



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201922259 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：107140226

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 13 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/5383 (2006.01)**A61K9/30 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/11/17 日本

2017-222068

(71) 申請人：日商鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：林尚美 HAYASHI, NAOMI (JP)；五味真人 GOMI, MASATO (JP)；相川昇平

AIKAWA, SHOHEI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：2 共 80 頁

(54) 名稱

光安定性及溶出性優異的醫藥製劑

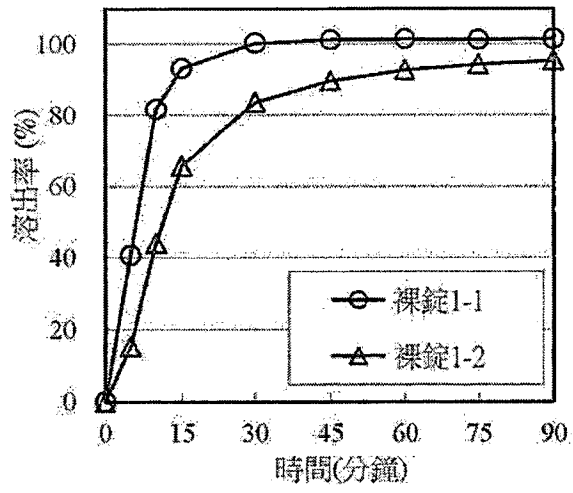
PHARMACEUTICAL PREPARATION EXCELLENT IN LIGHT STABILITY AND DISSOLUTION PROPERTY

(57) 摘要

本發明係提供一種製劑，係於含有式(I)表示之化合物、其鹽或此等之結晶之製劑中以光安定化物質及高分子做被覆，尤其是以氧化鈦、滑石中之 1 種以上作為光安定化物質，以羥丙基甲基纖維素作為高分子做被覆，藉此即使經光照射也幾乎不著色。

The present invention provides a preparation that is minimally colored through irradiation with light by coating a preparation containing a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a crystal thereof with a light stabilizing substance and a polymer, particularly with one or more of titanium oxide and talc used as the light stabilizing substance and hypromellose used as the polymer.

指定代表圖：



【第1圖】

【發明說明書】

【中文發明名稱】 光安定性及溶出性優異的醫藥製劑

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL PREPARATION EXCELLENT IN
LIGHT STABILITY AND DISSOLUTION PROPERTY

【技術領域】

【0001】 本發明係有關含有多環性吡啶酮化合物之製劑。本發明係有關以光安定化物質及高分子被覆，即使經光照射亦不著色之含有多環性吡啶酮化合物之固形製劑，詳言之，係有關含有選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的1種以上作為光安定化物質，含有羥丙基甲基纖維素作為高分子，即使經光照射也不會著色之含有多環性吡啶酮化合物之固形製劑。

【先前技術】

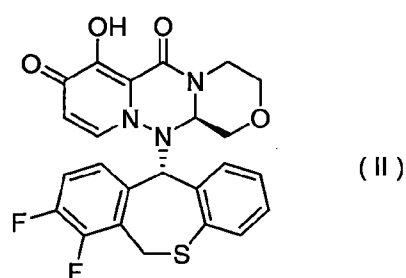
【0002】 流行性感冒為以流行性感冒病毒感染為起因之急性呼吸器官感染症。於日本每個冬天都有數百萬人的類流行性感冒病患之報告，流行性感冒伴隨高罹病率及死亡率。於嬰幼兒、高齡者等高危險群為特別重要的疾病，於高齡者併發肺炎的合併率高，因流行性感冒造成死亡者高齡者占大多數。

【0003】 抗流行性感冒藥公知有抑制病毒脫核步驟之欣美特(Symmetrel；商品名：金剛烷胺(Amantadine))或福瑪丁(Flumadine；商品名：金剛乙胺(Rimantadine))、抑制病毒從細胞出芽／釋出之為神經胺酸

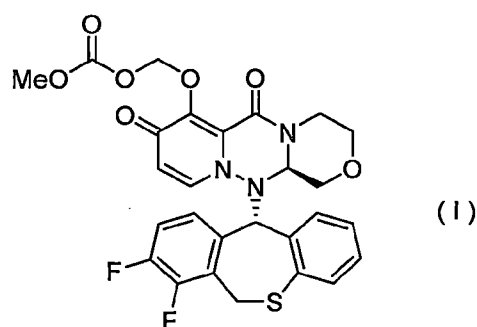
酶抑制劑之奧司他米韋(Oseltamivir；商品名：克流感(Tamiflu))或扎那米韋(Zanamivir；商品名：瑞樂莎(Relenza))。惟，有耐性株出現或副作用之問題、病原性或致死性高之新型流行性感冒病毒世界性大流行等之慮，因此期待開發新的作用機轉之抗流行性感冒藥。

【0004】 由於屬於源自流行性感冒病毒之酵素之帽狀結構(CAP)依賴性內切核酸酶於病毒增殖為必須者，且具有宿主所不具有之病毒特異性酵素活性，因此咸認為可應用為抗流行性感冒藥之標靶。

【0005】 就抑制帽狀結構(CAP)依賴性內切核酸酶之化合物而言，於專利文獻 1 中記載有下述式(II)表示之化合物，可作為具有抗病毒作用，尤其是具有抑制流行性感冒病毒增殖活性之化合物使用。



於活體內投予(例如經口投予)式(II)表示之化合物時，必須提供效率更佳地被體內吸收而顯示高藥理效果之同時縮短流行性感冒罹病期間之化合物，為了達到該等目的，提供為式(II)表示之化合物之前驅藥之式(I)表示之化合物。式(I)表示之化合物亦揭示於專利文獻 1。



【0006】 惟，於專利文獻 1 對於式(I)表示之化合物之具體製劑則未有揭示。

【0007】 於專利文獻 5 至 7 揭示有改善溶出性之製劑。惟，於專利文獻 5 至 7 使用之化合物與式(I)表示之化合物之化學構造有很大的差異，根據專利文獻 5 至 7 記載之製劑處方對於是否可改善式(I)表示之化合物之溶出性則不明，亦未有揭示或暗示。再者，藉由改善溶出性之添加劑亦有可能生成多量之類似物質。

又，於專利文獻 2 至 4 記載有藉由對於經光照射而著色之製劑被覆氧化鈦，可減輕製劑之著色。惟，製劑是否會因為光照射而著色係因化合物而異，含有式(I)表示之化合物之製劑是否會著色則不明，亦未有揭示或暗示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】

[專利文獻 1] 國際公開第 2016/175224 號說明書

[專利文獻 2] 日本特開 2013-14610 號公報

[專利文獻 3] 國際公開第 2002/060446 號說明書

[專利文獻 4] 國際公開第 2007/052592 號說明書

[專利文獻 5] 日本特開 2010-270112 號公報

[專利文獻 6] 國際公開第 2004/052342 號說明書

[專利文獻 7] 國際公開第 2012/144592 號說明書

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0009】 本發明之課題為發現即使經光照射亦不著色之含有式(I)表示之化合物之製劑，並提供從該製劑溶出式(I)表示之化合物之溶出性經改善之製劑。

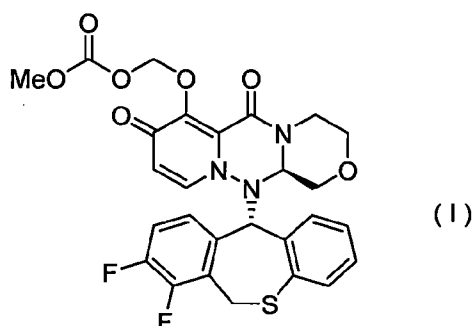
[解決課題之方法]

【0010】 本發明人等發現於含有式(I)表示之化合物之製劑經光照射時，製劑本體會著色。又，發現式(I)表示之化合物溶解性低，要獲得所期望之溶出性有困難。

本發明人等為了解決上述課題，進行深入研究之結果發現，藉由在含有式(I)表示之化合物之製劑被覆光安定化物質及高分子，則即使經光照射，亦幾乎不會著色，因而完成本發明。又，式(I)表示之化合物之溶解性低，要獲得所期望之溶出性有困難，檢討種種崩解劑，發現類似物質少且可改善溶出性之崩解劑，因而完成本發明。以下，亦有將於本發明完成之製劑稱為「本發明製劑」之情況。

【0011】 亦即，本發明係關於

(1) 一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，



其具有含有光安定化物質及高分子之被覆層，

(2) 如上述(1)所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上，

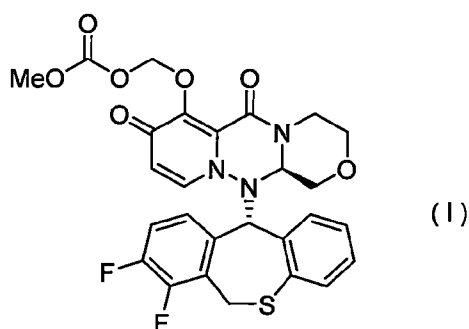
(3) 如上述(1)所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由食用紅色 2 號、食用紅色 3 號、食用紅色 102 號、食用紅色 104 號、食用紅色 105 號、食用紅色 106 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用綠色 3 號、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用紅色 3 號鋁色澱、食用黃色 4 號鋁色澱、食用黃色 5 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用藍色 2 號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上，

(4) 如上述(3)所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上，

(5) 如上述(4)所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為氧化鈦及／或滑石，

(6) 一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其具有被覆層，該被覆層含有選自由食用紅色 2 號、食用紅色 3 號、食用紅色 102 號、食用紅色 104 號、食用紅色 105 號、食用紅色 106 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用綠色 3 號、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用紅色 3 號鋁色澱、食用黃色 4 號鋁色澱、食用黃色 5 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用藍色 2 號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、

氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上及高分子，



(7) 如上述(6)所述之含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其中，該固形製劑具有含有氧化鈦及／或滑石及高分子之被覆層，

(8) 如上述(1)至(7)中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子的 1 種以上，

(9) 如上述(1)至(7)中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及乙基纖維素之 1 種以上的纖維素系高分子，

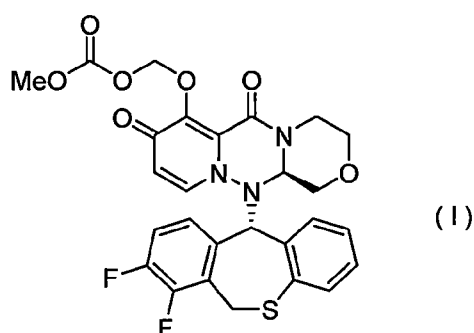
(10) 如上述(9)所述之固形製劑，其中，該纖維素系高分子為羥丙基甲基纖維素，

(11) 如上述(1)至(7)中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E 及甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS 之 1 種以上的丙烯酸系高分子，

(12) 如上述(1)至(7)中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇／甲基丙烯酸甲酯／丙烯酸共聚物之 1 種以上的乙烯系高分子，

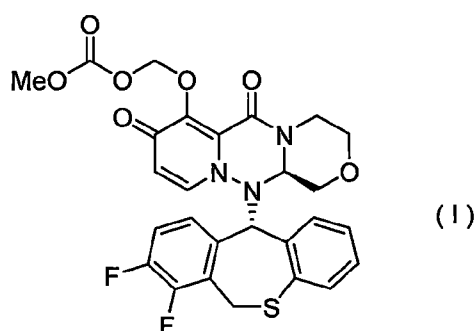
(13) 如上述(12)所述之固形製劑，其中，該乙烯系高分子為聚乙烯醇，

(14) 一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其具有含有氧化鈦及／或滑石及羥丙基甲基纖維素之被覆層，



(15) 如上述(1)至(14)中任一項所述之固形製劑，該固形製劑再含有崩解劑，

(16) 一種固形製劑，其含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽及崩解劑，



(17) 如上述(15)或(16)所述之固形製劑，其中，該崩解劑為選自低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、部分 α 化澱粉及羧甲基澱粉鈉的 1 種以上，

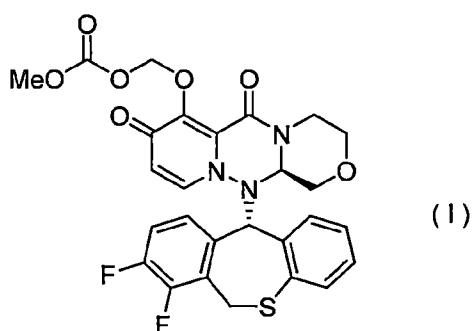
(18) 如上述(17)所述之固形製劑，其中，該崩解劑為低取代度羥丙基纖維素或交聯羧甲基纖維素鈉，

(19) 如上述(18)所述之固形製劑，其中，該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉，

(20) 如上述(19)所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為氧化鈦及／或滑石，高分子為羥丙基甲基纖維素，

(21) 如上述(1)至(20)中任一項所述之固形製劑，其中，於照射 120 萬 lux/hr 之光時，色差 ΔE 為 13 以下，

(22) 一種固形製劑，係含有光安定化物質及式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽，



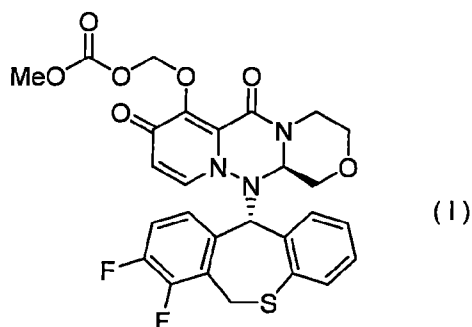
於照射 120 萬 lux/hr 之光時，色差 ΔE 為 13 以下，

(23) 如上述(22)所述之固形製劑，其中，該光安定化物質為選自食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上，

(24) 如上述(23)所述之固形製劑，其中，該光安定化物質為氧化鈦及／或滑石，

(25) 如上述(1)至(24)中任一項所述之固形製劑，該固形製劑為鋁箔泡殼包裝形態者，

(26) 一種固形製劑，為鋁箔泡殼包裝形態者，且含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽，

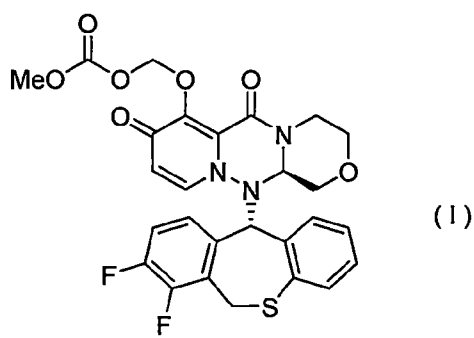


(27) 如上述(1)至(26)中任一項所述之固形製劑，其中，該固形製劑為顆粒劑或錠劑，

(28) 如上述(1)至(27)中任一項所述之固形製劑，其中，從溶出試驗開始 45 分鐘後式(I)表示之化合物之溶出率為 80% 以上，

(29) 一種分析含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑中之分解物的方法，係包含下列步驟：

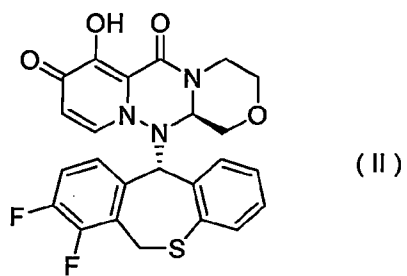
a) 將含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑作為試料，於該試料進行層析之步驟，



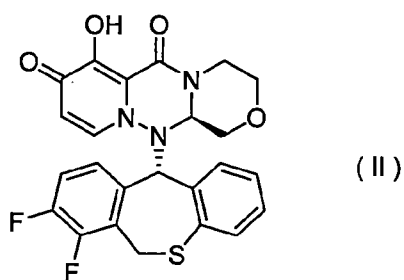
；及

b) 於以上述步驟獲得之層析數據，獲得關於式(II)表示之化合物之含量或含有比例之數據之步驟，

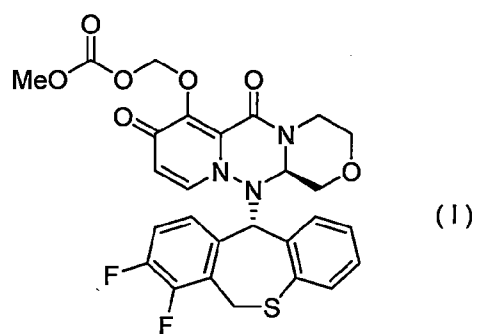
式(II)：



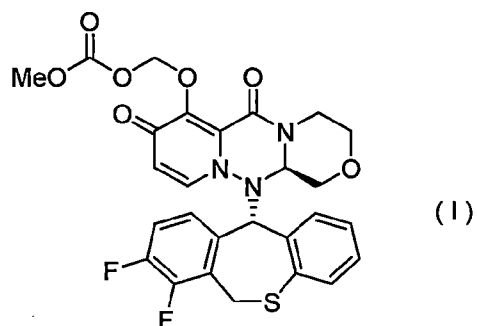
(30) 一種式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之分解組成物，其含有式(II)表示之化合物，



之



(31) 如上述(1)至(28)中任一項所述之固形製劑，該固形製劑含有10mg、20mg、40mg 或 80mg 的式(I)表示之化合物，



(32) 如上述(1)至(28)及(31)中任一項所述之固形製劑，該固形製劑係用於縮短流行性感冒罹病期間，

(33) 如上述(1)至(28)及(31)中任一項所述之固形製劑，該固形製劑係用於減少流行性感冒病毒。

[發明之效果]

【0012】 根據本發明，於含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有光安定化物質及高分子之被覆層，即使經光照射，製劑之顏色與試驗當初幾乎無變化。亦即，本發明製劑較佳為色差 ΔE 為 13 以下之製劑。

【圖式簡單說明】

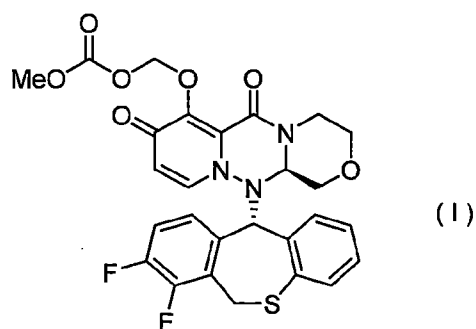
【0013】

第 1 圖為使用低取代度羥丙基纖維素作為崩解劑之錠劑之溶出行為。

第 2 圖為使用交聯羧甲基纖維素鈉作為崩解劑之錠劑之溶出行為。

【實施方式】

【0014】 使用式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽作為本發明製劑中之有效成分



【0015】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之製法揭示於專利文獻 1。

【0016】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽於活體內轉換為式(II)表示之化合物，具有帽狀結構(CAP)依賴性內切核酸酶抑制作用。因此，式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽可作為流行性感冒之治療劑及／或預防劑使用。

【0017】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽可用於藉由流行性感冒病毒誘發之症狀及／或疾病。例如對於伴隨發熱、寒顫、頭痛、肌肉痛、全身倦怠感等類感冒症狀或喉嚨痛、流鼻水、鼻塞、咳嗽、痰等氣管炎症狀，腹痛、嘔吐、下痢等胃腸症狀，進一步地，伴隨急性腦症、肺炎等二次感染之合併症之治療及／或預防、症狀改善為有效。亦即，本發明中使用之化合物有益於治療及／或預防流行性感冒病毒感染症。

【0018】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽對於流行性感冒罹病期間的縮短為有效者。例如，可縮短流行性感冒罹病期間約 20 至 40 小時、約 25 至 30 小時。具體而言，可縮短「咳嗽」、「喉嚨痛」、「頭痛」、「鼻塞」、「輕微發燒或寒顫」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」至獲得改善之時間。尤其有益於縮短「鼻塞」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」、「輕微發燒或寒顫」、「頭痛」至獲得改善之時間。更有益於縮短「鼻塞」及「肌肉或關節疼痛」至獲得改善之時間。

進一步地，本發明中使用之化合物(親代化合物及／或前驅藥)由於可以短期間使體內之流行性感冒病毒減少，可成為有益於流行性感冒病毒感染症的治療及／或預防之優越醫藥品。本發明中使用之化合物投予後於 72

小時以內，較佳於 48 小時以內，更佳於 24 小時以內確認到體內流行性感
冒病毒量之減少效果，與其他藥劑相比，可期待更早期之治療效果。

【0019】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽具備作為醫藥之有
用性。式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽為前驅藥，由於具有經口吸
收性高，顯示良好之生體可用率及廓清率，肺移行性高等優點，可成為優
越之醫藥品。

【0020】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽係代謝安定性或經
口吸收性高，顯示良好之生體可用率及廓清率。又，式(I)表示之化合物或
其製藥上容許之鹽係肺移行性高，半衰期長。進一步地，式(I)表示之化合
物或其製藥上容許之鹽係具有非蛋白質結合率高，hERG 通道阻礙或 CYP
阻礙低，確認有 CPE(Cytopathic Effect、細胞改質效果)抑制效果，及/
或於光毒性試驗、Ames 試驗、基因毒性試驗顯示陰性，無肝障礙等毒性
等優點。因此，本發明之醫藥組成物可成為優越之醫藥品。

【0021】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之投予量，依投予
方法、病患之年齡、體重、狀態及疾病之種類而異，通常，為經口投予時，
成人每日投予約 0.05mg 至 3000mg，較佳約 0.1mg 至 1000mg，更佳約
10mg 至 80mg，最佳約 10mg 至 40mg，必要時亦可分次投予。為非經口
投予時，成人每日投予約 0.01mg 至 1000mg，較佳約 0.05mg 至 500mg、
約 1mg 至 80mg。該等可 1 日 1 次或分成數次投予。

【0022】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽以該化合物之作用
的增強或該化合物之投予量的減低等為目的，可與其他藥劑等(以下，簡稱
為併用藥劑)組合使用。例如，於流行性感冒之疾病可與神經胺酶抑制劑

(例如，奧司他米韋、扎那米韋、帕拉米韋(Peramivir)及依那韋(Inavir)等)、RNA 依存性 RNA 聚合酶抑制劑(例如，法匹拉韋(Favipiravir))、M2 蛋白質抑制劑(例如，金剛烷胺)、PB2 Cap 結合抑制劑(例如，VX-787)、抗 HA 抗體(例如，MHAA4549A)或免疫作用藥(例如，硝唑尼特(Nitazoxanide))組合使用。此時，本發明中使用之化合物與併用藥劑之投予時期並無特別限制，對於投予對象，可同時投予，亦可以時間差投予。進一步地，與式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之併用藥劑，可作成含有各個活性成分之 2 種以上製劑投予，亦可作成含有所有活性成分之單一製劑投予。

【0023】 併用藥劑之投予量可將臨床上使用之用量作為基準適當選擇。又，式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽與併用藥劑之調配比，可根據投予對象、投予途徑、對象疾病、症狀、組合等適當選擇。例如，投予對象為人類時，對於式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽 1 重量份，可使用併用藥劑 0.01 至 100 重量份。

【0024】 式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽對於帽狀結構依賴性內切核酸酶之抑制活性高，由於為病毒特異性之酵素，有選擇性高等之效果，可成為副作用減輕之醫藥品。

【0025】 以下，對於將式(I)表示之化合物或其結晶或式(II)表示之化合物特定化之方法加以說明。

若無特別說明，本說明書中及申請專利範圍所述之數值為大約值。數值的變動係因裝置校正、裝置錯誤、物質的純度、結晶大小、試樣大小、其他因素引起。

【0026】 本說明書中使用之「結晶」係指構成固體之原子、離子、分子等具有規則正確排列構造，其結果具有如周期性、各向異性之構造。結晶形態之結晶化度可藉由包含例如粉末 X 線衍射測定、水分抽吸測定、差示掃描熱量測定、示差熱重量同時測定、溶液比色測定、溶解特性之多種技術測定之。

【0027】 化合物之 NMR 分析於 300MHz 進行，使用 DMSO-d₆、CDCl₃ 測定之。

【0028】 粉末 X 線衍射模型之測定

依照日本藥典之一般試驗法中記載之粉末 X 線衍射測定法，進行於各實施例中獲得之結晶之粉末 X 線衍射測定。測定條件如以下所示。

(裝置)

Rigaku 公司製造之 MiniFlex600 或 RINT-TTRIII

(操作方法)

檢出器：高速一次元檢出器(D/TecUltra2)及可變刀口效應

測定法：反射法

光源之種類：Cu 管球

使用波長：CuK α 線

管電流：10mA 或 15mA

管電壓：30Kv 或 40Kv

試料盤：鋁或玻璃

X 線之入射角(θ)：3-40°，取樣寬度：0.01°，或

X 線之入射角(θ)：4-40°，取樣寬度：0.02°

通常於粉末 X 線衍射中之衍射角度(2θ)產生 $\pm 0.2^\circ$ 範圍內之誤差，因此，衍射角度之值亦包含 $\pm 0.2^\circ$ 程度範圍內之數值。因此，不僅是粉末 X 線衍射中之峰之衍射角度完全一致之結晶，峰之衍射角度以 $\pm 0.2^\circ$ 程度誤差一致之結晶亦包含於本發明。

【0029】 於本發明製劑中之式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之調配量，對於製劑全量為 1 至 80 重量%，較佳為 5 至 75 重量%，更佳為 10 至 70 重量%。

【0030】 本發明製劑含有光安定化物質。本說明書中，作為光安定化物質者，只要是可使式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽對於光安定化，此外可防止製劑變色之添加物即可，可使用日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書中所收載者。

光安定化物質為有遮蔽光之遮光效果之遮光物質或有吸收光之效果之光吸收物質。具體而言，可列舉食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦、滑石等。較佳可列舉食用紅色 2 號、食用紅色 3 號、食用紅色 102 號、食用紅色 104 號、食用紅色 105 號、食用紅色 106 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用綠色 3 號、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用紅色 3 號鋁色澱、食用黃色 4 號鋁色澱、食用黃色 5 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用藍色 2 號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦、滑石等。更佳可列舉為遮光物質之氧化鈦、滑石、為光吸收物質之三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵，最佳為遮光物質之氧化鈦、滑石。

【0031】 本發明製劑之光安定化物質可調配於製劑中，亦可被覆製劑之表面，較佳為在被覆製劑之表面的所謂被覆層中含有光安定化物質。若在製劑之被覆層中含有光安定化物質，即可邊吸收、邊遮蔽從製劑外來的光，可提昇製劑中含有之式(I)表示之化合物之光安定性或防止製劑變色。

【0032】 本發明製劑中之光安定化物質之含量只要是式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽對於光為安定化之量即可。具體而言，光安定化物質中如氧化鈦或滑石之將光遮蔽之遮光物質對於製劑之表面積 1mm^2 為 0.00075 至 0.075mg, 較佳為 0.001 至 0.05mg, 更佳為 0.0015 至 0.03mg。

【0033】 本發明製劑含有高分子。本說明書中，高分子可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書中者。具體而言，可列舉羥丙基甲基纖維素(羥基丙基甲基纖維素)、聚乙烯醇、乙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、富馬酸／硬脂酸／聚乙烯縮醛二乙胺基乙酸酯／羥丙基甲基纖維素混合物等纖維素系高分子，丙烯酸乙酯／甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸 2-甲基-5-乙炔吡啶酯／甲基丙烯酸共聚物、乾燥甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯／甲基丙烯酸甲酯共聚物等丙烯酸系高分子，聚乙烯吡咯啶酮、交聯聚維酮、羧乙烯聚合物、聚乙烯縮醛二乙胺基乙酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯醇／甲基丙烯酸甲酯／丙烯酸共聚物體及聚乙烯醇共聚物等乙烯系高分子，巴西棕櫚蠟，硬脂醇，蟲膠，鯨蠟醇等，較佳為羥丙基甲基纖維素(羥基丙基甲基纖維素)。

【0034】本發明製劑之高分子可調配於製劑中，亦可被覆製劑之表面，較佳為被覆製劑之表面而形成被覆層之作為所謂的包覆劑使用。只要在製劑之被覆層中含有高分子，則可與光安定化物質同時將製劑表面被覆，可提昇製劑中含有之式(I)表示之化合物之光安定性或防止製劑變色。

【0035】本說明書中之被覆層中之高分子含量只要可將光安定化物質被覆於製劑表面之量即可。

【0036】本發明製劑亦可含有崩解劑。崩解劑可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書等中之崩解劑，根據崩解劑之種類亦有包含式(II)表示之化合物之類似物質之量增加之情況。具體而言，可列舉交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、低取代度羥丙基纖維素等，較佳為交聯羧甲基纖維素鈉。

【0037】本發明製劑中崩解劑之含量對於製劑全量為 0.5 至 20 重量%，較佳為 0.75 至 15 重量%，更佳為 1 至 10 重量%。若比該量少，則固形製劑，尤其是錠劑有可能不能充分崩解。

【0038】本發明製劑亦可含有賦形劑。賦形劑可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書等中之賦形劑。具體而言，可列舉 D-甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、寡糖醇等糖醇類，木糖、葡萄糖(glucose)、果糖(fructose)、麥芽糖(maltose)、乳糖(lactose)、蔗糖(sucrose)、異性化糖、發芽糖漿、精製白糖、白糖、精製白糖球狀顆粒、無水乳糖、白糖/澱粉球狀顆粒等糖類，半消化體澱粉、葡萄糖水合物、粉糖、結晶纖維素、微結晶纖維素、普魯

蘭多糖(pullulan)、 β -環糊精、胺基乙磺酸、粉飴、氯化鈉、檸檬酸、檸檬酸鈉、甘胺酸、葡萄糖酸鈣、L-麩胺酸、酒石酸、酒石酸氫鉀、碳酸銨、右旋糖酐 40、糊精、乳酸鈣、聚維酮、聚乙烯二醇(聚乙二醇)1500、聚乙烯二醇 1540、聚乙烯二醇 4000、聚乙烯二醇 6000、檸檬酸酐、DL-蘋果酸、磷酸氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、L-天冬胺酸、褐藻酸、羧甲基纖維素鈉、含水二氧化矽、交聯聚維酮、甘油磷酸鈣、矽酸鎂鋁、矽酸鈣、矽酸鎂、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、小麥粉、小麥澱粉、小麥胚芽粉、小麥胚芽油、米粉末、米澱粉、乙酸苯二甲酸纖維素、氧化鈦、氧化鎂、二羥基鋁胺基乙酸酯、第三磷酸鈣、滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、沈降碳酸鈣、天然矽酸鋁、玉米澱粉、玉米澱粉造粒物、馬鈴薯澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、無水磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣造粒物、磷酸二氫鈣等，較佳為糖類、結晶纖維素，更佳為乳糖、結晶纖維素。

【0039】本發明製劑中賦形劑之含量對於製劑全量為 10 至 90 重量%，較佳為 15 至 87.5 重量%，更佳為 20 至 85 重量%。

【0040】本發明製劑可含有黏合劑。黏合劑可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書等中之黏合劑。具體而言，可列舉羥丙基纖維素、玉米澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、阿拉伯膠、阿拉伯膠末、明膠、瓊脂、糊精、普魯蘭多糖、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、結晶纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等，較佳為聚乙烯吡咯啉酮。

【0041】 本發明製劑中黏合劑之含量對於製劑全量為 0.1 至 20 重量%，較佳為 0.25 至 15 重量%，更佳為 0.5 至 10 重量%。

【0042】 本發明製劑亦可含有潤滑劑。潤滑劑可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書等中之潤滑劑。具體而言，可列舉硬脂酸金屬鹽、蔗糖脂肪酸酯、滑石、含水二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉等，較佳為硬脂醯富馬酸鈉。

【0043】 潤滑劑之含量對於製劑全量通常為 0.05 至 10 重量%，較佳為 0.075 至 7.5 重量%，更佳為 0.1 至 5 重量%。

【0044】 為了有效率的進行高分子之包覆作業，於本發明製劑被覆層之包覆劑中亦可含有可塑劑或凝集防止劑，可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書中者。具體而言，可列舉檸檬酸三乙酯、甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、蓖麻油、三乙酸甘油酯，滑石等。另一方面亦有調配聚乙烯二醇(聚乙二醇)之情況，亦有增加類似物質之情況。

【0045】 本發明製劑亦可含有色素或著色劑，可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格或醫藥品添加物規格等中之色素。色素可含於錠劑中，亦可含於被覆層中。色素具體而言可列舉氧化鐵、焦油色素及天然色素等。氧化鐵有三氧化二鐵、黃氧化鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵等。焦油色素有食用黃色 4 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用紅色 3 號鋁色澱、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用紅色 102 號、食用紅色 2 號、食用紅色 3 號等。天然色素有薑黃萃取液、β-胡蘿蔔素、胡蘿蔔素液、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、裸麥綠葉萃取物

粉末、裸麥綠葉青汁乾燥粉末、裸麥綠葉萃取物、氧化鈦、滑石等。色素亦包含於光安定化物質使用者。

【0046】本發明製劑必要時亦可含有上述以外之添加劑，可使用收載於日本藥典、日本藥典外醫藥品規格、醫藥品添加物規格及食品添加物公定書中之添加劑。又，該等添加劑之含量可為任意比例。作為上述以外之添加劑具體而言可列舉香料、流化劑、矯味劑等。

香料具體而言可列舉橘子香精、橘子油、焦糖、樟腦、桂皮油、綠薄荷油、草莓香精、巧克力香精、櫻桃香料、甜橙精油、松油、薄荷油、香草香料、苦香精、水果香料、薄荷香精、綜合香料、薄荷香料、薄荷醇、檸檬粉、檸檬油、玫瑰油等。

流化劑具體而言可列舉含水二氧化矽、輕質無水矽酸、結晶纖維素、合成矽酸鋁、滑石等。

矯味劑具體而言可列舉阿斯巴甜、蔗糖素、甘胺酸、氯化鈉、氯化鎂、鹽酸、稀鹽酸、檸檬酸及其鹽、檸檬酸酐、L-麩胺酸及其鹽、琥珀酸及其鹽、乙酸、酒石酸及其鹽、碳酸氫鈉、富馬酸及其鹽、蘋果酸及其鹽、冰醋酸、肌苷酸二鈉、蜂蜜等。

【0047】本發明製劑只要是固形製劑即可。具體而言只要是顆粒劑、細粒劑、錠劑、散劑、膠囊劑、丸劑等即可，較佳為顆粒劑或錠劑。固形製劑中含有之式(I)表示之化合物之重量並無特別限制，具體而言較佳為10mg、20mg、40mg或80mg。於該情況，10mg表示在9.0至11.0mg之範圍，較佳在9.5至10.5mg之範圍，20mg表示在18.0至22.0mg之範圍，較佳在19.0至21.0mg之範圍，40mg表示在36.0至44.0mg之範圍，較

佳在 38.0 至 42.0mg 之範圍，80mg 表示在 72.0 至 88.0mg，較佳在 76.0 至 84.0mg 之範圍。

【0048】本發明製劑中之顆粒劑之製造方法並無特別限制，具體而言為將有效成分、崩解劑、賦形劑等添加劑混合，製造混合粉末後將該混合粉末造粒之方法，較佳為添加水或含有黏合劑之水或溶劑進行造粒之濕式造粒法或壓縮成形，未使用水之乾式造粒法或熔融造粒法。作為混合有效成分或添加劑等之機械可使用 V 型混合機或容器摻混機。又，作為造粒之機械可使用濕式押出造粒機、流動層造粒機、攪拌造粒機、乾式破碎造粒機或熔融押出造粒機。濕式造粒的情況，造粒時之水分對於混合粉末為 1 至 50%，較佳為 5 至 47.5%，更佳為 10 至 45%。

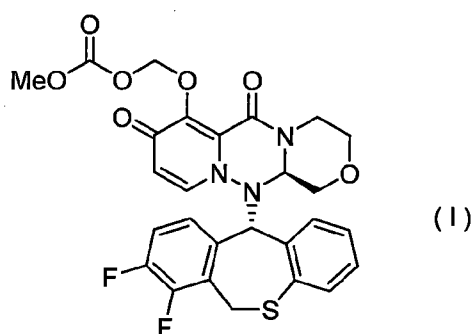
【0049】本發明製劑中之錠劑之製造方法並無特別限制，具體而言可為根據上述方法製造顆粒，進一步地，對該顆粒混合崩解劑及潤滑劑，再將該混合顆粒以打錠機進行打錠之打錠法。作為混合有效成分或添加劑等之機械可使用 V 型混合機或容器摻混機。又，打錠機可使用單沖打錠機、旋轉式打錠機等。

【0050】本發明製劑於製造上述顆粒劑或錠劑後，有將該顆粒劑或錠劑以光安定化物質及高分子被覆，形成被覆層之情況。於顆粒劑形成被覆層時，可使用流動層造粒包覆機、流動層轉動包覆機等。於錠劑形成被覆層時可使用盤包覆機、通氣式包覆機等。於製劑表面藉由光安定化物質及高分子形成被覆層時，將光安定化物質及高分子溶解或懸濁於水或乙醇等溶劑中，調製包覆液。在包覆機中邊將顆粒劑或錠劑流動，邊將該包覆液噴霧於該顆粒劑或錠劑，乾燥之，形成被覆層。

又，本發明製劑之式(I)表示之化合物之溶出率於溶出試驗開始 45 分鐘後為 70%以上，較佳為 75%以上，更佳為 80%以上。

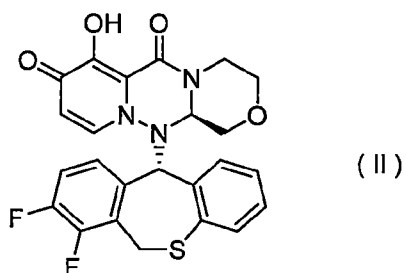
【0051】於本發明製劑，即使經光照射，類似物質從實驗開始時起幾乎未增加，製劑之色差也幾乎沒有變化，尤其是製劑之色差 ΔE 從實驗開始幾乎無變化。具體而言，將製劑放入曝光裝置，作為總照射光量照射 120 萬 lux/hr 之光時，製劑之色差為 $\Delta 13$ 以下。

【0052】更且，本發明包含分析含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑中的分解物的方法，該方法包含下列步驟：a)將含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑作為試料，



於該試料進行層析之步驟；及

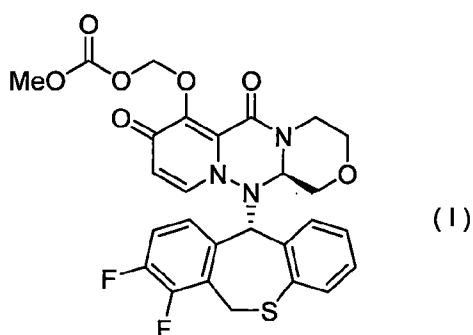
b) 於上述步驟獲得之層析數據，獲得關於式(II)表示之化合物之含量或含有比例之數據之步驟



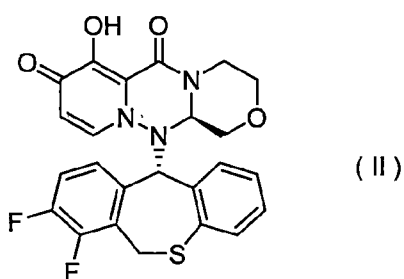
例如，可藉由高速液體層析測定含有式(II)表示之化合物之類似物質之量(含量或含有比例)。此時，可使用式(II)表示之化合物作為測定類似物質

時之參考。式(II)表示之化合物之含量或含有比例可從層析數據之峰面積算出。例如，以層析測定式(I)表示之化合物、式(II)表示之化合物時，可使用 260nm 之波長作為測定波長。含有比例可使用對於製劑全體之比例、對於式(I)表示之化合物之比例、對於式(I)表示之化合物及式(II)表示之化合物合計之比例等。進一步地，藉由減低式(II)表示之化合物之量有可能可減低製劑之色差 ΔE 。

又，式(I)表示之化合物之主要類似物質



為以下之構造。



【0053】 固形製劑，尤其是錠劑中式(I)表示之化合物之含量只要是病患容易服用，可製造錠劑之含量即可，每 1 錠為 1 至 400mg，較佳為 1.25 至 350mg，更佳為 2.5 至 300mg。具體而言，每 1 錠之式(I)表示之化合物之含量為 10mg、20mg、40mg 或 80mg。此時，10mg 表示在 9.0 至 11.0mg 之範圍，較佳在 9.5 至 10.5mg 之範圍，20mg 表示在 18.0 至 22.0mg 之範圍，較佳在 19.0 至 21.0mg 之範圍，40mg 表示在 36.0 至 44.0mg 之範圍，

較佳在 38.0 至 42.0mg 之範圍，80mg 表示在 72.0 至 88.0mg 之範圍，較佳在 76.0 至 84.0mg 之範圍。

【0054】本發明之含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有光安定化物質及高分子之被覆層。

【0055】較佳為使用遮蔽或吸收光之物質作為被覆層中之光安定化物質之固形製劑。

光安定化物質較佳為選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組之 1 種以上的光安定化物質。

光安定化物質較佳為食用紅色 2 號、食用紅色 3 號、食用紅色 102 號、食用紅色 104 號、食用紅色 105 號、食用紅色 106 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用綠色 3 號、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用紅色 3 號鋁色澱、食用黃色 4 號鋁色澱、食用黃色 5 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用藍色 2 號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵等光吸收物質，氧化鈦、滑石、二氧化矽等光遮蔽物質。

尤其是較佳為選自由三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上。

較佳為氧化鈦及／或滑石。

【0056】被覆層中之高分子較佳為選自由纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子構成之群組的 1 種以上。

纖維素系高分子較佳為選自由羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及乙基纖維素構成之群組的 1 種以上。

尤其是較佳為羥丙基甲基纖維素。

丙烯酸系高分子較佳為選自由甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E 及甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS 構成之群組的 1 種以上。

乙烯系高分子較佳為選自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、交聯聚維酮及聚乙烯醇／甲基丙烯酸甲酯／丙烯酸共聚物的 1 種以上。

【0057】 被覆層中之光安定化物質較佳為氧化鈦及滑石，高分子較佳為羥丙基甲基纖維素。

【0058】 以下，記載較佳之態樣。

含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑係具有含有遮蔽或吸收光之光安定化物質及高分子之被覆層，更佳含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑係具有含有氧化鈦、滑石及高分子之被覆層。

【0059】 作為另一態樣，含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有光安定化物質及選自由纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子構成之群組之 1 種以上的高分子之被覆層，較佳含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有遮蔽或吸收光之光安定化物質及選自由纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子構成之群組之 1 種以上的高分子之被覆層，更佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有選自由食用焦油色素、食

用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組之 1 種以上的光安定化物質及選自由纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子構成之群組之 1 種以上的高分子之被覆層，特好為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有選自由氧化鈦、滑石及纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子構成之群組之 1 種以上的高分子之被覆層。

【0060】 作為另一態樣，含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有光安定化物質及纖維素系高分子之被覆層，較佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有遮蔽或吸收光之光安定化物質及纖維素系高分子之被覆層，更佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組之 1 種以上的光安定化物質及纖維素系高分子之被覆層，更佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有氧化鈦、滑石及纖維素系高分子之被覆層。

【0061】 作為另一態樣，含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有光安定化物質及羥丙基甲基纖維素之被覆層，較佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有遮蔽或吸收光之光安定化物質及羥丙基甲基纖維素之被覆層，更佳為含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組之 1 種以上的光安定化物質及羥丙基甲基纖維素之被覆層，更佳為

含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑具有含有氧化鈦、滑石及羥丙基甲基纖維素之被覆層。

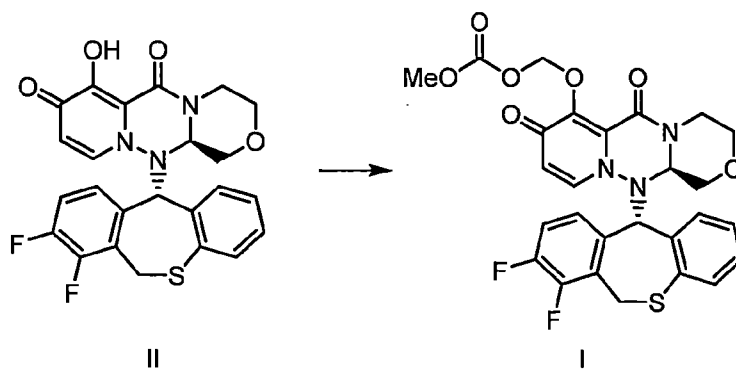
【0062】本發明製劑藉由光之吸收物或遮蔽物包裝時，作為總照射光量照射 120 萬 lux/hr 之光時，製劑之色差為 $\Delta 13$ 以下。進一步地，將只含有式(I)表示之化合物之製劑藉由光之吸收物或遮蔽物包裝時，即使作為總照射光量照射 120 萬 lux/hr 之光時，製劑之色差亦為 $\Delta 13$ 以下。該光之吸收物或遮蔽物有鋁或著色膜等，包裝形態有鋁箔泡殼之包裝形態等。

【0063】錠劑之形狀可採用任何形狀，具體而言可作成丸形、橢圓形、球形、棒狀型、甜甜圈型之形狀之錠劑。又，亦可為層合錠、有核錠等，較佳為製造法簡便之單層錠。亦可附有益於提昇識別性之標記、文字等刻印及分割用之割線。

[實施例]

【0064】以下，列舉實施例、比較例及參考例對本發明加以詳細說明，惟，本發明不只限於該等例。化合物 II 可藉由國際公開第 2016/175224 號說明書中揭示之方法製造之。

【0065】實施例 A 化合物 I 之製造方法



於化合物 II(4.0g, 8.3mmol)中加入碳酸鉀(1483.4mg, 10.7mmol)及碘化鉀(549.5mg, 3.3mmol)、四氫呋喃(33.1g)、N,N-二甲基乙醯胺(3.8g)及水(80.3mg), 攪拌之。昇溫至 60°C, 加入碳酸氯甲基酯甲酯(1758.9mg, 14.2mmol)。於 60°C 攪拌 9 小時, 冷卻至 20°C。加入乙酸(822.0mg)、2-丙醇(3.1g)及水(20.0g), 以四氫呋喃(1.8g, 8.9g)萃取 2 次。藉由減壓濃縮, 蒸餾除去溶劑至液重量為約 32g。昇溫至 45°C 後加入 2-丙醇(1.6g), 冷卻至 20°C。加入藉由乙酸鈉(339.0mg)及水(46.0g)調製之乙酸鈉水溶液後冷卻至 5°C。於 5°C 攪拌 3 小時後濾取產生之淡黃白色沈澱。將獲得之固體以 2-丙醇(4.7g)及水(6.0g)之混合液洗淨後, 以 2-丙醇(6.3g)再次洗淨固體。於獲得之淡黃白色固體中加入二甲亞砷(30.9g), 攪拌之。昇溫至 60°C, 加入二甲亞砷(2.2g)與水(4.8g)之混合液。再加入二甲亞砷(19.9g)與水(28.4g)之混合液, 冷卻至 20°C。於 20°C 攪拌 3 小時後濾取產生之白色沈澱。獲得之固體以二甲亞砷(8.0g)與水(4.8g)之混合液洗淨後, 以水(12.0g)再次洗淨固體。藉由將獲得之固體乾燥, 獲得白色結晶之化合物 I(4.21g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.91-2.98 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, dd, $J = 10.8, 2.9$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 9.9, 2.9$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 14.4, 1.8$ Hz), 5.67 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.72-5.75 (3H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.37-7.44 (2H, m)

粉末 X 線衍射 $2\theta(^{\circ})$: $8.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.6\pm 0.2^{\circ}$ 及 $35.4\pm 0.2^{\circ}$

【0066】 (1) 崩解劑之檢討

a. 調配性試驗

進行式(I)表示之化合物與崩解劑之調配性試驗，評估經時保存品之類似物質量。將式(I)表示之化合物與崩解劑以 1 : 1 混合，以水進行濕式調製後於 40°C / 75% 相對濕度下保管 2 星期及 1 個月，測定含有式(II)表示之化合物之總類似物質量。總類似物質測定法為如下所述。崩解劑使用低取代度羥丙基纖維素(信越化學公司製造)、交聯羧甲基纖維素鈉(FMC Bio Polymer 公司製造)、澱粉乙醇酸鈉(JRS Pharma 公司製造)及交聯聚維酮(BASF 公司製造)。

(總類似物質量測定法)

依照以下之方法、條件，以液體層析測定類似物質。

- 檢出器：紫外線吸光光度計(測定波長 260 nm)
- 管柱：XBridge C18, $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 150\text{ mm}$
- 管柱溫度： 35°C 左右之一定溫度
- 移動相 A：0.1% 三氟乙酸 / 0.2 mM EDTA 溶液、移動相 B：乙腈
- 移動相之送液：將移動相 A 及移動相 B 之混合比變更為如表 1 所示，調控濃度梯度。

[表 1]

注入後之時間(分)	移動相 A (vol%)	移動相 B(vol%)
0~5	70	30
5~40	70→20	30→80
40~40.1	20→70	80→30

- 流量：約 0.6 mL/min (式(I)表示之化合物之保持時間約 16 分鐘)
- 注入量：5 μ L
- 試樣冷卻器溫度：約 5 $^{\circ}$ C
- 自動注射器洗淨液：乙腈／甲醇混液 (1：3)
- 面積測定範圍：試料溶液注入後 50 分鐘
- 總類似物質量之計算式

$$\text{總類似物質之合計量(\%)} = \Sigma A_{Ti} / \Sigma A_T \times 100$$

A_{Ti} ：試料溶液之個個類似物質之高峰面積

ΣA_T ：試料溶液高峰面積之合計(空白及系統峰除外)

ΣA_{Ti} ：試料溶液之個個類似物質之高峰面積之合計

【0067】 (結果)

表 2 表示總類似物質量。其結果，相比於澱粉乙醇酸鈉及交聯聚維酮，低取代度羥丙基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉中，總類似物質量有低之傾向。

[表 2]

崩解劑	低取代度羥丙基纖維素	交聯羧甲基纖維素鈉	澱粉乙醇酸鈉	交聯聚維酮
總類似物質量(%) 2 週後	0.72	0.76	0.94	0.93
總類似物質量(%) 1 個月後	0.72	0.75	1.10	0.99

【0068】 b. 式(I)表示之化合物之溶出性

(裸錠之製造方法)

選擇總類似物質量少之低取代度羥丙基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉作為崩解劑，製造含有該等崩解劑之錠劑後進行該錠劑之溶出試驗。

表 3 表示本發明製劑每 1 錠劑之光安定化物質及高分子之被覆前裸錠之處方。將式(I)表示之化合物、乳糖水合物(DMV-Fonterra 公司製造)、崩解劑以 30 網目之篩過篩，以高速混合機(深江工業公司製造，LFS-GS-2J 型)造粒之。造粒時使用聚乙烯吡咯啉酮(BASF 公司製造)之水溶液作為黏合劑。又，造粒時之水分調整為約 20%、40%。

[表 3]

	裸錠 1-1	裸錠 1-2	裸錠 2-1	裸錠 2-2
式(I)表示之化合物	20.0	20.0	20.0	20.0
乳糖水合物	72.4	72.4	72.4	72.4
低取代度羥丙基纖維素	11.0	11.0	—	—
交聯羧甲基纖維素鈉	—	—	11.0	11.0
聚乙烯吡咯啉酮	5.5	5.5	5.5	5.5
結晶纖維素	10.0	10.0	10.0	10.0
硬脂醯富馬酸鈉	1.1	1.1	1.1	1.1
裸錠計(mg)	120.0	120.0	120.0	120.0
造粒水分%(w/w)	21.3	41.3	21.3	41.4

造粒條件、溶出試驗法如以下所述。

(造粒條件)

造粒機：LFS-GS-2J 型高速混合機

- 攪拌器旋轉數：333 min⁻¹
- 腔室器旋轉數：2500 min⁻¹
- 液注加速度：20 g/min

將經造粒、乾燥及整粒之顆粒、結晶纖維素及為潤滑劑之硬脂醯富馬酸鈉(JRS Pharma 公司製造)混合後，藉由靜態壓縮機，以 5kN 打錠，製造錠劑。

(溶出試驗法)

溶出試驗根據第 16 版日本藥典溶出試驗法第 2 法(含有界面活性劑之溶出試驗第 2 液，槳法，槳旋轉數：50rpm，結果：2 錠之平均值)進行。

【0069】 (實驗結果)

分別於第 1 圖表示裸錠 1-1 及 1-2 之溶出試驗結果，第 2 圖表示裸錠 2-1 及 2-2 之溶出試驗結果。其結果，使用低取代度羥丙基纖維素作為崩解劑時，與造粒水分約 20% 之裸錠 1-1 製劑相比，造粒水分約 40% 之裸錠 1-2 製劑之溶出行為較慢。另一方面，使用交聯羧甲基纖維素鈉作為崩解劑時，造粒水分約 20% 之裸錠 2-1 製劑及造粒水分約 40% 之裸錠 2-2 製劑之溶出行為幾乎相同。因此，認為作為崩解劑，使用於調配性試驗中總類似物質量少且即使造粒時之水分量變更，其溶出性幾乎沒變化之交聯羧甲基纖維素鈉最適當。

【0070】 (2) 光安定化物質、高分子之選擇

a. 光安定化物質之影響

為了研究光安定化物質之影響，將光安定化物質及高分子被覆於裸錠，測定製劑中之類似物質及色差。表 4 表示經光安定化物質及高分子被覆之製劑之處方。使用氧化鈦及滑石作為光安定化物質，使用聚乙烯醇作為高分子，使用聚乙二醇 4000 作為可塑劑。作為類似物質，測定式(II)表示之化合物之量及總類似物質。又，製劑之色差為曝光一定之光後測定製劑之色差。

[表 4]

原料名	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
式(I)表示之化合物	20.0	20.0	20.0	20.0
乳糖水合物	77.9	77.9	77.9	77.9
交聯羧甲基纖維素鈉	5.5	5.5	5.5	5.5
聚乙烯吡咯啉酮	5.5	5.5	5.5	5.5
結晶纖維素	10.0	10.0	10.0	10.0
硬脂醯富馬酸鈉	1.1	1.1	1.1	1.1
裸錠計(mg)	120.00	120.00	120.00	120.00
聚乙烯醇	1.24	1.84	2.56	—
氧化鈦	0.78	1.15	1.60	—
滑石	0.46	0.68	0.95	—
聚乙二醇 4000	0.63	0.93	1.29	—
包覆錠計(mg)	123.11	124.60	126.40	120.00

被覆製劑之製造方法、被覆條件、式(II)表示之化合物之測定法及製劑之色差測定法如以下所述。

(被覆製劑之製造方法)

表 4 表示本發明製劑每 1 錠劑之裸錠及於裸錠之光安定化物質(氧化鈦、滑石)及高分子(聚乙烯醇)之被覆量。光安定化物質及高分子被覆於裸錠表面，進行被覆之機械使用快速包覆機 Lab(Freund 公司製造)。以下為進行被覆之條件。

(被覆條件)

- 進料量：約 0.5 kg
- 包覆機：Lab Coater HC-LABO(Freund 產業公司製造)
- 給氣溫度：60°C(設定溫度)
- 給氣風量：1.0m³/min
- 噴嘴徑：1.0 mm
- 噴嘴蓋徑：1.3mm
- 噴霧空氣量：約 40NL/min
- 包覆液速度：約 2g/min
- 盤旋轉數：25 至 32min⁻¹

(式(II)表示之化合物之測定法)

根據以下之方法、條件，以液體層析測定式(II)表示之化合物之量。

- 檢出器：紫外線吸光光度計 (測定波長 260 nm)
- 管柱：XBridge C18，3.5 μm，3.0×150 mm
- 管柱溫度：35°C左右之一定溫度
- 移動相 A：0.1%三氟乙酸/0.2 mM EDTA 溶液、移動相 B：乙腈
- 移動相之送液：將移動相 A 及移動相 B 之混合比變更為如表 5 所示，調控濃度梯度。

[表 5]

注入後之時間(分)	移動相 A (vol%)	移動相 B(vol%)
0 至 5	70	30
5 至 40	70→20	30→80
40 至 40.1	20→70	80→30

- 流量：約 0.6 mL/min
- 注入量：5 μ L
- 試樣冷卻器溫度：約 5 $^{\circ}$ C
- 自動注射器洗淨液：乙腈/甲醇混液 (1 : 3)
- 面積測定範圍：試料溶液注入後 50 分鐘
- 式(II)表示之化合物之量之計算式

$$\text{式(II)表示之化合物之量 (\%)} = \text{ATII} / \Sigma \text{A}_T \times 100$$

ATII：試料溶液之式(II)表示之化合物之峰面積

ΣA_T ：試料溶液之峰面積之合計(空白及系統峰除外)

(色差之測定法)

使用分光色差計(鏡片直徑 4mm)，依照下述之計算式，以各錠劑之初始為基準，測定 1 至 3 錠之色調(ΔE)，以下述之式算出其平均值。惟，L 表示亮度，a 表示色度(+：紅色度，-：綠色度)，b 表示色度(+：黃色度，-：藍色度)。又，表 6 表示藉由色差計之外觀判定基準。

$$\Delta E = \{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2\}^{1/2}$$

[表 6]

ΔE	外觀判定基準
0 至未達 0.5	微弱
0.5 至未達 1.5	稍微
1.5 至未達 3.0	被查覺的程度
3.0 至未達 6.0	引人注目的程度
6.0 至未達 12.0	多
12.0 以上	很多

【0071】(實驗結果)

表 7 表示於 40°C / 75% 相對濕度下將容器開栓，於初始、2 週後、1 個月後之式(II)表示之化合物之量(%), 表 8 表示總類似物質質量(%). 又, 表 9 表示 120 萬 lux/hr 之光照射後之製劑之色差(ΔE).

結果, 於 40°C / 75% 相對濕度下, 即使將容器開栓, 式(II)表示之化合物之量或總類似物質質量, 於實施例 1 至 3 之製劑或比較例 1 之製劑中從初始至實驗開始 1 個月後為止幾乎無變化。另一方面, 關於製劑之色差, 與經光安定化物質被覆之實施例 1 至 3 之製劑比較, 未被覆光安定化物質之比較例 1 之製劑較大, 為 12 以上, 若根據表 6 之外觀判定基準, 明瞭為變化為「很大」之製劑之色差。

[表 7]

式(II)表示之化合物之量(%)	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
初始	0.09	0.08	0.10	0.10
2 週後	0.13	0.13	0.13	0.14
1 個月後	0.15	0.17	0.14	0.16

[表 8]

總類似物質量	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
初始	0.50	0.57	0.55	0.61
2 週後	0.55	0.60	0.62	0.62
1 個月後	0.62	0.62	0.72	0.61

[表 9]

製劑之色差(ΔE)	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
120 萬 lux/hr(曝光)	0.76	0.72	1.05	14.44

【0072】 c. 光安定化物質及高分子之最適化

為了最適化光安定化物質及高分子，藉由於裸錠被覆光安定化物質及高分子，測定製劑中之類似體量及製劑之色差。表 10 表示經光安定化物質及高分子被覆之製劑之處方。使用氧化鈦及滑石作為光安定化物質，使用聚乙烯醇、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素作為高分子，使用聚乙二醇 4000 作為可塑劑。

[表 10]

原料名	實施例 4	實施例 5	實施例 6
式(I)表示之化合物	20.0	20.0	20.0
乳糖水合物	77.9	77.9	77.9
交聯羧甲基纖維素鈉	5.5	5.5	5.5
聚乙烯吡咯啉酮	5.5	5.5	5.5
結晶纖維素	10.0	10.0	10.0
硬脂醯富馬酸鈉	1.1	1.1	1.1
裸錠計(mg)	120.00	120.00	120.00
聚乙烯醇	1.92	—	—
經丙基纖維素	—	2.16	—
經丙基甲基纖維素	—	—	2.88
氧化鈦	1.20	1.20	0.96
滑石	0.71	1.44	0.96
聚乙二醇 4000	0.97	—	—
包覆錠計(mg)	124.80	124.80	124.80

【0073】 (實驗結果)

表 11 表示於 40°C / 75% 相對濕度下將容器開栓，於初始、2 週間後之式(II)表示之化合物之量(%), 表 12 表示總類似物質質量(%). 又，表 13 表示 120 萬 lux / hr 之光照射後之製劑之色差(ΔE)。

其結果，於 40°C、75%相對濕度下，即使將容器開栓，式(II)表示之化合物之量或總類似物質量，於實施例 4 至 6 之製劑從初始至實驗開始 2 週後為至幾乎無變化，尤其是於光安定化物質為氧化鈦及滑石、高分子為羥丙基甲基纖維素之實施例 6 之製劑，總類似物質量幾乎未增加。

製劑之色差於經光安定化物質被覆之實施例 4 至 6 之製劑幾乎未變化，若根據表 6 之外觀判定基準，變化為「微弱」或「稍微」製劑之色差之程度。

[表 11]

式(II)表示之化合物之量(%)	實施例 4	實施例 5	實施例 6
初始	0.08	0.09	0.11
2 週後	0.13	0.15	0.13

[表 12]

總類似物質量	實施例 4	實施例 5	實施例 6
初始	0.57	0.55	0.61
2 週後	0.60	0.64	0.59

[表 13]

製劑之色差(ΔE)	實施例 4	實施例 5	實施例 6
120 萬 lux/hr(曝光)	0.72	0.47	0.93

【0074】 (臨床試驗)

藉由將安慰劑作為比較對象之隨機分配之雙盲比較試驗，實施於流行性感冒病毒感染病患之治驗藥(有效成分(式(I)表示之化合物、以下，亦稱為「化合物 II-6」)：10mg、20mg、40mg)之單次經口投予之有效性及安全性之評估。主要評估項目為對於流行性感冒罹病期間(治驗藥投予開始至7個流行性感冒症狀(「咳嗽」、「喉嚨痛」、「頭痛」、「鼻塞」、「輕微發燒或寒顫」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」)獲得改善之時間)藉由被驗者本人以4階段[0：無，1：輕症，2：中程度，3：重症]之評估，評估治驗藥相對於安慰劑之有效性。

對象為選擇全部符合下述基準之病患。

(a) 20歲以上未達65歲之男性或女性病患。

(b) 亦符合以下之任一項，診斷為流行性感冒病毒感染症之病患。

- 藉由鼻腔或咽頭之分泌液之流行性感冒快速診斷[Rapid antigen test (RAT)]為陽性

- 有38°C以上之發熱(腋溫)

- 因流行性感冒病毒感染症引起之以下之全身症狀及呼吸器官症狀中各個有1項以上為中等程度以上之症狀

- 全身症狀(頭痛，輕微發燒或寒顫，肌肉或關節疼痛，疲勞感)

- 呼吸器官症狀(咳嗽，喉嚨痛，鼻塞)

(c) 發症起至48小時之病患(登錄時)。惟，發症之定義為以下中之任何一種。

- 體溫開始上昇之時點(正常體溫至少上昇1°C以上)

- 具有1項以上全身症狀及呼吸器官症狀中之任何一種症狀之時點

【0075】 治驗藥之投予方法**(i) 被驗藥**

化合物 II-6 之 10mg 錠：含有化合物 II-6 10mg 之白色至淡黃白色之圓形膜包覆錠(本發明製劑)。

化合物 II-6 之 20mg 錠：含有化合物 II-6 20mg 之白色至淡黃白色之橢圓形膜包覆錠(本發明製劑)。

(ii) 安慰劑或對照藥

化合物 II-6 之 10mg 錠之安慰劑：與化合物 II-6 之 10mg 錠不能識別之錠劑。

化合物 II-6 之 20mg 錠之安慰劑：與化合物 II-6 之 20mg 錠不能識別之錠劑。

【0076】 投予量及投予方法

將判斷為合格之被驗者以 1 : 1 : 1 : 1 之比率隨機分配給化合物 II-6 之 10mg 群、20mg 群、40mg 群或安慰劑群之任何一群。對於被驗者，以由化合物 II-6 錠及／或安慰劑錠構成之以下之表表示之組合，於第 1 日分別單次經口投予計 3 錠。

每個投予群之治驗藥

[表 14]

投予群	化合物 II-6 10mg 錠	化合物 II-6 20mg 錠	化合物 II-6 10mg 錠之 安慰劑錠	化合物 II-6 20mg 錠之 安慰劑錠
化合物 II-6 10mg	1 錠	-	-	2 錠
化合物 II-6 20mg	-	1 錠	1 錠	1 錠
化合物 II-6 40mg	-	2 錠	1 錠	-
安慰劑	-	-	1 錠	2 錠

【0077】 有效性之主要評估項目

有效性之主要評估項目為至流行性感冒症狀消失為止之時間(流行性感冒罹病期間)。

設成從開始投予之時點至流行性感冒症狀消失為止之時間。流行性感冒症狀之消失係指記錄被驗者之病患日記中流行性感冒 7 症狀(咳嗽、喉嚨痛、頭痛、鼻塞、輕微發燒或寒顫、肌肉或關節疼痛、疲勞感)全都成為「0：無」或「1：輕症」之時點，該狀態至少持續 21.5 小時(24 小時-10%)。

【0078】 有效性之次要評估項目

有效性之次要評估項目為如下所述。

(1) 至流行性感冒各症狀消失為止之時間

設成從開始投予時點至流行性感冒各症狀消失為止之時間。症狀之消失係指作為對象之項目為「0：無」或「1：輕度」之時點，該狀態至少持續 21.5 小時(24 小時-10%)。

【0079】 主要評估項目之分析

對於為主要評估項目之流行性感冒罹病期間，記載主要分析及次要分析。主要分析增加 ITTI(意向治療感染(intention-to-treat infected)集團，為了敏感性分析，亦於符合計畫集(PPS(per protocol set))集團實施。除此之外之分析只於 ITTI 集團實施。

(1) 主要分析

將 ITTI 集團作為對象，應答流行性感冒罹病期間，以投予群之母數效果、為分配因子之現在有無抽煙及於投予前之基線時點流行性感冒 7 症狀之合計評分作為共變量之 Cox 比例風險模型，對於安慰劑群算出各投予群之風險比值、其 95%信賴區間、P 值。為了防止藉由實施複數次檢定第 1 種錯誤確率膨脹，將 P 值以 Hommel 法調整之。

(2) 次要分析

應答流行性感冒罹病期間，以投予群之說明變數、為分配因子之投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分之類別(11 點以下、12 點以上)及有無抽煙作為分層因子，以分層一般化 Wilcoxon 檢定比較安慰劑群與治驗藥之各投予群。

又，於各群描繪 Kaplan-Meier 生存曲線，算出流行性感冒罹病期間之中央值及其 95%信賴區間。使用 Greenwood 法算出信賴區間。

【0080】 次要評估項目之分析

(1) 至流行性感冒各症狀消失之時間

設成於每個流行性感冒症狀，應答至各症狀消失之時間，實施與主要評估項目相同之分析。此時，將投予前之症狀為「0：無」或「1：輕度」之症例從分析對象除去。

【0081】 (1) 關於主要評估項目之結果(流行性感冒之罹病期間)

於隨機篩選之 400 人之病患中完成 389 人(10mg 投予群 98 人(98%)、20mg 投予群 95 人(95%)、40mg 投予群 99 人(99%)及安慰劑群 97 人(97%))之試驗。ITTI Population(投予治驗藥，且確認為流行性感冒病毒感染之症例)對於主要評估項目，以 400 人之病患構成。

於符合計畫集(PPS)症例以 368 人(10mg 投予群 89 人(89%)、20mg 投予群 92 人(92%)、40mg 投予群 96 人(96%)及安慰劑群 91 人(91%))構成。對於各個群之 ITTI Population，從快速抗原檢出試驗，75%至 79%之病患感染 A 型流行性感冒病毒，21%至 25%之病患感染 B 型流行性感冒病毒。

以下之表表示分析結果。

[表 15]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	100	100	100	100
中央值(時間)	54.2	51	49.5	77.7
95%信賴區間 (時間)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7
與安慰劑之差 (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	---
一般化 Wilcoxon 檢定				
P 值	0.0085	0.0182	0.0046	---
對於安慰劑之 Cox 比例風險模型				
風險比	0.758	0.81	0.817	---
95%信賴區間	0.571, 1.007	0.608, 1.078	0.614, 1.087	---
P 值	0.0561	0.1488	0.165	---

該試驗之主要評估項目，亦即至症狀減輕之時間之中央值於 10mg 投予群為 54.2 小時(95%CI: 47.7, 66.8)，於 20mg 投予群為 51.0 小時(95%CI: 47.7, 66.8)，於 40mg 投予群為 49.5 小時(95%CI: 44.5, 64.4)，於安慰劑群為 77.7 小時(95%CI: 67.6, 88.7)。

【0082】 (2) 至各 7 症狀減輕之時間

下述之表表示至 7 種各個流行性感冒症狀(「咳嗽」、「喉嚨痛」、「頭痛」、「鼻塞」、「輕微發燒或寒顫」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」)改善之時間之分析結果。

(i) 至「鼻塞」之症狀緩和之時間

[表 16]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	49	38	45	47
中央值(95%CI)(時間)	25.2 (19.0, 47.2)	21.6 (13.4, 30.5)	21.9 (16.0, 28.7)	42.8 (22.9, 68.3)
與安慰劑之差(時間)	-17.6	-21.3	-21	---
P 值(G.Wilcoxon test) ^a	0.043	0.0516	0.0003	---
風險比(95% CI) ^b	0.742 (0.494, 1.114)	0.59 (0.379, 0.920)	0.564 (0.369, 0.862)	---
P 值(Cox model) ^b	0.15	0.0199	0.0081	---

(ii) 至「肌肉或關節疼痛」之症狀緩和之時間

[表 17]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	73	77	71	71
中央值(95% CI) (時間)	31.2 (24.9, 39.9)	29.9 (22.8, 37.0)	25.4 (20.5, 28.9)	41.9 (28.7, 48.6)
與安慰劑之差 (時間)	-10.7	-12	-16.4	---
P 值(G. Wilcoxon test) ^a	0.2153	0.0346	0.0048	---
風險比(95% CI) ^b	0.77 (0.553, 1.072)	0.687 (0.494, 0.955)	0.657 (0.469, 0.920)	---
P 值(Cox model) ^b	0.1217	0.0255	0.0145	---

(iii) 至「疲勞感」之症狀緩和之時間

[表 18]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	82	82	77	79
中央值(95% CI) (時間)	32 (29.2, 39.9)	31.3 (26.7, 42.4)	31.1 (24.6, 38.6)	42.7 (30.3, 53.2)
與安慰劑之差 (時間)	-10.7	-11.5	-11.7	---
P 值(G.Wilcoxon test) ^a	0.1221	0.0594	0.0224	---
風險比(95% CI) ^b	0.783 (0.574, 1.069)	0.876 (0.637, 1.203)	0.724 (0.527, 0.995)	---
P 值(Cox model) ^b	0.1236	0.412	0.0463	---

(iv) 至「輕微發燒或寒顫」之症狀緩和之時間

[表 19]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	97	93	94	95
中央值(95% CI) (時間)	24.7 (21.3, 28.4)	29.4 (22.0, 34.8)	23 (19.8, 28.6)	28.8 (21.1, 33.4)
與安慰劑之差 (時間)	-4.1	0.6	-5.8	---
P 值(G. Wilcoxon test) ^a	0.0602	0.3774	0.0258	---
風險比(95% CI) ^b	0.635 (0.475, 0.850)	0.848 (0.634, 1.133)	0.71 (0.529, 0.951)	---
P 值(Cox model) ^b	0.0023	0.2642	0.0216	---

(v) 至「頭痛」之症狀緩和之時間

[表 20]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	61	58	54	57
中央值(95% CI) (時間)	42.2 (29.8, 47.3)	37 (28.5, 43.5)	37.9 (28.6, 44.5)	43.7 (29.7, 53.6)
與安慰劑之差 (時間)	-1.5	-6.7	-5.8	---
P 值(G. Wilcoxon test) ^a	0.6846	0.7741	0.0904	---
風險比(95% CI) ^b	0.803 (0.557, 1.157)	0.936 (0.635, 1.381)	0.655 (0.447, 0.961)	---
P 值(Cox model) ^b	0.2388	0.7404	0.0304	---

(vi) 至「咳嗽」之症狀緩和之時間

[表 21]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	74	74	78	75
中央值(95% CI) (時間)	31.1 (21.3, 41.5)	29.8 (21.9, 32.9)	24.6 (16.1, 29.4)	31.2 (20.9, 51.4)
與安慰劑之差 (時間)	-0.1	-1.4	-6.6	---
P 值(G.Wilcoxon test) ^a	0.6643	0.8536	0.1551	---
風險比(95% CI) ^b	0.941 (0.675, 1.312)	0.883 (0.636, 1.226)	0.865 (0.626, 1.196)	---
P 值(Cox model) ^b	0.7188	0.4569	0.3796	---

(vii) 至「喉嚨痛」之症狀緩和之時間

[表 22]

	被驗藥 10mg 投予群	被驗藥 20mg 投予群	被驗藥 40mg 投予群	安慰劑 投予群
N 數(人)	56	64	55	46
中央值(95% CI) (時間)	35.3 (21.2, 49.8)	27.8 (19.9, 32.1)	31.9 (17.3, 43.0)	26.3 (16.5, 45.2)
與安慰劑之差 (時間)	9.1	1.5	5.6	---
P 值(G.Wilcoxon test) ^a	0.2905	0.6293	0.993	---
風險比(95% CI) ^b	1.312 (0.882, 1.951)	1.05 (0.713, 1.547)	1.092 (0.738, 1.617)	---
P 值(Cox model) ^b	0.18	0.8047	0.6602	---

a 對於安慰劑之分層一般化 Wilcoxon 檢定。分層要因：抽煙習慣、於基線之複合症狀之評分。

b 對於安慰劑之 Cox 比例風險模型。共變量：抽煙習慣，於基線之複合症狀之評分。

於基線之症狀之評分為「中程度」或「重症」之病患之子集

CI：信賴區間

於 40mg 投予群，使用 Cox 比例風險模型進行分析時看到與安慰劑群比較，對於以下之 5 症狀：「鼻塞」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」、「輕微發燒或寒顫」、「頭痛」，至症狀改善之時間顯著的減少。例如對

於「鼻塞」及「肌肉或關節疼痛」之 2 症狀，至症狀改善之時間之中央值，40mg 投予群比安慰劑群各別縮短 21.0 小時、16.4 小時。

於 10mg 投予群或 20mg 投予群，以下顯示之症狀：「肌肉或關節疼痛」、「鼻塞」、「輕微發燒或寒顫」，看到統計學上顯著差異。

【0083】(臨床試驗(Ph3：成人及青少年))

藉由將奧司他米韋 75mg 1 日 2 次，投予 5 日或安慰劑作為比較對象之隨機分配之雙盲比較試驗實施於流行性感冒病毒感染病患之治驗藥(有效成分(化合物 II-6)：40mg、80mg)單次經口投予之有效性及安全性之評估。主要評估項目為對於至流行性感冒罹病期間(治驗藥投予開始之 7 個流行性感冒症狀(「咳嗽」、「喉嚨痛」、「頭痛」、「鼻塞」、「輕微發燒或寒顫」、「肌肉或關節疼痛」、「疲勞感」)獲得改善之時間)藉由被驗者本人以 4 階段[0：無，1：輕症，2：中程度，3：重症]評估，評估治驗藥對於安慰劑之有效性。

又，作為有效性之次要評估項目，藉由使用鼻腔或咽頭之分泌液之流行性感冒病毒力價，對於治驗藥之有效性或副作用亦進行評估。

對象為選擇全部符合下述基準之病患。

(a) 12 歲以上未達 65 歲之男性或女性病患。

(b) 亦符合以下之任一項，診斷為流行性感冒病毒感染症之病患。

- 有 38°C 以上之發熱(腋溫)
- 因流行性感冒病毒感染症引起之以下之全身症狀及呼吸器官症狀中各個有 1 項以上為中等程度以上之症狀
- 全身症狀(頭痛，輕微發燒或寒顫，肌肉或關節疼痛，疲勞感)

- 呼吸器官症狀 (咳嗽，喉嚨痛，鼻塞)

(c) 發症起至 48 小時之病患(登錄時)。惟，發症之定義為以下中之任何一種。

- 體溫開始上昇之時點(正常體溫至少上昇 1°C 以上)
- 具有 1 項以上全身症狀及呼吸器官症狀中之任何一種症狀之時點

【0084】 治驗藥之投予方法

(i) 被驗藥

化合物 II-6 之 20mg 錠。

(ii) 安慰劑或對照藥

化合物 II-6 之 20mg 錠之安慰劑。

奧司他米韋 75mg 膠囊

奧司他米韋 75mg 膠囊之安慰劑：與奧司他米韋 75mg 膠囊不能識別之膠囊。

【0085】 投予量及投予方法

將判斷為合格之 20 至 64 歲之病患以 2 : 2 : 1 之比率，隨機分配給化合物 II-6 之單次投予(對應體重為 40 或 80mg)群、奧司他米韋 75mg 1 日 2 次且投予 5 日之投予群或安慰劑群中之任何一群。

將判斷為合格之 12 至 19 歲之病患以 2 : 1 之比率，隨機分配給化合物 II-6 之單次投予(對應體重為 40 或 80mg)群或安慰劑投予群中之任何一群。

化合物 II-6 之投予量於體重未達 80kg 被驗者投予 40mg，80kg 以上之被驗者投予 80mg。

每個投予群之治驗藥

[化合物 II-6 群]

第 1 天：

經口投予化合物 II-6 之 20mg 錠(對應體重為 2 錠或 4 錠)。經口投予奧司他米韋之安慰劑膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

第 2 天至第 5 天：

經口投予奧司他米韋之安慰劑膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

[奧司他米韋群]

第 1 天：

經口投予化合物 II-6 之安慰劑錠(對應體重為 2 錠或 4 錠)。經口投予奧司他米韋之 75 mg 膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

第 2 天至第 5 天：

經口投予奧司他米韋之 75 mg 膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

[安慰劑群]

第 1 天：

經口投予化合物 II-6 之安慰劑錠(對應體重為 2 錠或 4 錠)。經口投予奧司他米韋之安慰劑膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

第 2 天至第 5 天：

經口投予奧司他米韋之安慰劑膠囊，1 日 2 次(早、晚)，每次 1 膠囊。

又，「第 1 天」表示投予初日，「第 2 天至第 5 天」表示從投予初日算起之第 2 天至第 5 天。

【0086】 有效性之主要評估項目

有效性之主要評估項目為至流行性感冒症狀消失為止之時間(流行性感冒罹病期間)。

設成從開始投予時點至流行性感冒症狀消失為止之時間。流行性感冒症狀之消失係指記錄被驗者之病患日記中流行性感冒 7 症狀(咳嗽、喉嚨痛、頭痛、鼻塞、輕微發燒或寒顫、肌肉或關節疼痛、疲勞感)全都成為「0：無」或「1：輕症」之時點，該狀態至少持續 21.5 小時(24 小時-10%)。

【0087】 有效性之次要評估項目

有效性之次要評估項目如以下所述。

- (1) 於各點之流行性感冒病毒力價陽性病患之比例
- (2) 於各點從病毒力價之基線之變化量
- (3) 以病毒力價為基礎，至病毒排出停止之時間
- (4) 副作用之表現頻率

【0088】 病毒之力價以下述之步驟測定。

- (1) 將播種於平底 96 孔微量盤之 MDCK-SIAT1 細胞於 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 之恆溫箱內培養 1 日。
- (2) 將標準株(流行性感冒病毒 AH3N2、A/Victoria/361/2011、保存條件： -80°C 、源自：國家感染疾病研究所(National Institute of Infectious Diseases)、檢體(將於化合物 II-6 之第三期臨床試驗中從病患收集者保管於超低溫冷凍庫)及細胞對照用之培養基以 10 倍連續稀釋法稀釋至 10¹-10⁷ 倍。
- (3) 於倒立顯微鏡下確認以片狀存在之細胞後，除去培養基，以 100 μL 孔加入新的培養基。

- (4) 除去培養基。
- (5) 將於上述(2)調整之各個檢體(100-107),以每 1 檢體使用 4 孔,以 100 μ L /孔接種。
- (6) 於室溫進行 1000rpm、30 分鐘之離心吸附。
- (7) 離心後,除去培養基,以新的培養基將細胞洗淨 1 次。
- (8) 將新的培養基以 100 μ L /孔添加之。
- (9) 於 5%CO₂恆溫箱內以 33 \pm 1 $^{\circ}$ C 保溫 3 日。
- (10) 保溫後於倒立顯微鏡下評估細胞改質效果(CPE)。

【0089】病毒力價陽性之判定方法

藉由根據上述病毒力價之測定方法測定,超過檢出限界之情況判斷為陽性。

【0090】主要評估項目之分析

對於為主要評估項目之流行性感冒罹病期間記載主要分析及次要分析。主要分析於 ITTI 集團實施。

(1) 主要分析

將 12 至 64 歲之病患作為對象,將投予前之流行性感冒 7 症狀之合計評分(11 點以下、12 點以上)及地區(日本 / 亞洲,其他地區)作為分層因子,以分層一般化 Wilcoxon 檢定比較安慰劑群與治驗藥之投予群。

又,於各群描繪 Kaplan-Meier 生存曲線,算出流行性感冒罹病期間之中央值及其 95%信賴區間、流行性感冒罹病期間之群間差及其 95%信賴區間。

(2) 次要分析

將 20 至 64 歲之病患作為對象，藉由與主要分析相同之方法比較化合物 II-6 群與奧司他米韋群之流行性感冒罹病期間。

【0091】 次要評估項目之分析

於化合物 II-6 群與安慰劑群之間、化合物 II-6 群與奧司他米韋群之間 (20 至 64 歲之年齡層) 比較以下之有效性之次要評估項目。

(1) 於各時點中之流行性感冒病毒力價陽性病患之比例

只將於 Visit 1 開始投予前之時點病毒力價為定量下限以上之病患包含於分析中。應用將每個 Visit 投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分及地區作為分層因子之 Mantel-Haenszel 檢定，於 2 群間比較病毒力價陽性之病患之比例。

(2) 於各時點中從病毒力價之基線之變化量

只將於 Visit 1 開始投予前之時點病毒力價為陽性之病患包含於分析中。應用將每個 Visit 投予前之流行性感冒 7 症狀之合計評分及地區作為分層因子之 van Elteren 檢定，於 2 群中比較從流行性感冒病毒力價之基線之變化量。

(3) 以病毒力價為基礎至病毒停止排出之時間

只將於 Visit 1 開始投予前之時點病毒力價為定量下限以上之病患包含於分析中。應用將投予前之流行性感冒 7 症狀之合計評分及地區作為分層因子之分層一般化 Wilcoxon 檢定。

(4) 副作用之表現頻率

計算每個投予群之副作用發現件數及例數。

【0092】 (1) 對於主要評估項目之結果(流行性感冒之罹病期間)

於隨機挑選的 1436 人之病患中有 1366 人(化合物 II-6 40mg 或 80mg 投予群 578 人、奧司他米韋投予群 498 人及安慰劑群 290 人)完成試驗。對於主要評估項目，ITTI 症例(遵守 GCP、投予治驗藥且確認為流行性感冒病毒感染之症例)以 1064 人之病患構成。

符合計畫集症例以 990 人(化合物 II-6 40mg 或 80mg 投予群 427 人、奧司他米韋投予群 351 人、及安慰劑群 212 人)構成。

以下之表表示分析之結果。

[表 23]

	12 歲以上未達 65 歲		20 歲以上未達 65 歲	
	化合物 II-6 投予群	安慰劑 投予群	化合物 II-6 投予群	奧司他米韋 投予群
例數	455	230	375	377
中央值 (時間)	53.7	80.2	53.5	53.8
95%信賴區間(時間)	49.5, 58.5	72.6, 87.1	48.0, 58.5	50.2, 56.4
群間差 ^a (時間)	-26.5	---	-0.3	---
群間差之 95%信賴區間 (時間) ^b	-35.8, -17.8	---	-6.6, 6.6	---
分層一般化 Wilcoxon 檢定 cp 值 ^a	<.0001	---	0.7560	---

a 對安慰劑或對奧司他米韋。

b 自助重抽(Bootstrap)推定。

c 將地區及投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分作為分層因子，症狀未消失之病患於最終評估時點中止。

於 ITTI 集團之流行性感冒罹病期間(中央值)(95%CI)對於化合物 II-6 群 53.7 小時(95%CI:49.5, 58.5)，安慰劑群為 80.2 小時(95%CI:72.6, 87.1)，化合物 II-6 群與安慰劑群之差為-26.5 小時。流行性感冒罹病期間於使用分層一般化 Wilcoxon 檢定之主要分析與安慰劑群比較，化合物 II-6 群顯著的縮短($p < .0001$)。

於 20 歲以上未達 65 歲之部分集團之流行性感冒罹病期間，對於化合物 II-6 群 53.5 小時(95%CI:48.0, 58.5)，奧司他米韋群為 53.8 小時(95%CI:50.2, 56.4)，化合物 II-6 群與奧司他米韋群之差為-0.3 小時。流行性感冒罹病期間於分層一般化 Wilcoxon 檢定，化合物 II-6 群與奧司他米韋群之間無顯著差異。

【0093】次要評估項目之分析

(1) 於各點之流行性感冒病毒力價陽性病患之比例

以下之表表示分析之結果。

[表 24]

觀測時點		12 歲以上未達 65 歲		20 歲以上未達 65 歲	
		化合物 II-6 投予群 N=427	安慰劑 投予群 N=210	化合物 II-6 投予群 N=352	奧司他米韋 投予群 N=359
第 2 天	比例	47.8% (197/412)	96.0% (193/201)	47.6% (161/338)	91.0% (315/346)
	95%信賴區間	42.9, 52.8	92.3, 98.3	42.2, 53.1	87.5, 93.8
	p 值 a	<.0001	---	<.0001	---
第 3 天	比例	21.5% (87/404)	70.2% (134/191)	19.8% (66/333)	57.3% (197/344)
	95%信賴區間	17.6, 25.9	63.1, 76.5	15.7, 24.5	51.9, 62.6
	p 值 a	<.0001	---	<.0001	---
第 4 天	比例	16.7% (19/114)	56.1% (32/57)	16.1% (14/87)	27.6% (29/105)
	95%信賴區間	10.3, 24.8	42.4, 69.3	9.1, 25.5	19.3, 37.2
	p 值 a	<.0001	---	0.0852	---
第 5 天	比例	13.6% (55/403)	29.7% (57/192)	13.0% (43/331)	20.9% (70/335)
	95%信賴區間	10.4, 17.4	23.3, 36.7	9.6, 17.1	16.7, 25.6
	p 值 a	<.0001	---	0.0066	---
第 6 天	比例	8.2% (8/97)	12.5% (6/48)	5.6% (4/71)	9.0% (7/78)
	95%信賴區間	3.6, 15.6	4.7, 25.2	1.6, 13.8	3.7, 17.6
	p 值 a	0.4767	---	0.6187	---
第 9 天	比例	2.9% (12/407)	4.6% (9/197)	3.0% (10/335)	3.2% (11/339)
	95%信賴區間	1.5, 5.1	2.1, 8.5	1.4, 5.4	1.6, 5.7
	p 值 a	0.3379	---	0.8618	---

第 2 天表示從投予第一天算起 24 小時後，第 3 天表示 48 小時後、第 4 天表示 72 小時後、第 5 天表示 96 小時後、第 6 天表示 120 小時後、第 9 天表示 192 小時後。

a 對安慰劑或對奧司他米韋。Mantel-Haenszel 檢定。地區及投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分作為分層因子，將投予前病毒力價為陽性之集團作為對象。

病毒力價陽性病患之比例於第 2 天，與安慰劑群比較，於化合物 II-6 群為顯著的低(Mantel-Haenszel 檢定： $p<.0001$)、於第 3 天亦相同，與安慰劑群比較，於化合物 II-6 群為顯著的低($p<.0001$)。於 20 歲以上未達 65 歲之部分集團之病毒力價陽性病患之比例於第 2 天及第 3 天，與奧司他米韋群比較，於化合物 II-6 群為顯著的低($p<.0001$)。

【0094】 (2) 於各點中從病毒力價之基線之變化量
以下之表表示分析結果。

[表 25]

觀測時點		12 歲以上未達 65 歲		20 歲以上未達 65 歲	
		化合物 II-6 投予群 N=427	安慰劑 投予群 N=210	化合物 II-6 投予群 N=352	奧司他米韋 投予群 N=359
第 2 天	例數	412	201	338	346
	平均	-4.44	-1.19	-4.39	-2.51
	標準偏差	2.03	2.43	2.07	2.03
	p 值 a	<.0001	---	<.0001	---
第 3 天	例數	404	191	333	344
	平均	-4.82	-2.91	-4.78	-4.20
	標準偏差	1.99	2.85	2.03	2.02
	p 值 a	<.0001	---	<.0001	---
第 4 天	例數	114	57	87	105
	平均	-4.50	-3.31	-4.46	-4.63
	標準偏差	2.02	2.34	2.03	1.89
	p 值 a	0.0008	---	0.8010	---
第 5 天	例數	403	192	331	335
	平均	-4.95	-4.47	-4.95	-4.98
	標準偏差	1.93	2.21	1.94	1.82
	p 值 a	0.0132	---	0.9425	---
第 6 天	例數	97	48	71	78
	平均	-4.58	-4.68	-4.56	-4.85
	標準偏差	1.99	2.12	1.99	1.95
	p 值 a	0.9307	---	0.2256	---
第 9 天	例數	407	197	335	339
	平均	-5.06	-4.87	-5.03	-5.22
	標準偏差	1.87	1.85	1.89	1.70
	p 值 a	0.1684	---	0.3267	---

單位：log₁₀ [TCID₅₀/mL]。

第 2 天表示從投予第一天算起 24 小時後，第 3 天表示 48 小時後、第 4 天表示 72 小時後、第 5 天表示 96 小時後、第 6 天表示 120 小時後、第 9 天表示 192 小時後。

a 對安慰劑或對奧司他米韋。van Elteren 檢定。將地區及投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分作為分層因子，將投予前病毒力價為陽性之集團作為對象。

病毒力價於第 2 天與安慰劑群比較，於化合物 II-6 群顯著的減少，於第 3 天亦相同，與安慰劑群比較，顯著的減少(van Elteren 檢定：p<.0001)。於 20 歲以上未達 65 歲之部分集團之病毒力價於第 2 天及第 3 天，與奧司他米韋群比較，於化合物 II-6 群為顯著的減少(p<.0001)。

【0095】 (3) 以病毒力價為基準，至病毒停止排出之時間

以下之表表示分析結果。

[表 26]

	12 歲以上未達 65 歲		20 歲以上未達 65 歲	
	化合物 II-6 投予群	安慰劑 投予群	化合物 II-6 投予群	奧司他米韋 投予群
例數	423	207	348	355
95%信賴區間(時間)	24.0, 48.0	---	24.0, 48.0	72.0, 96.0
群間差(時間) ^a	-72.0	---	-48.0	---
分層一般化 Wilcoxon 檢定 ^b p 值	<.0001	---	<.0001	---

a 對安慰劑或對奧司他米韋。

b 將地區及投予前流行性感冒 7 症狀之合計評分作為分層因子。

病毒力價未消失之病患於最終評估時點中止。

將於第 1 天病毒力價為陽性且至病毒停止排出之時間無缺失之病患作為分析對象。

以病毒力價為基礎至病毒停止排出之時間(中央值)對於化合物 II-6 群 24.0 小時，安慰劑群為 96.0 小時，與安慰劑群比較，化合物 II-6 群為顯著的縮短(分層一般化 Wilcoxon 檢定： $p < .0001$)。於 20 歲以上未達 65 歲之部分集團之至病毒停止排出之時間，化合物 II-6 群為 24.0 小時，奧司他米韋群為 72.0 小時，與奧司他米韋群比較，於化合物 II-6 群顯著的縮短($p < .0001$)。

【0096】 (4) 不良事件之表現頻率

無不能否定因果關係之嚴重不良事件之報告。不能否定因果關係之不良事件於化合物 II-6 群為 610 例中表現 27 例(4.4%、37 件)，於安慰劑群為 309 例中表現 12 例(3.9%、19 件)，於奧司他米韋群為 513 例中表現 43 例(8.4%、53 件)。化合物 II-6 群與安慰劑群之間之表現率在統計學上未看到顯著差異(費雪之正確性檢定(Fisher's exact test))、兩側 P 值：0.8627)。惟，化合物 II-6 群之表現率比奧司他米韋群更顯著的低(費雪之正確性檢定、兩側 P 值：0.0088)。

【0097】 試驗例 17 臨床試驗(Ph3：小兒)

實施流行性感冒病毒感染病患單次經口投予治驗藥(有效成分(化合物 II-6)：5mg、10mg、20mg、40mg)之有效性及安全性之評估。主要評估項目為於流行性感冒罹病期間(從開始投予治驗藥之流行性感冒症狀(「咳

嗽」、「流鼻水／鼻塞」及「發熱」)至獲得改善之時間)，保護者或被驗者本人藉由評估／測定，評估治驗藥之有效性。

又，對於「咳嗽」及「流鼻水／鼻塞」以 4 階段[0：無，1：輕症，2：中程度，3：重症]進行評估。

對象為選擇全部符合下述基準之病患。

(a) 6 個月以上未達 12 歲之男性或女性病患。

(b) 亦符合以下中任一項，診斷為流行性感冒病毒感染症之病患。

- 藉由鼻腔或咽頭之分泌液之流行性感冒快速診斷[Rapid antigen test (RAT)]為陽性

- 有 38°C 以上之發熱 (腋溫)

- 於 7 歲以上之病患，因流行性感冒病毒感染症引起之呼吸器官症狀(咳、流鼻水／鼻塞)中，有 1 個項目以上為中程度以上之症狀。

(c) 發症起至 48 小時之病患(登錄時)。惟，發症之定義為將發熱超過 37.5°C 作為最初確認之時點。

(d) 體重為 5kg 以上之病患。

【0098】 治驗藥之投予方法

(i) 被驗藥

化合物 II-6 之 5mg 錠：化合物 II-6 之 10mg 錠之半錠。

化合物 II-6 之 10mg 錠。

化合物 II-6 之 20mg 錠。

【0099】 投予量及投予方法

於病患，將以體重為基礎換算過之用量於第 1 天單次經口投予(參照下述表)。

[表 27]

篩選時病患之體重	化合物 II-6 之用量	化合物 II-6 錠
5 公斤以上未達 10 公斤	5mg	10mg 錠半錠
10 公斤以上未達 20 公斤	10mg	10mg 錠 1 錠
20 公斤以上未達 40 公斤	20mg	20mg 錠 1 錠或 10mg 錠 2 錠
40 公斤以上	40mg	20mg 錠 2 錠

【0100】 有效性之主要評估項目

有效性之主要評估項目為至流行性感冒症狀消失之時間(流行性感冒罹病期間)。

設成從開始投予時點至流行性感冒症狀消失之時間。流行性感冒症狀之消失為從開始投予之時點滿足下述之 a 及 b 之時點，其臨床狀態至少持續 21.5 小時(24 小時-10%)。

- a. 根據病患之日記，「咳嗽」及「流鼻水／鼻塞」雙方都為「0：無」或「1：輕症」
- b. 體溫(腋溫)未達 37.5°C

【0101】 主要評估項目之分析

對於為主要評估項目之流行性感冒罹病期間，記載主要分析。主要分析於 ITTI 集團實施。

(1) 主要分析

描繪至流行性感冒症狀(「咳嗽」、「流鼻水／鼻塞」及「發熱」)消失之時間(流行性感冒罹病期間)之 Kaplan-Meier 曲線，算出至流行性感冒症狀完全消失之時間之中央值及其 95%信賴區間。觀察期間中流行性感冒症狀未完全消失之病患作為中止例處理。

【0102】 (1) 對於主要評估項目之結果(流行性感冒之罹病期間)

對於主要評估項目，以 103 人之病患構成。於 ITTI 集團之流行性感冒罹病期間(中央值)為 44.6 小時(95%CI:38.9, 62.5)。

[產業上利用之可能性]

【0103】 發現了藉由對於含有式(I)表示之化合物之製劑照射光，製劑之色差會變高之新的見解。對此，藉由在製劑之表面藉由被覆光安定化物質及高分子，可減低製劑之色差。藉由此，含有式(I)表示之化合物之製劑即使在光照射下亦可安定地保存。

【符號說明】

無。

【發明摘要】

【中文發明名稱】 光安定性及溶出性優異的醫藥製劑

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL PREPARATION EXCELLENT IN
LIGHT STABILITY AND DISSOLUTION PROPERTY

【中文】

本發明係提供一種製劑，係於含有式(I)表示之化合物、其鹽或此等之結晶之製劑中以光安定化物質及高分子做被覆，尤其是以氧化鈦、滑石中之 1 種以上作為光安定化物質，以經丙基甲基纖維素作為高分子做被覆，藉此即使經光照射也幾乎不著色。

【英文】

The present invention provides a preparation that is minimally colored through irradiation with light by coating a preparation containing a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a crystal thereof with a light stabilizing substance and a polymer, particularly with one or more of titanium oxide and talc used as the light stabilizing substance and hypromellose used as the polymer.

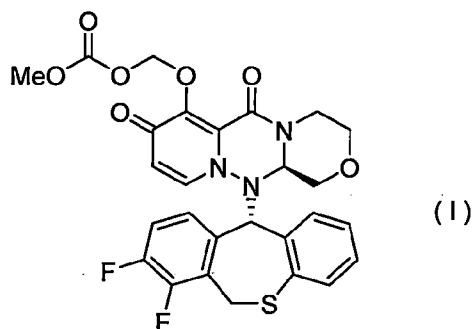
【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】 該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

【特徵化學式】 本案無代表之化學式。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其具有含有光安定化物質及高分子之被覆層，



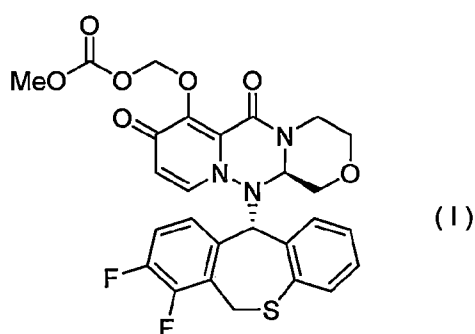
【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由食用紅色 2 號、食用紅色 3 號、食用紅色 102 號、食用紅色 104 號、食用紅色 105 號、食用紅色 106 號、食用黃色 4 號、食用黃色 5 號、食用綠色 3 號、食用藍色 1 號、食用藍色 2 號、食用紅色 3 號鋁色澱、食用黃色 4 號鋁色澱、食用黃色 5 號鋁色澱、食用藍色 1 號鋁色澱、食用藍色 2 號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上。

【第4項】 如申請專利範圍第 3 項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為選自由三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為氧化鈦及／或滑石者。

【第6項】一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其具有被覆層，該被覆層含有選自由食用紅色2號、食用紅色3號、食用紅色102號、食用紅色104號、食用紅色105號、食用紅色106號、食用黃色4號、食用黃色5號、食用綠色3號、食用藍色1號、食用藍色2號、食用紅色3號鋁色澱、食用黃色4號鋁色澱、食用黃色5號鋁色澱、食用藍色1號鋁色澱、食用藍色2號鋁色澱、胭脂紅、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、氧化鐵紅、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑氧化鐵、黃氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的1種以上及高分子，



【第7項】如申請專利範圍第6項所述之固形製劑，該固形製劑具有含有氧化鈦及／或滑石及高分子之被覆層，且含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

【第8項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自纖維素系高分子、丙烯酸系高分子及乙烯系高分子的1種以上。

【第9項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及乙基纖維素之1種以上的纖維素系高分子。

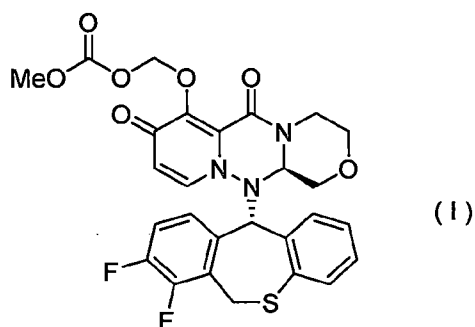
【第10項】如申請專利範圍第9項所述之固形製劑，其中，該纖維素系高分子為羥丙基甲基纖維素。

【第11項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E 及甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS 之1種以上的丙烯酸系高分子。

【第12項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之高分子為選自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇／甲基丙烯酸甲酯／丙烯酸共聚物之1種以上的乙烯系高分子。

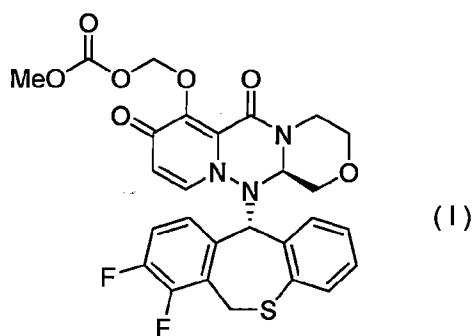
【第13項】如申請專利範圍第12項所述之固形製劑，其中，該乙烯系高分子為聚乙烯醇。

【第14項】一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其具有含有氧化鈦及／或滑石及羥丙基甲基纖維素之被覆層，



【第15項】如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之固形製劑，該固形製劑再含有崩解劑。

【第16項】一種固形製劑，係含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽及崩解劑，



【第17項】如申請專利範圍第 15 項或第 16 項所述之固形製劑，其中，該崩解劑為選自低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、部分 α 化澱粉及羧甲基澱粉鈉的 1 種以上。

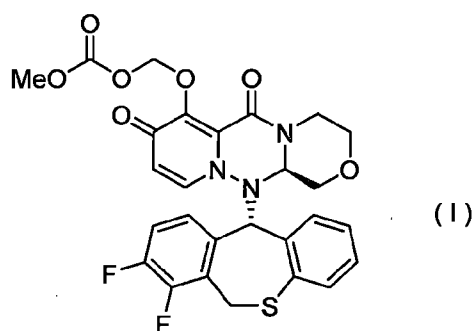
【第18項】如申請專利範圍第 17 項所述之固形製劑，該固形崩解劑為低取代度羥丙基纖維素或交聯羧甲基纖維素鈉。

【第19項】如申請專利範圍第 18 項所述之固形製劑，其中，該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

【第20項】如申請專利範圍第 19 項所述之固形製劑，其中，該被覆層中之光安定化物質為氧化鈦及／或滑石，高分子為羥丙基甲基纖維素。

【第21項】如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述之固形製劑，其中，於照射 120 萬 lux/hr 之光時，該固形製劑之色差 ΔE 為 13 以下。

【第22項】一種固形製劑，係含有光安定化物質及式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽，



於照射 120 萬 lux/hr 之光時，色差 ΔE 為 13 以下。

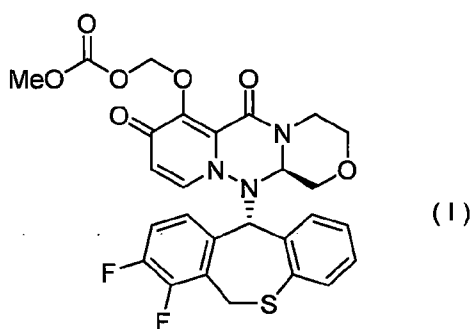
【第23項】如申請專利範圍第 22 項所述之固形製劑，其中，該光安定化物質為選自食用焦油色素、食用色澱化之焦油色素、食用天然色素、氧化鐵、氧化鈦及滑石構成之群組的 1 種以上。

【第24項】如申請專利範圍第 23 項所述之固形製劑，其中，該光安定化物質為氧化鈦及/或滑石。

【第25項】如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中任一項所述之固形製劑，該固形製劑為鋁箔泡殼包裝形態者。

【第26項】一種含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑，其為鋁箔泡殼包裝形態者，

式(I)：

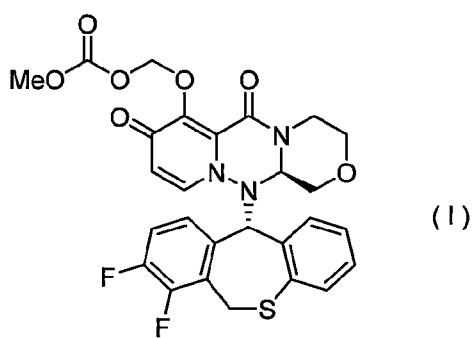


【第27項】如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項所述之固形製劑，其中，該固形製劑為顆粒劑或錠劑。

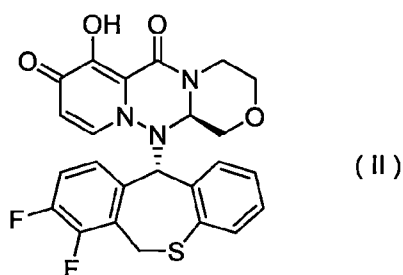
【第28項】如申請專利範圍第 1 項至第 27 項中任一項所述之固形製劑，其中，從溶出試驗開始 45 分鐘後之式(I)表示之化合物之溶出率為 80 %以上。

【第29項】一種分析含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑中之分解物的方法，係包含下列步驟：

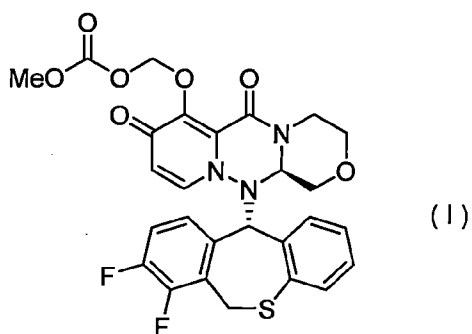
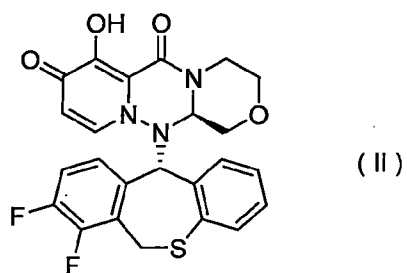
a) 將含有式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之固形製劑作為試料，於該試料進行層析的步驟，



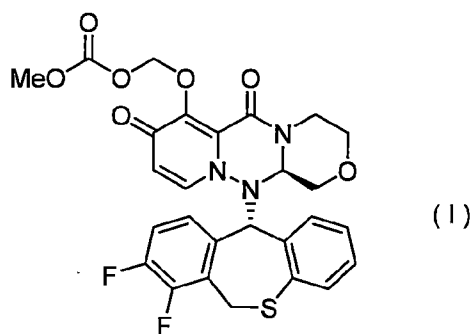
b) 於以上述步驟獲得之層析數據，獲得關於式(II)表示之化合物之含量或含有比例之數據的步驟，



【第30項】一種式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽之分解組成物，其含有式(II)表示之化合物，



【第31項】如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項所述之固形製劑，該固形製劑含有 10mg、20mg、40mg 或 80mg 之式(I)表示之化合物，



【第32項】如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項所述之固形製劑，該固形製劑係用於縮短流行性感冒罹病期間。

【第33項】如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項所述之固形製劑，該固形製劑係用於減少流行性感冒病毒。

