



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/16470</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月8日(08.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04374</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月29日(29.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/265441 1997年9月30日(30.09.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 井 紀孝(II, Noritaka)[JP/JP] 村上敏男(MURAKAMI, Toshio)[JP/JP] 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ORAL PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 経口投与製剤</p> <p>(57) Abstract An oral preparation having an excellent palatability obtained by modifying an unpleasant taste of a medicine by adding a sugar-alcohol having a heat of dissolution of -20 cal/g or below and a pH regulator to the medicine having an unpleasant taste.</p>		

(57)要約

. 不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することによって、薬物が有する不快な味を改善した服用性に優れた経口投与製剤である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明 細 書

## 経口投与製剤

## 5 技術分野

本発明は薬物の不快な味、とりわけ苦味を改善した経口投与製剤に関するものである。

## 背景技術

10 従来、不快な味（苦味、辛味、渋味など）を有する薬物の経口投与製剤を服用すると、そもそもの味が不快なため、飲みにくい等の問題があった。このため、服用時の薬物の不快な味を隠蔽するために、カプセル剤、糖衣錠、フィルムコーティング錠、三層錠、シロップ剤などの剤形として製剤化されている。

また、不快な味を有する薬物の顆粒剤、散剤、細粒剤については、薬物の不快  
15 な味を隠蔽する工夫として、1) フィルムコーティングを施す方法、2) 溶融したワックス類に薬物を分散、固化し、破碎する方法などが採用されている。しかしながら、1) の方法で製した製剤は口腔内で崩壊しないため、ザラツキ感があり、また義歯間に入って疼痛を起こしたりする問題がある。また、2) の方法で製した製剤は消化管における薬物の溶出性に劣り、バイオアベイラビリティが  
20 低下するという問題があった。

上記の方法のほかに、添加剤による薬物の不快な味、とりわけ苦味の改善方法についてもいくつか知られている。

例えば、特開平2-76826号公報には、苦味を有する酸性の薬物（塩基性薬物の酸付加塩）にメントール及びアルカリ性物質を添加すると苦味が感じられ  
25 ないと記載され、特開平4-327529号公報には、塩基性薬物の酸付加塩を含有する核が弱アルカリ性化合物にて覆われてなる苦味の改善された経口剤が記載されている。また、特開平6-206824号公報には、苦味のある薬剤にアルカリ土類酸化物及びアルカリ土類水酸化物を添加した苦味の減少した薬剤組成物が記載され、特開平6-157312号公報には、キシリットを添加してなる

苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤が記載されている。さらに特開平 8-99904号公報には、溶解熱が $-60\text{KJ/kg}$ 以下の糖アルコールを添加してなる苦味改善易服用性H<sub>2</sub>ブロッカー固形製剤が記載されている。

5 添加剤によって苦味を改善する場合、砂糖、ブドウ糖、果糖などの糖類、エリスリトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルトース、ラクチトール、還元麦芽糖水飴などの糖アルコール類、サッカリン、アスパルテーム、グリチルリチン酸、ステビア、ソーマチンなどの甘味料が用いられている。

10 しかしながら、上記の糖類や糖アルコール類等の添加によって苦味を改善する場合、糖類や糖アルコール類を多量に配合しなければならないという問題点があった。すなわち、苦味を有する薬物1重量部に対し、糖類や糖アルコール類を少なくとも25重量部以上は配合する必要がある、また、より苦味を改善するには50重量部以上あるいは100重量部以上配合する必要がある。この場合の剤形としては、シロップ剤、トローチ剤、ドロップ剤（飴）などであり、比較的大きな製剤にせざるを得ないという欠点があった。特に、投与量が1回100mg  
15 以上の薬物では、糖類や糖アルコール類の添加による方法では、苦味を低減させる効果はあるものの、苦味を全く感じない程度に改善することは、服用できる製剤の大きさや量に制限があることから、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等に製剤化するには、実際上困難であった。

20 また、アルカリ性物質の添加は、苦味を低減させる効果があるものの、多量にアルカリ性物質を配合しても苦味の低減効果には限度があり、アルカリ性物質単独では苦味を全く感じない程度に改善するのは困難であった。

近年、水なしでも服用でき、小児や老人でも服用し易い剤形として、口腔内で速やかに溶解または崩壊する錠剤や顆粒剤等の開発が試みられている。しかしながら、多くの薬物は苦味を有することから、この苦味の改善がこれら製剤の開発  
25 において大きな課題となっており、十分満足の行く製剤は未だ得られていない。

本発明の目的は、少量の添加剤によって薬物の不快な味をまったく感じない程度に改善した服用性に優れた経口投与製剤を提供することである。

## 発明の開示

鋭意研究の結果、本発明者らは、不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することによって、不快な味、とりわけ苦味をまったく感じない程度に改善できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤に関する。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明は、pH調節剤を併用することにより、薬物の不快な味を改善するために添加する糖アルコールの添加量を低減し、服用し易い小型の経口投与製剤を提供するものである。具体的には、pH調節剤を併用することにより、糖アルコールを単独で使用した場合と比較して、添加量を少なくとも $1/5$ 、より好ましくは $1/10$ 、更に好ましくは $1/20$ に低減した、製剤としての服用量がより少ない経口投与製剤を提供するものである。

本発明にかかる不快な味を有する薬物は、特に限定されるものではないが、不快な味、特に苦味を有する薬物としては、その構造中に少なくとも1つの塩基性基を有する化合物、該化合物の酸付加塩、該化合物の溶媒和物、該化合物の酸付加塩の溶媒和物等を挙げることができる。なお、塩基性基とは1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、4級アミノ基などの基を意味し、具体的にはアミノ基、アミジノ基、メチルアミノ基等を挙げることができる。

本発明における薬物の不快な味の低減の方法は、薬物の種類によって3通り[a)～c)] 考えることができる。すなわち、

a) 薬物がある構造中に塩基性基を有する化合物の場合、pH調節剤により、口腔内のpHを薬物のpKa値以上に高めて、塩基の解離を抑制し、非解離(分子型)にして口腔内での溶解度を低下させる。また、薬物の脂溶性を高めて呈味を変化させ(油脂の味に)、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

b) 薬物がある構造中に塩基性基と酸性基を有する両性化合物の場合は、pH調節剤により、構造中の酸性基(例えば、カルボキシル基)のpKa値以上に口腔

内のpHを高めて、解離させ、分子内塩やpH調節剤との塩を形成せしめて、呈味を変化させる。また、塩基性基のpKa値以上に口腔内のpHを高めて解離を抑制し、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

- c) 薬物が塩基性基を有する化合物の酸付加塩および両性化合物の酸付加塩の場合、これらの薬物の水に対する溶解度を高めるために化合物の酸付加塩とすることが多いことから、pH調節剤によって、この酸付加塩をはずして遊離体にし、口腔内での溶解度を低下させ、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

本発明にかかる不快な味、とりわけ苦味を有する薬物としては、次のものを例として挙げるができる。構造中に塩基性基を有する化合物としては、例えば、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、アセトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミド、カルベジロール、アミノフィリン、スルピリン、テオフィリン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、フェニルブタゾン、フェノバルビタールおよびクロラムフェニコール等を挙げるができる。

- 15 構造中に塩基性基と酸性基を有する両性化合物とは、前述した塩基性基とカルボキシル基、スルホン基、ホスホン基などの酸性基を構造中に有するもので、例えば、トラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、ガンマアミノ酪酸、ナリジクス酸、レボフロキサシン、オフロキサシン、L-トリプトファン、L-ロイシン、L-イソロイシン、アンピシリンおよびエノキサシン等を挙げるができる。

塩基性基を有する化合物の酸付加塩としては、塩酸、硝酸、硫酸等の鉱酸と塩基性基を有する化合物との塩、および酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸等の有機酸と塩基性基を有する化合物との塩を挙げることができ、例えば、塩酸チクロピジン、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、塩酸イミプラミン、塩酸エフェドリン、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノスカピン、塩酸パパベリン、塩酸ヒドララジン、臭化水素酸デキストロメトルファン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ピルジカイニド、N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、硫酸クロピドグレルおよびマ

レイン酸シネパジド等を挙げることができる。

両性化合物の酸付加塩としては、塩酸、硝酸、硫酸等の鉱酸と両性化合物との塩、および酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸等の有機酸と両性化合物との塩を挙げることができ、例えば、塩酸セトラキサート、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジンおよび酢酸リジン等を挙げることができる。また、本発明においては、塩基性基を有する化合物または両性化合物を成分として含有する生薬および該生薬の抽出物（エキス、チンキなど）も、本発明の不快な味を有する薬物に含まれる。生薬としては、例えばエンゴサク、オウバク、オウレン、ホミカ、マオウ、トコン、ロートコン、ベラドンナおよびクジン等を挙げることができる。

- 10 本発明においては、薬物が有する不快な味の改善をpH調節剤を添加することにより行うが、pH調節剤のpHの値が大きいと本発明の経口投与製剤を服用したときに、口腔内でpH調節剤自体の刺激を感じる。そのため、本発明においては不快な味を有する薬物のpKa値または不快な味を有する薬物1% (w/v) 水溶液あるいは1% (w/v) 水懸濁液のpH値は、2~11がよく、3~10  
15 が好ましく、4~9が更に好ましい。

本発明においては、不快な味、中でも苦味を有する薬物としてシメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび塩酸ラニチジン等のH<sub>2</sub>ブロッカー、トラネキサム酸、塩酸チクロピジン、硫酸クロピドグレルおよび塩酸セトラキサート等が本発明に適用するのに好ましい薬物として挙げることができる。

- 20 本発明におけるpH調節剤とは、口腔内で不快な味を有する薬物である塩基性基を有する化合物の塩基性基の解離を抑制し、非解離（分子型）に成し得るもの、または、塩基性基を有する化合物の酸付加塩や両性化合物の酸付加塩を遊離体に成し得るものであれば特に制限はない。具体的には、pH調節剤の1% (w/v) 水溶液または1% (w/v) 懸濁液のpH値が、塩基性基を有する化合物も  
25 しくは塩基性基と酸性基を有する両性化合物である薬物のpKa値、または塩基性基を有する化合物の酸付加塩もしくは塩基性基と酸性基を有する両性化合物の酸付加塩である薬物の1% (w/v) 水溶液あるいは1% (w/v) 水懸濁液のpH値以上の値を示すものが好ましく、薬物の上記pKa値またはpH値より大きい値を示すものが更に好ましい。中でも薬物の上記pKa値またはpH値に比

べ、pH調節剤の上記pH値が0.5～7大きい値を示すものが好ましく、1～3大きい値を示すものが特に好ましい。本発明のpH調節剤のpH値としては、3～12が好ましく、より好ましくは4～11，特に好ましくは5～10である。ここで、1% (w/v) 水溶液とは、溶媒100ml中に溶質が1g溶解しているものを意味する。懸濁液の場合も水溶液と同様である。

pH調節剤としては、例えば、有機酸のアルカリ金属塩、有機酸のアルカリ土類金属塩、アミノ酸、アミノ酸の金属塩、および弱酸性～弱アルカリ性（具体的にはpH5～10）の無機化合物を挙げることができる。

具体的には、有機酸のアルカリ金属塩としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、酢酸、乳酸等の有機酸とナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩を挙げることができ、有機酸のアルカリ土類金属塩としては、上述の有機酸とマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩を挙げることができる。

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、セリン、スレオニン、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニンおよびヒスチジン等を挙げることができ、アミノ酸のアルカリ金属塩としては、上述のアミノ酸とナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩を挙げることができる。

また、弱酸性～弱アルカリ性の無機化合物としては、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、鳥賊骨、石決明、ボレイ、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムおよびポリリン酸ナト



リウム等を挙げることができる。

本発明においては、pH調節剤として、有機酸のアルカリ金属塩および弱酸性～弱アルカリ性の無機化合物が好ましく、その中でも乾燥水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムが好ましい。中でも、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムがさらに好ましい。

10 本発明におけるpH調節剤は、口腔内のpH値を薬物のpKa値または薬物の1% (w/v) 水溶液あるいは1% (w/v) 水懸濁液のpH値以上に調節するためにだけ添加するものであり、多量に添加する必要はない。不快な味を有する薬物1重量部に対して、pH調節剤は0.1～200重量部、好ましくは0.2～50重量部、より好ましくは0.3～10重量部、さらに好ましくは0.5～7重量部添加すればよい。

15 多量にpH調節剤を添加しないため、口腔内のpH値が調節されて、不快な味を有する薬物の口腔内での溶解度は低下するが、該薬物の溶解度はpH値に依存する可逆的なものであることから、胃内に入ると胃酸により中和され、本来の溶解度にもどる。従って、薬物の吸収に対するpH調節剤の影響はほとんど生じない。

20 本発明を適用するのに好ましい、不快な味(苦味)を有する薬物の1つであるシメチジンのpKa値は7.1である。水に対する溶解度は、pH6.5で30mg/ml(25℃)であるが、pH8.3では5.3mg/ml(25℃)に低下する。また、塩酸セトラキサートは両性化合物の酸付加塩であり、そのpKa値は4.5(カルボキシル基)と10.5(アミノ基)である。水に対する溶解度はpH2.8で27mg/ml(22℃)であるが、pH3.3で4.4mg/ml(22℃)、pH5.9で0.4mg/ml(22℃)に低下する。これらの知見に基づき、pH調節剤によって、口腔内での薬物の溶解をコントロールでき、ひいては薬物の不快な味(苦味)を低減させることができる。さらに、

溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールを添加することによって、薬物が有する不快な味を全く感じない程度に改善することができる。

本発明において、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールとは、糖アルコールを水に溶解するとき、吸収する溶解熱が $20 \text{ cal/g}$ もしくはそれより  
5 大きいものである。このような糖アルコールとしては、例えば、エリスリトール（溶解熱： $-42.9 \text{ cal/g}$ ）、キシリトール（溶解熱： $-35 \text{ cal/g}$ ）、マンニトール（溶解熱： $-28.9 \text{ cal/g}$ ）およびソルビトール（溶解熱： $-24.1 \text{ cal/g}$ ）等を挙げることができ、吸収する溶解熱が大きい程、不快な味の改善効果が大きく、また添加量を少なくすることができるので、  
10 上述の糖アルコールのなかではエリスリトールが特に好ましい。

溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールでないと不快な味の改善効果が小さいので、添加量をかなり多くしないと、良好な服用感を得ることができない。例えば、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下でない糖アルコールであるマルチトール（溶解熱： $-5.5 \text{ cal/g}$ ）では、不快な味（苦味）を有する薬物1重量部  
15 に対し、20重量部添加しても、良好な不快な味（苦味）の改善効果は得られなかった（後記試験例3参照）。また、糖類の白糖（溶解熱： $-4.5 \text{ cal/g}$ ）やブドウ糖（溶解熱： $-13.8 \text{ cal/g}$ ）等でも、これらは甘味度が高いにもかかわらず、薬物が有する不快な味（苦味）の改善効果が小さく、良好な服用感が得られなかった（後記試験例3参照）。

20 しかしながら、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールを用いることにより、薬物が有する不快な味が改善され、清涼感があり、良好な服用感のある経口投与製剤を得ることができる。

本発明において、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールの添加量は、不快な味を有する薬物1重量部に対して、0.1～50重量部がよく、好ましくは、1～25重量部であり、さらに好ましくは、5～10重量部である。また、  
25 製剤全重量に対しては、30重量%以上がよく、好ましくは、30～90重量%であり、さらに好ましくは40～70重量%である。

本発明における、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールの粒子径については、特に制限はないが、経口固形製剤とする場合には、口中でのざらつき等

の点で、粒子径は500 $\mu$ m以下のものが好ましい。

本発明における経口投与製剤の剤形は、特に限定されるものではないが、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤およびシロップ剤等を挙げることができる。なお、錠剤にはチュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤や口腔内で速やかに  
5 溶解、崩壊し、水なしでも服用できる成形物を含み、また用時溶解して用いる発泡錠も含む。顆粒剤、散剤および細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる粒状物を含む。

本発明の経口投与製剤には、本発明の効果を妨げない程度に、一般に用いられる種々の製剤添加物を含んでいても良い。製剤添加物としては、例えば、賦形剤、  
10 崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、甘味剤および矯味剤等を挙げることができる。

賦形剤としては、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびケイ酸カルシウム等を挙げることができる。崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、クロスポピドン、カルメロースカルシウムおよびクロスカルメロースナトリウム等を挙げることができる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクおよび  
15 ショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。着色剤としては、食用黄色5号色素、食用赤色2号色素、食用青色2号色素、食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄および酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレンジ、レモン、各種香料等を挙げることができる。

甘味剤としては、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、サッカリンナトリウムおよびグリチルリチン酸二カリウム等を挙げることができる。甘味剤の中でも、アスパルテームはpH調節剤としてナトリウム塩を添加した際、その添加によって生じる塩味を打ち消す効果があり、特に好ましい。アスパルテームの添加量は、製剤全重量に対して、0.01~2重量%、好ましくは0.05~1重量%、更に好ましくは0.1~0.5重量%である。矯味剤としては、L-メン  
25

トール、カンフル、ハッカ、L-グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム等を挙げることができる。このうち、L-メントールは、清涼感があり、苦味改善効果を更に向上することから、特に好ましい。L-メントールの添加量は、製剤全重量に対して、0.01～2重量%、好ましくは0.05～1重量%、更に好ましくは0.1～0.5重量%である。

これらの製剤添加物は、経口投与製剤の製造に際して、適宜適当な工程で添加すればよい。

本発明の経口投与製剤は、公知の経口投与製剤の製造方法により製することができる。例えば、固形製剤の造粒方法としては、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動流動層造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法および破碎造粒法等を用いることができる。以下に、流動層造粒法を用いた製造方法を詳細に説明する。

不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコール、pH調節剤、所望により乳糖、トウモロコシデンプン等の賦形剤を加え、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等の結合剤の水溶液を用いて流動層造粒乾燥機で造粒し、所望によりアスパルテームを加えて、混合機で混合し、散剤、顆粒剤または細粒剤とすればよい。また、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を必要量添加して、混合した後、常法により打錠機で打錠し、錠剤やチュアブル錠とすることもできる。

また、必要に応じて、顆粒剤を調製する際に、不快な味を有する薬物とpH調節剤とを別々の顆粒剤に調製し、それらを混合してもよい（多顆粒法）。

本発明の好ましい態様は次の通りである。

1. 不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤。
2. 不快な味を有する薬物が構造中に塩基性基を有するものである上記態様1に記載の経口投与製剤。
3. 不快な味を有する薬物が苦味を有する薬物である態様1または2に記載の経口投与製剤。
4. 不快な味を有する薬物が $\text{H}_2$ ブロッカーである態様1ないし3のいずれかに記載の経口投与製剤。

5.  $H_2$ ブロッカーがシメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび塩酸ラニチジンからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である態様4に記載の経口投与製剤。
6. 不快な味を有する薬物がシメチジン、トラネキサム酸および塩酸セトラキサートからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である態様1ないし3のいずれかに記載の経口投与製剤。
7. 溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトール、キシリトール、マンニトールおよびソルビトールからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である態様1ないし6のいずれかに記載の経口投与製剤。
- 10 8. 溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトールである態様1ないし6のいずれかに記載の経口投与製剤。
9. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが0.1~50重量部である態様1ないし8のいずれかに記載の経口投与製剤。
- 15 10. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが5~10重量部である態様1ないし8のいずれかに記載の経口投与製剤。
11. pH調節剤の1% (w/v) 水溶液または1% (w/v) 水懸濁液のpH値が、不快な味を有する薬物のpKa値以上または1% (w/v) 水溶液あるいは1% (w/v) 水懸濁液のpH値以上である態様1ないし10のいずれかに記載の経口投与製剤。
- 20 12. pH調節剤が炭酸水素ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である態様1ないし11のいずれかに記載の経口投与製剤。
- 25 13. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.1~200重量部である態様1ないし12のいずれかに記載の経口投与製剤。
14. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.5~7重量部である態様1ないし12のいずれかに記載の経口投与製剤。
15.  $H_2$ ブロッカー1重量部に対し、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アル

コールを5～10重量部およびpH調節剤を0.5～7重量部を含有する経口投与製剤。

16. さらに甘味剤および/または矯味剤を含有する態様1ないし15のいずれかに記載の経口投与製剤。

5 17. さらにアスパルテームおよび/またはL-メントールを含有する態様1ないし15のいずれかに記載の経口投与製剤。

18. 剤形が錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤またはシロップ剤である態様1ないし17のいずれかに記載の経口投与製剤。

10 19. 溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有させることにより、不快な味を有する薬物を含む経口投与製剤の服用性を改善する方法。

20. さらに甘味剤および/または矯味剤を含有させる態様19に記載の経口投与製剤の服用性を改善する方法。

15 以下に実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

#### [実施例1]

シメチジン (pKa : 7.1) 50 g、エリスリトール (日研化学 (株) 製 : 目開き  $350\ \mu\text{m}$  の篩パス品) 250 g、沈降炭酸カルシウム 225 g、炭酸水素ナトリウム 75 g、トウモロコシデンプン 33.5 g 及びアスパルテーム 6.5 g を量り、流動層造粒乾燥機に入れ、3分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの5% (w/v) の水溶液 200 ml を用いてスプレー圧  $1.5\ \text{kg/cm}^2$ 、スプレー液速度  $15\ \text{ml/分}$  で造粒を行った。乾燥後、得られた造粒物を目開き  $1000\ \mu\text{m}$  の篩で篩過し、散剤 (散剤 1.3 g 中にシメチジンを 100 mg 含有する。) を得た。

#### 25 [実施例2]

シメチジン (pKa : 7.1) 50 g、エリスリトール (日研化学 (株) 製 : 目開き  $350\ \mu\text{m}$  の篩パス品) 350 g、沈降炭酸カルシウム 100 g、炭酸水素ナトリウム 75 g、トウモロコシデンプン 32.1 g、結晶セルロース 30 g およびアスパルテーム 6.5 g を量り、流動層造粒乾燥機に入れ、3分間混合し

た後、ヒドロキシプロピルセルロースの2.5% (w/v) 水溶液100mlを用いてスプレー圧1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度15ml/分で造粒を行った。乾燥後得られた造粒物を目開き1000 $\mu$ mの篩で篩過し、これに、ステアリン酸マグネシウムを0.6重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、外径18mm、穴径6mmのリング状枠で、錠剤重量1300mgで打錠し、チュアブル錠（1錠中にシメチジンを100mg含有する。）を得た。

5 [試験例1] 苦味の官能試験（1）

実施例1および実施例2で得たシメチジンを含有する固形製剤につき、苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー5名で行い、口腔内に約20秒間含み、  
10 苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表1に示す。

- A: 苦味を感じない。  
B: 苦味をほとんど感じない。  
C: 苦味をわずかに感じる。  
D: 苦味を感じる。  
15 E: 苦味を強く感じる。

表1

パネラー	1	2	3	4	5
実施例1	A	A	A	A	A
実施例2	A	A	A	A	A

表1の結果から明らかなように、実施例1の散剤および実施例2のチュアブル錠について、5名のパネラーいずれもが苦味を感じなかった。

20 [試験例2] 苦味の官能試験（2）

シメチジン、エリスリトール、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、アスパルテームの粉末を表2に示す重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表2に示す。

- 25 A: 苦味を感じない。  
A\*: 苦味を感じないが塩味を感じる。  
B: 苦味をほとんど感じない。

C：苦味をわずかに感じる。

C\*：苦味をわずかに感じ、塩味も感じる。

D：苦味を感じる。

E：苦味を強く感じる。

5

表 2

組成番号	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
[成分]											
シメチジン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
エリスリトール	-	25	50	100	-	4	5	6	7	7	10
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	-	2	1.5	1.5	1.5	2	2	2
沈降炭酸カルシウム	-	-	-	-	-	4.5	4.5	4.5	-	-	-
アスパルテーム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01
[官能試験結果]											
パネラーA	E	C	A	A	C*	B	A	A	A*	A	A
パネラーB	E	C	B	A	C*	D	A	A	A*	A	A

表 2 の結果から明らかなように、シメチジンの苦味を糖アルコールのエリスリトールのみでの添加にて改善するためには、シメチジン 1 重量部に対してエリスリトールは 50 重量部以上、より苦味を改善するには、100 重量部必要である（組成 c および d 参照）。一方、糖アルコールと pH 調節剤を併用した場合には、シメチジン 1 重量部に対してエリスリトールを 4 重量部以上、より苦味を改善するには 5 重量部以上添加し、pH 調節剤の炭酸水素ナトリウムを 2 重量部または炭酸水素ナトリウムを 1.5 重量部と沈降炭酸カルシウムを 4.5 重量部添加するとシメチジンの苦味を改善することができる（組成 f ~ i 参照）。なお、炭酸水素ナトリウムを 2 重量部添加した場合、塩味が感じられるが、アスパルテームを 0.01 重量部添加すると、この塩味を打ち消す効果があり、特に好ましいことがわかった（組成 j および k 参照）。

### [試験例 3] 苦味の官能試験 (3)

シメチジン、キシリトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、マルチトール、ブドウ糖、白糖、炭酸水素ナトリウム、アスパルテームの粉末を表 3 に示

20



す重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表3に示す。

- A：苦味を感じない。  
 5 B：苦味をほとんど感じない。  
 C：苦味をわずかに感じる。  
 D：苦味を感じる。  
 E：苦味を強く感じる。

10

表3

組成番号	l	m	n	o	p	q
[成分 (溶解熱 cal/g)]						
シメチジン	1	1	1	1	1	1
キシリトール (-35)	20	-	-	-	-	-
D-マンニトール (-28.9)	-	20	-	-	-	-
D-ソルビトール (-24.1)	-	-	20	-	-	-
マルチトール (-5.5)	-	-	-	20	-	-
ブドウ糖 (-13.8)	-	-	-	-	20	-
白糖 (-4.5)	-	-	-	-	-	20
炭酸水素ナトリウム	2	2	2	2	2	2
アスパルテーム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
[官能試験結果]						
パネラーA	A	A	A	C	C	D
パネラーB	A	A	A	C	C	D

- 表3の結果から明らかなように、pH調節剤として炭酸水素ナトリウムを用い、糖アルコールとして溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下のキシリトール、D-マンニトール、D-ソルビトールを併用した場合には、シメチジンの苦味を感じない程度に改善することができた（組成l～n参照）。しかし、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下でない糖アルコールのマルチトールではシメチジンの苦みを改善できなかった（組成o参照）。また、糖類のブドウ糖や白糖では、シメチジンの苦みを改善できなかった（組成pおよびq参照）。

[試験例4] 苦味の官能試験 (4)

塩酸セトラキサート (pKa : 4.5 (カルボキシル基)、pKa : 10.5 (アミノ基))、塩酸チクロピジン (pKa : 6.93)、トラネキサム酸 (pKa : 4.33 (カルボキシル基)、pKa : 10.65 (アミノ基))、エリスリトール、無水リン酸水素二ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、アスパルテーム、L-メントール各粉末を表4に示す重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表4に示す。

- A : 苦味を感じない。
- 10 A\* : 苦味は感じないが、強い刺激感を感じる。
- B : 苦味をほとんど感じない。
- C : 苦味をわずかに感じる。
- D : 苦味を感じる。
- E : 苦味を強く感じる。
- 15 E\* : 強い苦味と強い刺激感を感じる。

表4

組成番号	r	s	t	u	v	w	x	y
[成分]								
塩酸セトラキサート	1	1	-	-	-	-	1	1
塩酸チクロピジン	-	-	1	1	-	-	-	-
トラネキサム酸	-	-	-	-	1	1	-	-
エリスリトール	-	1	-	8	-	2	1	1
無水リン酸水素二ナトリウム	-	0.5	-	1	-	0.5	-	-
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5
L-メントール	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01
アスパルテーム	-	0.01	-	0.01	-	0.01	-	0.01
[官能試験結果]								
パネラーA	E	A	E*	A*	D	A	A	A
パネラーB	E	A	E*	A*	D	A	A	A

表4の結果から明らかなように、糖アルコールとpH調節剤を併用することにより、塩酸セトラキサート、塩酸チクロピジン及びビトラネキサム酸の苦味を改善することができた（組成s、uおよびw参照）。

5

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、薬物が有する不快な味を、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することにより、不快な味をまったく感じない程度に改善された経口投与製剤を得ることができる。また、糖アルコールの添加量が低減できるため、製剤を小型化することができ、服用性に優れたものである。さらに、本発明の経口投与製剤は、工程数の多い等の複雑な製造法を必要とせず、一般的な製造法で製造することができるので、経済的で工業生産性の高いものである。

10

## 請求の範囲

1. 不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤。
2. 不快な味を有する薬物が構造中に塩基性基を有するものである請求の範囲第1項に記載の経口投与製剤。
- 5 3. 不快な味を有する薬物が苦味を有する薬物である請求の範囲第1項または第2項に記載の経口投与製剤。
4. 不快な味を有する薬物が $\text{H}_2$ ブロッカーである請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
- 10 5.  $\text{H}_2$ ブロッカーがシメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび塩酸ラニチジンからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求の範囲第4項に記載の経口投与製剤。
6. 不快な味を有する薬物がシメチジン、トラネキサム酸および塩酸セトラキサートからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求の範囲第15 1項ないし第3項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
7. 溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトール、キシリトール、マンニトールおよびソルビトールからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
- 20 8. 溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトールである請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
9. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが0.1~50重量部である請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
- 25 10. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが5~10重量部である請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
11. pH調節剤の1% (w/v) 水溶液または1% (w/v) 水懸濁液のpH値が、不快な味を有する薬物のpKa値以上または1% (w/v) 水溶液あるいは

は1% (w/v) 水懸濁液のpH値以上である請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

12. pH調節剤が炭酸水素ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求の範囲第1項ないし第11項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
13. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.1~200重量部である請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
14. 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.5~7重量部である請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
- 10 15. H<sub>2</sub>ブロッカー1重量部に対し、溶解熱が-20 cal/g以下の糖アルコールを5~10重量部およびpH調節剤を0.5~7重量部を含有する経口投与製剤。
16. さらに甘味剤および/または矯味剤を含有する請求の範囲第1項ないし第15項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
- 15 17. さらにアスパルテームおよび/またはL-メントールを含有する請求の範囲第1項ないし第15項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
18. 剤形が錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤またはシロップ剤である請求の範囲第1項ないし第17項のいずれか1項に記載の経口投与製剤。
19. 溶解熱が-20 cal/g以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有させることにより、不快な味を有する薬物を含む経口投与製剤の服用性を改善する方法。
- 20 20. さらに甘味剤および/または矯味剤を含有させる請求の範囲第19項に記載の経口投与製剤の服用性を改善する方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP98/04374

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                  Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/10</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                  Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/10</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>														
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">A</td> <td>JP, 61-280419, A (American Cynamid Co.), 11 December, 1985 (11. 12. 85) &amp; GB, 2174004, A</td> <td align="center">1-20</td> </tr> <tr> <td align="center">A</td> <td>JP, 2-76826, A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 March, 1990 (16. 03. 90) (Family: none)</td> <td align="center">1-20</td> </tr> <tr> <td align="center">A</td> <td>JP, 8-99904, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1996 (16. 04. 96) (Family: none)</td> <td align="center">1-20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	JP, 61-280419, A (American Cynamid Co.), 11 December, 1985 (11. 12. 85) & GB, 2174004, A	1-20	A	JP, 2-76826, A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 March, 1990 (16. 03. 90) (Family: none)	1-20	A	JP, 8-99904, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1996 (16. 04. 96) (Family: none)	1-20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	JP, 61-280419, A (American Cynamid Co.), 11 December, 1985 (11. 12. 85) & GB, 2174004, A	1-20												
A	JP, 2-76826, A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 March, 1990 (16. 03. 90) (Family: none)	1-20												
A	JP, 8-99904, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1996 (16. 04. 96) (Family: none)	1-20												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>* 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 document 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</p> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>"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                      "&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* 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 document 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</p>	<p>"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                      "&amp;" document member of the same patent family</p>										
<p>* 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 document 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</p>	<p>"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                      "&amp;" document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search                  16 November, 1998 (16. 11. 98)</p>		<p>Date of mailing of the international search report                  24 November, 1998 (24. 11. 98)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/                  Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl <sup>6</sup> A61K47/10	
B. 調査を行った分野	
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl <sup>6</sup> A61K47/10	
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	
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)	
C. 関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示
A	JP, 61-280419, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー), 11.12月.1985(11.12.85) & GB, 2174004, A
A	JP, 2-76826, A (第一製薬株式会社), 16.3月.1990 (16.03.90)、(ファミリーなし)
A	JP, 8-99904, A (山之内製薬株式会社), 16.4月.1996 (16.04.96)、(ファミリーなし)
	関連する 請求の範囲の番号
	1-20
	1-20
	1-20
<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。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
16.11.98	2411.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘貫 謙二 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
	4C 7433