

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年6月4日(04.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/111089 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/277 (2006.01)	A61K 9/32 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61K 9/36 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61K 47/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61K 47/26 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	A61K 47/32 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 47/34 (2017.01)
A61P 39/06 (2006.01)	A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)	A61K 47/38 (2006.01)

(71) 出願人: 協和キリン株式会社(KYOWA KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1000004 東京都千代田区大手町一丁目9番2号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 岩田 見二(IWATA Kenji); 〒1000004 東京都千代田区大手町一丁目9番2号 協和キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 蔵本 誠(KURAMOTO Makoto); 〒1000004 東京都千代田区大手町一丁目9番2号 協和キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 小阪 和徳(KOSAKA Kazunori); 〒1000004 東京都千代田区大手町一丁目9番2号 協和キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/046268

(22) 国際出願日: 2019年11月27日(27.11.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

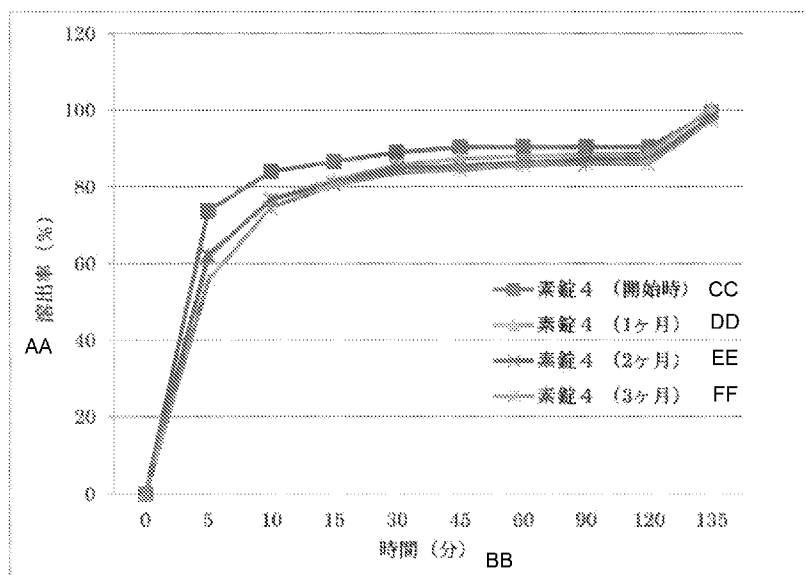
(30) 優先権データ:
特願 2018-221650 2018年11月27日(27.11.2018) JP

(74) 代理人: 永井 浩之, 外(NAGAI Hiroshi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1丁目6番6号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

[図1]



AA Elution rate (%)
BB Time (min)
CC Uncoated tablet 4 (starting time)
DD Uncoated tablet 4 (1 month)
EE Uncoated table 4 (2 months)
FF Uncoated tablet 4 (3 months)

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition that has an improved stability of bardoxolone methyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Use is made of a pharmaceutical composition provided with a coating film, said pharmaceutical composition comprising bardoxolone methyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a disintegrating agent and a binder.

(57) 要約: バルドキソロンメチルまたはその薬学的に許容される塩の安定性が向上した医薬組成物が提供される。バルドキソロンメチルまたはその薬学的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する、コーティング被膜を有する医薬組成物を用いる。



WO 2020/111089 A1

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

関連出願の参照

[0001] 本願特許出願は、2018年11月27日に出願された日本出願である特願2018-221650号に基づく優先権の主張を伴うものであり、この日本出願の全開示内容は、引用することにより本願発明の開示の一部とされる。

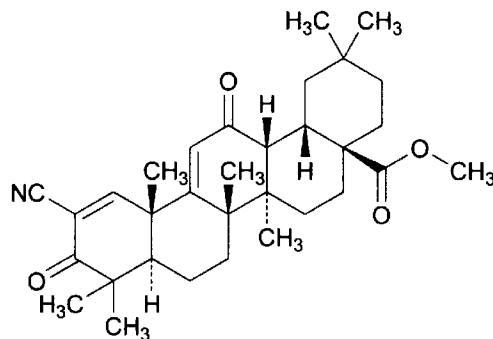
技術分野

[0002] 本発明は、医薬組成物に関し、より詳細には、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0003] 合成テルペノイドとして下記式で表されるバルドキシロンメチル (Methyl 2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9(11)-dien-28-oate) (以下、「化合物A」ということもある) が知られており (特許文献1参照)、またそのバルドキシロンメチルは、多形態を有することが知られている (特許文献2参照)。

[化1]



[0004] バルドキシロンメチルは、体内のストレス防御反応において中心的な役割を果たす転写因子Nrf2を活性化する低分子化合物であり、広範な抗酸化ストレスおよび抗炎症作用を有し、前臨床研究およびヒト臨床試験において有効な抗炎症作用および抗腫瘍作用を有することが明らかになっている。特

に、バルドキシロンメチルは進行癌の患者で有意な抗癌性活性を示し、また、2型糖尿病による慢性腎疾患の罹患患者における腎臓機能、インシュリン抵抗性、血糖コントロールの測定値、および全身性循環器疾患を改善する能力を有することも知られている（特許文献3参照）。また、臨床試験において、バルドキシロンメチルの投与によりeGFR値（腎機能の指標）を顕著に改善することが示されている（非特許文献1、非特許文献2、および非特許文献3参照）。

[0005] バルドキシロンメチルに対する適切な医薬組成物を設計するための研究は行われているが（特許文献4参照）、バルドキシロンメチルのさらなる安定化が求められている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：WO1999/65478号公報
特許文献2：WO2009/023232号公報
特許文献3：WO2009/089545号公報
特許文献4：WO2010/093944号公報

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：N Engl J Med, 2013, 369, p2492-2503
非特許文献2：AM J Nephrol, 2011, 33, p469-476
非特許文献3：N Engl J Med, 2011, p327-336

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、バルドキシロンメチルまたはその薬理的に許容される塩を含有し、医薬品として許容し得る安定な医薬組成物等を提供する。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は以下の（１）～（２６）に関する。

（１）バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する、コーティング被膜を有する医薬組成物。

（２）崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 α 化デンプン、およびデンプンからなる群から選択される１種以上である、（１）に記載の医薬組成物。

（３）崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される１種以上である、（２）に記載の医薬組成物。

（４）医薬組成物１００重量部に対して、崩壊剤が０．１～２０重量部含まれる、（１）～（３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（５）結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテン、およびアラビアゴムからなる群から選択される１種以上である、（１）～（４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（６）結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドンからなる群から選択される１種以上である、（５）に記載の医薬組成物。

（７）医薬組成物１００重量部に対して、結合剤が０．１～３０重量部含まれる、（１）～（６）のいずれかに記載の医薬組成物。

(8) 安定化剤を更に含む、(1)～(7)のいずれかに記載の医薬組成物。

(9) 安定化剤が有機酸である、(8)に記載の医薬組成物。

(10) 有機酸が、フマル酸および／またはリンゴ酸である、(9)に記載の医薬組成物。

(11) コーティング被膜が、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、マンニトール、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、およびトリアセチンからなる群から選択される1種以上のコーティング剤を含む、(1)～(10)のいずれかに記載の医薬組成物。

(12) 水溶性ポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、およびポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される1種以上である、(11)に記載の医薬組成物。

(13) コーティング被膜が着色剤を更に含む、(11)または(12)に記載の医薬組成物。

(14) 着色剤が、黄色三二酸化鉄、酸化鉄、および酸化チタンからなる群から選択される1種以上を含む、(13)に記載の医薬組成物。

(15) コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤が0.1～100重量部含まれる、(1)～(14)のいずれかに記載の医薬組成物。

(16) 光沢化剤を更に含む、(1)～(15)のいずれかに記載の医薬組成物。

(17) 光沢化剤がカルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウムである、(16)に記載の医薬組成物。

(18) (1)～(17)のいずれかに記載の医薬組成物であって、

医薬組成物100重量部に対して、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物 100 重量部に対して、結合剤が 3～20 重量部含まれ、
医薬組成物 100 重量部に対して、崩壊剤が 0.1～15 重量部含まれ、
コーティング被膜 100 重量部に対して、コーティング剤が 50～90 重量部含まれる、

医薬組成物。

(19) バルドキソロンメチルが非晶質である、(1)～(18)のいずれかに記載の医薬組成物。

(20) 固形製剤である、(1)～(19)のいずれかに記載の医薬組成物。

(21) 固形製剤が錠剤である、(20)に記載の医薬組成物。

(22) (1)～(21)のいずれかに記載の医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を含む、ブリスター包装品。

(23) ポリマーをラミネートしたフィルムがポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、およびポリ塩化トリフルオロエチレンから選択される 1 種以上のポリマーをラミネートしたフィルムである、(22)に記載のブリスター包装品。

(24) (22)または(23)に記載のブリスター包装品が包装体に封入されたものである、医薬包装品。

(25) 包装体がアルミ袋である、(24)に記載の医薬包装品。

(26) 包装体内に、さらに脱酸素剤および/または乾燥剤が封入された、(24)または(25)に記載の医薬包装品。

[0010] 本発明によれば、バルドキソロンメチルまたはその薬理的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する、コーティング被膜を有する医薬組成物とすることにより、バルドキソロンメチルまたはその薬理的に許容される塩の安定性を向上させることができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]保存前(開始時)、1ヶ月後(1ヶ月)、2ヶ月後(2ヶ月)、および3ヶ月後(3ヶ月)の素錠4の経時的な溶出率(%)を比較したグラフであ

る。縦軸が溶出率（％）を表し、横軸が時間（分）を表す。

[図2]保存前（開始時）、1ヶ月後（1ヶ月）、2ヶ月後（2ヶ月）、および3ヶ月後（3ヶ月）の素錠5の経時的な溶出率（％）を比較したグラフである。縦軸が溶出率（％）を表し、横軸が時間（分）を表す。

[図3]保存前（開始時）、1ヶ月後（1ヶ月）、2ヶ月後（2ヶ月）、および3ヶ月後（3ヶ月）の素錠6の経時的な溶出率（％）を比較したグラフである。縦軸が溶出率（％）を表し、横軸が時間（分）を表す。

[図4]保存前（開始時）、1ヶ月後（1ヶ月）、2ヶ月後（2ヶ月）、および3ヶ月後（3ヶ月）の素錠7の経時的な溶出率（％）を比較したグラフである。縦軸が溶出率（％）を表し、横軸が時間（分）を表す。

発明の具体的説明

[0012] 本発明の医薬組成物は、バルドキシロンメチル（以下、「化合物A」ということもある）またはその薬学的に許容される塩と、結合剤と、崩壊剤とを含有する、コーティング被膜を有する医薬組成物である。化合物Aの化学構造は上記した通りであり、国際公開第1999/65478号公報（特許文献1）に開示された方法、またはこれに準じた方法により製造することができる。

[0013] 本発明において、「薬学的に許容される」とは、一般に安全で、無毒であり、かつ生物学的にも他の点にも望ましくないものではない薬学的組成物を調製するのに有用であることを意味し、かつ人間への医薬用途だけでなく獣医学用途に許容されることを包含する。

[0014] 本発明において、「薬学的に許容される塩」とは、前記で定義された薬学的に許容されるものであり、かつ所望の薬理活性を有する塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸等の無機酸；または例えばマレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸等の有機酸と形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応することができる場合に形成され得る塩基付加塩も挙げられる。薬学的に許容される無機塩基

としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびN-メチルグルカミン等が挙げられる。

[0015] 化合物Aの薬学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アミン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。本発明の化合物Aまたはその薬学的に許容される塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物、あるいは水和物等のいずれも含まれるものである。

[0016] 化合物Aまたはその薬学的に許容される塩の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、互変異性体などが存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

[0017] 化合物Aまたはその薬学的に許容される塩中の各原子の一部またはすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった誘導体も包含する。

[0018] 本発明の化合物Aまたはその薬学的に許容される塩は、化合物Aの活性代謝物（活性代謝物としては、例えば各種の抱合体等が挙げられる）またはその薬学的に許容される塩をも包含する。

[0019] 本発明の医薬組成物中の化合物Aまたはその薬学的に許容される塩の含有量は、特に限定されるものではないが、医薬組成物100重量部に対して、好ましくは0.1~20重量部であり、より好ましくは1~20重量部であり、更に好ましくは2~15重量部であり、特に好ましくは2~10重量部である。

[0020] 化合物Aは、結晶性（形態A）、非晶質（形態B）またはそれらの混合物のいずれを用いてもよいが、本発明の好ましい態様によれば、化合物Aは主に非晶質（形態B）であり、化合物A100重量部に対し、非晶質（形態B）を50重量部~100重量部含むことが好ましく、80重量部~99.9重量部含むことがより好ましく、95重量部~99重量部含むことが更に好

ましい。本発明のより好ましい態様によれば、化合物Aは、ガラス質マトリックス中の非晶質の固体分散物であり、例えば、化合物Aとメタクリル酸コポリマーとの混合物の溶液または懸濁液を噴霧乾燥させて得られる生成物である。こうした固体分散物は、好ましくは、化合物Aとメタクリル酸コポリマーとを4：6の重量割合に混合した混合物、より好ましくは化合物Aとメタクリル酸コポリマーとの該混合物を噴霧乾燥させて得られる生成物が挙げられる。

[0021] 非晶質の化合物Aの固体分散物を得るためには、様々な分取技術を用いて生成することができる。好適な非晶質の化合物Aの固体分散物の生成方法としては、様々な従来の熱的方法（例えば、ホットメルト押し出し法）、溶媒法、および熱／溶媒法（例えば、粒剤の噴霧乾燥または流動浸漬法）が挙げられる。

固体分散体の調製方法について、「難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線」（シーエムシー出版、2016年）（参考文献1）によれば、固体分散体中の非晶質薬物の安定性の観点から、固体分散体のガラス転移点は高いほうが望ましい。さらに製造上の観点からは、噴霧乾燥時の排気温度は固体分散体のガラス転移点以下にするのが好ましい（参考文献1の195頁参照）と記載されている。また、噴霧乾燥法による固体分散体に用いられる代表的な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、アセトン、ジクロロメタンなどが挙げられ、これらの中から薬物と担体に応じて適切な溶媒を選択する。薬物および担体が高濃度で溶解した方が製造効率を向上できるため、噴霧液の薬物濃度は50mg/mL以上になることが望ましいと記載されている（参考文献1の196頁参照）。

[0022] 本発明の医薬組成物には、典型的には、治療上有効な量の化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が含まれる。ここで、「治療上有効な」量とは、本発明の医薬組成物を患者に投与した際に所望の薬理効果を得られる量である。一般には、治療上有効な量は、患者の臨床パラメーターを参照することにより、経験的に決定することができる。

[0023] 本発明の医薬組成物に含有する崩壊剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、クロスポビドンなどのPVP系の崩壊剤；クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどのセルロース系の崩壊剤；カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 α 化デンプン、デンプンなどのデンプン系の崩壊剤が挙げられ、好ましくは、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 α 化デンプン、およびデンプンからなる群から選択される1種以上であり、より好ましくはPVP系の崩壊剤およびセルロース系の崩壊剤からなる群から選択される1種以上であり、更に好ましくは、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される1種以上であり、更に好ましくはクロスカルメロースナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであり、特に好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。ここで、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの低置換度ヒドロキシプロピルエーテルであり、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを乾燥したものは、定量するとき、ヒドロキシプロポキシ基($-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$: 75.09) 5.0~16.0%を含むものである。

[0024] 本発明の医薬組成物中の崩壊剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対し、0.1重量部~20重量部含むことが好ましく、0.1重量部~18重量部含むことがより好ましく、0.1重量部~15重量部含むことが更に好ましい。

[0025] 本発明の医薬組成物に含有する結合剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒド

ロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコール、デンプン（より好ましくは、コーンスターチ、ポテトスターチ）、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテン、およびアラビアゴムからなる群から選択される1種以上であり、より好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドンからなる群から選択される1種以上であり、更に好ましくはヒドロキシプロピルセルロースまたはヒプロメロースであり、特に好ましくはヒプロメロースである。

[0026] 本発明の医薬組成物中の結合剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対して、0.1重量部～30重量部含むことが好ましく、0.5重量部～25重量部含むことがより好ましく、3重量部～20重量部含むことが更に好ましい。

[0027] 本発明の医薬組成物は、化合物A、崩壊剤、および結合剤以外にも医薬として使用される他の添加物を含んでいてもよく、例えば、医薬製剤に使用される安定化剤、賦形剤、滑沢剤、着色剤、流動化剤、および光沢化剤からなる群から選択される1種以上の添加物を含んでいてもよい。本明細書における安定化剤、賦形剤、滑沢剤、着色剤、流動化剤、および光沢化剤は、それぞれ記載した用途（機能）に限られるものではなく、他の用途（機能）にも使用できるものである（例えば、結合剤を賦形剤として使用すること、賦形剤を結合剤として使用すること等）。

[0028] 本発明の医薬組成物に含有する安定化剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されるものではないが、例えば、有機酸、炭酸カルシウム等が挙げられ、好ましくは有機酸である。本発明の医薬組成物に含有する有機酸としては、例えば、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、クエン酸水和物、無水クエン酸、コハク酸、アジピン酸、酒石酸、マレイン酸等が挙げられ、好

ましくはフマル酸および／またはリンゴ酸であり、より好ましくはフマル酸である。本発明の医薬組成物にフマル酸および／またはリンゴ酸を含有させることにより、類縁物質総量が少なく、更に安定性の高い良好な製剤とすることができる。

[0029] 本発明の医薬組成物中の安定化剤（好ましくは、有機酸）の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されるものではないが、医薬組成物100重量部に対し、安定化剤を0.01重量部～30重量部含むことが好ましく、0.05重量部～10重量部含むことがより好ましく、0.1重量部～5重量部含むことが更に好ましい。

[0030] 本発明の医薬組成物に含有する賦形剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されるものではないが、例えば、糖、糖アルコール、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース（ケイ酸化結晶セルロース）、無機塩等が挙げられ、好ましくは乳糖、白糖、マルトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、グルコース、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カルシウムであり、これら賦形剤を2種以上組み合わせて使用してもよく、より好ましくは乳糖（好ましくは、乳糖水和物）、マンニトール、ケイ酸処理結晶セルロースであり、これら賦形剤を2種以上組み合わせて使用してもよい。

[0031] 本発明の医薬組成物中の賦形剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されるものではないが、医薬組成物100重量部に対し、賦形剤を0.1重量部～99.9重量部含むことが好ましく、1重量部～95重量部含むことがより好ましく、10重量部～90重量部含むことが更に好ましい。

[0032] 本発明の医薬組成物に含有する滑沢剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、モノステアリン酸グリセリン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、シヨ糖脂肪酸エス

テル類（例えばシヨ糖ステアリン酸エステル、シヨ糖パルミチン酸エステル、シヨ糖オレイン酸エステル、シヨ糖ラウリン酸エステル等）であることが好ましく、これら2種以上の滑沢剤を組み合わせ使用してもよい。

[0033] 本発明の医薬組成物中の滑沢剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対し、0.05重量部～10重量部含むことが好ましく、0.1重量部～5重量部含むことがより好ましく、0.5重量部～3重量部含むことが更に好ましい。

[0034] 本発明の医薬組成物に含有する着色剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄、酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、カーボンブラック、薬用炭、食用色素、カンゾウエキス、緑茶末、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、およびミリスチン酸オクチルドデシルからなる群から選択される1種以上を含むことが好ましく、黄色三二酸化鉄、酸化鉄、および酸化チタンからなる群から選択される1種以上を含むことがより好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物中の着色剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対し、例えば、0.01重量部～5重量部含むことが出来る。

[0036] 本発明の医薬組成物に含有する流動化剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、カオリン、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、タルク等が挙げられ、これら2種以上の流動化剤を組み合わせ使用してもよい。

[0037] 本発明の医薬組成物中の流動化剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対し、例えば、0.01重量部～5重量部含むことが出来る。

[0038] 本発明の医薬組成物に含有する光沢化剤は、医薬として使用されるもので

あれば特に限定されないが、例えば、カルナウバロウ、シェラック、ミツロウ、硬化油、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられ、これら2種以上の光沢化剤を組み合わせて使用してもよく、好ましくはカルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウムである。

[0039] 本発明の医薬組成物に含有する光沢化剤の含有量は、医薬として使用可能な量であれば特に限定されないが、医薬組成物100重量部に対し、0.0001重量部～100重量部含むことが好ましく、0.001重量部～10重量部含むことがより好ましく、0.01重量部～1重量部含むことが更に好ましい。

[0040] 本発明の医薬組成物はコーティング被膜を有するものである。このコーティング被膜は、例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する素製剤（例えば、素錠）を、コーティング処理することにより付与することができる。当該コーティング処理は、例えば、化合物Aを含有する素製剤（例えば、素錠）に、コーティング剤を含有するコーティング液をスプレーコーティング法等によって噴霧することにより行うことができる。当該コーティング剤はコーティング液中に溶解、懸濁、分散等して使用するが、このコーティング液を構成する溶媒としては、例えば、水、メタノールやエタノール等のアルコール類等が挙げられるが、水であることがより好ましい。

[0041] 本発明の医薬組成物のコーティング被膜は、特に限定されないが、好ましくは、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、マンニトール、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、およびトリアセチンからなる群から選択される1種以上のコーティング剤を含むものであり、より好ましくはトリアセチンを含むものである。

[0042] 水溶性ポリマーは、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、およびポリビ

ニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される1種以上である。

[0043] 本発明の医薬組成物のコーティング被膜は、更に着色剤を含有していることが好ましく、当該着色剤は、黄色三二酸化鉄、酸化鉄、および酸化チタンからなる群から選択される1種以上を含むものであることがより好ましい。

[0044] コーティング被膜中のコーティング剤は、特に限定されないが、コーティング被膜100重量部に対して、0.1重量部～100重量部含むことが好ましく、1重量部～95重量部含むことがより好ましく、50重量部～90重量部含むことが更に好ましい。

[0045] 当該コーティング処理に用いるコーティング液の使用量としては、医薬組成物に光安定性等を付与することができる量であれば特に限定されないが、素製剤100重量部に対して、コーティング被膜（剤皮）が乾燥状態で0.01重量部～50重量部であることが好ましく、0.05重量部～30重量部であることがより好ましく、0.1重量部～20重量部であることが更に好ましい。

[0046] 本発明の医薬組成物は、光沢化剤を更に含むことが好ましく、光沢化剤としてカルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウムを含むことがより好ましい。

[0047] 本発明の医薬組成物は、好ましくは経口用製剤であり、矯味剤等を更に添加することができる。

[0048] 本発明の医薬組成物の形状は、特に限定されないが、固形製剤であることが好ましく、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップの形状を有することがより好ましく、錠剤であることが更に好ましい。本発明の医薬組成物の形状を錠剤とすることにより、服用しやすい、物理的に十分な強度を有し、カプセル剤に比べて潰れにくいとの利点を有する。

[0049] 本発明の医薬組成物が錠剤である場合の製造方法としては、有効成分としてバルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する混合物を造粒、打錠し、フィルムコーティング工程を経て

製造される。

[0050] 本発明の医薬組成物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、圧縮成形等の製剤学の技術分野において一般的に用いられる方法により製造することができ、例えば、直接圧縮法や乾式顆粒圧縮法（ローラー圧縮成形法、スラグ打錠法など）等により製造することができる。いずれの場合も、例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩、および崩壊剤や結合剤などの添加物を混合し、必要に応じて造粒および整粒する方法であることが好ましい。次いで、例えば、錠剤を調製する際には、得られた乾燥造粒物を、圧縮打錠機を用いて錠剤を形成させることが挙げられる。打錠圧は、例えば300～3000 kg/cm²の範囲から適当に選択できる。錠剤サイズは、特に限定されるものではないが、1錠あたりの重量が20～3000 mg、錠剤の直径が5～15 mmであるものが好ましい。素錠にコーティング処理を施す場合には、得られた素錠を、コーティング剤を溶解／分散させた溶液／分散液でコーティングし、剤皮を形成させることができる。当該コーティング剤を溶解／分散させる溶媒としては、例えば、水、エタノール、イソプロピルアルコール、これらの混合溶媒等が挙げられるが、これらの中でも水が好ましい。コーティングは、例えば、従来型のパン型コーティング機、通気式コーティング機、流動層型コーティング装置、転動流動型コーティング装置等を用いて行われる。

[0051] 本発明の医薬組成物の好ましい態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が0.1～30重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～20重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる

群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる)が0.1~100重量部含まれる医薬組成物(好ましくは、錠剤)である。

[0052] 本発明の医薬組成物の好ましい別の態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1~20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤(好ましくは、ヒプロメロース)が0.1~30重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤(好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)が0.1~20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤(好ましくは、カルナウバロウおよび/またはステアリン酸マグネシウム)が0.0001~10重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤(好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる)が0.1~100重量部含まれる医薬組成物(好ましくは、錠剤)である。

[0053] 本発明の医薬組成物の好ましい別の態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1~20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤(好ましくは、ヒプロメロース)が0.1~30重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤(好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)が0.1~20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、安定化剤(好ましくは有機酸、より好ましくはフマル酸)が0.01~30重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤(好ましくは、カルナウバロウおよび/またはステアリン酸マグネシウム)が0.001~10重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が0.1～100重量部含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。

[0054] 本発明の医薬組成物のより好ましい態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が0.5～25重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～18重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が1～95重量部含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。

[0055] 本発明の医薬組成物のより好ましい別の態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が0.5～25重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～18重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤（好ましくは、カルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウム）が0.001～10重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が1～95重量部

含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。

[0056] 本発明の医薬組成物のより好ましい別の態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が0.5～25重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～18重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、安定化剤（好ましくは有機酸、より好ましくはフマル酸）が0.05～10重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤（好ましくは、カルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウム）が0.001～10重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が1～95重量部含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。

[0057] 本発明の医薬組成物の更に好ましい態様としては、

医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が3～20重量部含まれ、

医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～15重量部含まれ、

コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が50～90重量部含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。

- [0058] 本発明の医薬組成物の更に好ましい別の態様としては、
医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が3～20重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～15重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤（好ましくは、カルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウム）が0.01～1重量部含まれ、
、
コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる）が50～90重量部含まれる医薬組成物（好ましくは、錠剤）である。
- [0059] 本発明の医薬組成物の更に好ましい別の態様としては、
医薬組成物100重量部に対して、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、結合剤（好ましくは、ヒプロメロース）が3～20重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤（好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が0.1～15重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、安定化剤（好ましくは有機酸、より好ましくはフマル酸）が0.1～5重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、光沢化剤（好ましくは、カルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウム）が0.01～1重量部含まれ、
、
コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤（好ましくは、コーティング被膜にはヒプロメロース、乳糖、およびトリアセチンからなる

群から選択される一種以上のコーティング剤が含まれる)が50~90重量部含まれる医薬組成物(好ましくは、錠剤)である。

[0060] 本発明の別の態様によれば、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩に、崩壊剤および結合剤を加え、コーティング被膜処理を行うことを特徴とする、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩の安定性向上方法が提供される。また、本発明の別の好ましい態様によれば、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩に、崩壊剤および結合剤を加え、コーティング被膜処理を行うことを特徴とする、バルドキシロンメチルまたはその薬学的に許容される塩の類縁物質総量の低減方法が提供される。このような方法において、上記の本発明の医薬組成物と同様に、化合物A、崩壊剤、および結合剤以外にも医薬として使用される他の添加物を加えてもよく、例えば、医薬製剤に使用される安定化剤、賦形剤、滑沢剤、着色剤、流動化剤、および光沢化剤からなる群から選択される1種以上の添加物を加えてもよい。

[0061] 本発明の医薬組成物は、ボトル包装、ブリスター包装、アルミ袋等の気密容器に収納されて提供することができる。気密容器の素材としては、外部からの水分の侵入を抑制し得るものであれば特に限定されず、医薬品の分野で水分に弱い内容物の防湿等を目的として用いられる素材を用いることができるが、その中でもブリスター包装品が特に好ましい。

[0062] 本発明のブリスター包装品は、上記化合物A等を含む医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を含むものである。当該ポリマーをラミネートしたフィルムは、ブリスター包装品に一般的に用いられているものであれば特に限定されないが、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化トリフルオロエチレン(アクラー(商標))等のポリマーをラミネートしたフィルム等が好ましく、ポリプロピレンまたは硬質塩化ビニルがより好ましい。当該アルミ箔としては、ブリスター包装品に用いられているものであれば特に限定されず、一般的な汎用アルミ箔でもよいが、接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔であること

が好ましい。本発明のブリスター包装品の製造方法は、特に限定されるものではないが、一般的に用いられるブリスター包装機を用いて当該ポリマーをラミネートしたフィルムにポケットを成形して、錠剤を投入し、アルミ箔を、熱等によりシールすることで得られる。

[0063] 本発明の医薬包装品は、前記ブリスター包装品を包装体に封入したものである。当該包装体としては、医薬包装品に一般的に用いられているものであれば特に限定されないが、アルミ袋等が好ましい。当該医薬包装品には、一般的な医薬包装品に封入される物を同時に封入してもよく、脱酸素剤および／または乾燥剤を前記ブリスター包装品と同時に封入することが好ましい。本発明の医薬包装品は、前記のように製造されたブリスター包装品等を、アルミ袋等の包装体に封入し、ヒートシール機等を用いてシールすることにより製造することができる。

実施例

[0064] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

[0065] フィルムコーティング錠の製造例

処方例 1 :

化合物 A (バルドキシロンメチル) を 40 重量%含む固体分散体 (噴霧乾燥法により製造、以下の「固体分散体」も同様に製造した) 480.8 g、ケイ酸処理結晶セルロース (Prosolv、JRS Pharma) 1976.9 g、乳糖水和物 (日局) 1715.4 g、ヒプロメロース (TC-5E、信越化学工業株式会社製) 250.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学工業株式会社製) 500.0 g、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、フロイント産業株式会社製) 38.5 g を混合機 (TBM-25、株式会社徳寿工作所製) で混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 19.2 g を加え更に混合した。この混合物をローラーコンパクター (CCS-220、株式会社パウレック製) で乾式造粒および整粒した。得られた整粒品に対し 0.38 重量%となる量のステア

リン酸マグネシウムを加え混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機（HT-AP15、畑鉄工株式会社製）を用いて製錠（重量：130mg、錠剤の形状：円形状（7mm径））することにより素錠（処方例1）（表1参照）を得た。

[0066] 被膜剤混合品を水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した（被膜剤混合品の組成は下記表2に示した）。素錠に錠剤コーティング機（PRC-7、株式会社パウレック製）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるようにコーティング液を噴霧してコーティングを行った。素錠に対し0.03重量%となる量のカルナウバロウを散布し艶出しを行うことで目的の錠剤を得た。

[0067] 得られた素錠および錠剤の組成を以下の表1および2に示す。

[表1]

表1：処方例1（素錠）の処方

成分	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
化合物A	5.0	3.85
メタクリル酸コポリマー	7.5	5.77
ケイ酸処理結晶セルロース	51.4	39.5
軽質無水ケイ酸	1	0.8
乳糖水和物	44.6	34.3
ヒプロメロース	6.5	5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)	13	10
ステアリン酸マグネシウム	1	0.8
合計	130	100

[0068]

[表2]

表2：処方例1（素錠）のフィルムコーティング処方

成分	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
ヒプロメロース	3.90	60.0
酸化チタン	1.46	22.4
乳糖水和物	0.65	10.0
トリアセチン	0.39	6.0
黄色三二酸化鉄	0.10	1.5
酸化鉄	0.01	0.1
合計	6.50	100.0

[0069] 処方例2

化合物A（バルドキシロンメチル）を40重量%含む固体分散体（噴霧乾燥法により製造、以下の「固体分散体」も同様に製造した）500.0g、ケイ酸処理結晶セルロース（Prosolv、JRS Pharma）2068.0g、乳糖水和物（日局）1796.0g、ヒプロメロース（TC-5E、信越化学工業株式会社製）236.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC、信越化学工業株式会社製）520.0g、軽質無水ケイ酸（アドソリダー101、フロイント産業株式会社製）40.0gを混合機（TBM-25、株式会社徳寿工作所製）で混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム20.0gを加え更に混合した。この混合物をローラーコンパクター（CCS-220、株式会社パウレック製）で乾式造粒および整粒した。得られた整粒品に対し0.38重量%となる量のステアリン酸マグネシウムを加え混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機（HT-AP15、畑鉄工株式会社製）を用いて製錠（重量：130mg、錠剤の形状：円形状（7mm径））することにより化合物Aを5mg含む素錠（処方例2）（表3参照）を得た。

[0070] 被膜剤混合品を水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した（被膜剤混合品の組成は下記表4に示した）。素錠に錠剤コーティング機（PRC-7、株式会社パウレック製）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるようにコーティング液を噴霧してコー

ティングを行った。素錠に対し0.03重量%となる量のカルナウバロウを散布し艶出しを行うことで目的の錠剤を得た。

[0071] 処方例3

5 mg 錠処方例2と同様に混合品を調製し、ロータリー打錠機（HT-A P15、畑鉄工株式会社製）を用いて製錠（重量：260 mg、錠剤の形状：円形状（9 mm径））することにより化合物Aを10 mg含む素錠（処方例3）（表3参照）を得た。

[0072] 被膜剤混合品を水に分散し、固形分濃度15重量%のコーティング液を調製した（被膜剤混合品の組成は下記表4に示した）。素錠200 gについて錠剤コーティング機（DRC-200、株式会社パウレック製）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で4重量部になるようにコーティング液を噴霧してコーティングを行った。素錠に対し0.03重量%となる量のカルナウバロウを散布し艶出しを行うことで目的の錠剤を得た。

[0073] 処方例4

5 mg 錠処方例2と同様に混合品を調製し、ロータリー打錠機（HT-A P15、畑鉄工株式会社製）を用いて製錠（重量：390 mg、錠剤の形状：オーバル形状（長径13.5 mm、短径7 mm））することにより化合物Aを15 mg含む素錠（処方例4）（表3参照）を得た。

[0074] 被膜剤混合品を水に分散し、固形分濃度15重量%のコーティング液を調製した（被膜剤混合品の組成は下記表4に示した）。錠剤コーティング機（PRC-7、株式会社パウレック製）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で3.5重量部になるようにコーティング液を噴霧してコーティングを行った。素錠に対し0.03重量%となる量のカルナウバロウを散布し艶出しを行うことで目的の錠剤を得た。

[0075] 得られた素錠および錠剤の組成を以下の表3および4に示す。

[表3]

表3：処方例2～4（素錠）の処方

成分	5mg錠 (処方例2)		10mg錠 (処方例3)		15mg錠 (処方例4)	
	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
化合物A	5.0	3.85	10.0	3.85	15.0	3.85
メタクリル酸 コポリマー	7.5	5.77	15.0	5.77	22.5	5.77
ケイ酸処理結晶 セルロース	51.7	39.8	103.4	39.8	155.1	39.8
乳糖水和物	44.9	34.5	89.8	34.5	134.7	34.5
低置換度ヒドロキシブ ロピルセルロース (L-HPC)	13.0	10.0	26.0	10.0	39.0	10.0
ヒプロメロース	5.9	4.5	11.8	4.5	17.7	4.5
軽質無水ケイ酸	1.0	0.8	2.0	0.8	3.0	0.8
ステアリン酸 マグネシウム	1.0	0.8	2.0	0.8	3.0	0.8
合計	130	100	260	100	390	100

[0076] [表4]

表4：処方例2～4（素錠）にフィルムコーティングを行い、かつ光沢化剤を加えるために用いられる処方

成分	5mg錠		10mg錠		15mg錠	
	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
ヒプロメロース	3.90	59.6	6.19	59.6	8.12	59.6
酸化チタン	1.46	22.3	2.31	22.3	3.03	22.3
乳糖水和物	0.65	9.9	1.03	9.9	1.35	9.9
トリアセチン	0.39	6.0	0.62	6.0	0.81	6.0
黄色酸二酸化鉄	0.10	1.5	0.15	1.5	0.20	1.5
酸化鉄	0.01	0.2	0.01	0.2	0.01	0.2
カルナウバロウ	0.03	0.5	0.07	0.5	0.10	0.5
合計	6.54	100	10.39	100	13.63	100

*カルナウバロウは光沢化剤として用い、その他の成分はフィルムコーティングに用いた。

なお、上記表4中、光沢剤としてカルナウバロウの代わりにステアリン酸マグネシウムを用いて艶出しを行うことでも目的の錠剤を得ることができる。

。

[0077] 素錠 1 ～ 3 の共通混合品の混合

化合物 A を 40 重量%含む固体分散体 336.5 g、ケイ酸処理結晶セルロース (Prosolv、JRS Pharma) 807.7 g、軽質無水ケイ酸 13.5 g をポリ袋内で 200 回混合し、化合物 A を含む混合品 (I) を得た。別にケイ酸処理結晶セルロース 631.9 g および軽質無水ケイ酸 11.9 g をポリ袋内で 200 回混合し混合品 (II) を得た。

[0078] 例 1 : 素錠 1 の調製方法

上記混合品 (I) 215.0 g、乳糖水和物 210.5 g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL-SFP、日本曹達株式会社製) 19.5 g、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol、FMC バイオポリマー製) 32.5 g をポリ袋内で 200 回混合し、更にステアリン酸マグネシウム (パーテック LUB、メルク) 2.5 g を入れ、更に 50 回混合した。得られた混合物を乾式造粒機 (TF-Labo、フロイント産業株式会社製) で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機 (コーミル、株式会社パウレック製) で整粒した。得られた整粒品 443.1 g、上記混合品 (II) 124.6 g およびクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol、FMC バイオポリマー製) 30.0 g をポリ袋内で 200 回混合し、更にステアリン酸マグネシウム 2.3 g を加え 50 回混合し、打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機 (VIRGO、菊水製作所) を用いて製錠 (重量 130 mg、錠剤の形状 : 円形状 (7 mm 径)) することで素錠 1 を得た。

[0079] 例 2 : 素錠 2 の調製方法

上記混合品 (I) 148.9 g、乳糖水和物 145.7 g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL-SFP、日本曹達株式会社製) 13.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学工業株式会社製) 22.5 g をポリ袋内で 200 回混合し、更にステアリン酸マグネシウム (パーテック LUB、メルク) 1.7 g を入れ、更に 50 回混合した。得られた混合物を乾式造粒機 (TF-Labo、フロイント産業株式会社製) で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機 (コーミル、株式会

社パウレック)で整粒した。得られた整粒品295.4g、上記混合品(11)83.1gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学工業株式会社製)20.0gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加え50回混合し、打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠2を得た。

[0080] 例3:素錠3の調製方法

上記混合品(1)148.9g、乳糖水和物145.7g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL-SFP、日本曹達株式会社製)13.5g、デンプングリコール酸ナトリウム(プリモジェル、DFEファーマ)22.5gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム(パーテックLUB、メルク)1.7gを入れ、更に50回混合した。得られた混合物を乾式造粒機(TF-Labo、フロイント産業株式会社製)で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機(コーミル、株式会社パウレック製)で整粒した。得られた整粒品295.4g、上記混合品(11)83.1gおよびデンプングリコール酸ナトリウム(プリモジェル、DFEファーマ)20.0gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加え50回混合し、打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所製)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠3を得た。

[0081] 試験例1:例1、例2、および例3で得られた素錠1~3における安定性の比較試験

バルドキシロンメチルの類縁物質測定は、以下の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い測定した。液体クロマトグラフィー用のカラムとして、ACQUITY UPLC HSS C18、粒子径1.8 μ m、2.1mm \times 50mm(Waters製)またはその同等品を使用し、カラム温度を40 $^{\circ}$ Cに維持した。移動相Aとして、20mmol/Lリン酸二水素ナトリウム・クエン酸緩衝液(pH4.5)とし、移動相Bとして、アセトニ

トリルとした。試料溶液は、バルドキシロンメチルの濃度が $100\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように、65重量%のアセトニトリルで希釈したものをを用いた。流速 $0.6\text{mL}/\text{min}$ 、紫外吸光光度計（測定波長： 242nm ）で類縁物質測定を行い、バルドキシロンメチルの表示量に対する各々の類縁物質総量（%）を求めた。

[0082] 安定性試験は以下の条件で行った。

保存条件： 30°C 、75%RH、1ヵ月

保存形態：蓋を開放した褐色ビンに素錠1～3を入れた

[0083] [表5]

表5：素錠1～3の安定性の比較結果

	素錠1	素錠2	素錠3
使用した崩壊剤	クロスカルメロース ナトリウム	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	デンプングリコール酸ナトリウム
類縁物質総量 (%)	0.26	0.16	0.33

[0084] 上記表5の結果から、いずれの崩壊剤を加えた場合であっても、類縁物質総量が少なく、安定性の点で優れた製剤であることが分かった（また、データは示さないが、開始時からの類縁物質総量の増加量はいずれの崩壊剤を加えた場合も少なかった）。これらの3つの素錠を比較すると、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有した素錠が類縁物質総量（および増加量）が少なく、総合的に最も安定性が優れた製剤であることが分かった。

[0085] 例4：素錠4の調製方法

化合物A44、2g、ケイ酸処理結晶セルロース110.4g、軽質無水ケイ酸1.8g、乳糖水和物176.9g、ヒプロメロース（TC-5E、信越化学工業株式会社製）4.6gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム（パーテックLUB、メルク）1.8gを加えて更に50回混合した。得られた混合物を乾式造粒機（TF-Labo、フロイント産業株式会社製）で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機（コーミ

ル、株式会社パウレック製)で整粒した。整粒品295.4g、ケイ酸処理結晶セルロース81.5g、軽質無水ケイ酸1.5g、およびクロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol、FMCバイオポリマー製)20gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加えて50回混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠4を得た。

[0086] 例5：素錠5の調製方法

化合物A44.2g、ケイ酸処理結晶セルロース90.9g、軽質無水ケイ酸1.8g、乳糖水和物159.6g、ヒプロメロース(TC-5E、信越化学工業株式会社製)41.4gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム(パーテックLUB、メルク)1.8gを加えて更に50回混合した。得られた混合物を乾式造粒機(TF-Labo、フロイント産業株式会社製)で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機(コーミル、株式会社パウレック製)で整粒した。整粒品295.4g、ケイ酸処理結晶セルロース81.5g、軽質無水ケイ酸1.5g、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol、FMCバイオポリマー製)20.0gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加えて50回混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠5を得た。

[0087] 例6：素錠6の調製方法

化合物A44.2g、ケイ酸処理結晶セルロース98.0g、軽質無水ケイ酸1.8g、乳糖水和物166.3g、ヒプロメロース(TC-5E、信越化学工業株式会社製)4.6gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム(パーテックLUB、メルク)1.8gを加えて更に50回混合した。得られた混合物を乾式造粒機(TF-Labo、フロイント産業株式会社製)で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機(コーミル

、株式会社パウレック製)で整粒した。整粒品275.4g、ケイ酸処理結晶セルロース81.5g、軽質無水ケイ酸1.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学工業株式会社製)40.0gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加えて50回混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠6を得た。

[0088] 例7:素錠7の調製方法

化合物A44.2g、ケイ酸処理結晶セルロース78.2g、軽質無水ケイ酸1.8g、乳糖水和物149.3g、ヒプロメロース(TC-5E、信越化学工業株式会社製)41.4gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム(パーテックLUB、メルク)1.8gを加えて更に50回混合した。得られた混合物を乾式造粒機(TF-Labo、フロイント産業株式会社製)で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機(コーミル、株式会社パウレック)で整粒した。整粒品275.4g、ケイ酸処理結晶セルロース81.5g、軽質無水ケイ酸1.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学工業株式会社製)40.0gをポリ袋内で200回混合し、更にステアリン酸マグネシウム1.5gを加えて50回混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することで素錠7を得た。

[0089] 上記素錠4~7中の崩壊剤および結合剤の組成は以下の通りである。

[表6]

表6:素錠4~7中の崩壊剤および結合剤の1錠(130mg)当たりの組成

成分		素錠4	素錠5	素錠6	素錠7
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム(mg)	6.5	6.5	—	—
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)(mg)	—	—	13	13
結合剤	ヒプロメロース(mg)	1.3	11.7	1.3	11.7

[0090] 試験例 2 : 例 4、例 5、例 6、および例 7 で得られた素錠 4 ~ 7 の溶出性の比較試験

得られた素錠 4 ~ 7 を褐色ガラス瓶に入れ、栓をしない状態で温度 30°C、相対湿度 75% 環境下で、保存前（開始時）、1 か月間、2 か月間、および 3 か月間保存した。

[0091] 日本薬局方溶出試験第 2 法（パドル法、50 rpm）に従って溶出試験を実施した。試験液はラウリル硫酸ナトリウム 0.15 重量% を含む日本薬局方溶出試験第 2 液 900 mL を用い、試験開始 5、10、15、30、45、60、90、120、および 135 分における化合物 A の溶出率を液体クロマトグラフィーにより評価した。カラムとして、ACQUITY UPLC HSS C18、粒子径 1.8 μm、2.1 mm × 50 mm（Waters 製）またはその同等品を使用し、40°C に維持した。移動相 A として、20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム・クエン酸緩衝液（pH 4.5）を、移動相 B として、アセトニトリルを用いた。流速 0.6 mL/min、紫外吸光光度計（測定波長：242 nm）で測定を行った。

[0092] 保存前（開始時）、1 ヶ月後（1 ヶ月）、2 ヶ月後（2 ヶ月）、および 3 ヶ月後（3 ヶ月）の素錠 4 ~ 7 の経時的な溶出率（%）の結果を、図 1 ~ 4 に表した。素錠の保存期間によって溶出率にばらつきが少ないことが優れた製剤であるところ、化合物 A に対しては、結合剤存在下で、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）のいずれを用いた場合であっても、溶出率のばらつきが少なく、いずれの素錠（素錠 4 ~ 7）であっても良好な溶出率が得られることが分かった。

[0093] また、この二つの崩壊剤を比較すれば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）の方が、クロスカルメロースナトリウムに比べてばらつきが少なく、化合物 A に対しては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）の方がより好ましい崩壊剤であることが分かった。

[0094] 例 8 : 錠剤 1 の調製方法

化合物Aを40重量%含む固体分散体144.2g、ケイ酸処理結晶セルロース(Prosolv、JRS Pharma)346.2g、乳糖水和物(日局)564.2gおよび軽質無水ケイ酸5.8gを混合し、化合物Aを含有する混合品を得た。この混合品494.8gを、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL-SFP、日本曹達株式会社製)19.4gとポリ袋内で200回転混合し、更にステアリン酸マグネシウム2.7gをポリ袋内で50回転混合した。この混合物をローラーコンパクター(TF-Labo、フロイント産業株式会社製)で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機(コーミル、株式会社パウレック製)で整粒した。得られた整粒品480g、ケイ酸処理結晶セルロース132.5g、軽質無水ケイ酸2.5gおよびクロスカルメロスナトリウム(Ac-Di-Sol、FMCバイオポリマー製)をポリ袋内で混合した。更にステアリン酸マグネシウム2.5gを添加し、ポリ袋内で50回転混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機(VIRGO、菊水製作所)を用いて製錠(重量:130mg、錠剤の形状:円形状(7mm径))することにより素錠を得た。

[0095] 被膜剤混合品をそれぞれ水に分散しコーティング液を調製した(被膜剤混合品の組成およびコーティング液の固形分濃度は下記表7に示した)。素錠200gに錠剤コーティング機(DRC-200、株式会社パウレック製)を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるように各コーティング液を噴霧してコーティングを行うことにより目的の錠剤1を得た。

[0096] 例9：錠剤2の調製方法

化合物Aを40重量%含む固体分散体144.2g、ケイ酸処理結晶セルロース(Prosolv、JRS Pharma)346.2g、乳糖水和物(日局)564.2gおよび軽質無水ケイ酸5.8gを混合し、化合物Aを含有する混合品を得た。この混合品494.8gを、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL-SFP、日本曹達株式会社製)19.4gとポリ袋内で200回転混合し、更にステアリン酸マグネシウム2.7gをポ

り袋内で50回転混合した。この混合物をローラーコンパクター（TF-Labo、フロイント産業株式会社製）で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機（コーミル、株式会社パウレック製）で整粒した。得られた整粒品480g、ケイ酸処理結晶セルロース132.5g、軽質無水ケイ酸2.5gおよびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol、FMCバイオポリマー製）をポリ袋内で混合した。更にステアリン酸マグネシウム2.5gを添加し、ポリ袋内で50回転混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機（VIRGO、菊水製作所）を用いて製錠（重量：130mg、錠剤の形状：円形状（7mm径））することにより素錠を得た。

[0097] 被膜剤混合品をそれぞれ水に分散しコーティング液を調製した（被膜剤混合品の組成およびコーティング液の固形分濃度は下記表7に示した）。素錠200gに錠剤コーティング機（DRC-200、株式会社パウレック製）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるように各コーティング液を噴霧してコーティングを行うことにより目的の錠剤2を得た。

[0098] [表7]

表7：フィルムコーティング処方

	例8（錠剤1）		例9（錠剤2）	
	含有率 （重量%）	1錠中 （mg）	含有率 （重量%）	1錠中 （mg）
ヒプロメロース	29.1	1.89	60	3.9
酸化チタン	20.1	1.31	22.4	1.46
乳糖水和物	41.6	2.7	10	0.65
トリアセチン	8.3	0.54	6.0	0.39
黄色三二酸化鉄	0.5	0.03	1.5	0.1
酸化鉄	0.3	0.02	0.1	0.01
合計	100	6.5	100	6.5

[0099] 試験例3：例8および例9で得られたフィルムコーティング錠の安定性の比較

バルドキシロンメチルの類縁物質測定は、以下の条件で液体クロマトグラ

フィーにより試験を行った。カラムとして、ACQUITY UPLC HSS C18、粒子径1.8 μm 、2.1mm \times 50mm (Waters製) またはその同等品を使用し、40 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。移動相Aとして、20mmol/Lリン酸二水素ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5) を、移動相Bとして、アセトニトリルを用いた。試料溶液は、化合物の濃度が100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように、65重量%アセトニトリルで希釈したものをを用いた。流速0.6mL/min、紫外吸光光度計 (測定波長: 242nm) で類縁物質測定を行い、バルドキシロンメチルの表示量に対する各々の類縁物質総量 (%) を求めた。

[0100] 安定性試験は以下の条件で行った。

保存条件: 30 $^{\circ}\text{C}$ 、75%RH、1ヵ月

保存形態: 蓋を開放した褐色ビンに錠剤1および2を入れた

[0101] [表8]

表8: 例8および例9で得られたフィルムコーティング錠 (錠剤1および2) の安定性の比較結果

	例8 (錠剤1)		例9 (錠剤2)	
保存条件	開始時	保存条件: 30 $^{\circ}\text{C}$ 、75%RH、 1ヵ月、開放	開始時	保存条件: 30 $^{\circ}\text{C}$ 、75%RH、 1ヵ月、開放
類縁物質総量 (%)	0	0.09	0	0.11

[0102] 上記表8の結果から、いずれのフィルムコーティング処方を用いた場合であっても、化合物Aと、崩壊剤と、結合剤とを含有する、コーティング被膜を有する錠剤であれば、類縁物質総量が少なく、安定性の高い良好な製剤であることが分かった。

[0103] 特に、トリアセチンをフィルムコーティング処方に含有させることにより類縁物質総量が少なくなり、安定性の高い良好な製剤を得ることができると分かった。

[0104] 例 10：処方例 2 および素錠 8 の調製方法

化合物 A を 40 重量%含む固体分散体 19.2 g、ケイ酸処理結晶セルロース 79.5 g (プロソルブ、JRS Pharma)、乳糖水和物 69.1 g、ヒプロメロース (TC-5E、信越化学工業) 9.1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学工業) 20 g、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、フロイント産業) 1.5 g をポリ袋内で混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 0.8 g (Per-teck LUB MST、メルク) を加えてさらに混合し、上記と同じ処方例 2 の混合品を得た。

[0105] 化合物 A を 40 重量%含む固体分散体 19.2 g、ケイ酸処理結晶セルロース 78.5 g (プロソルブ、JRS Pharma)、乳糖水和物 68.2 g、ヒプロメロース (TC-5E、信越化学工業) 9.1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学工業) 20.0 g、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、フロイント産業) 1.5 g、有機酸 (安定化剤) 2.0 g をポリ袋内で混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 0.8 g (Per-teck LUB MST、メルク) を加えてさらに混合し有機酸 1 重量%を含む混合品を得た。

[0106] 得られた混合物を乾式造粒機 (TF-Labo、フロイント産業) で乾式造粒した。得られた乾式造粒品を整粒機 (コーミル、パウレック) で整粒した。得られた整粒品に 0.38 重量%となる量のステアリン酸マグネシウム (Per-teck LUB MST、メルク) を加えてポリ袋内で 50 回混合して打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機 (VIRGO、菊水製作所) を用いて製錠 (重量 130 mg、錠剤の形状：円形状 (7 mm 径)) することで素錠 8 (有機酸を含む) を得た。素錠 8 の組成を以下の表 9 に示す。また、参考のため、処方例 2 の組成についても再掲する。

[0107]

[表9]

表9：処方例2（素錠）および素錠8の組成

成分	処方例2 1錠中 (mg)	素錠8 1錠中 (mg)
化合物A	5.0	5.0
メタクリル酸コポリマー	7.5	7.5
ケイ酸処理結晶セルロース	51.7	51.0
乳糖水和物	44.9	44.3
ヒプロメロース	5.9	5.9
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	13.0	13.0
有機酸*	—	1.3
軽質無水ケイ酸	1.0	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
合計	130	130
*有機酸は、無水クエン酸、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、またはリンゴ酸である。下記表10参照。		

[0108] 試験例4：例10で得られた処方例2（素錠）および素錠8における、有機酸の添加の有無による安定性の比較試験

バルドキシロンメチルの類縁物質測定は、以下の条件で液体クロマトグラフィにより試験を行い測定した。具体的には、カラムとして、ACQUITY UPLC HSS C18、粒子径1.8 μ m、2.1mm \times 50mm (Waters製) またはその同等品を使用し、40 $^{\circ}$ Cに維持した。移動相Aとして、10mmol/Lリン酸緩衝液 (pH2.5) を、移動相Bとして、アセトニトリルを用いた。試料溶液は、化合物の濃度が400 μ g/mLとなるように、移動層A：アセトニトリル混液 (4：6) で希釈したものをを用いた。流速0.3mL/min、紫外吸光光度計 (測定波長：242nm) で類縁物質測定を行い、バルドキシロンメチルの表示量に対する各々の類縁物質総量 (%) を求めた。

[0109] 安定性試験は以下の条件で行った。

保存条件：40 $^{\circ}$ C、75%RH、1ヵ月または2ヶ月

保存形態：蓋を開放した褐色ビンに処方例2（素錠）および素錠8（5種）

を入れた

[0110] [表10]

表10：例10で得られた処方例2（素錠）および素錠8における類縁物質総量（%）

有機酸	処方例2	素錠8				
	無添加	無水クエン酸	コハク酸	アジピン酸	フマル酸	リンゴ酸
開始時	0.24	0.28	0.28	0.29	0.30	0.29
保存条件：40℃、75%RH、1ヵ月、開放	0.39	0.31	0.39	0.39	0.30	0.29
増加量*（1ヶ月）	0.15	0.03	0.11	0.1	0	0
保存条件：40℃、75%RH、2ヵ月、開放	0.49	0.33	0.37	0.44	0.31	0.29
増加量*（2ヶ月）	0.25	0.05	0.09	0.15	0.01	0

*増加量は、開始時からの類縁物質総量（%）の増加量を表す。

[0111] 上記表10の結果から、いずれかの有機酸を加えた場合（素錠8）には、類縁物質総量の増加量は、有機酸を添加していない場合（処方例2）と比較して少ないことが分かった。また、これらの有機酸の中でもフマル酸およびリンゴ酸を加えた処方が特に類縁物質総量およびその増加量（1ヶ月および2ヶ月）のいずれも少ないことが分かった。

[0112] アルミ袋包装品1～3の製造

処方例2と同様の手順により素錠を作製した。具体的には以下の通りである。

化合物A（バルドキシロンメチル）を40重量%含む固体分散体（噴霧乾燥法により製造、以下の「固体分散体」も同様に製造した）500.0g、ケイ酸処理結晶セルロース（Prosolv、JRS Pharma）2068.0g、乳糖水和物（日局）1796.0g、ヒプロメロース（TC-5E、信越化学工業株式会社製）236.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC、信越化学工業株式会社製）520.0g、軽質

無水ケイ酸（アドソリダー101、フロイント産業株式会社製）40.0gを混合機（TBM-25、株式会社徳寿工作所製）で混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム20.0gを加え更に混合した。この混合物をローラーコンパクター（CCS-220、株式会社パウレック製）で乾式造粒および整粒した。得られた整粒品に対し0.38重量%となる量のステアリン酸マグネシウムを加え混合し打錠用混合品を得た。ロータリー打錠機（HT-AP15、畑鉄工株式会社製）を用いて製錠（重量：130mg、錠剤の形状：円形状（7mm径））することにより化合物Aを5mg含む素錠Xを得た。得られた素錠Xに対し処方例2と同様にフィルムコーティングおよびカルナウバロウを散布し艶出しを施して目的とする錠剤Xを得た。

[0113] 得られた素錠Xおよび錠剤Xの組成を以下の表11および12に示す。

[表11]

表11：素錠Xの処方

成分	素錠X	
	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
化合物A	5.0	3.85
メタクリル酸コポリマー	7.5	5.77
ケイ酸処理結晶セルロース	51.7	39.8
乳糖水和物	44.9	34.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)	13.0	10.0
ヒプロメロース	5.9	4.5
軽質無水ケイ酸	1.0	0.8
ステアリン酸マグネシウム	1.0	0.8
合計	130	100

[0114]

[表12]

表12：素錠Xにフィルムコーティングを行い、かつ光沢化剤を加えるために用いられる処方

成分	錠剤X	
	1錠中 (mg)	含有率 (重量%)
ヒプロメロース	3.9	59.6
酸化チタン	1.46	22.3
乳糖水和物	0.65	9.9
トリアセチン	0.39	6
黄色酸二酸化鉄	0.1	1.5
酸化鉄	0.01	0.2
カルナウバロウ	0.03	0.5
合計	6.54	100
*カルナウバロウは光沢化剤として用い、その他の成分はフィルムコーティングに用いた。		

[0115] 上記の表11および12の処方にに基づき作製した錠剤Xをアクリル（商標）フィルム（スミライト（商標）FCL-1122、住友ベークライト株式会社製）（以下、「アクリル」ともいう）または硬質塩化ビニルフィルム（スミライト（商標）VSS、住友ベークライト株式会社製）（以下、「硬質塩化ビニル」ともいう）またはポリプロピレンフィルム（TAS2230V、大成化工株式会社製）（以下、「ポリプロピレン」ともいう）およびアルミ箔（東海東洋アルミ販売株式会社製またはUACJ製箔社製）を用いて、PTP包装機（PFD-100型、マルホ発條工業株式会社製）によりブリスター包装品1～3を得た。得られたブリスター包装品3シートおよび乾燥剤（MS-セラム-W3G、東海化学工業所）をアルミ袋に入れてヒートシール機（V-301-10W、富士インパルス株式会社製）でシールし、目的とするアルミ袋包装品1～3を得た。

[0116] アルミ袋包装品4～6の製造

化合物A（バルドキシロンメチル）と共に有機酸を12.0g（素錠中に有機酸（フマル酸）が0.2重量%含まれる）加え、ケイ酸処理結晶セルロ

ースを2060.0gに、また乳糖水和物を1792.0gに減じた以外は、アルミ袋包装品1～3と同じ手順で、素錠Y、錠剤Y、ブリスター包装品4～6、およびアルミ袋包装品4～6を得た。

[0117] 試験例5：アルミ袋包装品1～6の安定性の比較試験

アルミ袋包装品1～6（以下、「包装品1～6」ともいう）について、上記の試験例4と同様の保存条件（40℃、75%RH、1ヵ月、開放）で類縁物質総量（%）（「開始時」および「40℃、75%RH、1ヵ月、開放」）を測定した。結果を以下の表13に示した。バルドキシロンメチルの類縁物質測定は、試験例4と同様の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い測定した。

[0118] [表13]

表13：アルミ袋包装品1～6の保存後の類縁物質総量（%）

	包装品1	包装品4	包装品2	包装品5	包装品3	包装品6
ブリスター包装用フィルム	アクラー	アクラー	硬質塩化ビニル	硬質塩化ビニル	ポリプロピレン	ポリプロピレン
フマル酸の添加	なし	あり	なし	あり	なし	あり
開始時	0.24	0.24	0.28	0.24	0.28	0.24
保存条件：40℃、75%RH、1ヵ月、開放	0.35	0.29	0.29	0.26	0.33	0.27
増加量*	0.11	0.05	0.01	0.02	0.05	0.03
*増加量は、開始時からの類縁物質総量（%）の増加量を表す。						

[0119] 上記表10、13および下記表14の結果から、アルミ袋包装品とすることにより、類縁物質総量（%）の増加が抑制され、安定性が高まることが分かった。また、上記表13の結果から、アルミ袋包装品において、有機酸（フマル酸）を素錠全体重量に対して0.2重量%加えることにより、類縁物質総量（%）の増加が抑制され、安定性が高まる傾向があることが分かった。さらに、アルミ袋包装品では、アクラー（商標）フィルム（ポリ塩化トリフルオロエチレン）に比べ、硬質塩化ビニルフィルムまたはポリプロピレン

フィルムを用いた方が類縁物質総量 (%) の増加が抑制され、安定性が高まることが分かった。

[0120] 試験例 6 : アルミ袋包装品の安定性の検討

上記のアルミ袋包装品 1 ~ 3 の製造過程で得られた錠剤 X およびブリスター包装品 1 (アクラーを使用) (アルミ袋に入れていない) について、上記の試験例 4 および 5 と同様の保存条件 (40℃、75%RH、1ヵ月、開放) および保存状態 (錠剤 X は蓋を外した褐色ガラス瓶に入れる) で類縁物質総量 (%) (「開始時」および「40℃、75%RH、1ヵ月、開放」) を測定した。結果を以下の表 14 に示した。バルドキシロンメチルの類縁物質測定は、試験例 4 と同様の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い測定した。

[0121] [表14]

表 14 : 錠剤 X およびブリスター包装品 1 の保存後の類縁物質総量 (%)

	錠剤 X	錠剤 X のブリスター包装品 (ブリスター包装品 1)
フマル酸の添加	なし	なし
保存形態	褐色ビン開放	アクラーを用いたブリスター包装品
開始時	0.24	0.26
保存条件: 40℃、75%RH、1ヵ月、開放	0.42	0.38
増加量*	0.18	0.12
*増加量は、開始時からの類縁物質総量 (%) の増加量を表す。		

[0122] 上記表 13 および 14 の結果から、錠剤 X (フィルムコーティング処方) に比べて、錠剤 X のブリスター包装品 1 およびアルミ袋包装品 1 の方が、類縁物質総量およびその増加量がいずれも少ないことが分かった。また、ブリスター包装品 1 に比べて、錠剤 X のアルミ袋包装品 1 の方が、若干類縁物質総量およびその増加量が少ないことが分かった。従って、本発明のフィルムコーティング処方をブリスター包装品とすることにより安定性を向上できることが分かり、また、本発明のフィルムコーティング処方をアルミ袋包装品

とすることにより更に安定性を向上できることが分かった。

[0123] 試験例 7 : フィルムコーティング処方での安定性の比較試験

上記試験例 5 の比較試験に用いられた錠剤 X と、錠剤 Y において素錠中に 0.2 重量%ではなく 1 重量%のフマル酸が含まれるように作製した錠剤 Y-1 と、錠剤 Y 中に含まれるフマル酸に代えて素錠中に 1 重量%のリンゴ酸が含まれるように作製された錠剤 Z を以下の試験で用いた。錠剤 X、錠剤 Y-1、および錠剤 Z は、いずれもフィルムコーティング処方である。この作製した錠剤 X、錠剤 Y-1、および錠剤 Z について、試験例 5 と同じ保存条件および液体クロマトグラフィーの条件で類縁物質総量 (%) を測定した (データ示さず)。その結果、有機酸 (フマル酸またはリンゴ酸) を添加して作製した錠剤 Y-1 (フマル酸含有) および錠剤 Z (リンゴ酸含有) は、有機酸を添加せずに作製した錠剤 X に比べて、類縁物質総量 (%) の増加が抑制され、安定性が高まることが分かった。また、フマル酸を添加して作製した錠剤 Y-1 と、リンゴ酸を添加して作製した錠剤 Z とは、いずれも開始時からの類縁物質総量 (%) の増加量にほとんど違いはないことが分かった。

請求の範囲

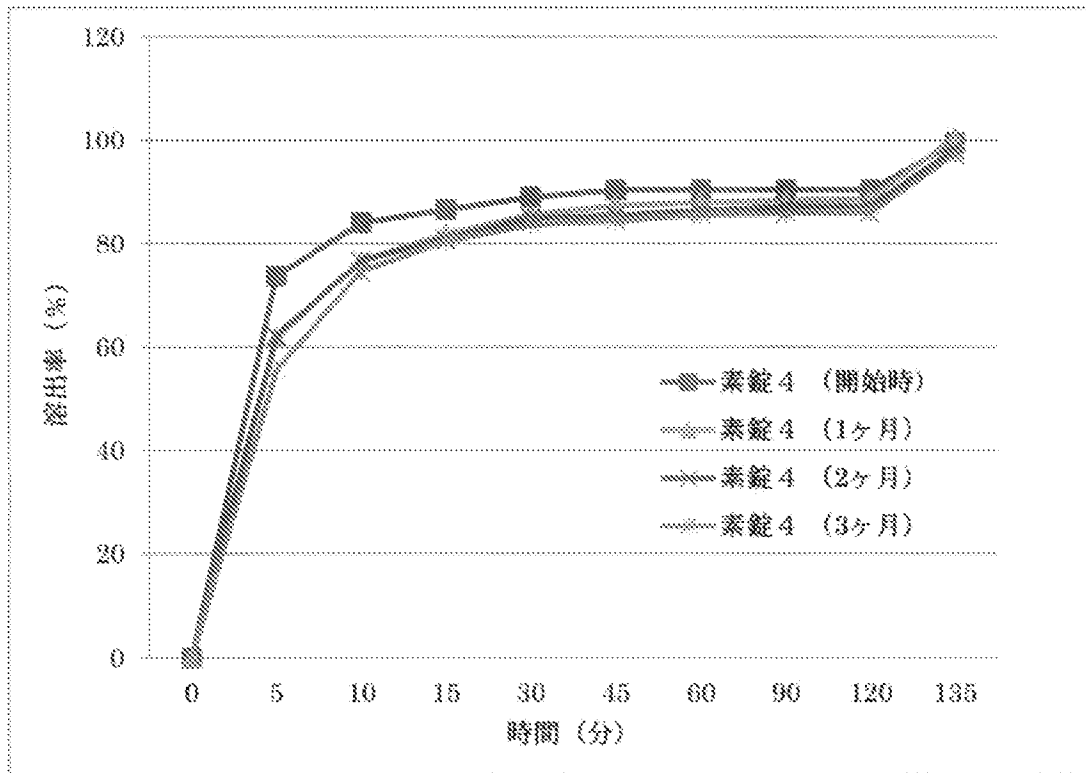
- [請求項1] バルドキソロンメチルまたはその薬学的に許容される塩と、崩壊剤と、結合剤とを含有する、コーティング被膜を有する医薬組成物。
- [請求項2] 崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 α 化デンプン、およびデンプンからなる群から選択される1種以上である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される1種以上である、請求項2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤が0.1～20重量部含まれる、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテン、およびアラビアゴムからなる群から選択される1種以上である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドンからなる群から選択される1種以上である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 医薬組成物100重量部に対して、結合剤が0.1～30重量部含まれる、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項8] 安定化剤を更に含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 安定化剤が有機酸である、請求項8に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 有機酸が、フマル酸および／またはリンゴ酸である、請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] コーティング被膜が、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、マンニトール、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、およびトリアセチンからなる群から選択される1種以上のコーティング剤を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 水溶性ポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、およびポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される1種以上である、請求項11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] コーティング被膜が着色剤を更に含む、請求項11または12に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 着色剤が、黄色三二酸化鉄、酸化鉄、および酸化チタンからなる群から選択される1種以上を含む、請求項13に記載の医薬組成物。
- [請求項15] コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤が0.1～100重量部含まれる、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 光沢化剤を更に含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 光沢化剤がカルナウバロウおよび／またはステアリン酸マグネシウムである、請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、医薬組成物100重量部に対して、バルドキシロンメチルまたはそ

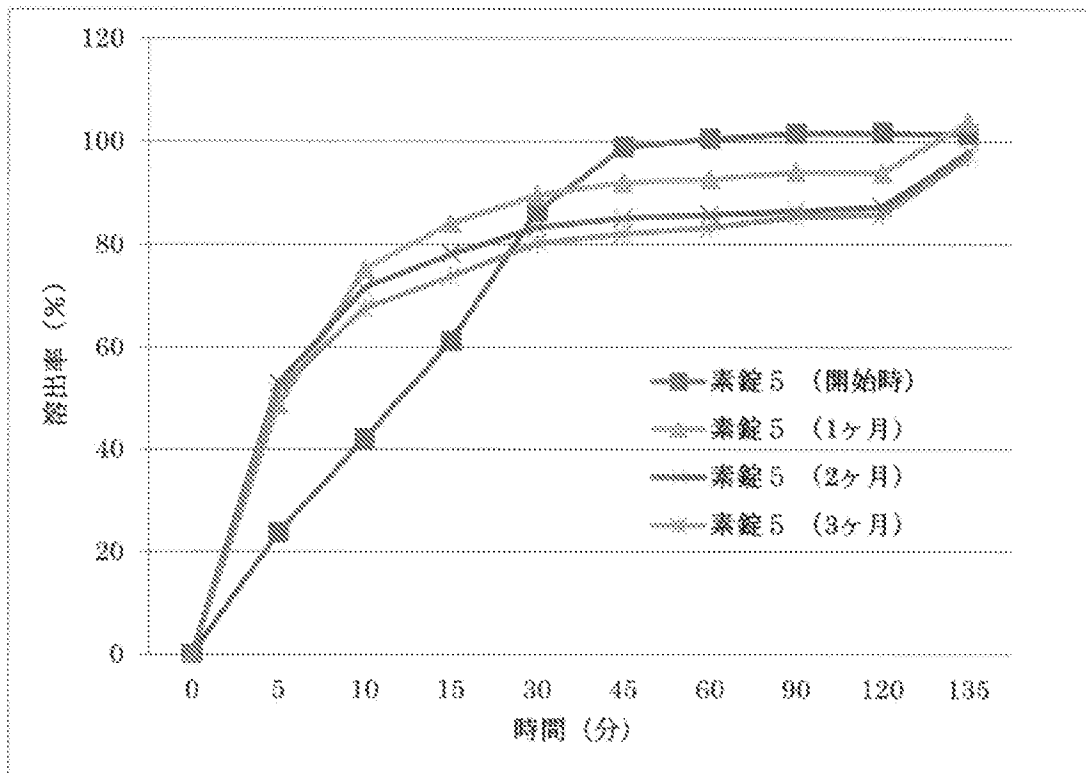
の薬学的に許容される塩が0.1～20重量部含まれ、
医薬組成物100重量部に対して、結合剤が3～20重量部含まれ、
、
医薬組成物100重量部に対して、崩壊剤が0.1～15重量部含まれ、
コーティング被膜100重量部に対して、コーティング剤が50～90重量部含まれる、
医薬組成物。

- [請求項19] バルドキソロンメチルが非晶質である、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項20] 固形製剤である、請求項1～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 固形製剤が錠剤である、請求項20に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 請求項1～21のいずれか一項に記載の医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を含む、ブリスター包装品。
- [請求項23] ポリマーをラミネートしたフィルムがポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、およびポリ塩化トリフルオロエチレンから選択される1種以上のポリマーをラミネートしたフィルムである、請求項22に記載のブリスター包装品。
- [請求項24] 請求項22または23に記載のブリスター包装品が包装体に封入されたものである、医薬包装品。
- [請求項25] 包装体がアルミ袋である、請求項24に記載の医薬包装品。
- [請求項26] 包装体内に、さらに脱酸素剤および/または乾燥剤が封入された、請求項24または25に記載の医薬包装品。

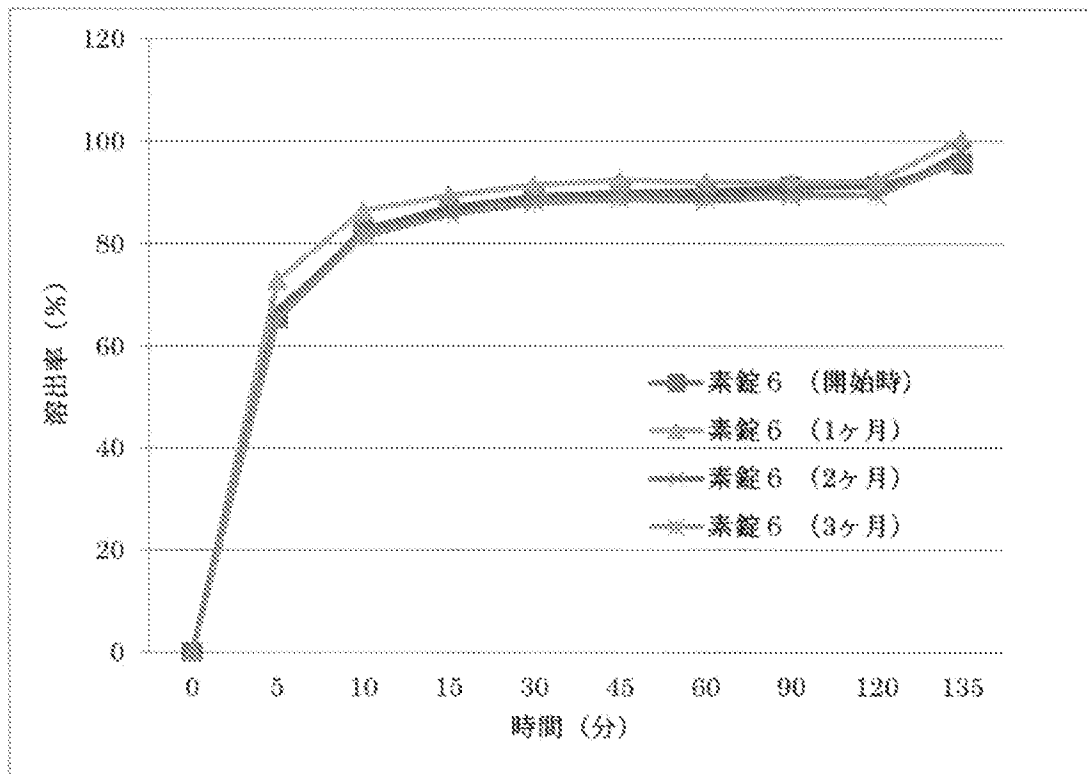
[図1]



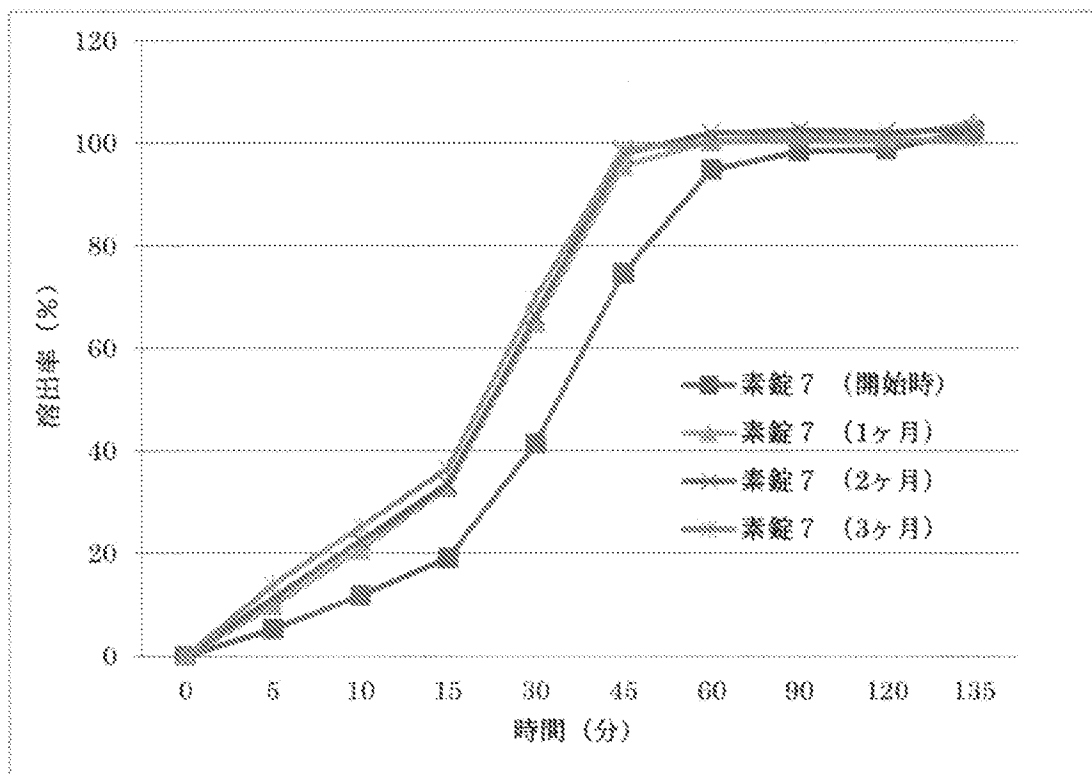
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/046268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/277(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A61K 9/28(2006.01)i; A61K 9/32(2006.01)i; A61K 9/36(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i

FI: A61K31/277; A61K9/28; A61K47/32; A61K47/38; A61K47/36; A61K9/32; A61K9/36; A61K47/26; A61K47/02; A61K47/34; A61P39/06; A61P29/00; A61P35/00; A61P13/12; A61P3/10; A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/277; A61P3/10; A61P9/00; A61P13/12; A61P29/00; A61P35/00; A61P39/06; A61K9/28; A61K9/32; A61K9/36; A61K47/02; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2015-504871 A (ARES TRADING SOCIETE ANONYM) 16.02.2015 (2015-02-16) claims, paragraphs [0094]-[0098], [0102], [0189]	1-9, 11-15, 18-21
Y		1-26
Y	JP 2016-135782 A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 28.07.2016 (2016-07-28) tables 3, 21, example 13	1-7, 11-21
A		8-10, 22-26
Y	JP 2015-193611 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 05.11.2015 (2015-11-05) tables 2, 5, 6	1-7, 11-21
A		8-10, 22-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
03 February 2020 (03.02.2020)

Date of mailing of the international search report
18 February 2020 (18.02.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/046268

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2016-33133 A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 10.03.2016 (2016-03-10) tables 1, 2	1-7, 11-21
A		8-10, 22-26
Y	JP 2017-71605 A (KYOWA HAKKO KIRIN COMPANY, LIMITED) 13.04.2017 (2017-04-13) claims, examples, test examples, tables 1-18	1-26
Y	WO 2014/181280 A1 (GENOVO DEVELOPMENT SERVICES LIMITED) 13.11.2014 (2014-11-13) page 6, lines 16- 25, example 2, page 10, lines 11-13, page 12, tables	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2019/046268

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2015-504871 A	16 Feb. 2015	US 2013/0158077 A1 paragraphs [0072], [0104], [0137]- [0141], [0146], [0339] US 2013/0172391 A1 US 2015/0133507 A1 US 2017/0065571 A1 WO 2013/092269 A1 EP 2793876 A1 CN 103998035 A AU 2012358420 A CA 2859635 A AR 89301 A IL 233134 D KR 10-2014-0113689 A MX 2014007254 A EA 201400729 A HK 1200711 A AU 2017225019 A CL 2014001639 A SG 11201403241X A BR 112014014809 A AU 2019204493 A TW 201334776 A	
JP 2016-135782 A	28 Jul. 2016	(Family: none)	
JP 2015-193611 A	05 Nov. 2015	(Family: none)	
JP 2016-33133 A	10 Mar. 2016	(Family: none)	
JP 2017-71605 A	13 Apr. 2017	US 2018/0296526 A1 claims, examples, test examples, tables 1-18 WO 2017/061621 A1 EP 3360551 A1 TW 201717937 A KR 10-2018-0054870 A CN 108135883 A KR 10-2019-0085171 A	
WO 2014/181280 A1	13 Nov. 2014	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/277(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A61K 9/28(2006.01)i; A61K 9/32(2006.01)i; A61K 9/36(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i FI: A61K31/277; A61K9/28; A61K47/32; A61K47/38; A61K47/36; A61K9/32; A61K9/36; A61K47/26; A61K47/02; A61K47/34; A61P39/06; A61P29/00; A61P35/00; A61P13/12; A61P3/10; A61P9/00</p>																																			
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/277; A61P3/10; A61P9/00; A61P13/12; A61P29/00; A61P35/00; A61P39/06; A61K9/28; A61K9/32; A61K9/36; A61K47/02; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>WPI; JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																									
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																																		
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年																																		
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																																		
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																																		
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2015-504871 A (アレク トレーディング ソシエテ アノニム) 16.02.2015 (2015 - 02 - 16) 特許請求の範囲, [0094]-[0098], [0102], [0189]</td> <td>1-9, 11-15, 18-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2016-135782 A (日本ケミファ株式会社) 28.07.2016 (2016 - 07 - 28) 表 3, 21, 実施例 13</td> <td>1-7, 11-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>8-10, 22-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2015-193611 A (アステラス製薬株式会社) 05.11.2015 (2015 - 11 - 05) 表 2, 5, 6</td> <td>1-7, 11-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>8-10, 22-26</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	JP 2015-504871 A (アレク トレーディング ソシエテ アノニム) 16.02.2015 (2015 - 02 - 16) 特許請求の範囲, [0094]-[0098], [0102], [0189]	1-9, 11-15, 18-21	Y		1-26	Y	JP 2016-135782 A (日本ケミファ株式会社) 28.07.2016 (2016 - 07 - 28) 表 3, 21, 実施例 13	1-7, 11-21	A		8-10, 22-26	Y	JP 2015-193611 A (アステラス製薬株式会社) 05.11.2015 (2015 - 11 - 05) 表 2, 5, 6	1-7, 11-21	A		8-10, 22-26	* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																																	
X	JP 2015-504871 A (アレク トレーディング ソシエテ アノニム) 16.02.2015 (2015 - 02 - 16) 特許請求の範囲, [0094]-[0098], [0102], [0189]	1-9, 11-15, 18-21																																	
Y		1-26																																	
Y	JP 2016-135782 A (日本ケミファ株式会社) 28.07.2016 (2016 - 07 - 28) 表 3, 21, 実施例 13	1-7, 11-21																																	
A		8-10, 22-26																																	
Y	JP 2015-193611 A (アステラス製薬株式会社) 05.11.2015 (2015 - 11 - 05) 表 2, 5, 6	1-7, 11-21																																	
A		8-10, 22-26																																	
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																																		
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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																																		
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“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																																		
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																																		
“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																																			
<p>国際調査を完了した日</p> <p>03.02.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.02.2020</p>																																		
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>鶴見 秀紀 4C 8415</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																																		

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2016-33133 A (日本ケミファ株式会社) 10.03.2016 (2016 - 03 - 10) 表 1, 2	1-7, 11-21 8-10, 22-26
Y	JP 2017-71605 A (協和発酵キリン株式会社) 13.04.2017 (2017 - 04 - 13) 特許請求の範囲, 実施例, 試験例, 表 1 - 1 8	1-26
Y	WO 2014/181280 A1 (GENOVO DEVELOPMENT SERVICES LIMITED) 13.11.2014 (2014 - 11 - 13) p6 lines 16-25, Example 2, p10 lines 11-13, p12 Tables	1-26

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/046268

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2015-504871 A	16.02.2015	US 2013/0158077 A1 [0072], [0104], [0137]- [0141], [0146], [0339] US 2013/0172391 A1 US 2015/0133507 A1 US 2017/0065571 A1 WO 2013/092269 A1 EP 2793876 A1 CN 103998035 A AU 2012358420 A CA 2859635 A AR 89301 A IL 233134 D KR 10-2014-0113689 A MX 2014007254 A EA 201400729 A HK 1200711 A AU 2017225019 A CL 2014001639 A SG 11201403241X A BR 112014014809 A AU 2019204493 A TW 201334776 A	
JP 2016-135782 A	28.07.2016	(ファミリーなし)	
JP 2015-193611 A	05.11.2015	(ファミリーなし)	
JP 2016-33133 A	10.03.2016	(ファミリーなし)	
JP 2017-71605 A	13.04.2017	US 2018/0296526 A1 Claims, Examples, Test Examples, Tables 1-18 WO 2017/061621 A1 EP 3360551 A1 TW 201717937 A KR 10-2018-0054870 A CN 108135883 A KR 10-2019-0085171 A	
WO 2014/181280 A1	13.11.2014	(ファミリーなし)	