

(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12月10日(10.12.2020)

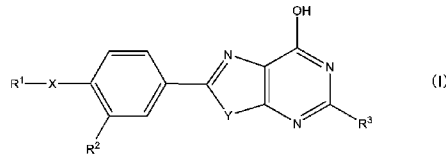


(10) 国際公開番号  
**WO 2020/246528 A1**

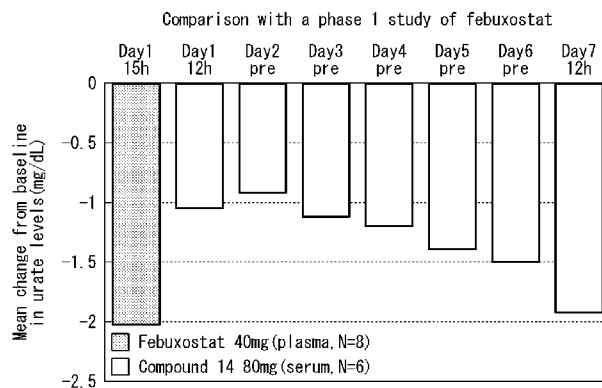
- (51) 国際特許分類:  
*A61P 19/06* (2006.01)    *A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)    *A61K 31/519* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                    PCT/JP2020/022039
- (22) 国際出願日:                        2020年6月4日(04.06.2020)
- (25) 国際出願の言語:                    日本語
- (26) 国際公開の言語:                    日本語
- (30) 優先権データ:  
 特願 2019-104534    2019年6月4日(04.06.2019)    JP
- (71) 出願人: 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小林 四郎 (KOBAYASHI Shiro); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP). 宮山 絵里 (MIYAYAMA Eri); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP). 平野 益治 (HIRANO Masuharu); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 太田 隆 (OHTA Takashi); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 棚井 澄雄, 外 (TANAI Sumio et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (JP).

(54) Title: THERAPEUTIC FOR GOUT OR HYPERURICEMIA

(54) 発明の名称: 痛風又は高尿酸血症の治療薬



[図9]



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition for treating or preventing gout or hyperuricemia that contains a compound represented by general formula (I) (in the formula, R<sup>1</sup> represents a substituted or unsubstituted phenyl group, R<sup>2</sup> represents a cyano group or a nitro group, R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, X represents an oxygen atom or -S(O)<sub>n</sub>, n represents an integer of 0-2, and Y represents an oxygen atom or a sulfur atom) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



WO 2020/246528 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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))

---

(57) 要約 : 本発明は、一般式 (1) (式中、 $R^1$ は無置換又は置換されたフェニル基を表し、 $R^2$ はシアノ基又はニトロ基を表し、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表し、 $X$ は酸素原子又は $-S(O)_n-$ を表し、 $n$ は0~2の整数を表し、 $Y$ は酸素原子又は硫黄原子を表す) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物を提供する。

## 明 細 書

発明の名称：痛風又は高尿酸血症の治療薬

### 技術分野

[0001] 本発明は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物に関する。

本願は、2019年6月4日に、日本に出願された特願2019-104534号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

[0002] 高尿酸血症は、痛風や腎不全等を来し、冠動脈疾患の危険因子と考えられている。また、高血圧症をはじめとする生活習慣病の発症進展とも密接な関わりが指摘されている。したがって、高尿酸血症の治療は単に痛風の治療ばかりでなく、高齢化に伴う種々の生活習慣病の予防につながる。

現在、高尿酸血症の治療には、主にアロプリノールやフェブキソスタット等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤が用いられている。

これらの薬剤は、尿酸値を低下させるという観点から非常に優れた薬剤であり、長年にわたって利用されている。

一方、高尿酸血症の治療には、痛風発作をどう抑制するかという課題がある。痛風発作は、血液中の尿酸が過剰になり、尿酸の結晶が関節にたまることで強い炎症がおきることにより発症し、激しい痛みを伴う。

ここで、尿酸低下薬と急性痛風発作には関連性があり、血清尿酸の急激な低下は、軟骨及び軟組織の尿酸ナトリウム結晶の一過性の局在性沈殿を生じ、急性痛風発作に繋がることが知られている。すなわち、従来の尿酸低下薬は、痛風発作を誘発し得ることが知られている。そのため、患者によっては痛風発作により、治療の中止や治療方針の変更が必要となる場合もある（非特許文献1）。

[0003] アロプリノールにおいては、前記課題に対し投与最初の6カ月間に痛風発作に対する予防としてコルヒチンを併用することで、痛風発作の発生率が低下することが報告されている（非特許文献2）。しかし、コルヒチンは使用

に制限があり、肝臓障害や腎臓障害を有する患者には禁忌である。また、副作用を有することが報告されている。

[0004] フェブキソスタットにおいては、前記課題に対し通常の成人用量を1日1回10mgの低用量から開始し、その後、1日1回20mg、さらに通常の維持用量の1日1回40mgに段階的に増量することで徐々に尿酸値を低下させ前記発作の発生率を低減している。また、痛風ガイドラインには急激に尿酸値を低下させると痛風発作を誘発する可能性があるので3～6か月かけて尿酸値を低下させることが記載されている。

特許文献1には高尿酸血症の患者に有効量のキサンチンオキシダーゼ阻害剤を改変放出投与形態において1日1回、又は即時放出投与形態において1日2回以上投与することにより、少なくとも1回の痛風発作を予防し、又は痛風発作の回数を低下させる方法が開示されている。

[0005] 上記医薬と同様のメカニズムを有する化合物として、国際公開第2005/121153号パンフレット（特許文献2）記載の化合物が報告されている。

特許文献2には、実施例51の薬理実験2において発明化合物と前記アロプリノールやフェブキソスタットとの血漿中尿酸値抑制率についての比較実験が開示されており、対照のアロプリノールやフェブキソスタットと比較して、同等以上のキサンチンオキシダーゼ阻害作用を示すことが記載されている。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0006] 特許文献1：特表2016-520133号公報

特許文献2：国際公開第2005/121153号

## 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Arthritis Res Ther. 2009; 11: R46

非特許文献2：J Rheumatol 2004; 31; 2429-2432

非特許文献3：フェブリク（登録商標）錠申請資料概要〔2011年1月〕；  
2. 7. 2 臨床薬理試験，P. 30

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬とコルヒチンとを併用することなく、またキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬の投与量を低用量から段階的に増加させることなく、痛風発作の誘発あるいは発作の程度を低減する痛風又は高尿酸血症の治療について検討を行ったところ、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬による痛風又は高尿酸血症の治療には、なお改善の余地があることを見出した。

[0009] 本発明は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物を提供することを目的とする。本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬とコルヒチンとを併用することなく、またキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬の投与量を低用量から段階的に増加させることなく、痛風発作の誘発あるいは発作の程度を低減する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物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

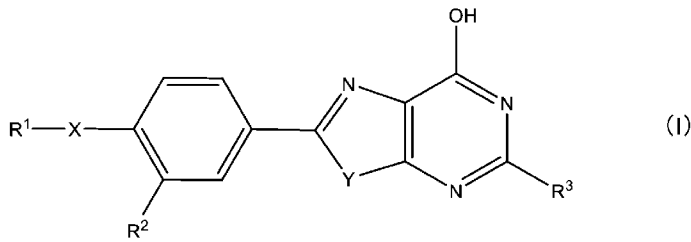
[0010] 本発明者らは、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する医薬について種々検討を行った結果、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物の特定量を継続的に投与することにより、前記医薬組成物とコルヒチンとを併用することなく、また前記医薬組成物の投与量を徐々に増加させることなく、痛風発作の誘発を抑制あるいは発作の程度を低減する痛風又は高尿酸血症の治療に有効であることを見出し、その知見を基に本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明は、以下：

[1] 一般式（1）

[0012]

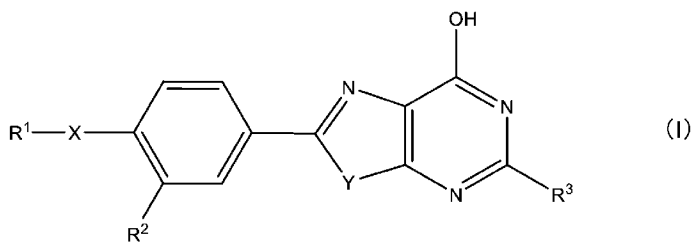
[化1]



(式中、 $R^1$ は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、 $R^2$ はシアノ基又はニトロ基を表し、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表し、 $X$ は酸素原子又は $-S(O)_n-$ を表し、 $n$ は0～2の整数を表し、 $Y$ は酸素原子又は硫黄原子を表す)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物；

[2] 一般式(1)

[0013] [化2]



(式中、 $R^1$ は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、 $R^2$ はシアノ基又はニトロ基を表し、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表し、 $X$ は酸素原子又は $-S(O)_n-$ を表し、 $n$ は0～2の整数を表し、 $Y$ は

酸素原子又は硫黄原子を表す) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する、痛風関節炎患者における高尿酸血症治療用医薬組成物；

[3] 尿酸降下療法の開始に伴う痛風発作の発現を抑制する、[1] 又は [2] に記載の医薬組成物；

[4] 一般式(1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、[1]～[3]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[5] R<sup>1</sup>が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である[1]～[4]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[6] Xが酸素原子である[1]～[5]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[7] Yが硫黄原子である[1]～[6]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[8] [1]～[7]のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、その非晶質を含み、前記非晶質の含有量は、[1]～[7]のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の総重量に対して、80重量%以上である[1]～[7]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[9] 腸溶性製剤である[1]～[8]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[10] 前記腸溶性製剤がハードカプセル剤である[9]に記載の医薬組成物；

[11] 更にヒプロメロース誘導体を含む固体分散体を含む[1]～[10]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[12] 一般式(1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、1:0.1～1:25である[11]に記載の医薬組成物；

[13] ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである [11] 又は [12] 記載の医薬組成物；

[14] 固形製剤である [1] ~ [13] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[15] 一般式 (1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が 10 mg ~ 320 mg である、[1] ~ [14] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[16] 1投与単位当たりの一般式 (1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が 10 mg ~ 320 mg である、[1] ~ [15] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[17] 1投与単位当たりの一般式 (1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が 10 mg ~ 160 mg である、[1] ~ [16] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[18] 1投与単位当たりの一般式 (1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が 10 mg ~ 80 mg である、[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[19] 1投与単位当たりの一般式 (1) で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が 20 mg ~ 80 mg である、[1] ~ [18] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[20] 投与1日目の投与12時間後に、投与前に比較し血中尿酸濃度を 0.5 ~ 2.0 mg/dL (例えば、0.5 ~ 1.5 mg/dL) 低下させる、[1] ~ [19] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[21] 1回/日、7日間の連続投与により、投与7日目の投与12時間後の血中尿酸濃度が、投与前に比較し 1.5 ~ 3.0 mg/dL (例えば、1.5 ~ 2.5 mg/dL) 低下する、[1] ~ [20] のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[22] 投与開始から投与3週間後までに、一般式 (1) で表される化合物



又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を増加しない、[1]～[21]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[23] 投与開始から投与7週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を、増加しないか、又は1回増加する、[1]～[22]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[24] 投与1日目の血中尿酸値の最大低下率（ $\left[\frac{\text{投与前尿酸値} - \text{投与1日目の投与後最小尿酸値}}{\text{投与前尿酸値}}\right] \times 100$ ）が10～25%である、[1]～[23]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[25] 投与7日目の血中尿酸値の最大低下率（ $\left[\frac{\text{投与前尿酸値} - \text{投与7日目の投与後最小尿酸値}}{\text{投与前尿酸値}}\right] \times 100$ ）が20～45%である、[1]～[24]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[26] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩である、[1]～[25]のいずれか1つに記載の医薬組成物；

[27] [1]～[26]のいずれか1つに記載の医薬組成物を含む、パッケージであって、5～15日間の継続投与に必要な投与単位の数の医薬組成物が含まれる、パッケージ、に関する。

## 発明の効果

[0014] 本発明が提供する医薬組成物は、痛風又は高尿酸血症の治療等に有用である。

## 図面の簡単な説明

[0015] [図1]化合物14の非晶質の湿式レーザー回折法による粒子径分布を示す図である。

[図2]参考例1aのカプセル剤と比較参考例1aのカプセル剤をイヌへ投与したときの血漿中薬物濃度-時間曲線を示す図である。

[図3]化合物14の結晶質の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図4]化合物14の非晶質の粉末X線回折パターンを示す図であり、(a)は

保存前、(b)は遮光・気密及び室温条件で1週間保存後、(c)は遮光・気密及び室温条件で2週間保存後、及び(d)は遮光・気密及び室温条件で4週間保存後の粉末X線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図5]参考例9bの固体分散体の保存前と、40℃/75%RH、開放条件下で1週間、3週間及び7週間保存後の粉末X線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図6]参考例10bの固体分散体の保存前と、40℃/75%RH、開放条件下で1週間、3週間及び7週間保存後の粉末X線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図7]参考例11bの固体分散体の保存前と、40℃/75%RH、開放条件下で1週間、3週間及び7週間保存後の粉末X線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図8]参考例11bの固体分散体のラットにおける血漿尿酸値低下作用を示すグラフである。

[図9]実施例1において、健常成人男性に、化合物14と、対照薬としてフェブキソスタットを経口投与したときの血清中における尿酸値の低下を示す図である。

## 発明を実施するための形態

### [0016] <医薬組成物>

以下、本発明について更に詳細に説明する。本発明の痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有する。

一般式(1)で表される化合物において、R<sup>1</sup>は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表す。

R<sup>1</sup>で示されるフェニル基における置換基の「炭素数1~8のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基等が挙げられる。

- [0017] R<sup>1</sup>で示されるフェニル基における置換基の「ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基」としては、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられ、好ましくはフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。
- [0018] R<sup>1</sup>で示されるフェニル基における置換基の「炭素数1～8のアルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基等が挙げられる。
- [0019] R<sup>1</sup>で示されるフェニル基における置換基の「炭素数2～8のアルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0020] R<sup>1</sup>で示されるフェニル基における置換基の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子等が挙げられる。
- [0021] R<sup>1</sup>としては、無置換のフェニル基が好ましい。
- [0022] 一般式(1)で表される化合物において、R<sup>2</sup>はシアノ基又はニトロ基を表すが、シアノ基が好ましい。
- [0023] 一般式(1)で表される化合物において、R<sup>3</sup>は水素原子又はヒドロキシ基を表すが、水素原子が好ましい。
- [0024] 一般式(1)で表される化合物において、Xは酸素原子又は-S(O)<sub>n</sub>-を表すが、酸素原子が好ましい。
- [0025] 一般式(1)で表される化合物において、Yは酸素原子又は硫黄原子を表すが、硫黄原子が好ましい。
- [0026] 一般式(1)で表される化合物の医薬的に許容され得る塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられ、カリウム塩が好ましい。

[0027] 本発明の1つの実施態様である痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物が含有する一般式(1)の化合物は、例えば特許文献2又は国際出願PCT/JP2019/17439号明細書に記載の合成法により得ることができる。

[0028] 本発明の痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物が含有する一般式(1)の化合物において、好ましい化合物としては、表1の化合物が挙げられる。表中、Meはメチル基を表す。

[0029]

[表1]

	構造式	化合物名
化合物 1		2-[4-(4-クロロフェニルチオ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 2		7-ヒドロキシ-2-[4-(3-ニトロ-4-フェニルチオフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 3		2-[4-(4-クロロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 4		7-ヒドロキシ-2-[4-(3-ニトロ-4-フェノキシフェニル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 5		2-[4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 6		2-[4-(4-メトキシフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 7		2-[4-(3-クロロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 8		2-[4-(2-クロロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 9		2-[4-(3-フルオロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 10		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 11		7-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-3-ニトロフェニル]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 12		2-[4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロフェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 13		2-[3-シアノ-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル]-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 14		2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン
化合物 15		5-(5,7-ジヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フェノキシベンゾトリール

化合物 1～化合物 15 は、医薬的に許容され得る塩を形成していてもよく、中でも、化合物 3～化合物 5、化合物 8～化合物 10、化合物 13～化合物 14、又はこれらの化合物の医薬的に許容され得る塩が好ましい。

[0030] 本発明の痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩は、その一部又は全部が非晶質として存在することが好ましい。ここで、非晶質とは、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の原子間又は分子間に短距離秩序を有するが、結晶のように長距離秩序を有しない状態の物質を意味する。

本発明において、非晶質は、X線回折において、ハローピークを示すことにより特定することができる。

本発明において、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の総重量に対して、50重量%以上が非晶質として存在することが好ましく、80重量%以上が非晶質として存在することがより好ましく、90重量%以上が非晶質として存在することがより好ましく、95重量%以上が非晶質として存在することが更に好ましく、100重量%が非晶質であってもよい。また一般式（１）で表される化合物の医薬的に許容され得る塩は結晶であってもよく、この場合総重量に対して、50重量%未満の非晶質が存在してもよく、40重量%以下が非晶質であってもよく、30重量%以下が非晶質であってもよく、20重量%以下が非晶質であってもよく、10重量%が非晶質であってもよく、全く存在しなくてもよい。上記非晶質の存在率は、X線回折法によって求めることができる。上記非晶質の存在率において、残余は結晶質である。すなわち、それぞれの存在率の記載において、非晶質と結晶質の存在率の合計は100重量%である。

[0031] 一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の非晶質の製造方法は、例えば一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を噴霧乾燥法（スプレードライ法ともいう）に付すことより得ることができる。より具体的には、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び所望により医薬的に許容され得る添加剤を後述の溶媒に加え溶液又は懸濁液とし、前記溶液又は懸濁液を回転円盤による遠心噴霧又は圧力ノズルによる加圧噴霧により微細な霧状にし、これを乾燥媒体

中（例えば加熱した空気又は窒素ガス）に噴出させることにより、非晶質の粉状の乾燥物として得ることができる。噴霧乾燥法において、乾燥媒体の温度は、例えば、50～120℃、好ましくは50～90℃である。前記乾燥媒体は、一定方向に流動させていてもよく、例えば、0.1～0.6 m<sup>3</sup>/minの風量として流動させることができる。

噴霧乾燥法で用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等の炭素数が1～6のアルコールを含むアルコール類、テトラヒドロフラン（THF）等のエーテル類、アセトニトリル、及び水等が挙げられ、これらの溶媒を1種単独又は2種以上の混合溶媒として用いることができる。中でも、エタノール、テトラヒドロフラン及びこれらの溶媒と水との混合溶媒が好ましい。

一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の非晶質の製造方法の別法としては、凍結乾燥法が挙げられる。より具体的には、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を溶媒に溶解させた後、溶液を凍結乾燥することで、製造することもできる。

凍結乾燥法で用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等の炭素数が1～6のアルコールを含むアルコール類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；及び水等が挙げられ、これらの溶媒を1種単独又は2種以上の混合溶媒として用いることができる。

一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の非晶質の粒子径は特に制限されないが、発明の効果の点や製剤化の観点から、例えば、体積平均粒子径（D50）として、20 μm以下、好ましくは1～15 μm、より好ましくは1～10 μm、更に好ましくは1.5～5 μm、最も好ましくは2～5 μmが挙げられる。

なお、前記体積平均粒子径（D50）の測定は、通常、例えば測定試料を水、又はエタノール等の溶媒に分散させ、レーザー回折法により粒子径分布を測定することにより行うことができる。前記測定試料は超音波を照射等す

ることにより溶媒に分散させてもよい。前記粒子径分布は、粒子径分布測定装置（例えば、島津（Shimadzu）レーザ回折式粒子径分布測定装置SALD-2200等）により測定することができる。得られた粒子径分布の結果から体積平均粒子径（D50）を求めることができる。また、データ収集及び分析のために市販のソフトウェア（例えば、Shimadzu WingSALD-2200 version 1.02等）を用いることができる。

[0032] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて医薬的に許容され得る添加剤を配合することができ、例えば結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を適宜組み合わせることで必要量配合することにより、本発明の医薬組成物を製造することができる。

[0033] 前記結合剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、部分けん化ポリビニルアルコール、プルラン、部分 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、キタンサンガム、及びアラビアゴム末等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、又はポリビニルピロリドン等が好ましい。

[0034] 前記崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロースともいう）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、部分 $\alpha$ 化デンプン、及びデンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。中でも、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、又はクロスポビドン等が好ましく、クロスポビドン等がより好ましい。用いられる崩壊剤の配合量は、例えば、有効成分を含む粒子の全重量に対して、5～30重量%が好ましく、5～15重量%がより好ましい。また、錠剤に配合する場合には、



有効成分を含む打錠用顆粒の全重量に対して、1～10重量%が好ましく、2～6重量%がより好ましい。

[0035] 前記賦形剤は、医薬製剤の練合工程、造粒工程又は造粒後末工程のいずれにも配合することができる。前記賦形剤としては、結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースともいう）等のセルロース類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分 $\alpha$ 化デンプン、及びヒドロキシプロピルスターチ等のデンプン類、ブドウ糖、乳糖、白糖、精製白糖、粉糖、トレハロース、デキストラン、及びデキストリン等の糖類、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、及びエリスリトール等の糖アルコール類、グリセリン脂肪酸エステル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、リン酸水素カルシウム水和物、及び炭酸水素ナトリウム等の無機塩等が挙げられ、結晶セルロース等が好ましい。

[0036] 前記滑沢剤としては、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、及びタルク等が挙げられる。これらは単独であってもよいし、2種以上の混合物であってもよい。中でも、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、又はシヨ糖脂肪酸エステル等が好ましい。

[0037] また、前記医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を腸溶性高分子と混合して用いることにより、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の過飽和溶液からの再結晶化が抑制され得る。一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と腸溶性高分子とが混合されているときは、それらが均一に混合されていること

が好ましい。一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と前記腸溶性高分子との重量比は、1：0.5～1：10、好ましくは1：1～1：5、より好ましくは1：2～1：5、更に好ましくは1：1～1：4を例示できる。

前記腸溶性高分子としては、前記コーティング用の腸溶性高分子が挙げられ、セルロース系ポリマー等が好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、又は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等がより好ましい。

なお、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と腸溶性高分子の混合の際、前記医薬的に許容され得る添加剤を適宜配合することができる。

#### [0038] <腸溶性製剤>

本発明に係る医薬組成物は、腸溶性製剤であることが好ましい。

本発明に係る「腸溶性製剤」とは、有効成分の胃内での分解を防ぐか、又は有効成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するよう設計された製剤である。腸溶性製剤それ自体は日本薬局方に記載されている。腸溶性製剤としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤及びカプセル剤等の剤形が知られている。これらの剤形の製法としては、（i）有効成分、若しくは有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を腸溶性高分子でコーティングした腸溶性顆粒を製造し、これを含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、若しくはカプセル剤とする方法、（ii）有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、若しくはカプセル剤を製造し、これらの製剤を腸溶性高分子でコーティングする方法、又は（iii）腸溶性の基剤からなるハードカプセルに有効成分、若しくは有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を収容する方法、等が挙げられる。

すなわち、本発明に係る腸溶性製剤としては、（i）有効成分、若しくは有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を腸溶性高分子でコーティングした腸溶性顆粒を含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、若しくはカプセル剤、（i

i) 腸溶性高分子でコーティングされた、有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、若しくはカプセル剤、又は (iii) 腸溶性の基剤からなるハードカプセルに有効成分、若しくは有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤が収容されたハードカプセル剤、等が挙げられる。

前記腸溶性の基剤は、それ自体公知の腸溶性高分子から構成される基剤を意味し、当該腸溶性高分子としては、後述のコーティング用の腸溶性高分子として例示した腸溶性高分子が挙げられる。

[0039] 本発明で用いられるコーティング用の腸溶性高分子としては、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS（例えば、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Evonik社製）、メタクリル酸コポリマーLD（例えば、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L30D-55、Evonik社製）、アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸コポリマー（例えば、Eudragit（登録商標）FS30D、Evonik社製）等の腸溶性のメタクリル酸コポリマー、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースともいう）、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（信越化学社製、HPMCASと略す場合がある）、ヒプロメロースフタル酸エステル（信越化学社製、HPMCPと略す場合がある）、カルボキシメチルエチルセルロース（フロイント産業株式会社製、CMECと略す場合がある）及びセラセフェート（セルロースアセテートフタレートともいう）等の腸溶性のセルロース系ポリマー及びポリビニルアルコールアセテートフタレート（カラコン社製）等の腸溶性のビニルアルコール系ポリマーが挙げられるが、腸溶性のセルロース系ポリマー等が好ましい。中でも、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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メチルセルロースアセテートサクシネートが好ましい。

前記腸溶性顆粒は公知の方法に従って製造することができる。例えば、転

動流動層造粒及び流動造粒等の流動造粒法、遠心転動造粒法等の転動造粒法、又は攪拌造粒法等により顆粒を製造した後、腸溶性コーティング液で被覆し乾燥することで製造することができる。

前記腸溶性コーティング液は、前記腸溶性高分子を溶媒に添加し、必要に応じて溶媒を濃縮する方法等によって調製することができる。腸溶性コーティング液の調製に使用される溶媒としては、水、若しくはメタノール及びエタノール等のアルコール系溶媒、又はこれらの混合液等が挙げられる。必要に応じて、結合剤、可塑剤、被覆基剤、界面活性剤及び賦形剤等の医薬的に許容され得る添加剤を適宜配合することができる。溶媒の量は特には制限されないが、溶解物の全重量（すなわち、前記腸溶性高分子及び医薬的に許容され得る添加剤の全重量）に対し3～10倍量用いることができる。

[0040] 前記腸溶性高分子でコーティングされた、有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤は、有効成分及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤を公知の方法に従って製造し、得られたこれらの製剤を前記腸溶性コーティング液で被覆し乾燥することで製造することができる。

[0041] 腸溶性の基剤からなるハードカプセルとしては市販のものを用いることができ、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、又は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を含む腸溶性の基剤からなるハードカプセルを用いることができ、より具体的には、Vcaps（登録商標）Enteric（カプスゲル社製）等を用いることができる。

本発明に係る腸溶性製剤には、必要に応じて医薬的に許容され得る添加剤を配合することができ、例えば結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を適宜組み合わせ必要量配合することにより、本発明の医薬組成物を製造することができる。前記「医薬的に許容され得る添加剤」としては、前記医薬組成物で例示した医薬的に許容され得る添加剤を例示することができる。

本発明が提供する腸溶性製剤は、生体内において高い吸収性を示し得る。

[0042] <固体分散体>

本発明の医薬組成物は、更にヒプロメロース誘導体を含む固体分散体を含む医薬組成物であってもよい。

本発明に係る「ヒプロメロース誘導体」とは、ヒプロメロースそれ自体（HPMCと略す場合がある）、及びヒプロメロースの有機酸エステルを表す。ヒプロメロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとも称され、セルロースのメチル基及びヒドロキシプロピル基との混合エーテルである。ヒプロメロースとエステルを形成する有機酸としては、酢酸、コハク酸又はフタル酸等が挙げられる。本発明に係るヒプロメロースは、前記有機酸から選択される1又は2以上の有機酸とエステルを形成してもよい。

本発明で用いられるヒプロメロース誘導体としては、例えば、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCASと略す場合がある）、ヒプロメロースフタル酸エステル（HPMCPと略す場合がある）等が挙げられ、好ましくはヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ヒプロメロースフタル酸エステルである。

[0043] 本発明に係るヒプロメロースとしては、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき28～30%、ヒドロキシプロポキシ基につき7～12%であるヒプロメロースが例示される。

本発明に係るヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルとしては、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき20～26%、好ましくは21～25%であり、ヒドロキシプロポキシ基につき5～10%、好ましくは5～9%であり、アセチル基につき5～14%、好ましくは7～11%であり、サクシノイル基につき4～18%、好ましくは10～14%であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが例示される。本発明に係るヒプロメロースフタル酸エステルとしては、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき18～24%であり、ヒドロキシプロポキシ基につき5～10%、カルボキシベンゾイル基につき、21～35%であるヒプロメロースフタル酸エステルが例示される。

上記ヒプロメロース誘導体における、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ

基、アセチル基、サクシノイル基又はカルボキシベンゾイル基等の含有量は、第17改正日本薬局方で規定されているヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びヒプロメロースフタル酸エステルの置換度の測定方法に準拠した方法で測定することができる。

[0044] 本発明に係るヒプロメロース誘導体の粘度としては、本発明の効果を有する限り特に限定されないが、例えば、 $2.4 \sim 204 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ が挙げられ、 $2.4 \sim 3.6 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ が好ましい。

本発明に係るヒプロメロース誘導体の粘度は、第17改正日本薬局方で規定されているヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びヒプロメロースフタル酸エステルの粘度の測定方法に準拠した方法で測定することができる。

[0045] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比は、 $1 : 0.1 \sim 1 : 25$ の範囲で適宜調整することができる。一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比の1つの例は、 $1 : 0.1 \sim 1 : 10$ であり、別の例は、 $1 : 0.1 \sim 1 : 4$ であり、また別の例は、 $1 : 1 \sim 1 : 10$ であり、更に別の例は、 $1 : 2 \sim 1 : 5$ であり、更にまた別の例は、 $1 : 3 \sim 1 : 4$ である。

本発明の1つの実施態様としては、2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、 $1 : 0.1 \sim 1 : 25$ であり、別の実施態様としては、 $1 : 0.1 \sim 1 : 10$ であり、また別の実施態様としては $1 : 0.1 \sim 1 : 4$ であり、また別の実施態様としては、 $1 : 1 \sim 1 : 10$ であり、更に別の実施態様としては、 $1 : 2 \sim 1 : 5$ であり、更にまた別の実施態様としては、 $1 : 3 \sim 1 : 4$ である固体分散体が挙げられる。

[0046] 「固体分散体」とは、少なくとも2つの成分を含む固体の系であって、前記少なくとも2つの成分が均一に混合された系を形成している固体の組成物

を意味する。また、前記固体分散体において、少なくとも1つの成分は、通常、前記系の全体にわたって、分散されている。

したがって、本発明に係る「固体分散体」の1つの実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体とを含み、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体が均一に混合された系を形成している固体の組成物である。

本発明に係る「固体分散体」の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、ヒプロメロース誘導体の全体にわたって分散された系を形成している固体の組成物である。この場合、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が分散質として分散相を構成し、ヒプロメロース誘導体が分散媒として連続相を構成している。

[0047] 本発明に係る「固体分散体」は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩、ヒプロメロース誘導体、及び所望により医薬的に許容され得る添加剤から構成されている。所望により含有される医薬的に許容され得る添加剤としては、例えば界面活性剤、pH調整剤、糖類及び可塑剤等から選択される添加剤が例示される。これらは適宜組み合わせ、本発明に係る固体分散体に必要量配合することができる。

使用することができる界面活性剤としては、ビスー(2-エチルヘキシル)スルホコハク酸ナトリウム(ドクセートナトリウム)、臭化アルキルトリメチルアンモニウム(例えば臭化セチルトリメチルアンモニウム(セトリミド))のような陽イオン性界面活性剤、ラウリル硫酸ナトリウムのような陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン(例えばツウィーン(Tween™ 20、40、60、80又は85))、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、Span™ 20、40、60、80又は85)のような非イオン性界面活性剤が挙げられる。

使用することができるpH調整剤としては、コハク酸、マレイン酸、酒石

酸、クエン酸、アスパラギン酸等の酸、水酸化ナトリウムや酸化マグネシウム、二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、L-アルギニン等のアルカリを用いることができる。

使用することができる糖類としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース（麦芽糖）、還元麦芽糖、マルチトール、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。

使用することができる可塑剤としては、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン等が挙げられる。

本発明に係る「固体分散体」は、前記医薬的に許容され得る添加剤を含んでいなくてもよいが、それらを含む場合には、例えば、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記界面活性剤との重量比は、1：0.01～1：2、より好ましくは1：0.02～1：1.5、更に好ましくは1：0.03～1：1.2であり、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記pH調整剤との重量比は、1：0.01～1：2、より好ましくは1：0.02～1：1.5、更に好ましくは1：0.03～1：1.2であり、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記糖類との重量比は、1：0.02～1：20、より好ましくは1：0.15～1：10であり、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記可塑剤との重量比は、1：0.02～1：20、より好ましくは1：0.15～1：10である。

本発明に係る「固体分散体」において、前記医薬的に許容され得る添加剤は、固体分散体の分散相を構成してもよく、連続相を構成してもよい。

[0048] 本発明に係る「固体分散体」において、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩は、その一部又は全部が非晶質として存在することが好ましい。

[0049] 本発明に係る固体分散体は、それ自体公知の方法で製造することができ、例えば、混合粉碎法（メカノケミカル法）、溶媒法、溶融法、加熱混練溶融



法等を用い製造することができる。

ここで、混合粉碎法とは、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体と、所望により医薬的に許容され得る添加剤とを混合した後、ボールミル、ハンマーミル等の混合機及び粉碎機を用いて常法で行うことができる。溶媒法とは、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を溶媒(有機溶媒、水又はその混液)に溶解又は懸濁させ、その後、前記溶媒を除去して固体分散体を析出させるか、又は前記溶媒中、固体分散体を析出させる方法をいう。

溶媒は、噴霧法(実施態様により、流動層法、噴霧乾燥法(スプレードライ法ともいう)、転動層法、攪拌法、又は超臨界法等に分類できる)、ろ過法、エバポレーション法、凍結乾燥法などの方法により除去することができ、好ましくは噴霧法が挙げられ、そのうち噴霧乾燥法が特に好ましい。

本発明に係る固体分散体を製造するにあたって用いることができる溶媒は、医薬的に許容され得る溶媒が好ましく、例えば、エタノール、メタノール、2-プロパノール、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン(THF)、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸、蟻酸、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

これらの溶媒中、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩、及び所望により配合される医薬的に許容され得る添加剤は溶解している方が好ましい。

噴霧乾燥法においては、それ自体公知の方法により固体分散体を製造することができ、例えば、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を前記溶媒に加え溶液又は懸濁液とし、前記溶液又は懸濁液を回

転円盤による遠心噴霧あるいは圧力ノズルによる加圧噴霧により微細な霧状にし、これを乾燥媒体中（加熱した空気又は窒素ガス）に噴出させ、粉状の乾燥物として、固体分散体を得ることができる。

噴霧乾燥法において、乾燥媒体の温度は、例えば、50～120℃、好ましくは50～90℃である。前記乾燥媒体は、一定方向に流動させていてもよく、例えば、0.1～0.6 m<sup>3</sup>/minの風量として流動させることができる。

溶媒法において析出させる方法は共沈法が好ましく、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を溶媒に溶解又は懸濁させ、溶解した前記化合物（1）又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により添加される医薬的に許容され得る添加剤が不溶な溶媒の添加や、温度の低下などで溶解濃度を下げることによって析出させることにより固体分散体を得ることができる。

溶融法とは、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤をヒプロメロース誘導体の融点又は軟化点以上に加熱して攪拌等することにより、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び所望により添加される医薬的に許容され得る添加剤を、ヒプロメロース誘導体に溶解又は分散し、ついで急冷する方法をいう。その際、所望によりクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン等の可塑剤や界面活性剤等の添加剤を更に加えることができる。製造は、加熱装置付き攪拌造粒機を用いて行うことができる。

加熱混練溶融法とは、加熱装置を備えた押し出し機、例えば2軸エクストルーダー等により、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤とを加熱・加圧下で混合して、固体分散体を得る方法をいい、得られるプラスチック様の固体分散体を粉砕機を用いて粉砕することにより固体

分散体の粉末を得ることができる。

[0050] 上記製造方法により製造した本発明に係る固体分散体は、公知の方法により、任意の粒子径を有する固体分散体の粒子とすることができ、前記固体分散体の粒子を、そのまま散剤又は顆粒剤として使用することができる。

[0051] 本発明に係る固体分散体を含有する医薬組成物は、前記固体分散体と、医薬的に許容され得る添加剤とを含み、医薬的に許容され得る添加剤として、例えば結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を適宜組み合わせる必要量配合することにより、本発明の医薬組成物を製造することができる。前記「医薬的に許容され得る添加剤」としては、前記医薬組成物で例示した医薬的に許容され得る添加剤を例示することができる。

[0052] 本発明に係る固体分散体を含有する医薬組成物は、それ自体公知の製剤化工程に付すことにより、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、又は注射剤等の液状製剤に製剤化して提供することができる。なお、前記注射剤は、本発明の医薬組成物を固形製剤として提供し、用時に注射剤に調製して使用する形態であってもよい。

本発明は打錠障害の抑制効果をも有することから、特に固形製剤が錠剤の場合が好ましい。また、これらの固形製剤は、所望によりコーティングを施すことができる。

[0053] 本発明に係る固体分散体を含有する医薬組成物における固体分散体の含量は、医薬組成物の総重量に対して、10～95重量%、好ましくは30～90重量%であってもよく、より好ましくは60～85重量%であってもよい。

本発明が提供する固体分散体は、生体内における高い吸収性と、保存安定性を示し得る。

[0054] 本発明が提供する医薬組成物は、治療又は予防が必要な患者、より具体的にはヒト又はその他の哺乳動物に経口的又は非経口的、より好ましくは経口的に投与することができる。好ましくは、本発明が提供する医薬組成物は、ヒトに投与される。本発明が提供する医薬組成物は、高尿酸血症、又は痛風

の治療薬又は予防薬として有用である。

[0055] 本発明の1つの実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10~320mg、好ましくは20~320mg、より好ましくは40~280mg、より好ましくは40~240mg、より好ましくは40~180mg、より好ましくは60~140mg、更に好ましくは60~120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0056] 本発明の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10~320mg、好ましくは20~320mg、より好ましくは40~280mg、より好ましくは40~240mg、より好ましくは40~180mg、より好ましくは60~140mg、更に好ましくは60~120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0057] 本発明の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有し、かつ前記腸溶性顆粒中の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10~320mg、好ましくは20~320mg、より好ましくは40~280mg、より好ましくは40~240mg、より好ましくは40

～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0058] 本発明の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有し、かつ前記腸溶性顆粒中の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0059] 本発明の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0060] 本発明の別の実施態様は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の

、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０ｍｇ、より好ましくは４０～２８０ｍｇ、より好ましくは４０～２４０ｍｇ、より好ましくは４０～１８０ｍｇ、より好ましくは６０～１４０ｍｇ、更に好ましくは６０～１２０ｍｇ経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも７日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0061] 本発明の別の実施態様は、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有し、かつ前記腸溶性顆粒中の一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０ｍｇ、より好ましくは４０～２８０ｍｇ、より好ましくは４０～２４０ｍｇ、より好ましくは４０～１８０ｍｇ、より好ましくは６０～１４０ｍｇ、更に好ましくは６０～１２０ｍｇ経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも７日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0062] 本発明の別の実施態様は、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が腸溶性高分子でコーティングされた腸溶性顆粒を含有し、かつ前記腸溶性顆粒中の一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０

mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0063] 本発明の別の実施態様は、腸溶性高分子でコーティングされた、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0064] 本発明の別の実施態様は、腸溶性高分子でコーティングされた、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤を含有する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0065] 本発明の別の実施態様は、腸溶性高分子でコーティングされた、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤を含有し、かつ前記一般式(1)で表される化合物又はその医

薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用医薬組成物であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0066] 本発明の別の実施態様は、腸溶性高分子でコーティングされた、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤を含有し、かつ前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用の、錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記錠剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である。

[0067] 本発明の別の実施態様は、腸溶性の基剤からなるハードカプセルに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が収容された痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用のハードカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg



、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記ハードカプセル剤である。

[0068] 本発明の別の実施態様は、腸溶性の基剤からなるハードカプセルに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が収容された痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用のハードカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記ハードカプセル剤である。

本発明の別の実施態様は、腸溶性の基剤からなるハードカプセルに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が収容され、かつ前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用のハードカプセル剤であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記ハードカプセル剤である。

[0069] 本発明の別の実施態様は、腸溶性の基剤からなるハードカプセルに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が収容され、かつ前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤が更に腸溶性高分子と混合されている痛風又は高尿酸血症の治療又は予防用のハードカプ

セル剤であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０ｍｇ、より好ましくは４０～２８０ｍｇ、より好ましくは４０～２４０ｍｇ、より好ましくは４０～１８０ｍｇ、より好ましくは６０～１４０ｍｇ、更に好ましくは６０～１２０ｍｇ経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも７日間継続されるように用いられる、前記ハードカプセル剤である。

[0070] 本発明の別の実施態様は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防における使用のための、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０ｍｇ、より好ましくは４０～２８０ｍｇ、より好ましくは４０～２４０ｍｇ、より好ましくは４０～１８０ｍｇ、より好ましくは６０～１４０ｍｇ、更に好ましくは６０～１２０ｍｇ経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも７日間継続されるように用いられる、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩である。

[0071] 本発明の別の実施態様は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防における使用のための、一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る添加剤を含む医薬組成物であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、１日あたり１０～３２０ｍｇ、好ましくは２０～３２０ｍｇ、より好ましくは４０～２８０ｍｇ、より好ましくは４０～２４０ｍｇ、より好ましくは４０～１８０ｍｇ、より好ましくは６０～１４０ｍｇ、更に好ましくは６０～１２０ｍｇ経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも７日間継続されるように用いられる、前記医薬組成物である。

[0072] 本発明の別の実施態様は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防における使用のための、本発明に係る固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物であって、前記一般式（１）で表される化合物又はその医薬的に許容され得

る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物である。

[0073] 本発明の別の実施態様は、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防薬の製造のための、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の使用であって、前記一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、前記使用である。

[0074] 本発明の別の実施態様は、本発明の医薬組成物を、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防が必要な対象に、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与し、かつ前記経口投与を少なくとも7日間継続して投与することを含む痛風又は高尿酸血症の治療又は予防方法である。

本発明の更に別の実施態様は、本発明に係る固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物を、痛風又は高尿酸血症の治療又は予防が必要な対象に、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg経口投与し、かつ前記経口投与を少なくとも7日間継続して投

与することを含む痛風又は高尿酸血症の治療又は予防方法である。

[0075] 本発明の医薬組成物の投与量は、本発明の医薬組成物における、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量に応じて調整することができる。また、投与方法、投与対象の年齢、体重、性別、症状、薬剤への感受性等に応じて適宜決定されるが、症状の改善の状況に応じて投与量を調節してよい。本発明においては、一定の投与量を継続的に投与することが好ましい。

本発明の腸溶性製剤の投与量は、例えば、成人においては、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量に換算して、通常、1日あたり10～320mg、好ましくは20～320mg、より好ましくは40～280mg、より好ましくは40～240mg、より好ましくは40～180mg、より好ましくは60～140mg、更に好ましくは60～120mg、特に好ましくは60～100mg経口投与し、かつ前記経口投与を少なくとも7日間継続して投与することができるが、年齢、症状等により増減することができる。また、投与回数としては、例えば、1日あたり、1～3回、好ましくは1～2回、より好ましくは1回が挙げられる。

[0076] 高尿酸血症は、血液中の尿酸値が異常に高い状態である。高尿酸血症では、尿酸の一部が溶けきれなくなり尿酸が結晶化する。この結晶化した尿酸が、関節にたまって炎症をおこすと痛風関節炎となり、激痛を伴う痛風発作と呼ばれる症状を呈する。高尿酸血症には、このような痛風関節炎という臨床症状を呈する高尿酸血症と、痛風関節炎等の臨床症状の無い無症候性高尿酸血症が存在する。

本発明が提供する医薬組成物の投与対象は、痛風関節炎患者（例えば、高尿酸血症を発症している痛風関節炎患者）であり得、又は高尿酸血症患者であって、痛風発作を発症したことのある患者、さらには無症候性の高尿酸血症患者であり得る。好ましくは、本発明が提供する医薬組成物を、痛風関節炎患者の高尿酸血症の治療に用いてもよい。

本明細書において、「痛風発作の抑制」、「痛風発作の誘発の抑制」又は

「痛風発作の発現の抑制」の用語は、例えば、アロプリノールやフェブキソスタット等の従来の尿酸低下薬の投与対象群又はプラセボ群と比較して、「痛風発作」の頻度又は重篤度（例えば痛みの程度等）、好ましくは頻度が低下することを意味し、好ましくは「痛風発作」が発現しないことを含む。

一般に、痛風関節炎患者に血中尿酸値の低下の為の治療を行う場合は、痛風発作が寛解した後（痛みが治まった後）に、尿酸低下薬が投与されるが、投与は低用量から開始し、血中尿酸値が目標値まで徐々に低下するように用量を漸増することが求められている。これは、尿酸低下薬の投与により血中尿酸値を急激に低下させると関節内に付着した尿酸塩結晶の再溶解が急激に進み、その結果、剥離しやすくなり、痛風発作が誘発されるためである。尿酸低下薬による急激な尿酸値の低下によって惹起される痛風発作は、尿酸の移動による発作（mobilization flare-up）として知られている。

本発明が提供する医薬組成物は、徐々に血中尿酸濃度を低下させることができるので、尿酸の移動による発作（mobilization flare-up）等の急性の痛風発作を漸増なし、又はより少ない漸増で抑制することができる。

一方、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であるフェブキソスタットは、日本において、血中尿酸値の急激な低下による痛風発作（尿酸の移動による発作（mobilization flare-up））の誘発を抑制するために、10mg 1日1回の投与から開始し、投与開始から2週間以降に20mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量することが推奨されている。

一つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、尿酸低下療法の開始に伴う痛風発作（尿酸の移動による発作（mobilization flare-up））の発現を抑制する為に1日当たりの投与量を漸増する必要は無く、投与開始から3週間において、1日当たりの投与量を増加しなくてもよい。

一つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、尿酸低下療法の開始に伴う痛風発作（尿酸の移動による発作（mobilization flare-up））の発現を抑制する為に1日当たりの投与量を漸増する必要は無く、投与開始

から7週間に、1日当たりの投与量を増加しない、又は1日当たりの投与量の増加が1回以下であってもよい。

本発明が提供する医薬組成物を投与することにより達成され得る血中尿酸値を徐々に低下させる効果は、例えば、1日あたり10～320mg（例えば、10～160mg、20～160mg、40～160mg、80～160mg、10～80mg、20～80mg、40～80mg、10mg、20mg、40mg、80mg、100mg、120mg、140mg又は160mg）の一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を経口投与することにより達成され得る。また、1日あたり10～320mg（例えば、10～160mg、20～160mg、40～160mg、80～160mg、10～80mg、20～80mg、40～80mg、10～40mg、20～40mg、10mg、20mg、40mg、80mg、100mg、120mg、140mg又は160mg）の一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を連日投与することによって、血中尿酸値を徐々に低下させてもよく、例えば、7日以上（例えば、1か月間、2か月間又は3か月間）連日投与することによって、血中尿酸値を徐々に低下させてもよい。

一つの実施態様において、本発明の一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物は、治療が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる。このような実施態様により、患者の尿酸値を急激に低下させることなく、徐々に低下させるので、痛風発作の誘発あるいは発作の程度を低減する痛風又は高尿酸血症の治療に有用であり得る。

本発明が提供する医薬組成物を投与することにより達成される血中尿酸値を徐々に低下させる効果は、例えば、本発明が提供する医薬組成物を健常成人（例えば、男性）に7日間の連続投与し、投与前と投与後の血中尿酸値を測定し、投与1日目の血中尿酸値の最大低下率（ $\left[ \frac{\text{投与前尿酸値} - \text{投与1}$

日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が、約35%以下 (例えば、1~35%の低下、10~30%の低下、10~25%の低下、10~20%の低下、15~25%の低下) であること; 及び/又は、投与7日目の血中尿酸値の最大低下率 ( [(投与前尿酸値 - 投与7日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が約55%以下 (例えば、1~55%の低下、10~50%の低下、15~45%の低下、20~45%の低下、20~40%の低下、20~35%の低下) であることにより、確認してもよい。

血中尿酸値 (血中尿酸濃度) は、公知のウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法により測定してもよい。

本明細書において、「投与開始から」で表現される時間又は期間は、例えば、1つの治療計画における、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の初回の投与時を起算点として算定され得る。したがって、例えば、「投与開始から投与3週間後」とは、初回の投与時から3週間後の対応する時刻を意味し、「投与開始から投与7週間後」とは、初回の投与時から3週間後の対応する時刻を意味する。

用語「投与」に続けて、時間又は期間で表現される場合、投与時を起算点として、続く時間又は期間経過後の時点の意味する。例えば、「投与12時間」とは、投与時から12時間経過した時点の意味し、「投与7日」とは、投与時から7日間経過した時点の意味する。本明細書においては、通常、「日」、「月」又は「年」をもって定める時間について、「期間」の用語を用いる。

本明細書において、「投与X日目」と表現される場合、その意味は、文脈において判断され得る。例えば、「投与1日目」とは、1つの治療計画における、初回の投与時から1日間(24時間)経過した時点の意味する場合もあれば、初回の投与時から1日間(24時間)経過する時点の直前までの期間を意味する場合、又は初回の投与時から1日間(24時間)経過した時点の前後、例えば±12時間、好ましくは±6時間、より好ましくは±2時間

の時間を意味する場合がある。

本明細書において、「投与1日目の投与後最小尿酸値」とは、例えば、1つの治療計画における、初回の投与時から1日間経過後（24時間経過後）まで、1時間毎に投与対象から採血し、それ自体公知の方法で尿酸値を測定した中で最小の尿酸値を意味する。また、「投与7日目の投与後最小尿酸値」とは、例えば、1つの治療計画における、初回の投与時から6日間経過後（144時間経過後）の時点から7日間経過後まで、1時間毎に投与対象から採血し、それ自体公知の方法で測定した尿酸値の中で最小の尿酸値を意味する。「投与前」としては、1つの治療計画における、初回の投与前12時間が好ましく、初回の投与前6時間がより好ましく、初回の投与前2時間が更に好ましく、初回の投与前1時間が特に好ましい。したがって、「投与前尿酸値」とは、例えば、1つの治療計画における、初回の投与前12時間、好ましくは初回の投与前6時間、より好ましくは初回の投与前2時間、更に好ましくは、初回の投与前1時間において、投与対象から採血し、それ自体公知の方法で測定した尿酸値を意味する。

本発明が提供する医薬組成物に含まれる一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含量は、当業者が適宜設定することができる。例えば、本発明が提供する医薬組成物に含まれる一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含量は、10~320mg（例えば、10~160mg、20~160mg、40~160mg、80~160mg、10~80mg、20~80mg、40~80mg、10~40mg、20~40mg、10mg、20mg、40mg、80mg、100mg、120mg、140mg又は160mg）であり得る。

本発明が提供する医薬組成物は、1投与単位であり得る。1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量は、例えば、10~320mg（例えば、10~160mg、20~160mg、40~160mg、80~160mg、10~80mg、20~80mg、40~80mg、10~40mg、20~40mg、10mg、2



0 mg、40 mg、80 mg、100 mg、120 mg、140 mg又は160 mg) であり得る。

本発明が提供する医薬組成物の包装形態は、当業者が適宜設定できる。包装形態の例としては、プラスチック容器、ガラス容器、PTPシート等が挙げられる。本発明が提供する医薬組成物は、5～15日間の継続投与に必要な投与単位の数種の医薬組成物が含まれる、パッケージとして提供されてもよい。例えば、本発明が提供する医薬組成物は、5～15（例えば、6、7、8、10、12又は14）投与単位を含むPTPシートとして提供されてもよい。

[0077] 本明細書において、「投与単位」とは、製剤の単位を表し、「1投与単位」とは、製剤の最小単位を表す。したがって、例えば、錠剤であれば、投与単位は各錠剤であり、1投与単位は、1つの錠剤を表す。注射剤であれば、投与単位は、アンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤であり、1投与単位は、1つのアンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤を表す。

本発明が提供する医薬組成物が、ヒト又はその他の哺乳動物に投与される場合、1回あたり、1又は2以上の前記投与単位が投与されてもよく、前記1投与単位が分割されて投与されてもよい。

[0078] 本発明の実施の他の形態の例としては以下が挙げられる。

<1-1>痛風又は高尿酸血症の治療における使用のための、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物。

<1-2>痛風関節炎患者における高尿酸血症の治療における使用のための、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物。

<1-3>尿酸降下療法の開始に伴う痛風発作の発現を抑制する、<1-1>又は<1-2>に記載の使用のための医薬組成物。

<1-4>一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320 mg経口投

与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、 $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-3 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-5 \rangle R^1$ が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-4 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-6 \rangle X$ が酸素原子である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-5 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-7 \rangle Y$ が硫黄原子である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-6 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-8 \rangle \langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、その非晶質を含み、前記非晶質の含有量は、 $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の総重量に対して、80重量%以上である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-9 \rangle$ 腸溶性製剤である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-8 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-10 \rangle$ 前記腸溶性製剤がハードカプセル剤である $\langle 1-9 \rangle$ 記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-11 \rangle$ 更にヒプロメロース誘導体を含む固体分散体を含む $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-10 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-12 \rangle$ 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、1:0.1~1:25である $\langle 1-11 \rangle$ 記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-13 \rangle$ ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである $\langle 1-11 \rangle$ 又は $\langle 1-12 \rangle$ 記載の使用のための医薬組成物。

$\langle 1-14 \rangle$ 固形製剤である $\langle 1-1 \rangle \sim \langle 1-13 \rangle$ のいずれか1つに記載

載の使用のための医薬組成物。

<1-15>一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~320mgである、<1-1>~<1-14>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-16>1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~320mgである、<1-1>~<1-15>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-17>1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~160mgである、<1-1>~<1-16>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-18>1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~80mgである<1-1>~<1-17>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-19>1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が20mg~80mgである、<1-1>~<1-18>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-20>投与1日目の投与12時間後に、投与前に比較し血中尿酸濃度を0.5~2.0mg/dL(例えば、0.5~1.5mg/dL)低下させる、<1-1>~<1-19>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-21>1回/日で7日間の連続投与により、投与7日目の投与12時間後の血中尿酸濃度が、投与前に比較し1.5~3.0mg/dL(例えば、1.5~2.5mg/dL)低下する、<1-1>~<1-20>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-22>医薬組成物が1回/日で連続投与され、投与開始から投与3週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を増加しない、<1-1>~<1-21>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-23>医薬組成物が1回/日で連続投与され、投与開始から投与7週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を、増加しないか、又は1回増加する、<1-1>~<1-22>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-24>医薬組成物が、1回/日で連続投与され、投与1日目の血中尿酸値の最大低下率( [(投与前尿酸値-投与1日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が10~25%である、<1-1>~<1-23>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-25>医薬組成物が、1回/日で連続投与され、投与7日目の血中尿酸値の最大低下率( [(投与前尿酸値-投与7日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が20~45%である、<1-1>~<1-24>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-26>一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩である、<1-1>~<1-25>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物。

<1-27><1-1>~<1-26>のいずれか1つに記載の使用のための医薬組成物を含むパッケージであって、5~15日間の継続投与に必要な投与単位の数の医薬組成物が含まれる、パッケージ。

[0079] <2-1>痛風又は高尿酸血症の治療用医薬組成物を製造するための、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の使用。

<2-2>痛風関節炎患者における高尿酸血症の治療用医薬組成物を製造するための、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の使用。

<2-3>尿酸降下療法の開始に伴う痛風発作の発現を抑制する、<2-1>又は<2-2>に記載の使用。

<2-4>一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10~320mg経口投

与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、 $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-3 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-5 \rangle R^1$ が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-4 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-6 \rangle X$ が酸素原子である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-5 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-7 \rangle Y$ が硫黄原子である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-6 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-8 \rangle \langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、その非晶質を含み、前記非晶質の含有量は、 $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の総重量に対して、80重量%以上である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-7 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-9 \rangle$ 医薬組成物が腸溶性製剤である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-8 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-10 \rangle$ 前記腸溶性製剤がハードカプセル剤である $\langle 2-9 \rangle$ 記載の使用。

$\langle 2-11 \rangle$ 医薬組成物が更にヒプロメロース誘導体を含む固体分散体を含む $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-10 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-12 \rangle$ 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、1:0.1~1:25である $\langle 2-11 \rangle$ 記載の使用。

$\langle 2-13 \rangle$ ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである $\langle 2-11 \rangle$ 又は $\langle 2-12 \rangle$ 記載の使用。

$\langle 2-14 \rangle$ 医薬組成物が固形製剤である $\langle 2-1 \rangle \sim \langle 2-13 \rangle$ のいずれか1つに記載の使用。

$\langle 2-15 \rangle$ 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る

塩の含有量が10mg～320mgである、<2-1>～<2-14>のいずれか1つに記載の使用。

<2-16>医薬組成物の1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg～320mgである、<2-1>～<2-15>のいずれか1つに記載の使用。

<2-17>医薬組成物の1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg～160mgである、<2-1>～<2-16>のいずれか1つに記載の使用。

<2-18>医薬組成物の1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg～80mgである<2-1>～<2-17>のいずれか1つに記載の使用。

<2-19>医薬組成物の1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が20mg～80mgである、<2-1>～<2-18>のいずれか1つに記載の使用。

<2-20>医薬組成物が、投与1日目の投与12時間後に、投与前に比較し血中尿酸濃度を0.5～2.0mg/dL(例えば、0.5～1.5mg/dL)低下させる、<2-1>～<2-19>のいずれか1つに記載の使用。

<2-21>医薬組成物が、1回/日で7日間連続投与され、投与7日目の投与12時間後の血中尿酸濃度が、投与前に比較し1.5～3.0mg/dL(例えば、1.5～2.5mg/dL)低下する、<2-1>～<2-20>のいずれか1つに記載の使用。

<2-22> 医薬組成物が1回/日で連続投与され、投与開始から投与3週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を増加しない、<2-1>～<2-21>のいずれか1つに記載の使用。

<2-23>医薬組成物が1回/日で連続投与され、投与開始から投与7週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る

塩の1日の投与量を、増加しないか、又は1回増加する、＜2-1＞～＜2-22＞のいずれか1つに記載の使用。

＜2-24＞医薬組成物が、1回/日で連続投与され、投与1日目の血中尿酸値の最大低下率（ $[(\text{投与前尿酸値} - \text{投与1日目の投与後最小尿酸値}) / \text{投与前尿酸値}] \times 100$ ）が10～25%である、＜2-1＞～＜2-23＞のいずれか1つに記載の使用。

＜2-25＞医薬組成物が、1回/日で連続投与され、投与7日目の血中尿酸値の最大低下率（ $[(\text{投与前尿酸値} - \text{投与7日目の投与後最小尿酸値}) / \text{投与前尿酸値}] \times 100$ ）が20～45%である、＜2-1＞～＜2-24＞のいずれか1つに記載の使用。

＜2-26＞一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、2-（3-シアノ-4-フェノキシフェニル）-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩である、＜2-1＞～＜2-25＞のいずれか1つに記載の使用。

＜2-27＞＜2-1＞～＜2-26＞のいずれか1つに記載の医薬組成物を含むパッケージであって、5～15日間の継続投与に必要な投与単位の数の医薬組成物が含まれる、パッケージを製造するための、一般式（1）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の使用。

## 実施例

[0080] 以下に実施例、参考例、比較参考例及び試験例等により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

＜参考例1 a 及び比較参考例1 a、腸溶性カプセルの製造＞

化合物14（2-（3-シアノ-4-フェノキシフェニル）-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン）9gを、テトラヒドロフラン（THFと略す場合がある）、エタノール、及び水の混合溶媒（重量比：THF/エタノール/水=1600.5/254.5/81）1936gに溶解した後（少し温めて溶解）、ペリスタポンプ経由で約5mL/minの速度でスプレードライヤーに汲み上げ、2流体ノズル（直径508μm）から入口

温度80℃、出口温度約60℃、乾燥空気風量0.30m<sup>3</sup>/min、及びノズル噴霧空気圧力1.0kgf/cm<sup>2</sup>の条件で噴霧乾燥及び造粒した。得られた乾燥物を室温で一晩放置し、化合物14の100%非晶質を得た。

得られた化合物14の非晶質の体積平均粒子径(D50)は、試料約2mgを0.2%Aerosol OT水溶液に添加し、30秒間超音波を照射して分散し、この分散液を用いて、島津(Shimadzu)レーザ回折式粒子径分布測定装置SALD-2200により測定した。Shimadzu WingSALD-2200 version 1.02ソフトウェアをデータ収集及び分析のために用いた。化合物14の非晶質の粒子径分布の結果を図1に示す。前記粒子径分布から求められる化合物14の非晶質の体積平均粒子径(D50)は2.949μmであった。

得られた化合物14の非晶質を表2Aに示すカプセルに各40mg充填し、化合物14の非晶質のカプセル剤を得た。

[表2A]

	カプセル名	腸溶性	カプセルの成分	カプセルのメーカー
参考例1a	Vcaps(登録商標) Enteric	有	HPMCAS/HPMC	Lonza/Capsugel
比較参考例1a	Vcaps Plus(登録 商標)	無	HPMC	Lonza/Capsugel

[0081] <試験例1a、化合物14の非晶質のイヌにおける吸収性>

投与日前日夕方から絶食したビーグル犬(1~5才、北山ラベス(株))に、参考例1aのカプセル剤及び比較参考例1aのカプセル剤を、1週間の投与間隔を設けたクロスオーバー法で、1回に1カプセルずつ(化合物14として40mg/body)単回経口投与した。採取時点は、投与前、投与後0.5、1、3、5、8及び24時間とし、桡側皮静脈から採血した。得られた血液を10000×g、4℃で5分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14の濃度をHPLC((株)大阪ソーダ)により測定した。なお、一般的にイヌは胃内pHが高いことから、胃酸分泌刺激剤のペントガストリンをカプセル剤投与の30分前及び直前に各々、0.01mg/kgの用量で筋肉注射した。その後、胃内溶液のpHを測定し、胃内pHが低



いことを確認しカプセル試料を投与した。

得られた測定値より血漿中薬物濃度－時間曲線を作成した。結果を図2に示した。なお、図中の薬物濃度は4例の平均値±標準偏差を示す。

参考例1aの腸溶性のカプセル剤を用いると、比較参考例1aの腸溶性を有しない通常の胃溶性のカプセル剤を使用したときに比べ、高い薬物濃度を示したことから、化合物14の非晶質は腸溶性にすることにより吸収性が向上することが示された。

[0082] <試験例2a、化合物14の非晶質状態の評価（粉末X線回折）>

非晶質が経日保管後においても非晶質の特性を保持していることは非常に重要であるため、参考例1aの化合物14の非晶質を遮光・気密で室温保存し、X線回折装置（D2 Phaser、Bruker）を用いて、化合物14の非晶質状態の変化を評価した。結果を図4（a）～（d）に示した。比較として図3に化合物14の結晶の粉末X線回折を示す。

参考例1aのカプセル剤を遮光・気密で室温保存した場合、検討した4週間までの保存において、化合物14の経日的な粉末X線回折パターンの変化はみられなかった。

[0083] <参考例1b及び比較参考例1b～9b、固体分散体（ポリマー、25倍量）の製造>

化合物14の250mgをテトラヒドロフランに溶解して100mLとした。表2Bに示すポリマー各125mgに混合溶液（ジクロロメタン／メタノール＝50／15）5mLを添加して溶解させた。化合物14の溶液2mLを試験管に入れ、上記ポリマー溶液5mLを添加し、ボルテックスミキサーで混合して均一にした。また、ポリマーを添加しない試料も調製した（比較参考例9b）。これら試料に窒素気流を吹き付けることで溶媒を留去した後、一晚減圧乾燥して化合物14の固体分散体試料を得た。

参考例1bにおいて使用したHPMCASはMF型（すなわち、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：21.0～25.0%、ヒドロキシプロポキシル基：5.0～9.0%、アセチル基：7.0～11.0%で

あり、サクシノイル基：10.0～14.0%、粘度：2.4～3.6 mPa・s)である。

[0084] [表2B]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
参考例1b	HPMCAS	MF	25倍量	信越化学工業(株)
比較参考例1b	HPMC	TC-5*	25倍量	信越化学工業(株)
比較参考例2b	Eudragit	S-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン(株)
比較参考例3b	Eudragit	E-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン(株)
比較参考例4b	Eudragit	L-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン(株)
比較参考例5b	PVP	Kollidon®25	25倍量	BASFジャパン(株)
比較参考例6b	PEG	6000	25倍量	和光純薬工業(株)
比較参考例7b	Crospovidone	Kollidon CL-M	25倍量	BASFジャパン(株)
比較参考例8b	Poloxamer 188	P188	25倍量	BASFジャパン(株)
比較参考例9b	なし	-	-	-

[0085] <試験例1b. 溶解度試験>

参考例1b及び比較参考例1b～8bの固体分散体並びに比較参考例9bの試料に日本薬局方溶出試験第1液(pH1.2)5mL又は第2液(pH6.8)5mLを添加し、ガラス棒又はスパーテルで固体分散体を粉砕した後、37℃で2時間振盪した。0.45μmのフィルターで濾過した試料溶液600μLに直ちに混合溶液(アセトニトリル/水=3/2)400μLを添加し、HPLC((株)島津製作所)により試料溶液中の化合物14の濃度を測定した。結果を表3Bに示した。なお、表中の値は繰り返し2回の平均値である。

[0086] [表3B]

	試料	化合物14溶解度(μg/mL)
溶出試験第1液	比較参考例3b	121
	比較参考例9b	0.39
溶出試験第2液	参考例1b	44.6
	比較参考例4b	7.32
	比較参考例9b	0.49

比較参考例9bにおける化合物14の溶解度は第1液で0.39μg/mL、第2液で0.49μg/mLであったが、参考例1b、比較参考例3b及び4bでは溶解度が上昇して5.0μg/mL以上となった。特に、酸性

条件の第1液では比較参考例3bの塩基性ポリマーであるEudragit E-100が、中性条件の第2液では参考例1bの酸性ポリマーであるHPMCASが、化合物14の溶解度を向上させる効果が大きかった。

[0087] <参考例2b、比較参考例10b及び11b、固体分散体（ポリマー、25倍量）の製造>

化合物14をテトラヒドロフランに溶解し、2.5mg/mLに調製した。表4Bに示す各ポリマーを混合溶媒（メタノール/ジクロロメタン=3/4）に溶解し、約45mg/mLに調製した。化合物14とポリマーの重量比が1:25となるように、攪拌しながら上記ポリマー溶液に化合物14溶液を加えた。また、ポリマーを添加しない試料も調製した。直ちにナスフラスコに移し、ロータリーエバポレーター（N-1100、東京理化工機（株））で有機溶剤を留去した。ナスフラスコをデシケーターに移して、真空ポンプで約16時間減圧乾燥し、化合物14の固体分散体を得た。固体分散体は乾燥後、メノウ乳鉢で粉碎、又はポータブル高速粉碎機（LM-PLUS、大阪ケミカル（株））で粉碎後、篩過（目開き：150 $\mu$ m）した。

[0088] [表4B]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
参考例2b	HPMCAS	MF	25倍量	信越化学工業（株）
比較参考例10b	Eudragit	E-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン（株）
比較参考例11b	なし	-	-	-

[0089] <試験例2b、化合物14の固体分散体のラットにおける吸収性>

絶食下、雄性ラット（8週齢、CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー（株））に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例2b及び比較参考例10bの固体分散体、比較参考例11bの試料を化合物14として10mg/kg、又は30mg/kgの用量で単回経口投与した。対照として、化合物14の結晶性の原薬を使用した（比較参考例12b）。採取時点は、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300 $\mu$ L採血した（n=3）。得られた血液を1500 $\times$ g、4 $^{\circ}$ Cで15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14

の濃度をHPLC（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）、最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）を算出した。結果を表5Bに示した。なお、表中の値は3例の平均値±標準偏差である。

参考例2b及び比較参考例10bの固体分散体、並びに比較参考例11bの試料は原薬に比べ、 $C_{max}$ 、AUCともに高い吸収改善効果を示したことから化合物14はアモルファス化、さらには固体分散体化することにより吸収性が向上することが示された。また、HPMCASとの固体分散体はEudragitとの固体分散体よりも高い吸収改善効果を示した。

[0090] [表5B]

	投与量 (mg/kg)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng·hr/mL)
参考例2b	10	2.7 ± 1.2	3010 ± 228	16416 ± 2792
参考例2b	30	4.0 ± 3.5	5373 ± 587	63160 ± 27388
比較参考例10b	10	4.0 ± 0.0	1936 ± 1246	9422 ± 5470
比較参考例10b	30	8.0 ± 0.0	1611 ± 284	15120 ± 12187
比較参考例11b	30	3.7 ± 3.8	1724 ± 65	15369 ± 7776
比較参考例12b	30	4.7 ± 3.1	239 ± 99	1157 ± 261

$AUC_{last}$ ：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0091] <参考例3b、4及び5. 固体分散体（ポリマー、25倍量）の製造>

化合物14をテトラヒドロフランに溶解し、2.5mg/mLに調製した。表6Bに示す各ポリマーを混合溶媒（メタノール/ジクロロメタン=3/4）に溶解し、約45mg/mLに調製した。化合物14とポリマーの重量比が1:25となるように混合した後、ロータリーエバポレーター（N-1100、東京理化工機（株））により減圧下、約50°Cで溶媒を留去した。得られた1次乾燥物を更に真空ポンプで2次乾燥（室温/一晚）し、2次乾燥物について適宜ポータブル高速粉砕機（LM-PLUS、大阪ケミカル（株））で粉砕後、篩過（目開き：300 $\mu$ m）した。

参考例3bにおいて使用したHPMCASはLG型（すなわち、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：20.0~24.0%、ヒドロキシプロポキシル基：5.0~9.0%、アセチル基：5.0~9.0%であ

り、サクシノイル基：14.0～18.0%、粘度：2.4～3.6 mPa・s)である。

参考例4bにおいて使用したHPMCASはMG型(すなわち、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：21.0～25.0%、ヒドロキシプロポキシル基：5.0～9.0%、アセチル基：7.0～11.0%であり、サクシノイル基：10.0～14.0%、粘度：2.4～3.6 mPa・s)である。

参考例5bにおいて使用したHPMCASはHG型(すなわち、1モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：22.0～26.0%、ヒドロキシプロポキシル基：6.0～10.0%、アセチル基：10.0～14.0%であり、サクシノイル基：4.0～8.0%、粘度：2.4～3.6 mPa・s)である。

[0092] [表6B]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
参考例3b	HPMCAS	LG	25倍量	信越化学工業(株)
参考例4b	HPMCAS	MG	25倍量	信越化学工業(株)
参考例5b	HPMCAS	HG	25倍量	信越化学工業(株)

[0093] <試験例3b. 化合物14の固体分散体のラットにおける吸収性>

絶食下、雄性ラット(7-9週齢、CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー(株))に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例3b、参考例4b及び参考例5bの固体分散体を化合物14として10mg/kgの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300μL採血した(n=3)。得られた血液を1500×g、4℃で15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14の濃度をHPLC((株)資生堂及び(株)日立ハイテクノロジーズ)により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)及び血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)を算出した。結果を表7Bに示した。な

お、表中の値は3例の平均値±標準偏差である。

参考例4bの固体分散体において、 $C_{max}$ 、 $AUC$ ともに最も高い血漿中濃度を示した。

[0094] [表7B]

	型	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng·hr/mL)
参考例3b	LG	10	3.3 ± 1.2	3089 ± 532	16342 ± 2494
参考例4b	MG	10	3.3 ± 1.2	3961 ± 943	24039 ± 6189
参考例5b	HG	10	2.3 ± 1.5	1836 ± 112	8970 ± 2058

$AUC_{last}$  : 最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0095] <参考例6b～12b. 固体分散体(HPMCAS-MG、1～10倍量)の製造>

化合物14をテトラヒドロフランに溶解し、2.5mg/mLに調製した。HPMCAS-MGを混合溶媒(エタノール/水=4/1)に溶解し、約45mg/mLに調製した。化合物14と表8Bに示すポリマーの重量比が1:1～1:10となるように混合した後、ペリスタポンプ経由で約5mL/minの速度でスプレードライヤー(GB22、ヤマト科学(株))に汲み上げ、2流体ノズル(直径406又は508 $\mu$ m)から入口温度80 $^{\circ}$ C、出口温度約60 $^{\circ}$ C、乾燥空気風量0.32から0.47m<sup>3</sup>/min、ノズル噴霧空気圧力1.0から3.1kgf/cm<sup>2</sup>の条件で噴霧乾燥及び造粒を開始した。得られた1次乾燥物を更に真空ポンプで2次乾燥(室温/一晚又は室温/一晚・40 $^{\circ}$ C/1日)し、篩過(目開き:300 $\mu$ m)した。

[0096] [表8B]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
参考例6b	HPMCAS	MG	1倍量	信越化学工業(株)
参考例7b	HPMCAS	MG	2倍量	信越化学工業(株)
参考例8b	HPMCAS	MG	3倍量	信越化学工業(株)
参考例9b	HPMCAS	MG	3.5倍量	信越化学工業(株)
参考例10b	HPMCAS	MG	4倍量	信越化学工業(株)
参考例11b	HPMCAS	MG	5倍量	信越化学工業(株)
参考例12b	HPMCAS	MG	10倍量	信越化学工業(株)

[0097] <試験例4b. 化合物14の固体分散体のラットにおける吸収性>

絶食下、雄性ラット(7-9週齢、CrI:CD(SD)、日本チャール

ス・リバー（株））に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例6b～8b、10b～12bの固体分散体を化合物14として10mg/kgの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300μL採血した（n=3）。得られた血液を1500×g、4℃で15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14の濃度をHPLC（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）、最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）を算出した。結果を表9Bに示した。なお、表中の値は3例の平均値±標準偏差である。

参考例6b～8b、10b～12bの固体分散体において、化合物14に対するHPMCAS-MGの重量比が1、2及び3倍では血漿中濃度は重量比に依存して上昇したが、3、4、5及び10倍の範囲では血漿中濃度に重量比に依存した相違はみられなかった。

[0098] [表9B]

	ポリマー重量比	投与量 (mg/kg)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng·hr/mL)
参考例6b	1倍量	10	2.0 ± 1.7	897 ± 579	4680 ± 3471
参考例7b	2倍量	10	4.7 ± 3.1	1955 ± 706	11029 ± 2832
参考例8b	3倍量	10	3.3 ± 1.2	3970 ± 2048	23859 ± 9799
参考例10b	4倍量	10	2.7 ± 1.2	3262 ± 1065	17959 ± 3361
参考例11b	5倍量	10	1.3 ± 0.6	3277 ± 604	18492 ± 4303
参考例12b	10倍量	10	2.0 ± 0.0	3817 ± 551	22612 ± 1610

$AUC_{last}$ ：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0099] <試験例5b. 化合物14の固体分散体の非晶質状態の評価（粉末X線回折）>

固体分散体が経日保管後においても非晶質の特性を保持していることは非常に重要であるため、参考例9b～11bの固体分散体を40℃/75%RH、開放条件下で保存し、X線回折装置（D2 Phaser、Bruker）を用いて非晶質状態の変化を評価した。結果を図5～7に示した。

参考例9b～11bの固体分散体を40℃/75%RH、開放条件下で保存

した場合、検討した7週間までの保存において、経日的な粉末X線回折パターンの変化はみられなかった。

[0100] <試験例6b. 化合物14の固体分散体の非晶質状態の評価（ラットにおける吸収性）>

参考例9b～11bの固体分散体を40℃/75%RH、開放条件下で保存し、非晶質状態の変化をラット吸収性により評価した。

絶食下、雄性ラット（7～9週齢、CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー（株））に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例9b～11bの固体分散体を化合物14として10、30mg/kgの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300μL採血した（n=3）。得られた血液を1500×g、4℃で15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14の濃度をHPLC（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）、最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）を算出した。結果を表10Bに示した。なお、表中の値は3例の平均値±標準偏差である。参考例9b～11bの固体分散体を40℃/75%RHで開放保存した場合、検討した7週間までの保存において、経日的な血漿中濃度の低下は見られなかった。

[0101]



[表10B]

	投与量 (mg/kg)	保存期間	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)
参考例9b	10	保存前	1.7 ± 0.6	3803 ± 679	32463 ± 15495
		1週間	3.3 ± 4.0	3559 ± 1240	18449 ± 4306
		3週間	2.7 ± 1.2	3265 ± 847	19633 ± 5698
		7週間	6.7 ± 2.3	3570 ± 939	15652 ± 5301
	30	保存前	4.0 ± 3.5	4132 ± 633	50613 ± 24625
		1週間	6.0 ± 3.5	5271 ± 431	37881 ± 8970
		3週間	4.7 ± 3.1	4760 ± 251	30196 ± 1575
		7週間	6.7 ± 2.3	6225 ± 1206	70629 ± 19727
参考例10b	10	保存前	2.3 ± 1.5	2870 ± 863	23235 ± 4880
		1週間	2.3 ± 1.5	3650 ± 914	25137 ± 13623
		3週間	2.3 ± 1.5	3713 ± 1006	21674 ± 5359
		7週間	3.3 ± 1.2	3859 ± 748	21209 ± 3935
	30	保存前	2.7 ± 1.2	5798 ± 853	50798 ± 8981
		1週間	4.7 ± 3.1	6080 ± 1170	39819 ± 7414
		3週間	6.0 ± 3.5	4742 ± 990	29954 ± 7461
		7週間	4.0 ± 0.0	7704 ± 564	52920 ± 15388
参考例11b	10	保存前	6.7 ± 2.3	2123 ± 303	21294 ± 11194
		1週間	2.3 ± 1.5	3217 ± 384	19802 ± 2229
		3週間	6.7 ± 2.3	3687 ± 158	19240 ± 9148
		7週間	2.7 ± 1.2	4833 ± 411	24934 ± 854
	30	保存前	2.7 ± 1.2	7557 ± 1529	74706 ± 40751
		1週間	3.3 ± 4.0	6002 ± 1522	29170 ± 10520
		3週間	2.0 ± 0.0	7504 ± 1978	48844 ± 4442
		7週間	4.0 ± 3.5	6624 ± 360	42405 ± 3280

AUC<sub>last</sub> : 最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0102] <試験例7 b. 化合物14の固体分散体のラットにおける血漿尿酸値低下作用>

絶食下、雄性ラット（8週齢、Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー（株））に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例11bの固体分散体を化合物14として30mg/kgの用量で単回経口投与した。対照として、1%カルボキシメチルセルロース水溶液を使用した。採取時点は、投与前（0）、投与後2、6、12及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300μL採血した（n=5）。得られた血液を1500×g、4℃で15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の尿酸の濃度をHPLC（（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。対照群と

参考例 1 1 b の各時点の血漿尿酸値について、ウェルチの t 検定を行った。有意水準は  $p < 0.05$  (両側) とした。結果を図 8 に示した。

参考例 1 1 b の固体分散体を投与後の血漿尿酸値は対照群と比べて有意な低値を示し、その尿酸値低下作用は持続的であった。

[0103] <参考例 1 3 b 及び 1 4 b. 固体分散体 (HPMCAS-MG 3 倍量、界面活性剤 0.03 倍量) の製造>

化合物 1 4 をテトラヒドロフランに溶解し、 $2.5 \text{ mg/mL}$  に調製した。HPMCAS-MG を混合溶媒 (エタノール/水 = 4/1) に溶解し、約  $45 \text{ mg/mL}$  に調製した。化合物 1 4 と表 1 1 B に示すポリマー、界面活性剤 (ポリソルベート 80 : Tween 80、ラウリル硫酸ナトリウム : SLS) の重量比が 1 : 3 : 0.03 となるように混合した後、ペリスタポンプ経由で約  $5 \text{ mL/min}$  の速度でスプレードライヤー (GB22、ヤマト科学 (株)) に汲み上げ、2 流体ノズル (直径  $406$  又は  $508 \mu\text{m}$ ) から入口温度  $80^\circ\text{C}$ 、出口温度約  $60^\circ\text{C}$ 、乾燥空気風量  $0.32$  から  $0.47 \text{ m}^3/\text{min}$ 、ノズル噴霧空気圧力  $1.0$  から  $3.1 \text{ kgf/cm}^2$  の条件で噴霧乾燥及び造粒を開始した。得られた 1 次乾燥物を更に真空ポンプで 2 次乾燥 (室温/一晚又は室温/一晚・ $40^\circ\text{C}/1$  日) し、篩過 (目開き :  $300 \mu\text{m}$ ) した。

[0104] [表 11B]

	ポリマー	ポリマー重量比	界面活性剤	界面活性剤重量比
	型	メーカー		メーカー
参考例 13b	HPMCAS	3 倍量	Tween 80	0.03 倍量
	MG	信越化学工業 (株)		東京化成工業 (株)
参考例 14b	HPMCAS	3 倍量	SLS	0.03 倍量
	MG	信越化学工業 (株)		国産化学 (株)

[0105] <試験例 8 b. 化合物 1 4 の固体分散体のラットにおける吸収性>

絶食下、雄性ラット (7-9 週齢、CrI : CD (SD)、日本チャールス・リバー (株)) に、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した参考例 1 3 b 及び 1 4 b の固体分散体を化合物 1 4 として  $10 \text{ mg/kg}$  の

用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間とし、尾静脈から1時点あたり約300 $\mu$ L採血した(n=3)。得られた血液を1500 $\times$ g、4 $^{\circ}$ Cで15分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物14の濃度をHPLC((株)資生堂及び(株)日立ハイテクノロジーズ)により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ )、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )及び血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)を算出した。参考例8bとともに結果を表12Bに示した。なお、表中の値は3例の平均値 $\pm$ 標準偏差である。

参考例13b及び14bの固体分散体において、界面活性剤を含まない参考例8bの血漿中濃度と相違はみられなかった。

[0106] [表12B]

	ポリマー重量比/ 界面活性剤重量比	投与量 (mg/kg)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng $\cdot$ hr/mL)
参考例 13b	3 倍量/0.03 倍量	10	3.3 $\pm$ 1.2	3625 $\pm$ 1335	21420 $\pm$ 4825
参考例 14b	3 倍量/0.03 倍量	10	2.7 $\pm$ 1.2	3589 $\pm$ 1370	21318 $\pm$ 6599
参考例 8b	3 倍量	10	3.3 $\pm$ 1.2	3970 $\pm$ 2048	23859 $\pm$ 9799

$AUC_{last}$ : 最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0107] <実施例1>

健常成人男性6例に、化合物14を製剤例1の固体分散体カプセルを用いて、1日1回80mgで7日間反復投与し、血清中における尿酸値低下作用を検討した。比較参考として非特許文献3記載のフェブキソスタット(40mg)を用いた例と合わせて結果を図9に示す。

その結果、フェブキソスタットでは投与1日目で血中尿酸値の最大低下率が約35%(投与後約15時間)に達し、血清中尿酸値の急激な低下を示した。これに対し、化合物14の投与1日目の血中尿酸値の最大低下率は約17%(投与後12時間)であり血清中尿酸値をマイルドに低下させた。その後、血清中尿酸値は投与期間を通して経時的に徐々に低下し、7日目では血中尿酸値の最大低下率は約30%(投与後約8時間)に達した。

この結果より、化合物14は痛風発作を予防し、又は痛風発作の回数の低

減が期待される。

また、化合物14を、製剤例1の固体分散体カプセルを用いて、1日1回20mgで7日間反復投与した結果、血清尿酸値は、投与期間を通して、上記1日1回80mgの結果と同様に、経時的に徐々に低下し、最終投与24時間後の血清尿酸値は、投与前の血清尿酸値（初期値）に比較して10～20%程度低下した。

また、微粉化した化合物14を含有したカプセル（固体分散体カプセルではない）を用いて、化合物14を1日1回40mgで7日間反復投与した結果、血清尿酸値は、上記固体分散体カプセルを用いた場合の結果と同様に、投与期間を通して、経時的に徐々に低下した。

[0108] <製剤例1、固体分散体カプセルの製造>

化合物14（2-（3-シアノ-4-フェノキシフェニル）-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン）0.18kgを、テトラヒドロフラン（THFと略す場合がある）、無水エタノール、及び精製水の混合溶媒（重量比：32.01/5.09/1.62）38.72kgに加温しながら溶解した後、HPMCAS-MGを0.72kg投入・攪拌しフィード液を調製した。ついで、スプレイドライヤーで入熱温度100℃、排熱温度60℃、フィード液量100g/min及び2流体ノズル窒素噴霧圧0.30MPaの条件で噴霧乾燥及した。得られた噴霧乾燥品を乾燥温度25℃で16時間、40℃で24時間真空乾燥した。その後、室温で24時間自然乾燥し、化合物14の固体分散体を得た。

得られた化合物14の固体分散体を篩（目開き300μm）で篩過を行ったのち、その250gにデンプングリコール酸ナトリウム50gを添加・混合し、化合物14の固体分散体混合末を得た。

得られた化合物14の固体分散体混合末をカプセル2号白色ゼラチンに各60mgまたは120mg充填し、化合物14の固体分散体カプセルを得た。

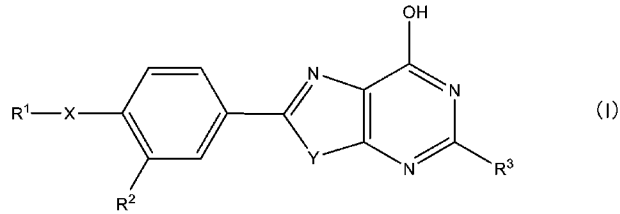
産業上の利用可能性

[0109] 本発明の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物は、患者の尿酸値を急激に低下させることなく、徐々に低下させるので、痛風発作の誘発あるいは発作の程度を低減する痛風又は高尿酸血症の治療又は予防に有用であり得る。本発明が提供する医薬組成物は、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10～320mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられてもよい。また、前記医薬組成物が腸溶性製剤であると、生体内において高い吸収性を示すことから、痛風又は高尿酸血症等の治療又は予防に有用であり得る。また、前記医薬組成物が固体分散体を含むと、生体内における高い吸収性と、保存安定性を示すことから、痛風又は高尿酸血症等の治療又は予防に有用であり得る。

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

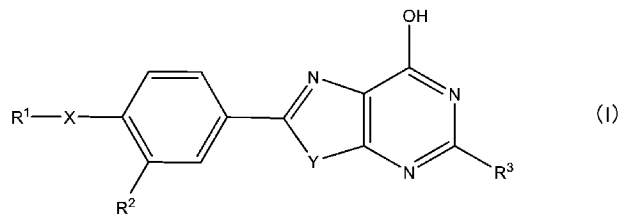
[化1]



(式中、 $R^1$ は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、 $R^2$ はシアノ基又はニトロ基を表し、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表し、 $X$ は酸素原子又は $-S(O)_n-$ を表し、 $n$ は0～2の整数を表し、 $Y$ は酸素原子又は硫黄原子を表す)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する痛風又は高尿酸血症の治療用医薬組成物。

[請求項2] 一般式 (1)

[化2]



(式中、 $R^1$ は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる

群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、 $R^2$ はシアノ基又はニトロ基を表し、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表し、 $X$ は酸素原子又は $-S(O)_n-$ を表し、 $n$ は0~2の整数を表し、 $Y$ は酸素原子又は硫黄原子を表す)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する、痛風関節炎患者における高尿酸血症治療用医薬組成物。

[請求項3] 尿酸降下療法の開始に伴う痛風発作の発現を抑制する、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

[請求項4] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、治療又は予防が必要な患者に対し、1日あたり10~320mg経口投与され、かつ前記経口投与が少なくとも7日間継続されるように用いられる、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]  $R^1$ が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6]  $X$ が酸素原子である請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7]  $Y$ が硫黄原子である請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、その非晶質を含み、前記非晶質の含有量は、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の総重量に対して、80重量%以上である請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 腸溶性製剤である請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 前記腸溶性製剤がハードカプセル剤である請求項9記載の医薬組成物。

[請求項11] 更にヒプロメロース誘導体を含む固体分散体を含む請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項12] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、1:0.1~1:25である請求項11記載の医薬組成物。
- [請求項13] ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである請求項11又は12記載の医薬組成物。
- [請求項14] 固形製剤である請求項1~13のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~320mgである、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] 1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~320mgである、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] 1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~160mgである、請求項1~16のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が10mg~80mgである、請求項1~17のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項19] 1投与単位当たりの一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量が20mg~80mg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] 投与1日目の投与12時間後に、投与前に比較し血中尿酸濃度を0.5~1.5mg/dL低下させる、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] 1回/日で7日間の連続投与により、投与7日目の投与12時間後の血中尿酸濃度が、投与前に比較し1.5~3.0mg/dL低下す



る、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項22] 投与開始から投与3週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を増加しない、請求項1～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項23] 投与開始から投与7週間後までに、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の1日の投与量を、増加しないか、又は1回増加する、請求項1～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

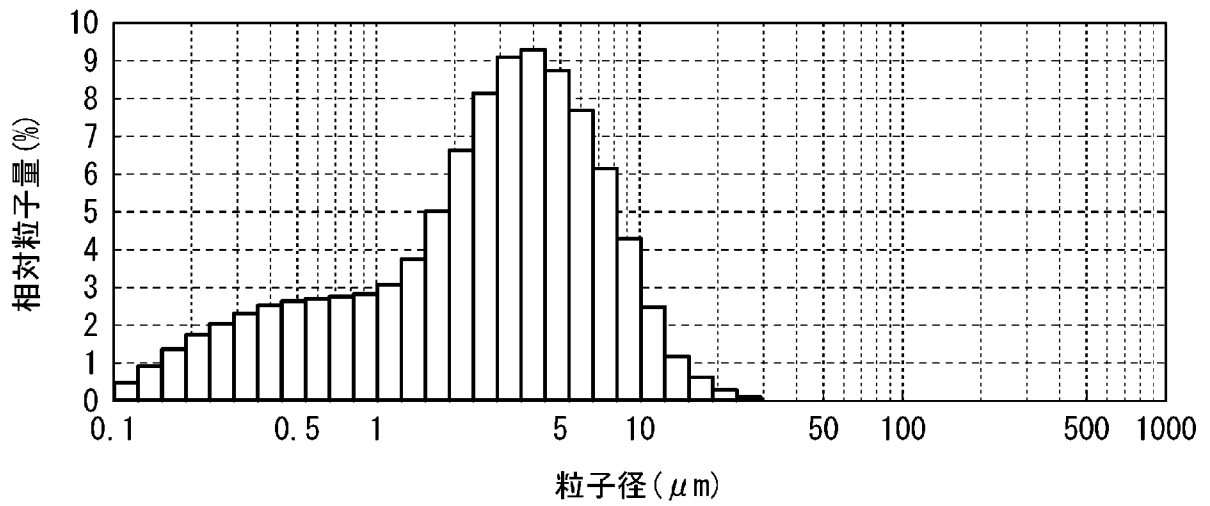
[請求項24] 投与1日目の血中尿酸値の最大低下率( [(投与前尿酸値－投与1日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が10～25%である、請求項1～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項25] 投与7日目の血中尿酸値の最大低下率( [(投与前尿酸値－投与7日目の投与後最小尿酸値) / 投与前尿酸値] × 100) が20～45%である、請求項1～24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

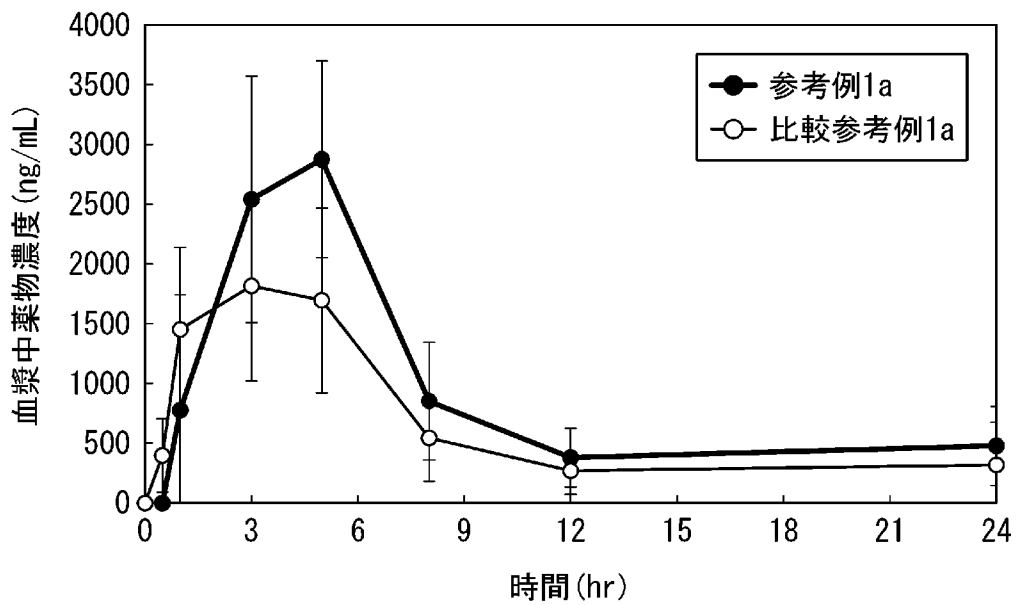
[請求項26] 一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩である、請求項1～25のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項27] 請求項1～26のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むパッケージであって、5～15日間の継続投与に必要な投与単位の数の医薬組成物が含まれる、パッケージ。

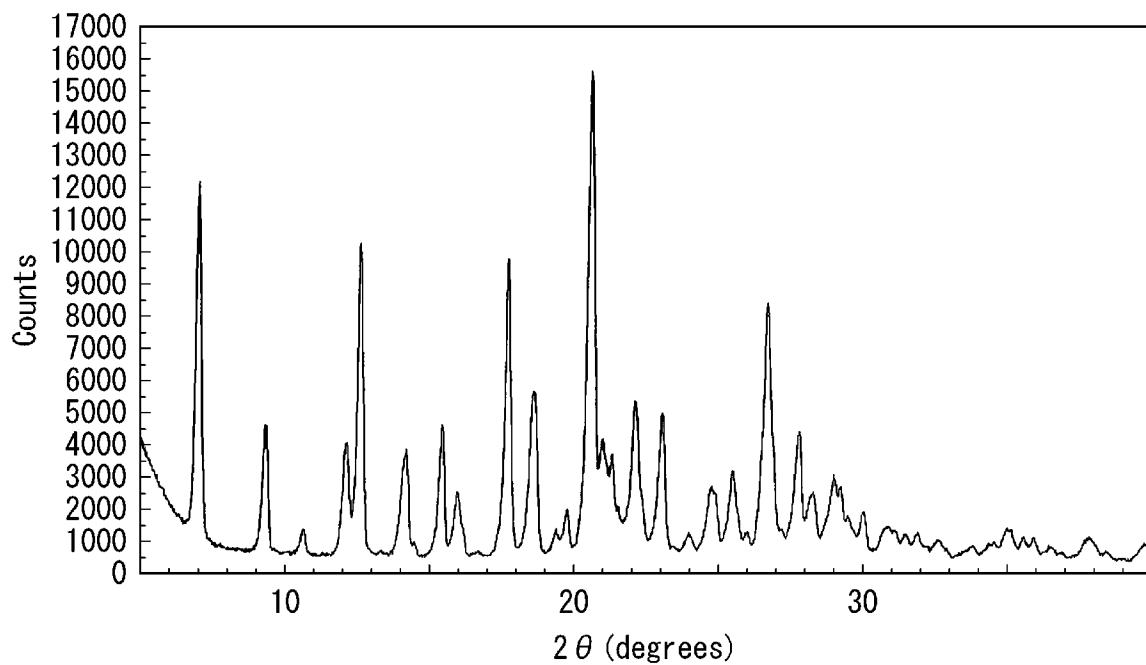
[図1]



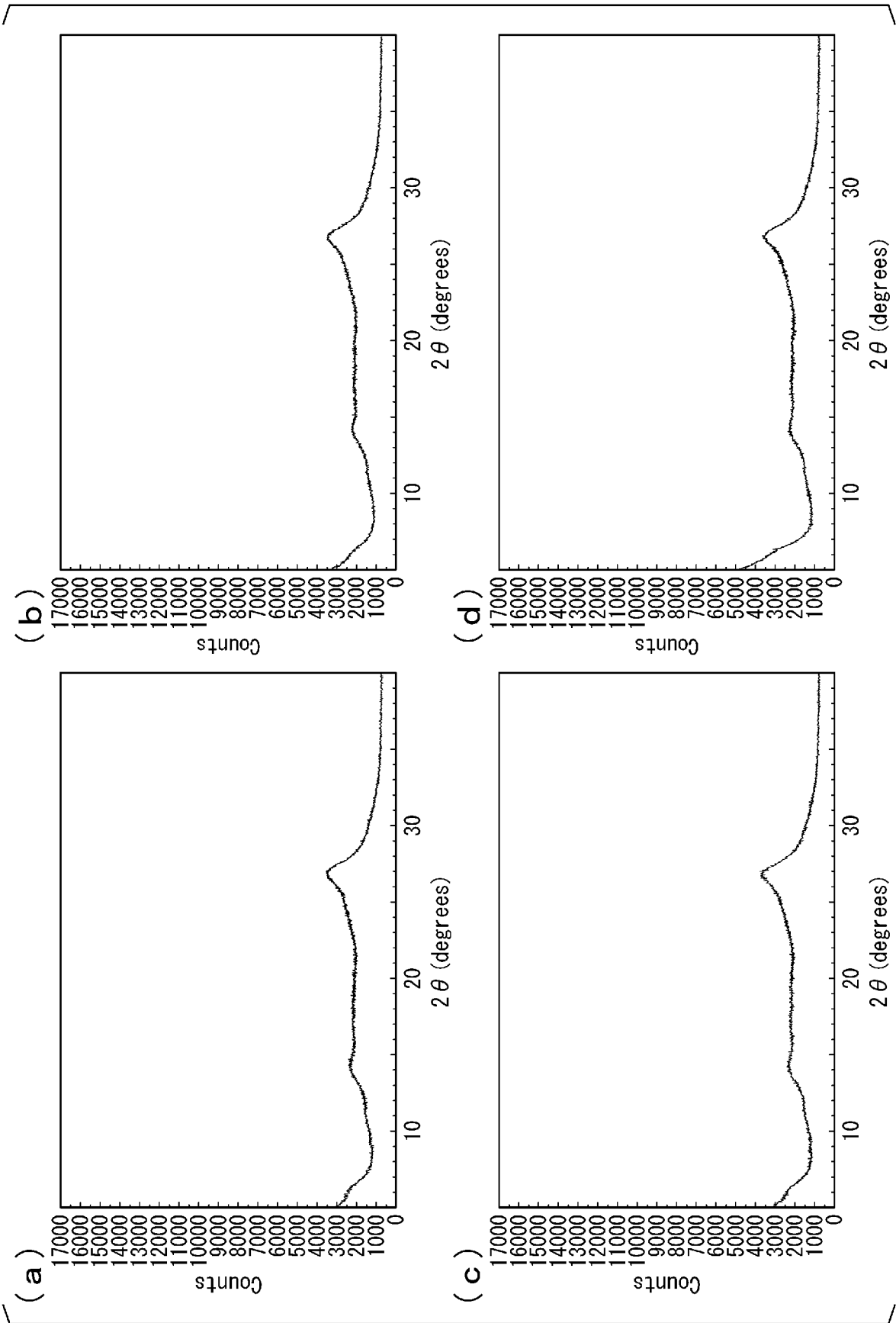
[図2]



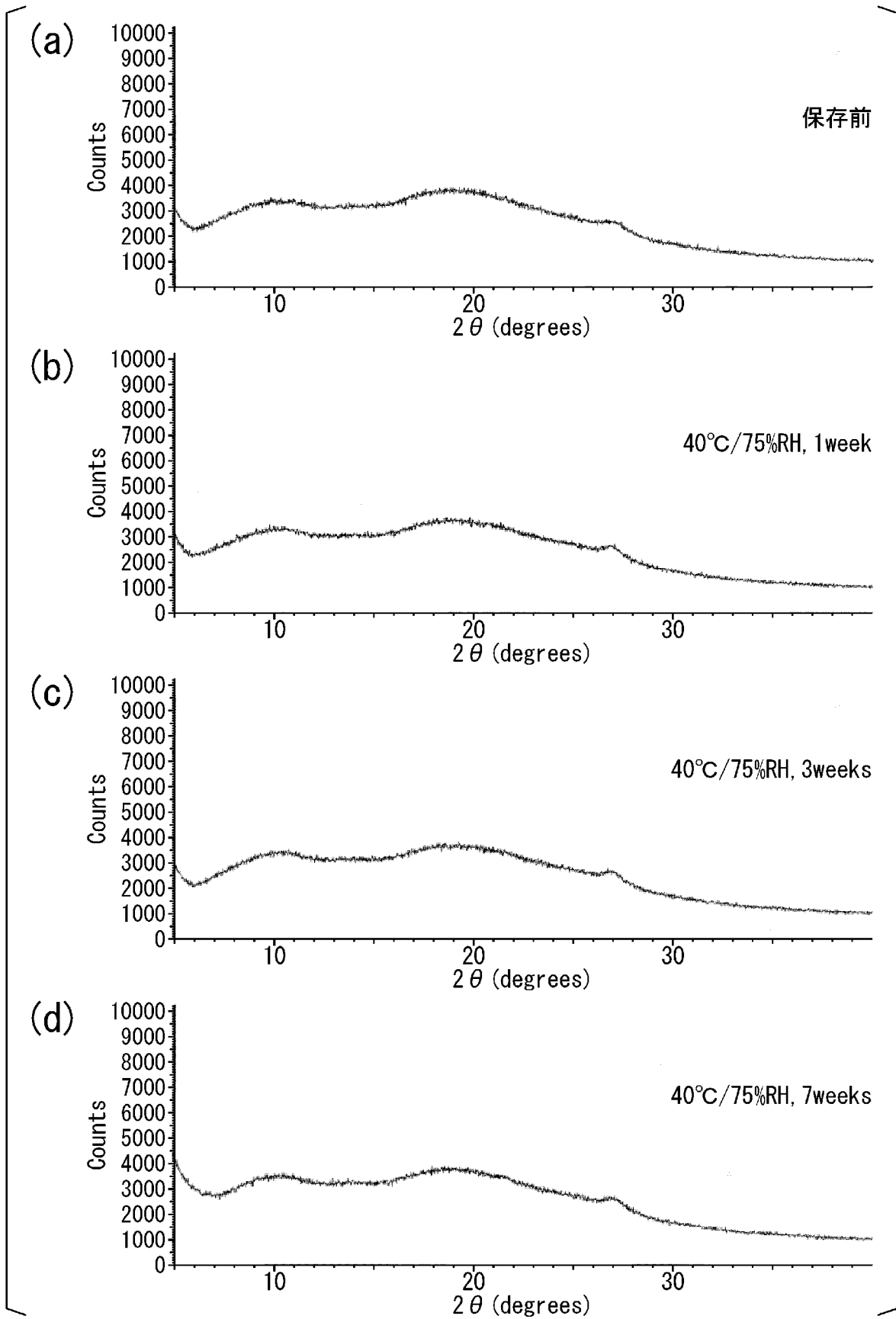
[図3]



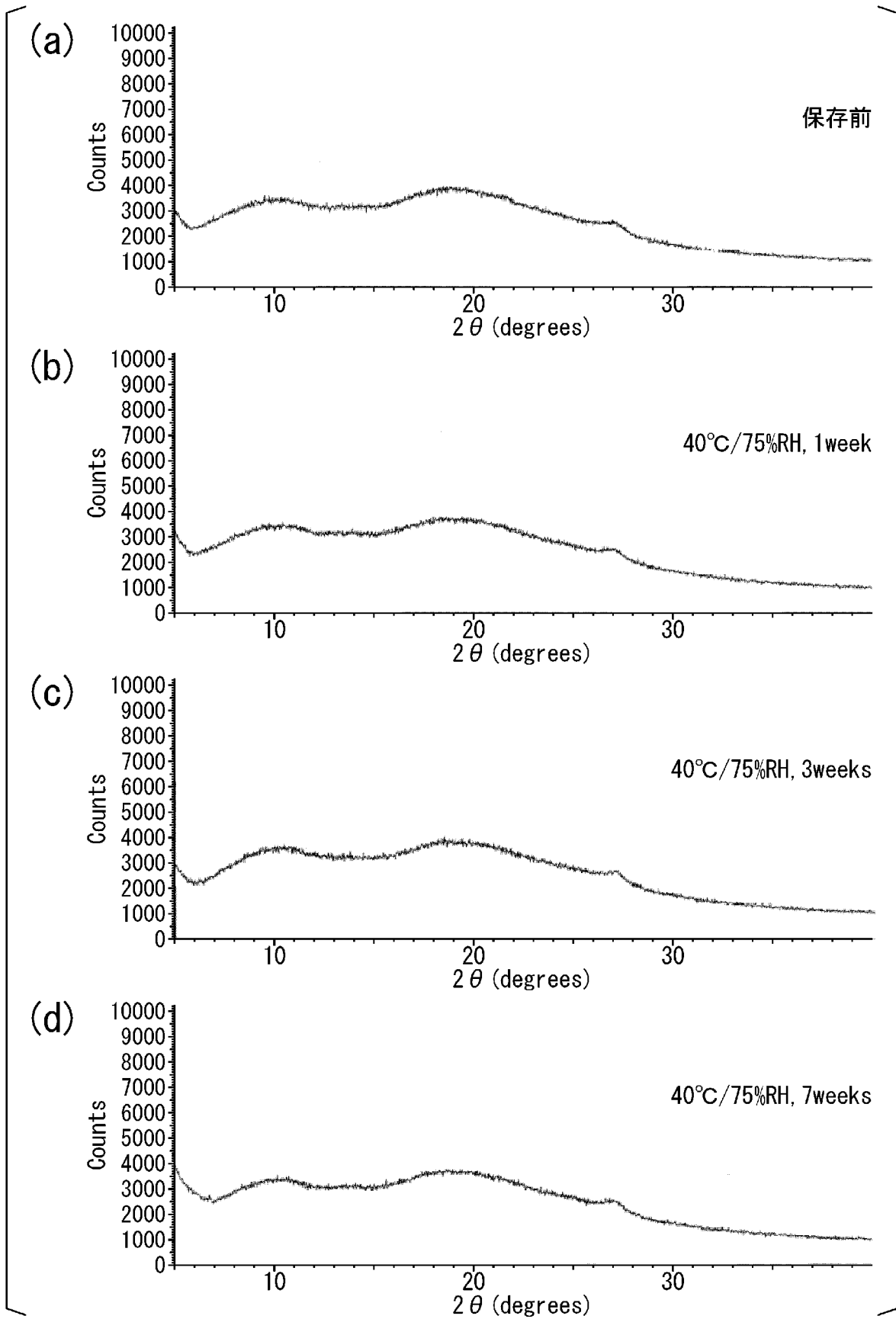
[図4]



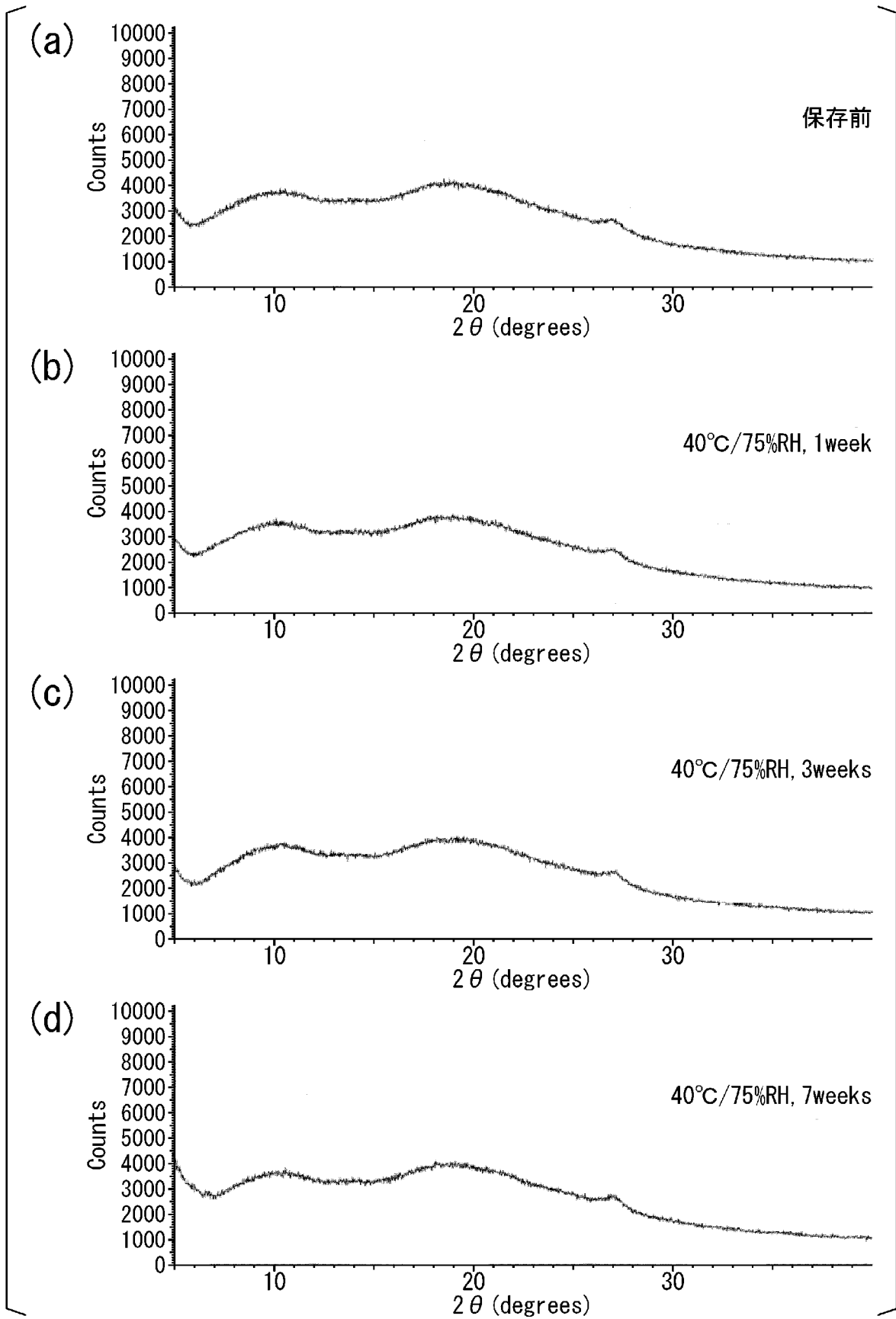
[図5]



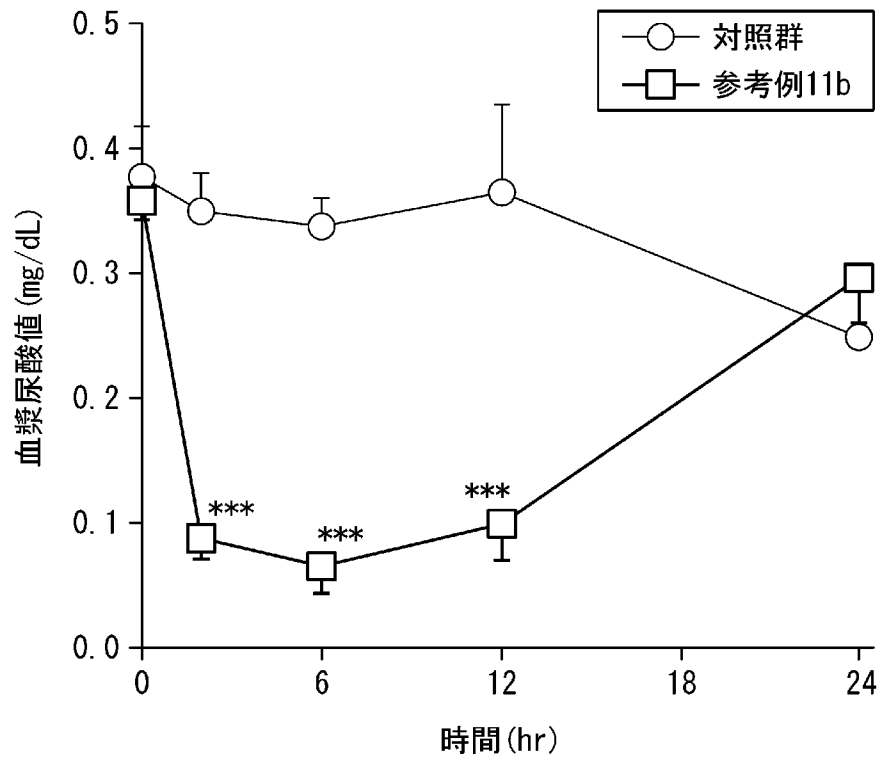
[図6]



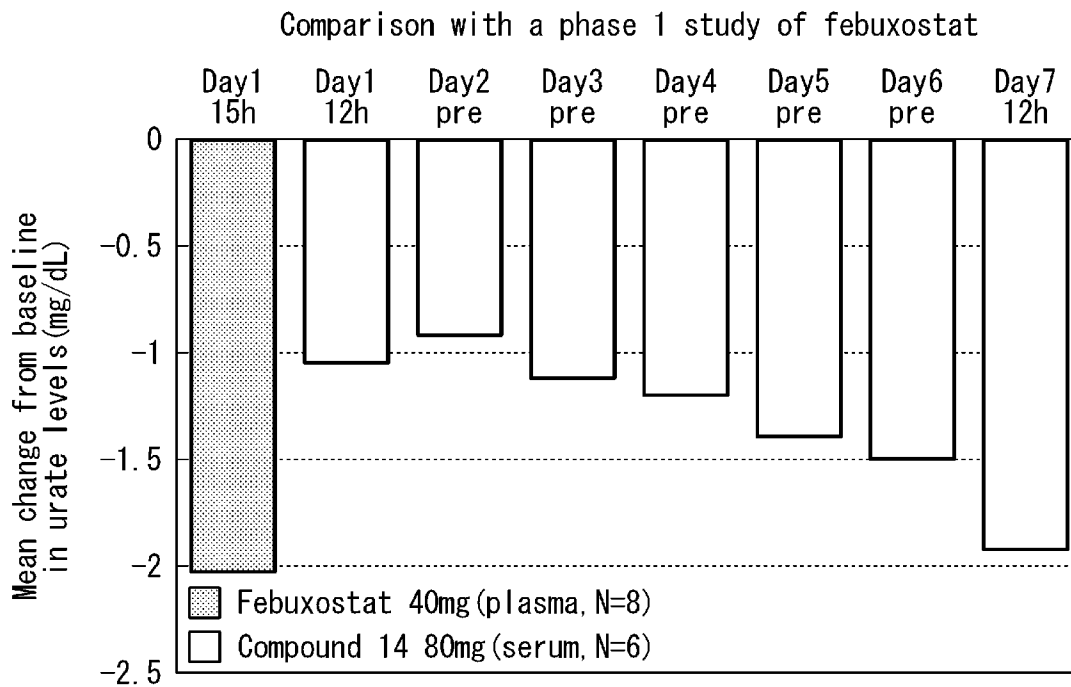
[図7]



[図8]



[図9]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2020/022039

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61P 19/06(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i  
 FI: A61K31/519; A61P19/06; A61K9/48; A61K47/38

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)  
 A61P19/06; A61K9/48; A61K47/38; A61K31/519

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2005/121153 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 22.12.2005 (2005-12-22) in particular, claims 1-13, examples 1-51, page 1, "background", paragraph [0001], page 22, line 5 from the bottom to line 4 from the bottom	1, 3-7, 14-27 2-8, 11-27 9, 10
Y A	JP 2016-520133 A (TAKEDA PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.) 11.07.2016 (2016-07-11) in particular, paragraph [0004]	2-8, 11-27 1, 9, 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 17 July 2020 (17.07.2020)

Date of mailing of the international search report  
 04 August 2020 (04.08.2020)

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/JP2020/022039

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	柏原俊夫ほか, 第4章 経口投与製剤の設計と開発のストラテジー, 経口投与製剤の設計と評価 (編集者 橋田充), 株式会社薬業時報社, 1995, pp. 47-67, ISEN 4-8407-2083-5, in particular, page 55, line 4 from the bottom to line 2 from the bottom, non-official translation (KASHIHARA, Toshio et al., "Chapter 4 Strategies for design and development of oral dosage forms", Design and evaluation of oral dosage forms (editor: HASHIDA, Mitsuru), YAKUGYOJIHOSHA KK)	8, 11-27 1-7, 9, 10
Y A	尾上誠良, 第3章 非晶質固体分散体, 難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線 (監修 川上亘作), 株式会社シーエムシー出版, 06 July 2016, pp. 127-135, ISBN 978-4-7813-1169-2, in particular, page 127, "1.1 Introduction", page 129, lines 5-6, page 131, "1.3.3 Products using pharmaceutical technology of solid dispersion", non-official translation (ONOUE, Satomi, "Chapter 3 Amorphous solid dispersion", Leading edge technologies for oral delivery of poorly soluble drugs (supervisor: KAWAKAMI, Kohsaku), CMC PUBLISHING CO., LTD.)	8, 11-27 1-7, 9-10
Y A	丹野 史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤 HPMCAS(ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル) の物性に関する考察 - in vitro 溶出改善性データを基に -, 薬剤学, 2013, vol. 73, no. 4, pp. 214-222, in particular, page 214, right column, lines 18-28, (TANNO, Fumie, "Evaluation of Characteristics of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier for Solid Dispersion -from Study to Improve In Vitro Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs-", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan)	8, 11-27 1-7, 9, 10
P, X	WO 2019/208635 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 31.10.2019 (2019-10-31) in particular, claims 1-10, paragraph [0031], examples 2, 4, test examples 1, 2	1, 3-7, 9, 10, 14-27
P, X	WO 2019/107412 A1 (SHIZUOKA PREFECTURAL UNIVERSITY CORPORATION) 06.06.2019 (2019-06-06) in particular, claims 1-10, examples 1-14, test examples 1-8, paragraphs [0041]-[0042]	1, 3-8, 11-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2020/022039

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2005/121153 A1	22 Dec. 2005	US 2007/0293512 A1 in particular, claims 1-13, examples 1-51, paragraphs [0002], [0065] EP 1757610 A1 CN 1993367 A	
JP 2016-520133 A	11 Jul. 2016	US 2014/0357683 A1 WO 2014/194226 A2 in particular, paragraph [0004] CA 2913755 A TW 201536284 A CN 105579037 A AR 96513 A MX 2015016494 A SG 10201709955P A (Family: none)	
WO 2019/208635 A1	31 Oct. 2019		
WO 2019/107412 A1	06 Jun. 2019	TW 201924688 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 19/06(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i FI: A61K31/519; A61P19/06; A61K9/48; A61K47/38		
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）） A61P19/06; A61K9/48; A61K47/38; A61K31/519 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 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		
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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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	関連する 請求項の番号
X Y A	WO 2005/121153 A1 (日本ケミファ株式会社) 22.12.2005 (2005-12-22) 特に、請求項1-13, 実施例1-51, 第1頁「背景技術」の第1段落, 第22頁下から5 行目-下から4行目	1,3-7,14-27  2-8,11-27 9,10
Y A	JP 2016-520133 A (タケダ ファーマシューティカルズ ユー. エス. エー. イン コーポレイティド) 11.07.2016 (2016-07-11) 特に、段落0004	2-8,11-27  1,9,10
Y A	柏原俊夫ほか, 第4章 経口投与製剤の設計と開発のストラテジー, 経口投与製剤 の設計と評価 (編集者 橋田充), 株式会社薬業時報社, 1995, pp.47-67, ISBN 4-8407-2083-5 特に、第55頁下から4行目-下から2行目	8,11-27  1-7,9,10
<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。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “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 “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 “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  17.07.2020	国際調査報告の発送日  04.08.2020	
名称及びあて先  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	権限のある職員（特許庁審査官）  鳥居 福代 4C 3436  電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

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	関連する 請求項の番号
Y  A	尾上誠良, 第3章 非晶質固体分散体, 難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線 (監修 川上亘作), 株式会社シーエムシー出版, 2016.07.06, pp.127-135, ISBN 978-4-7813-1169-2 特に、第127頁「1.1はじめに」、第129頁第5-6行、第131頁「1.3.3 固体分散体製剤技術を用いた製品」	8,11-27  1-7,9,10
Y  A	丹野 史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤HPMCAS(ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル)の物性に関する考察 - in vitro溶出改善性データを基に-, 薬剤学, 2013, Vol.73, No.4, pp.214-222 特に、第214頁右欄第18-28行	8,11-27  1-7,9,10
P, X	WO 2019/208635 A1 (日本ケミファ株式会社) 31.10.2019 (2019 - 10 - 31) 特に、請求項1-10, 段落0031, 実施例2,4, 試験例1,2	1,3-7,9,10,14-27
P, X	WO 2019/107412 A1 (静岡県公立大学法人) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) 特に、請求項1-10, 実施例1-14, 試験例1-8, 段落0041-0042	1,3-8,11-27

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/JP2020/022039

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2005/121153	A1	22.12.2005	US	2007/0293512	A1	
				特に、Claims1-13, Examples1-51, [0002], [0065]			
				EP	1757610	A1	
				CN	1993367	A	
-----							
JP	2016-520133	A	11.07.2016	US	2014/0357683	A1	
				WO	2014/194226	A2	
				特に、[0004]			
				CA	2913755	A	
				TW	201536284	A	
				CN	105579037	A	
				AR	96513	A	
				MX	2015016494	A	
				SG	10201709955P	A	
-----							
WO	2019/208635	A1	31.10.2019	(ファミリーなし)			
-----							
WO	2019/107412	A1	06.06.2019	TW	201924688	A	
-----							