm以上の波長の光線を照射するものである。

有機化合物の光分解反応は化合物中の特定の結合の強度に依存し、ひいては化合物の構造に依存する。そのため、光に対する安定性 (光分解のされ易さ) は、通常は有機化合物の状態 (固体、液体等) によらず同様の傾向を示すはずである。しかしながら、試験例1及び2の結果から、意外なことにリパスジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、そのもの自体は光に対して安定であるが、水性組成物中に配合することによってはじめて光に対して不安定化する性質を有することが明らかとなった。

【0065】

【試験例3】水性組成物中でのリパスジルの分解の原因となる光線の波長の確認 その1
試験例2で確認された水性組成物中でのリパスジルの光分解につきその原因となる光線の波長を、特定の範囲の波長を有する光線を照射し、曝光による分解物の生成の有無を確認することにより確認した。

すなわち、100 mL当たり、リパスジル1塩酸塩2水和物 0.0612 g (リパスジルのフリー体として0.05 g)、ホウ酸 1.19 g、塩化カリウム 0.42 g、ベンザルコニウム塩化物 0.002 g、水酸化ナトリウム 適量 (pH 6.7) 及び滅菌精製水 (残余) を含有する水性組成物を調製し、これをポリプロピレン製の透明の容器に収容した。その後、光学フィルターを備えた分光照射装置 (分光ユニット: HSU-100S、光源: MAX-302FBD、いずれも朝日分光(株)) を用いて、概ね270 ~ 335 nm、320 ~ 395 nm、370 ~ 435 nm、430 ~ 470 nm、470 ~ 530 nm、525 ~ 575 nm、570 ~ 630 nm、625 ~ 675 nm又は660 ~ 740 nmの範囲の波長を有する光線を、25℃の条件下で照射した。なお、いずれの波長の光線も、照射エネルギーを約15 W・h/m²とした。

【0066】

リパスジルの光分解物の生成の有無を確認するため、試験例1と同様の方法によりリパスジルの類縁物質の増加の有無を評価した。

結果を表3に示す。

【0067】

【表 3】

	照射波長 (nm)								
	270~ 335	320~ 395	370~ 435	430~ 470	470~ 530	525~ 575	570~ 630	625~ 675	660~ 740
類縁物質 (%)	4.22	1.23	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

【0068】

表3記載の結果の通り、370nm以上の波長の光線の照射では類縁物質の増加は認められず、それより短波長側、特に270~335nmの光線の照射で類縁物質の顕著な増加が認められた。

なお、医薬品の保存安定性を確認する試験の一つに光安定性試験があるが、当該試験のガイドラインでは光源としてD65光源を用いることが定められている。D65光源は、ISO10977(1993)に規定されている屋外の昼光の標準として国際的に認められたものであり、300~830nmの波長域の分光分布の値で規定されている。これらのことから、医薬品について通常想定される保存条件下においては、300nm以上の波長の光を考慮すれば十分であると考えられる。

以上の点から、リパスジルに代表される、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物の光安定性を確保するうえでは、特に300~335nmの波長の光線を遮断することが重要であると結論付けられた。

【0069】

【試験例4】水性組成物中でのリパスジルの分解の原因となる光線の波長の確認 その2水性組成物を以下の2種のものに変更し、照射した光線の波長を270~335nm、320~395nm又は370~435nmとしたほかは試験例3と同様の方法により試験を実施した。

<水性組成物A>

100mL当たり、リパスジル1塩酸塩2水和物 0.0612g(リパスジルのフリエ体として0.05g)、無水リン酸二水素ナトリウム 0.4g、塩化カリウム 0.78g、ベンザルコニウム塩化物 0.002g、水酸化ナトリウム 適量(pH 6.7)及び滅菌精製水(残余)を含有する水性組成物を調製し、水性組成物Aとした。

<水性組成物B>

100mL当たり、リパスジル1塩酸塩2水和物 0.0612g(リパスジルのフリエ体として0.05g)、塩化カリウム 0.98g、ベンザルコニウム塩化物 0.002g、水酸化ナトリウム 適量(pH 6.7)及び滅菌精製水(残余)を含有する水性組成物を調製し、水性組成物Bとした。

結果を表4に示す。

【0070】

【表4】

		照射波長 (nm)		
		270~335	320~395	370~435
類縁物質 (%)	水性組成物A	3.95	1.07	0.05
	水性組成物B	3.47	1.02	0.05

【0071】

表4記載の結果の通り、水性組成物の組成の相違に拘わらず、370nm以上の波長の光線の照射では類縁物質の増加は認められず、それより短波長側、特に270~335nmの光線の照射で類縁物質の顕著な増加が認められた。

以上の試験例3及び4の試験結果から、リパスジルに代表される、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物の光安定性を確保するうえでは、その組成に拘わらず、特に300~335nmの波長の光線を遮断することが重要であると結論付けられた。

【0072】

【試験例5】紫外線吸収剤を配合したプラスチック製容器（一次包装体）に収容した水性組成物中のリパスジルの安定化の確認

試験例3及び4で得られた結果を基に、リパスジルを含有する水性組成物を、紫外線吸収剤を配合した容器に収容することにより安定化することを試みた。

すなわち、100mL当たり、リパスジル1塩酸塩2水和物 0.4896g（リパスジルのフリー体として0.4g）、無水リン酸二水素ナトリウム 0.4g、グリセリン 2.136g、ベンザルコニウム塩化物 0.002g、水酸化ナトリウム 適量（pH 6.0）及び滅菌精製水（残余）を含有する水性組成物を調製し、これを下記の紫外線吸収剤を配合したポリプロピレン製の点眼剤用容器に収容し、光安定性試験装置（LT-120A：ナガノサイエンス社）を用いて、D65蛍光ランプを光源として、25℃の条件下、4000luxの光を、積算照射量が120万lux・hrとなるように照射した。

【0073】

曝光前後のサンプルにつきリパスジルの類縁物質を試験例1と同様の方法により評価した。

結果を表5に示す。

【0074】

＜紫外線吸収剤を配合したプラスチック製容器＞

ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤を練り込んだポリプロピレン製の点眼剤用容器を用いた。容器の光透過率の平均値は、300～335nmで平均7.2%（なお、300～370nmで平均6.7%；270～335nmで平均11.7%；270～370nmで平均9.8%；300～395nmで平均10.2%；270～395nmで平均11.8%）であった。

当該容器は外見上ほぼ透明であり、内容物を視認できる状態であった（例えば、可視光領域（450～750nm）での光透過率は全ての波長において65%を超えており、平均76.2%であった。）。

なお、光透過率は、分光光度計（U-3900：日立ハイテクノロジーズ）を用い、容器を切断して板状片とした後、光が略垂直に入射するよう光路上にセットしたうえで、0.5nm毎に測定した。光透過率の平均値は、所定の波長範囲内の0.5nm毎の光透過率の平均値として算出した。

【0075】

【表5】

	容器の特性	曝光前	積算照射量 (lux・hr)
			120万
類縁物質(%)	紫外線吸収剤を配合したポリプロピレン製容器 300～335nmでの光透過率の平均値：7.2%	0.11	0.55

【0076】

表5記載の結果より、リパスジルを含有する水性組成物を300～335nmでの光透過率の平均値が7.2%（なお、300～370nmで平均6.7%；270～335nmで平均11.7%；270～370nmで平均9.8%；300～395nmで平均10.2%；270～395nmで平均11.8%）の容器に収容することにより、水性組成物中のリパスジルの光安定性が改善することが明らかとなった。

【0077】

【試験例6】紫外線散乱剤を配合したシュリンクフィルムを備えた容器（一次包装体）に収容した水性組成物中のリパスジルの安定化の確認

試験例 5 と同様、リパスジルを含有する水性組成物を、紫外線散乱剤を配合した容器に収容することにより安定化することを試みた。

すなわち、紫外線吸収剤を配合した容器の代わりに下記の紫外線散乱剤を配合したシュリンクフィルムを備えた容器を使用し、また、光源として D 6 5 蛍光ランプの代わりに白色蛍光灯（病院の調剤室等で利用されている。）を用いたほかは、試験例 5 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 6 に示す。

【0078】

＜紫外線散乱剤を配合したシュリンクフィルムを備えた容器＞

紫外線散乱剤として酸化チタン 40～45 質量%を練り込んだ白色のシュリンクフィルム（熱収縮フィルム）（(株)岩田レーベル）を、紫外線吸収剤や紫外線散乱剤等を含有しない通常のポリプロピレン製点眼剤用容器の側面に、常法に従って巻きつけたものを用いた。酸化チタンを含有するシュリンクフィルムの光透過率の平均値は、300～335 nm で平均 0.3%（なお、300～370 nm で平均 0.4%；270～335 nm で平均 0.1%；270～370 nm で平均 0.3%；300～395 nm で平均 0.4%；270～395 nm で平均 0.3%）であった。

当該シュリンクフィルムは透明では無いため、そのままでは容器側面からは内容物を視認できる状態ではなかった（例えば、可視光領域（450～750 nm）での光透過率は、平均 1.1%であった。）ため、容器側面の下半分に、幅 5 mm 程のスリットを設け、内容物を視認できるようにした（この部分では光線を遮断できない状態であった。）。また、容器底面にはシュリンクフィルムが巻きつけられていないため、底面からは内容物を視認できる状態にあった。

なお、光透過率は、分光光度計（U-3900；日立ハイテクノロジーズ）を用い、0.5 nm 毎に測定した。光透過率の平均値は、所定の波長範囲内の 0.5 nm 毎の光透過率の平均値として算出した。

【0079】

【表 6】

	容器の特性	曝光前	積算照射量 (lux・hr)
			120 万
類縁物質 (%)	酸化チタン含有シュリンクフィルムを巻き付けた ポリプロピレン製容器 300～335nm での光透過率の平均値：0.3%	0.13	0.28

【0080】

表 6 記載の結果より、リパスジルを含有する水性組成物を 300～335 nm での光透過率の平均値が 0.3%（なお、300～370 nm で平均 0.4%；270～335 nm で平均 0.1%；270～370 nm で平均 0.3%；300～395 nm で平均 0.4%；270～395 nm で平均 0.3%）の容器に収容することにより、水性組成物中のリパスジルの光安定性が改善することが明らかとなった。

【0081】

試験例 5、6 の結果から、リパスジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を、波長 300～335 nm の光線を遮断する包装体に収容することにより、水性組成物中の一般式 (1) で表される化合物の光安定性が改善することが確認された。

【0082】

なお、試験例 5、6 で使用した容器の代わりに、二次包装体として、紫外線吸収剤を配合したポリエチレン製の透明の点眼剤投薬袋（(株)生産日本社）を用いても同様の結果を得ることができる。

なお、当該点眼剤投薬袋の光透過率の平均値は、300～335 nmで平均0.4%；300～370 nmで平均1.4%；270～335 nmで平均0.2%；270～370 nmで平均0.9%；300～395 nmで平均3.6%；270～395 nmで平均2.7%であった。

また、当該容器は外見上白色半透明であり、内容物を視認できる状態であった（例えば、可視光領域（450～750 nm）での光透過率は全ての波長において45%を超えており、平均70.6%であった。）。

【0083】

〔試験例7〕保存試験 その1

表7に示す処方 of 水性組成物を常法により調製した後、ポリエチレン（PE）製、ポリプロピレン（PP）製、又はポリ塩化ビニル（PVC）製の容器に入れて医薬製剤を製した。

得られた各医薬製剤を、60℃で3ヶ月間保存し、保存前後での色差（ $\Delta Y I$ ）を色差計（分光測色計CM-700d：コニカミノルタセンシング（株））を用いて測定し、 $\Delta Y I$ の値が5以上のものを×、5未満のものを○と評価した。

結果を表8に示す。

【0084】

【表7】

成分	分量 (100mL 当たり)
リバスジル1塩酸塩2水和物	0.4896g (フリー体として0.4g)
無水リン酸二水素ナトリウム	0.8g
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.7)
精製水	残余

【0085】

【表8】

容器の材質	$\Delta Y I$	評価
PE	4.07	○
PP	4.42	○
PVC	7.45	×

【0086】

表8記載の結果の通り、リバスジルを含有する水性組成物をポリエチレン（PE）製、ポリプロピレン（PP）製等のポリオレフィン系樹脂製容器に収容した場合、高温で長期間保存した場合においても $\Delta Y I$ の値は低く抑えられていたのに対し、ポリ塩化ビニル（PVC）製の容器に収容した場合、 $\Delta Y I$ の値は高くなった。

【0087】

〔試験例8〕保存試験 その2

表9に示す処方 of 水性組成物を常法により調製した後、ポリエチレン（PE）製又はポリプロピレン（PP）製の容器に入れて医薬製剤を製した。

得られた各医薬製剤を、60℃で3ヶ月間保存し、保存前後での色差（ $\Delta Y I$ ）を色差計（分光測色計CM-700d：コニカミノルタセンシング（株））を用いて測定し、 $\Delta Y I$ の値が5以上のものを×、5未満のものを○と評価した。

結果を表10に示す。

【0088】

【表 9】

成分	分量 (100mL 当たり)
リバスジル 1 塩酸塩 2 水和物	0.4896g (フリー体として 0.4g)
ホウ酸	1.2g
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.7)
精製水	残余

【0089】

【表 10】

10

容器の材質	$\Delta Y I$	評価
PE	4.15	○
PP	4.64	○

【0090】

表 10 記載の結果の通り、水性組成物の処方を変更した場合であっても、ポリエチレン (PE) 製、ポリプロピレン (PP) 製のポリオレフィン系樹脂製容器に収容した場合、高温で長期間保存した場合においても $\Delta Y I$ の値は低く抑えられていた。

【0091】

以上の試験例 7、8 の結果から、リバスジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容した場合、 $\Delta Y I$ が低く抑えられ、保存安定性に優れることが明らかとなった。

20

【0092】

[試験例 9] 保存試験 その 3

表 11 に示す処方の水性組成物を常法により調製した後、ポリエチレンテレフタレート (PET) 製、又はポリ塩化ビニル (PVC) 製の容器に入れて医薬製剤を製した。

得られた各医薬製剤を、0℃で2日間保存した後、結晶析出の有無を目視により評価した。なお、結晶析出が認められない場合を○、結晶析出が認められた場合を×とした。

結果を表 12 に示す。

30

【0093】

【表 11】

成分	分量 (100mL 当たり)
リバスジル 1 塩酸塩 2 水和物	0.4896g (フリー体として 0.4g)
無水リン酸二水素ナトリウム	0.6g
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.7)
精製水	残余

【0094】

【表 12】

40

容器の材質	結晶析出の有無
PET	○
PVC	×

【0095】

表 12 記載の結果の通り、リバスジルを含有する水性組成物をポリエチレンテレフタレート (PET) 製のポリエステル系樹脂製容器に収容した場合、低温で保存した場合においても結晶析出が認められなかったのに対し、ポリ塩化ビニル (PVC) 製の容器に収容した場合、結晶析出が認められた。

50

【0096】

〔試験例10〕 保存試験 その4

表13に示す水性組成物を常法により調製した後、ポリエチレンテレフタレート（PET）製の容器に入れて医薬製剤を製した。

得られた医薬製剤を、0℃で21日間保存した後、結晶析出の有無を目視により評価した。なお、結晶析出が認められない場合を○、結晶析出が認められた場合を×とした。

結果を表14に示す。

【0097】

【表13】

成分	分量 (100mL 当たり)
リバスジル1 塩酸塩2 水和物	0.4896g (フリー体として0.4g)
ホウ酸	1.2g
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.7)
精製水	残余

【0098】

【表14】

容器の材質	結晶析出の有無
PET	○

【0099】

表14記載の結果の通り、水性組成物の処方を変更した場合であっても、ポリエチレンテレフタレート（PET）製等のポリエステル系樹脂製容器に収容した場合、低温で保存した場合においても結晶析出が認められなかった。

【0100】

以上の試験例9、10の結果から、リバスジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物をポリエステル系樹脂製容器に収容した場合、低温で保存した場合でも相対的に結晶が析出し難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

【0101】

〔製造例1～27〕

表15～表17に記載の成分及び分量（水性組成物100mL当たりの量（g））を含有する水性組成物を常法により調製し、これを試験例5で用いたベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤を練り込んだポリプロピレン製点眼剤用容器（一次包装体）に収容して、製造例1～27の医薬製剤を製造できる。

【0102】

【表 1 5】

	製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4	製造例 5	製造例 6	製造例 7	製造例 8	製造例 9
リバスジル 1 塩酸 塩 2 水和物 (フリー 体量として)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
塩化ナトリウム	0.65				0.3	0.3	0.3	0.3	
グリセリン		2			1			0.5	1
プロピレングリコ ール			2			1		0.5	1
塩化カリウム				0.6			0.3		
ホウ酸									
ホウ砂									
リン酸二水素ナト リウム一水和物	0.4	0.4	0.4			0.4	0.4	0.4	0.4
リン酸水素ナトリ ウム水和物								適量	適量
無水リン酸一水素 ナトリウム						適量	適量		
リン酸二水素カリ ウム				0.4	0.4				
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量				
トロメタモール									
塩酸									
クエン酸水和物	0.1					0.1			
酢酸ナトリウム水 和物		0.1				0.1			
エデト酸ナトリウ ム				0.1			0.1		
ベンザルコニウム 塩化物	0.001	0.005		0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	
ベンゼトニウム塩 化物									0.01
バラオキシ安息香 酸メチル			0.01				0.01		
バラオキシ安息香 酸プロピル			0.01				0.01		
クロロブタノール				0.2				0.2	
ポリソルベート 80	0.3			0.3	0.3			0.3	0.3
ポリオキシエチレ ンヒマシ油 60		0.3		0.3		0.3		0.3	0.3
モノステアリン酸 ポリエチレングリ コール			1.5	1.5			1.5		1.5
精製水	全量 100mL								
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【0103】

【表 16】

	製造例 10	製造例 11	製造例 12	製造例 13	製造例 14	製造例 15	製造例 16	製造例 17	製造例 18
リバスジル1 塩酸 塩2水和物(フリー 体量として)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
塩化ナトリウム	0.65				0.3	0.3	0.3	0.3	
グリセリン		2			1			0.5	1
プロピレングリコ ール			2			1		0.5	1
塩化カリウム				0.6			0.3		
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂					適量	適量	適量	適量	適量
リン酸二水素ナト リウム一水和物									
リン酸水素ナトリ ウム水和物									
無水リン酸一水素 ナトリウム									
リン酸二水素カリ ウム									
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量					
トロメタモール									
塩酸									
クエン酸水和物	0.1					0.1			
酢酸ナトリウム水 和物		0.1				0.1			
エドト酸ナトリウ ム				0.1			0.1		
ベンザルコニウム 塩化物	0.001	0.005		0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	
ベンゼトニウム塩 化物									0.01
パラオキシ安息香 酸メチル			0.01				0.01		
パラオキシ安息香 酸プロピル			0.01				0.01		
クロロブタノール				0.2				0.2	
ポリソルベート80	0.3			0.3	0.3			0.3	0.3
ポリオキシエチレ ンヒマシ油60		0.3		0.3		0.3		0.3	0.3
モノステアリン酸 ポリエチレングリ コール			1.5	1.5			1.5		1.5
精製水	全量 100mL								
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【0104】

40

【表 17】

	製造例 19	製造例 20	製造例 21	製造例 22	製造例 23	製造例 24	製造例 25	製造例 26	製造例 27
リバスジル1 塩酸 塩2水和物（フリー 体量として）	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
塩化ナトリウム	0.65				0.3	0.3	0.3	0.3	
グリセリン		2			1			0.5	1
プロピレングリコ ール			2			1		0.5	1
塩化カリウム				0.6			0.3		
ホウ酸									
ホウ砂									
リン酸二水素ナト リウム一水和物									
リン酸水素ナトリ ウム水和物									
無水リン酸一水素 ナトリウム									
リン酸二水素カリ ウム									
水酸化ナトリウム									
トロメタモール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
塩酸	適量								
クエン酸水和物	0.1					0.1			
酢酸ナトリウム水 和物		0.1				0.1			
エデト酸ナトリウ ム				0.1			0.1		
ベンザルコニウム 塩化物	0.001	0.005		0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	
ベンゼトニウム塩 化物									0.01
パラオキシ安息香 酸メチル			0.01				0.01		
パラオキシ安息香 酸プロピル			0.01				0.01		
クロロブタノール				0.2				0.2	
ポリソルベート 80	0.3			0.3	0.3			0.3	0.3
ポリオキシエチレ ンヒマシ油 60		0.3		0.3		0.3		0.3	0.3
モノステアリン酸 ポリエチレングリ コール			1.5	1.5			1.5		1.5
精製水	全量 100mL								
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【0105】

[製造例 28～54]

製造例 1～27 において、容器の材質をポリプロピレン製の代わりにポリエチレン製としたほかは試験例 5 で使用したのと同様の容器を用いて、製造例 28～54 の医薬製剤を製造できる。

【0106】

[製造例 55～81]

製造例 1～27 において、容器としてベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤を練り込んだポリプロピレン製点眼剤用容器の代わりに、試験例 6 で用いた酸化チタン含有シュリンクフィルムを側面に巻き付けたポリプロピレン製点眼剤用容器（一次包装体）を用いて、製造例 55～81 の医薬製剤を製造できる。

【0107】

40

50

〔製造例 82～108〕

製造例 1～27 において、容器としてベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤を練り込んだポリプロピレン製点眼剤用容器の代わりに、ポリエチレン製点眼剤用容器（波長 300～335 nm の範囲の光線を遮断しないもの）を用い、さらに、前記した紫外線吸収剤を配合したポリエチレン製の透明の点眼剤投薬袋（(株)生産日本社）（二次包装体）に入れて、製造例 82～108 の医薬製剤を製造できる。

【0108】

〔製造例 109～135〕

製造例 1～27 において、容器としてベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤を練り込んだポリプロピレン製点眼剤用容器の代わりに、ポリエチレンテレフタレート製点眼剤用容器（波長 300～335 nm の範囲の光線を遮断しないもの）を用い、さらに、紙製の箱（二次包装体）に入れて、製造例 109～135 の医薬製剤を製造できる。 10

【0109】

〔製造例 136～270〕

製造例 1～135 において、リパスジル 1 塩酸塩 2 水和物の代わりに同量の 4-ブロモ-5-[[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル]イソキノリンを用いたものを、製造例 136～270 の医薬製剤として、常法により製造できる。

【産業上の利用可能性】

【0110】

本発明によれば、安定性に優れた医薬製剤を提供でき、医薬品産業等において好適に利用できる。 20

フロントページの続き

(72)発明者 小田 洋士

静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内

(72)発明者 鈴木 祐喜

静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0064681 (US, A1)

特開平09-024085 (JP, A)

国際公開第2010/010715 (WO, A1)

ISOBE, Tomoyuki et. al., Effects of K-115, a Rho-Kinase Inhibitor, on Aqueous Humor Dynamics in Rabbits, Current Eye Research, 2014年 2月 6日, Vol. 39, No. 8, p. 813-822, ISSN 0271-3683, 特にAbstract, p.814 「Drugs」の項

眼科New Insight 第2巻 点眼薬—常識と非常識—, 1997年 7月10日, 第3刷, ISBN4-89553-470-7, p.15-23, 特にp.15 「I.点眼薬の安定性とは何か」の項、p.16 「光」の項、p.20 「点眼瓶・包装の選択」の項、p.21 「点眼

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/551

A61K 9/08

A61P 27/02

A61P 27/06

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)