

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7077589号
(P7077589)

(45)発行日 令和4年5月31日(2022.5.31)

(24)登録日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/335 (2006.01)	A 6 1 K	31/335
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495

F I

請求項の数 1 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2017-225340(P2017-225340)
 (22)出願日 平成29年11月24日(2017.11.24)
 (65)公開番号 特開2018-90572(P2018-90572A)
 (43)公開日 平成30年6月14日(2018.6.14)
 審査請求日 令和2年11月10日(2020.11.10)
 (31)優先権主張番号 特願2016-230737(P2016-230737)
 (32)優先日 平成28年11月29日(2016.11.29)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
 (72)発明者 小野 哲央
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大
正製薬株式会社内
 (72)発明者 桑田 亜矢
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大
正製薬株式会社内
 審査官 新熊 忠信

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 固形製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) フエキソフェナジン及び/又はその塩、ロラタジン、オロパタジン及び/又はその塩、ベポタスチン及び/又はその塩、エピナスチン及び/又はその塩、エバスチン、セチリジン及び/又はその塩、並びにレボセチリジン及び/又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種、(b) グリチルリチン酸及び/又はその塩、スクラロース、プソイドエフェドリン及び/又はその塩、イブプロフェン、ロキソプロフェン及び/又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(c) メントール及び/又はメントールを含有する精油を含有することを特徴とする錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非鎮静性抗ヒスタミン薬を含有した錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、花粉症やハウスダストによるアレルギー性鼻炎に悩む患者は増加の一途にある。また、ウイルス等によるインフルエンザや感冒等、いわゆる「かぜ」の諸症状の一つとしての鼻炎症状を示す患者は絶えることがない。

多くの鼻炎患者は複数、繰り返して、又は慢性的に発現している。そのような状態が長期間にわたって持続すると、患者の生活の質(QOL)が低下し、日常生活に支障をきたす

ことになる。

従来、鼻炎症状に対する薬物治療は、主として抗ヒスタミン薬、交感神経興奮薬（血管収縮薬）、副交感神経遮断薬、抗炎症剤、消炎酵素等の薬物を経口内服剤、もしくは点鼻剤として投与することによって行われている。特に近年は、副作用が少なく、効果に持続性のある非鎮静性抗ヒスタミン薬の需要が高まっている。

【 0 0 0 3 】

非鎮静性抗ヒスタミン薬としては、フェキソフェナジンまたはその塩、ロラタジン、セチリジンまたはその塩、レボセチリジンまたはその塩、エピナステチンまたはその塩、エバスチン、オロパタジン、ベボタスタチンまたはその塩等が知られ、これらは鼻炎用内服薬等に用いられている薬物である（非特許文献 1）。

これら非鎮静性抗ヒスタミン薬は、一般に、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚搔痒症、アトピー性皮膚炎）に伴う搔痒に対する用いられている。このうち、フェキソフェナジン塩酸塩は 1 回 60 mg、1 日 2 回型の内服薬であり、（非特許文献 2）我が国においては、2012 年末にフェキソフェナジン塩酸塩単味成分の「アレルギー専用鼻炎薬」が、スイッチ OTC 医薬品として上市されている。

ロラタジンは商品名「クラリチン錠」として市販されているアレルギー性疾患治療剤（ヒスタミン H1 受容体拮抗薬）の有効成分であり、ロラタジンは化学名：4-（8-クロロ-5、6-ジヒドロ-11H-ベンゾ[5、6]シクロヘプタ[1、2-b]ピリジン-11-イリデン）-1-ペリジンカルボン酸エチルエステルで表され、特許文献 1 に初めて開示された化合物である。

【 0 0 0 4 】

鼻炎市場では、2013 年にフェキソフェナジンとブソイドエフェドリン塩酸塩を配合した抗アレルギー薬ディレグラ配合錠が発売され、非鎮静性抗ヒスタミン薬と他の有効成分等を配合した鼻炎薬や総合感冒薬等の上市の期待が高まっている。非鎮静性抗ヒスタミン薬と共に配合を期待される成分として、例えばグリチルリチン酸二カリウム、ブソイドエフェドリン塩酸塩、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、カフェイン、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、エテンザミドが挙げられる。また水なしで服用可能な剤形の場合、甘味剤であるグリチルリチン酸二カリウムやスクラロースの配合が期待される。

【 0 0 0 5 】

グリチルリチン酸又はその塩は、抗炎症作用があることが知られており、この作用により一般用医薬品ではのどのはれや痛みを鎮める目的で口腔内用の殺菌トローチ、ニキビ用の皮膚用薬などの外用薬に使用されている。内服薬としては胃腸薬などの内服薬に使用されている。また、グリチルリチン酸及びその塩は、ショ糖の 100 ~ 200 倍の甘味度を有し、高甘味度甘味料としても使用されている。

【 0 0 0 6 】

スクラロースは、ショ糖の 600 倍の甘味度を有するため、顆粒剤や口腔内崩壊錠の苦味抑制にも使用されている。（非特許文献 3）。

【 0 0 0 7 】

ブソイドエフェドリン又はその塩は、交感神経興奮剤の 1 種である。鼻づまりに効果があり、かぜや鼻炎症状等の治療に広く用いられている。

【 0 0 0 8 】

イブプロフェンやロキソプロフェン又はその塩は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）であり、一般用医薬品の解熱鎮痛薬や総合感冒薬の有効成分として広く利用されている。

【 0 0 0 9 】

カフェインは、中枢興奮作用、平滑筋弛緩作用、利尿作用、心筋興奮作用、骨格筋興奮作用などの生理活性又は薬理活性を示す。そのため、カフェインは、水和物又は無水物の形態で、散剤、顆粒剤、錠剤などの固形製剤において広く使用されている。

【 0 0 1 0 】

プロモバレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素は催眠鎮静薬であり、NSAIDs

10

20

30

40

50

Dの鎮痛作用を助けることを目的として配合されることがある有効成分である。

エテンザミドは、解熱、鎮痛などに有効なサリチル酸系の非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D s）として広く使用されている薬物である。

【0011】

一方、メントール又はメントールを含有する精油は清涼化剤、香味剤として知られている成分である。

【0012】

今までに、非鎮静性抗ヒスタミン薬と、グリチルリチン酸またはその塩、スクラロース、ブソイドエフェドリンまたはその塩、イブプロフェン、又はロキソプロフェンまたはその塩、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、又はエテンザミド、及びメントールを組み合わせた錠剤について報告された例はなく、当然のことながら非鎮静性抗ヒスタミン薬とグリチルリチン酸またはその塩、スクラロース、ブソイドエフェドリンまたはその塩、イブプロフェン、又はロキソプロフェンまたはその塩、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、又はエテンザミドを組み合わせた製剤について、メントールを配合することによって崩壊性を速めた製剤についても報告された例はない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【文献】特開昭57-35586号公報

20

特開2015-98470号公報

特開2013-47284号公報

特許5900702号公報

特開平8-333253

特表2003-176242

【非特許文献】

【0014】

【文献】鼻アレルギーガイドライン ライフ・サイエンス

第十六改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第C-3867頁

精糖工業会 甘味料の総覧

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明者らは、まず、非鎮静性抗ヒスタミン薬のフェキソフェナジン塩酸塩と、グリチルリチン酸二カリウム、ロキソプロフェンナトリウム、又はイブプロフェンを組み合わせた錠剤の製造を試みたところ、崩壊時間がフェキソフェナジン塩酸塩を単独で配合した場合と比較して悪化することを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0016】

そこで、この課題を解決すべく種々の検討を行った結果、驚くべきことに、メントールを配合することにより崩壊性の優れた錠剤が得られることを見出した。

40

【0017】

さらに、本発明者らはフェキソフェナジン塩酸塩とスクラロース、ブソイドエフェドリン塩酸塩、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン類、又はエテンザミドを組み合わせた製剤を製造し、これにメントールを配合したところ、錠剤の崩壊時間を大幅に短縮できることも見出した。

【0018】

さらに、非鎮静性抗ヒスタミン薬のロラタジンについても同様の検討を行った結果、ロラタジンとグリチルリチン酸またはその塩、スクラロース、ブソイドエフェドリンまたはその塩、イブプロフェン、又はロキソプロフェンまたはその塩、プロモバレリル尿素、アリ

50

ルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、又はエテンザミドを組み合わせた製剤にメントールを配合すると、錠剤の崩壊時間を大幅に短縮できることも見出した。

さらに、非鎮静性抗ヒスタミン薬のオロパタジン、ベポタスチン、エピナスチン、エバスチン、セチリジン、レボセチリジンについても同様の検討を行った結果、これら非鎮静性抗ヒスタミン薬とグリチルリチン酸またはその塩、ブソイドエフェドリンまたはその塩を組み合わせた製剤にメントールを配合すると、錠剤の崩壊時間を大幅に短縮できることも見出した。

【0019】

すなわち、本発明は、

(1) (a) 非鎮静性抗ヒスタミン薬、(b) グリチルリチン酸及び/又はその塩、スクロース、ブソイドエフェドリン及び/又はその塩、イブプロフェン、ロキソプロフェン及び/又はその塩、カフェイン類、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、及びエテンザミドからなる群より選択される少なくとも1種、及び(c) メントール及び/又はメントールを含有する精油を含有することを特徴とする錠剤、

(2) (a) 非鎮静性抗ヒスタミン薬がフェキソフェナジン及び/又はその塩、ロラタジン、オロパタジン及び/又はその塩、ベポタスチン及び/又はその塩、エピナスチン及び/又はその塩、エバスチン、セチリジン及び/又はその塩、レボセチリジン及び/又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、(1)に記載の錠剤、である。

【発明の効果】

【0020】

本発明により、非鎮静性抗ヒスタミン薬とグリチルリチン酸及び/またはその塩、スクロース、ブソイドエフェドリン及び/またはその塩、イブプロフェン、ロキソプロフェン及び/またはその塩、カフェイン類、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、又はエテンザミドを含有し、崩壊性に優れた錠剤の提供が可能となった。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明における(a)成分である非鎮静性抗ヒスタミン薬は、医薬的に許容されるものであれば特に限定しないが、例えば、フェキソフェナジン、フェキソフェナジンの塩、ロラタジン、セチリジン、セチリジンの塩、レボセチリジン、レボセチリジンの塩、エピナスチン、エピナスチンの塩、エバスチン、オロパタジン、オロパタジンの塩、ベポタスチン、ベポタスチンの塩等が挙げられる。

本発明の非鎮静性抗ヒスタミン薬の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは0.05質量%~70質量%、より好ましくは0.1質量%~45質量%である。

本発明のフェキソフェナジンまたはフェキソフェナジンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは1質量%~70質量%、より好ましくは5質量%~45質量%である。また、フェキソフェナジン及び/またはその塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましくは塩酸塩である。

【0022】

本発明のロラタジンの含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは0.1質量%~30質量%、より好ましくは0.5質量%~30質量%である。

【0023】

本発明のセチリジンまたはセチリジンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは0.05質量%~30質量%、より好ましくは0.1質量%~10質量%である。また、セチリジン及び/またはその塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸

10

20

30

40

50

塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、特に好ましくは塩酸塩である。

【 0 0 2 4 】

本発明のレボセチリジンまたはレボセチリジンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは 0.05 質量% ~ 30 質量%、より好ましくは 0.05 質量% ~ 10 質量% である。また、レボセチリジン及び / またはその塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、特に好ましくは塩酸塩である。

10

【 0 0 2 5 】

本発明のエピナスチン又はエピナスチンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは 0.5 質量% ~ 30 質量%、より好ましくは 1 質量% ~ 30 質量% である。また、エピナスチンの塩として、好ましいのは塩酸塩である。また、エピナスチンまたはエピナスチンの塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、ベシル酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、特に好ましくは塩酸塩である。

【 0 0 2 6 】

20

本発明のエバスチンの含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは 0.1 質量% ~ 30 質量%、より好ましくは 1 質量% ~ 10 質量% である。

【 0 0 2 7 】

本発明のオロパタジン又はオロパタジンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは 0.05 質量% ~ 30 質量%、より好ましくは 0.1 質量% ~ 10 質量% である。また、オロパタジンの塩として、好ましいのは塩酸塩である。

【 0 0 2 8 】

本発明のベポタスチンまたはベポタスチンの塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して好ましくは 0.1 質量% ~ 30 質量%、より好ましくは 0.1 質量% ~ 10 質量% である。また、ベポタスチンまたはベポタスチンの塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、ベシル酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、特に好ましくはベシル酸塩である。

30

【 0 0 2 9 】

本発明の (b) 成分は、グリチルリチン酸及び / またはその塩、スクラロース、ブソイドエフェドリン及び / またはその塩、イブプロフェン、ロキソプロフェン及び / またはその塩、カフェイン類、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、又はエテンザミドである。本発明において、(a) 成分の非鎮静性抗ヒスタミン薬との組み合わせにおいて、(b) 成分が特定されているからこそ、(c) 成分と組み合わせることで本発明の効果を発揮する。

40

【 0 0 3 0 】

本発明のグリチルリチン酸またはその塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して 1 質量% ~ 20 質量% が好ましく、(a) 非鎮静性抗ヒスタミン薬 1 質量部に対して 0.2 質量部以上が好ましい。本発明のグリチルリチン酸またはその塩の含有量が非鎮静性抗ヒスタミン薬 1 質量部に対して 0.2 質量部以上とすると、本発明の錠剤の崩壊性の課題が大きくなるが、本発明のメントール及び / 又はメントールを含有する精油を配合すると十分な崩壊性を示すため、この範囲で実施する意義が高い。本発明のグリチルリチン酸の塩としては、例えばグリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二カリ

50

ウム、グリチルリチン酸モノカリウムが挙げられ、好ましくはグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノカリウムである。またグリチルリチン酸を含有するカンゾウを使用してもよい。なお、カンゾウ中には、グリチルリチン酸は遊離酸及び塩の両方の形態で存在する。

【0031】

本発明のスクラロースの含有量は、本発明の錠剤全質量に対して5質量%～30質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.2質量部以上が好ましい。

【0032】

本発明のプソイドエフェドリンまたはその塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して1質量%～10質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。本発明のプソイドエフェドリン及び/またはその塩は医薬的に許容されるものであれば特に限定はしないが、例えば、医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましいのは塩酸塩及び硫酸塩である。

10

【0033】

本発明のイブプロフェンは、本発明の錠剤全質量に対して10質量%～70質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して20質量部以上が好ましい。

【0034】

本発明のロキソプロフェンまたはその塩の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して10質量%～50質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。

20

【0035】

本発明のカフェイン類は医薬的に許容されるものであれば特に限定しないが、例えば、無水カフェイン、カフェイン水和物が挙げられる。本発明のカフェイン類の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して5質量%～50質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。

【0036】

本発明のプロモバレリル尿素の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して10質量%～50質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。

30

【0037】

本発明のアリルイソプロピル尿素の含有量は、本発明の錠剤全質量に対して10質量%～50質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。

【0038】

本発明のエテンザミドの含有量は、本発明の錠剤全質量に対して10質量%～50質量%が好ましく、(a)非鎮静性抗ヒスタミン薬1質量部に対して0.5質量部以上が好ましい。

【0039】

本発明におけるメントールは日本薬局方に準拠したd1-メントールもしくは1-メントールのいずれを使用してもよく、公知の方法により製造できるほか、市販のものを使用することが可能である。また、メントール成分を含有する精油としては、ペパーミント油、ミント油、スペアーミント油、ハッカ油、ユーカリ油などを使用することができる。これらのうち、好ましいのは1-メントールである。また、メントールの含有量は、本発明の錠剤全質量に対して、好ましくは0.01質量%～10質量%、より好ましくは0.05質量%～5質量%である。また、本発明の(b)成分1質量部に対して((b)成分を複数含む場合はその合計量1質量とする)、好ましくは0.001質量部～5.0質量部、より好ましくは0.001質量部～2質量部である。また、メントールを含有する精油を配合する場合は、メントールの含有量として上記範囲に含まれるように配合すればよい。

40

50

【0040】

本発明の錠剤には、本発明の効果に支障のない限り、一般に用いられる種々の添加剤を含んでいてもよい。このような添加剤として、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、酸味剤、発泡剤、甘味剤、嬌味剤、香料、着色剤、界面活性剤、可塑剤等が挙げられる。

【0041】

本発明の錠剤には、従来行われている錠剤の製造方法により、製造することができる。すなわち、本錠剤は、医薬有効成分と上述のような添加剤を混合機などの適当な混合機で混合して錠剤用混合末を製造した後、当該混合末を直接圧縮打錠する方法、または、顆粒を圧縮打錠する方法等により製造することができる。顆粒の製造方法は、乾式造粒法、湿式造粒法であれば、攪拌造粒法、流動層造粒法、乾式造粒法、押し出し造粒法、転動造粒法、噴霧造粒等で製造すればよいが、好ましくは攪拌造粒法、流動層造粒法である。

10

また、本発明においてメントールの添加方法は、打錠前に混合する後末添加による方法が本発明の効果の点から好ましい。

【0042】

錠剤用混合末または当該混合末の顆粒を圧縮打錠する機械としては、単発打錠機、ロータリー式打錠機等を用いることができる。

【0043】

本発明の錠剤の剤形は、通常、日本薬局方の製剤通則に規定されている錠剤であればよい。日本薬局方の製剤通則に規定されている錠剤には、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠及び溶解錠が含まれる。また、錠剤に割線や識別性向上のためのマーク、刻印を設けることができる。さらに、本製剤の錠剤は、丸錠であってもよいし、異型錠であってもよい。

20

【0044】

試験例

以下に実施例及び比較例を挙げ、本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。

【0045】

(比較例1～3、実施例1～2)

表1に示される低置換基ヒドロキシプロピルセルロースまでの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表1に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤硬度約7kgfとなる錠剤径7.5mmの錠剤を得た。なお表1は2錠中の表示量である。

30

【0046】

【表1】

成分名	比較例1	比較例2	比較例3	実施例1	実施例2
フェキソフェナジン塩酸塩	120	120	120	120	120
グリチルリチン酸二カリウム	40	—	—	40	40
アセスルファムカリウム	—	40	—	—	—
結晶セルロース	102	102	102	102	102
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20	20	20	20	20
1-メントール	—	0.25	—	0.25	1.3
ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

単位mg

【0047】

50

(試験例)

< 評価方法 >

比較例及び実施例の錠剤について、以下の各試験方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。

(1) 錠剤硬度

錠剤硬度計（シュロイニゲル社製）を用いて測定した。それぞれの錠剤の硬度を 3 回ずつ測定し、その平均値を求めた。

(2) 崩壊試験

日本薬局方第十六改正に記載されている崩壊試験法に従い測定した。それぞれの錠剤の崩壊時間を 3 回ずつ測定し、その平均値を求めた。

10

【 0 0 4 8 】

(結果)

評価結果を表 2 に示す。

【 0 0 4 9 】

【 表 2 】

評価項目	比較例1	比較例2	比較例3	実施例1	実施例2
錠剤硬度 [kgf]	7.1	キャッピング発生	7.4	7.4	6.8
崩壊時間 [min]	22.4	-	20.4	9.6	6.3

【 0 0 5 0 】

表 2 に示すように、同程度の錠剤硬度を持つ場合において、メントールを配合しておらずフェキソフェナジン塩酸塩及びグリチルリチン酸二カリウムを配合した比較例 1 では崩壊時間が 22.4 分と遅い値を示し、フェキソフェナジン塩酸塩のみを配合した比較例 3 よりも遅くなることがわかった。一方、メントールを配合した実施例 1 及び実施例 2 では比較例の錠剤に対して崩壊時間が 1/2 以上短縮された。またその効果は、メントールの配合量が多い方がより顕著であった。またアセスルファムカリウムを配合した比較例 2 ではメントールを配合すると打錠時にキャッピングが生じ、錠剤を製造することができなかつた。

20

【 0 0 5 1 】

(比較例 4 、実施例 3 、 4)

30

表 3 に示される結晶セルロースまでの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き 710 μm の篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表 1 に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤硬度約 15 kgf となる錠剤径 8.5 mm の錠剤を得た。なお表 3 は 2 錠中の表示量である。

【 0 0 5 2 】

【 表 3 】

成分名	比較例4	実施例3	実施例4
フェキソフェナジン塩酸塩	120	120	120
グリチルリチン酸二カリウム	40	40	40
結晶セルロース	450	450	450
トーメントール	-	12	30
ステアリン酸マグネシウム	3.5	3.5	3.5

単位mg

40

【 0 0 5 3 】

比較例及び実施例の錠剤について、上記の試験方法と同様の方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。結果を表 4 に示す。

【 0 0 5 4 】

50

【表4】

評価項目	比較例4	実施例3	実施例4
錠剤硬度 [kgf]	14.6	14.8	15.0
崩壊時間 [min]	>>30	15.6	13.6

【0055】

表4に示すように、同程度の錠剤硬度を持つ場合において、メントールを配合していない比較例3では30分を越えて崩壊しなかった。一方、メントールを配合した実施例3及び実施例4では比較例に対して崩壊時間が1/2以上短縮された。またその効果は、メントールの配合量が多い方がより顕著であった。

10

【0056】

(比較例5、実施例5)

表5に示される低置換基ヒドロキシプロピルセルロースまでの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表5に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径7.5mmの錠剤を得た。なお表5は2錠中の表示量である。

【0057】

(比較例6、実施例6)

表5に示される軽質無水ケイ酸までの成分を各成分秤量し、混合した。ヒドロキシプロピルセルロースを適量の水に溶かし、造粒溶媒とした。混合物と造粒溶媒を流動層造粒機にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表5に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し錠剤径9mmの錠剤を得た。なお表5は4錠中の表示量である。

20

【0058】

(比較例7、実施例7)

表5に示されるフェキソフェナジン塩酸塩、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを各成分秤量し混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。表5に示されるロキソプロフェンナトリウム、コンスターチ、マンニトール7.8mg、軽質無水ケイ酸7.5mgを各成分秤量し、混合した。マンニトール1.8mg、軽質無水ケイ酸4.5mgを適量の水に溶かし造粒溶媒とした。混合物と造粒溶媒を流動層造粒機にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表5に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径9mmの錠剤を得た。なお表5は2錠中の表示量である。

30

【0059】

(比較例8、実施例8)

表5に示される軽質無水ケイ酸までの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表6に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径9mmの錠剤を得た。なお表5は2錠中の表示量である。

40

【0060】

(比較例9～10、実施例9～10)

表6に示されるフェキソフェナジン塩酸塩、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、

50

造粒物 a を得た。表 6 b に示されるヒドロキシプロピルセルロース以外の各成分を秤量し、混合した。ヒドロキシプロピルセルロースを適量の水に溶かし造粒溶媒とした。混合物と造粒溶媒を流動層造粒機にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き $710 \mu\text{m}$ の篩に全量通過させ、造粒物 b を得た。造粒物 a 及び造粒物 b にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表 6 に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径 9.5 mm の錠剤を得た。なお表 6 は 2 錠中の表示量である。

【0061】

【表 5】

成分名	実施例5	比較例5	実施例6	比較例6	実施例7	比較例7	実施例8	比較例8
フェキソフェナジン塩酸塩	120	120	120	120	120	120	120	120
スクロース	45	45	—	—	—	—	—	—
ブノイドエフェドリン塩酸塩	—	—	120	120	—	—	—	—
ロキソプロフェンナトリウム無水物	—	—	—	—	120	120	—	—
イプロフェン	—	—	—	—	—	—	400	400
結晶セルロース	102	102	120	120	102	102	102	102
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20	20	60	60	20	20	20	20
コンスター	—	—	—	—	30	30	—	—
マンニトール	—	—	—	—	96	96	—	—
乳糖	—	—	742	742	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	—	—	24	24	12	12	12	12
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	36	36	—	—	—	—
メントール	6	—	24	—	6	—	10	—
ステアリン酸マグネシウム	2.4	2.4	6	6	4	4	4	4

単位:mg

【0062】

【表 6】

成分名	実施例9		比較例9		実施例10		比較例10	
	a	b	a	b	a	b	a	b
フェキソフェナジン塩酸塩	120	—	120	—	120	—	120	—
プロモバレリル尿素	—	—	—	—	—	400	—	400
エテンザミド	—	168	—	168	—	—	—	—
無水カフェイン	—	100	—	100	—	100	—	100
アリルイソプロピル尿素	—	120	—	120	—	—	—	—
結晶セルロース	102	82.7	102	82.7	102	138	102	138
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20	—	20	—	20	—	20	—
カルボキシメチルスターーナトリウム	—	40	—	40	—	40	—	40
軽質無水ケイ酸	—	6	—	6	—	8	—	8
ヒドロキシプロピルセルロース	—	32	—	32	—	48	—	48
メントール	—	12	—	—	18	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	6	—	6	8	—	8	8

単位:mg

【0063】

表 5 及び表 6 の比較例及び実施例の錠剤について、上記の試験方法と同様の方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。結果を表 7 及び表 8 に示す。

【0064】

【表 7】

評価項目	実施例5	比較例5	実施例6	比較例6	実施例7	比較例7	実施例8	比較例8
錠剤硬度 [kgf]	6.6	6.9	8.3	8.4	7.7	7.7	7.0	6.7
崩壊時間 [min]	5.7	10.0	7.9	15.3	15.2	>>30	12.8	>>30

10

【0065】

【表 8】

評価項目	実施例9	比較例9	実施例10	比較例10
錠剤硬度 [kgf]	14.6	15.1	9.7	10.2
崩壊時間 [min]	7.4	10.0	7.0	11.9

20

【0066】

表 7 及び表 8 に示すように、同程度の錠剤硬度を持つ場合において、メントールを配合した実施例はメントールを配合していない比較例よりも崩壊時間が短縮した。特にロキソフ

30

40

50

ロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩を配合した実施例7及びイブプロフェンとフェキソフェナジン塩酸塩を配合した実施例8ではメントールを配合することにより崩壊時間が大幅に短縮した。

【0067】

(比較例11～13、実施例11～13)

表9に示される結晶セルロースまでの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表1に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤硬度約6kgfとなる錠剤径7.5mmの錠剤を得た。なお表9は1錠中の表示量である。

【0068】

【表9】

成分名	比較例11	比較例12	実施例11	実施例12	比較例13	実施例13
ロラタジン	10	10	10	10	10	10
グリチルリチン酸二カリウム	40	—	40	40	—	—
スクラロース	—	—	—	—	45	45
アスパルテーム	—	120	—	—	—	—
結晶セルロース	101.4	101.4	101.4	101.4	101.4	101.4
メントール	—	1.5	0.8	3	—	2
ステアリン酸マグネシウム	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

単位mg

10

20

【0069】

表9に記載の比較例及び実施例の錠剤について、上記の試験方法と同様の方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。結果を表10に示す。

【0070】

【表10】

評価項目	比較例11	比較例12	実施例11	実施例12	比較例13	実施例13
錠剤硬度 [kgf]	6.2	5.3	6.0	6.1	5.5	5.4
崩壊時間 [min]	16.1	20.3	9.3	5.4	5.7	2.2

【0071】

30

表10に示すように、同程度の錠剤硬度を持つ場合において、メントールを配合していない比較例11では16.1分の崩壊時間を示した。また、甘味剤としてアスパルテームを配合した比較例12でも速い崩壊時間は得られなかった。一方、ロラタジン及びグリチルリチン酸二カリウム、メントールを配合した実施例11及び実施例12では顕著に崩壊時間が早まり、またメントール配合量が増加するにつれて崩壊時間が短縮する傾向が見られた。また、スクラロースを配合した錠剤においても同様に、メントールを配合した実施例13は、メントールを配合していない比較例13よりも崩壊時間が約1/2に短縮した。

【0072】

(比較例14、実施例14)

表11に示される軽質無水ケイ酸までの成分を各成分秤量し、混合した。ヒドロキシプロピルセルロースを適量の水に溶かし、造粒溶媒とした。混合物と造粒溶媒を流動層造粒機にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表5に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し錠剤径8.5mmの錠剤を得た。なお表11は4錠中の表示量である。

40

【0073】

(比較例15、実施例15)

表11に示される軽質無水ケイ酸までの成分を、各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マ

50

グネシウムを表6に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径9.5mmの錠剤を得た。なお表11は2錠中の表示量である。

【0074】

(比較例16、実施例16)

表11に示されるロラタジン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを各成分秤量し混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。表11に示されるロキソプロフェンナトリウム、コンスター、マンニトール78mg、軽質無水ケイ酸7.5mgを各成分秤量し、混合した。マンニトール18mg、軽質無水ケイ酸4.5mgを適量の水に溶かし造粒溶媒とした。混合物と造粒溶媒を流動層造粒機にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にメントール及びステアリン酸マグネシウムを表5に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径7mmの錠剤を得た。なお表11は2錠中の表示量である。

10

【0075】

(比較例17~18、実施例17~18)

表12に示されるロラタジン、結晶セルロースを各成分秤量し、混合した。混合物と適量の水を加え乳鉢を用いて練合した後、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物aを得た。造粒物bは実施例9及び実施例10と同様に調製し造粒物bを得た。得られた造粒物a及び造粒物bにメントール及びステアリン酸マグネシウムを表6に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し、錠剤径9.5mmの錠剤を得た。なお表12は2錠中の表示量である。

20

【0076】

【表11】

成分名	実施例14	比較例14	実施例15	比較例15	実施例16	比較例16
ロラタジン	10	10	10	10	10	10
ブノイドエフェドリン塩酸塩	120	120	—	—	—	—
イプロフェン	—	—	300	300	—	—
ロキソプロフェンナトリウム	—	—	—	—	120	120
結晶セルロース	120	120	450	450	102	102
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60	60	50	50	20	20
コンスター	—	—	—	—	30	30
マンニトール	—	—	—	—	96	96
乳糖	842	842	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	24	12	12	12	12	12
ヒドロキシプロピルセルロース	36	36	—	—	—	—
l-メントール	26	—	6	—	6	—
ステアリン酸マグネシウム	6	6	2.4	2.4	2	2

単位mg

30

【0077】

40

50

【表12】

成分名	実施例17		比較例17		実施例18		比較例18	
	a	b	a	b	a	b	a	b
ロラタジン	10	—	10	—	10	—	10	—
プロモバレリル尿素	—	—	—	—	—	400	—	400
エテンザミド	—	168	—	168	—	—	—	—
無水カフェイン	—	100	—	100	—	100	—	100
アリルイソプロピル尿素	—	120	—	120	—	—	—	—
結晶セルロース	101.4	82.7	101.4	82.7	101.4	138	101.4	138
カルボキシメチルスターーナトリウム	—	40	—	40	—	40	—	40
軽質無水ケイ酸	—	6	—	6	—	8	—	8
ヒドロキシプロピルセルロース	—	32	—	32	—	48	—	48
メントール	—	12	—	—	—	18	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	4	—	4	—	6	—	6

単位:mg

10

【0078】

表11～12に記載の比較例及び実施例の錠剤について、上記の試験方法と同様の方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。結果を表13及び14に示す。

【0079】

【表13】

評価項目	実施例14	比較例14	実施例15	比較例15	実施例16	比較例16
錠剤硬度 [kgf]	5.9	6.1	5.9	5.4	11.3	12.3
崩壊時間 [min]	1.5	8.2	14.0	>>30	13.5	22.1

【0080】

【表14】

評価項目	実施例17	比較例17	実施例18	比較例18
錠剤硬度 [kgf]	9.3	9.6	9.3	8.9
崩壊時間 [min]	3.2	5.8	8.0	11.3

【0081】

表13及び表14に示すように、同程度の錠剤硬度を持つ場合において、メントールを配合した実施例はメントールを配合していない比較例よりも崩壊時間が短縮した。特にイブプロフェンとロラタジンを配合した実施例15及びロキソプロフェンとロラタジンを配合した実施例16では、フェキソフェナジン塩酸塩と同様にロラタジンにおいてもメントールを配合することにより大幅に崩壊時間が短縮した。

30

【0082】

(実施例19～30、比較例19～30)

表15～表17に示されるヒドロキシプロピルセルロースまでの成分を秤量し、混合した。混合物と造粒溶媒に水を用いて乳鉢にて造粒し、十分に乾燥した。その後、得られた乾燥品を目開き710μmの篩に全量通過させ、造粒物を得た。造粒物にオロパタジン塩酸塩又はベポタスチンベシル酸塩又はエピナスチン塩酸塩又はエバスチン又はセチリジン塩酸塩又はレボセチリジン塩酸塩、メントール及びステアリン酸マグネシウムを表15～表17に示す通りに秤量し、混合した後、卓上簡易錠剤成型機を用いて打錠し錠剤径8.5mmの錠剤を得た。

40

【0083】

50

【表 15】

成分名	実施例19	比較例19	実施例20	比較例20	実施例21	比較例21	実施例22	比較例22
ブソイドエフェドリン塩酸塩	120	120	60	60	120	120	60	60
グリチルリチン酸二カリウム	40	40	40	40	40	40	40	40
結晶セルロース	800	800	400	400	800	800	400	400
乳糖	150	150	60	60	150	150	60	60
デンブングリコール酸ナトリウム	60.0	60.0	24.0	24.0	60.0	60.0	24.0	24.0
軽質無水ケイ酸	10	10	5	5	10	10	5	5
ヒドロキシプロピルセルロース	30	30	20	20	30	30	20	20
オロバタジン塩酸塩	10	10	10	10	—	—	—	—
ベボタスチンベシル酸塩	—	—	—	—	20	20	20	20
イメントール	8	—	5	—	10	—	5	—
ステアリン酸マグネシウム	10	10	4	4	10	10	4	4

単位 mg

10

【0084】

【表 16】

成分名	実施例23	比較例23	実施例24	比較例24	実施例25	比較例25	実施例26	比較例26
ブソイドエフェドリン塩酸塩	120	120	60	60	120	120	60	60
グリチルリチン酸二カリウム	40	40	40	40	40	40	40	40
結晶セルロース	800	800	400	400	800	800	400	400
乳糖	150	150	60	60	150	150	60	60
デンブングリコール酸ナトリウム	60.0	60.0	24.0	24.0	60.0	60.0	24.0	24.0
軽質無水ケイ酸	10	10	5	5	10	10	5	5
ヒドロキシプロピルセルロース	30	30	50	50	30	30	50	50
エピナステチン塩酸塩	20	20	20	20	—	—	—	—
エバストン	—	—	—	—	10	10	10	10
イメントール	10	—	5	—	10	—	6	—
ステアリン酸マグネシウム	10	10	4	4	10	10	4	4

単位 mg

20

【0085】

【表 17】

成分名	実施例27	比較例27	実施例28	比較例28	実施例29	比較例29	実施例30	比較例30
ブソイドエフェドリン塩酸塩	120	120	60	60	120	120	60	60
グリチルリチン酸二カリウム	40	40	40	40	40	40	40	40
結晶セルロース	800	800	400	400	800	800	400	400
乳糖	150	150	60	60	150	150	60	60
デンブングリコール酸ナトリウム	60.0	60.0	24.0	24.0	60.0	60.0	24.0	24.0
軽質無水ケイ酸	10	10	5	5	10	10	5	5
ヒドロキシプロピルセルロース	30	30	50	50	30	30	50	50
セチリジン塩酸塩	10	10	10	10	—	—	—	—
レボセチリジン塩酸塩	—	—	—	—	5	5	5	5
イメントール	10	—	6	—	10	—	6	—
ステアリン酸マグネシウム	10	10	4	4	10	10	4	4

単位 mg

30

【0086】

表 15 ~ 17 に記載の比較例及び実施例の錠剤について、上記の試験方法と同様の方法により、錠剤硬度及び崩壊時間の測定を行った。結果を表 18 ~ 20 に示す。

【0087】

【表 18】

評価項目	実施例19	比較例19	実施例20	比較例20	実施例21	比較例21	実施例22	比較例22
錠剤硬度 [kgf]	12.9	12.7	17.6	17.6	9.0	8.3	10.6	10.4
崩壊時間 [min]	4.5	8.8	7.2	9.2	5.3	9.6	4.8	10.6

40

【0088】

【表 19】

評価項目	実施例23	比較例23	実施例24	比較例24	実施例25	比較例25	実施例26	比較例26
錠剤硬度 [kgf]	10.7	10.2	16.6	16.3	15.3	15.4	18.6	18.6
崩壊時間 [min]	2.1	9.0	2.8	8.1	6.9	10.7	7.7	12.5

50

【0089】

【表20】

評価項目	実施例27	比較例27	実施例28	比較例28	実施例29	比較例29	実施例30	比較例30
錠剤硬度 [kgf]	14.5	14.3	16.3	15.9	13.3	13.7	16.3	15.5
崩壊時間 [min]	5.9	7.5	7.1	9.9	6.5	9.0	10.9	14.3

【0090】

表15～表17に示す非鎮静性抗ヒスタミン薬配合処方においてもメントールの配合により崩壊時間を短縮することができた。

【産業上の利用可能性】

10

【0091】

本発明によれば、非鎮静性抗ヒスタミン薬とグリチルリチン酸またはその塩、スクラロース、プソイドエフェドリンまたはその塩、イブプロフェン、ロキソプロフェンまたはその塩、カフェイン類、プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、及びはエテンザミドからなる群から選ばれる少なくとも1種の有効成分を含み、崩壊性に優れた錠剤の提供が可能となる。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 61K 31/704 (2006.01)	A 61K 31/704
A 61K 47/26 (2006.01)	A 61K 47/26
A 61K 31/137 (2006.01)	A 61K 31/137
A 61K 31/192 (2006.01)	A 61K 31/192
A 61K 47/10 (2006.01)	A 61K 47/10
A 61K 47/44 (2017.01)	A 61K 47/44
A 61K 9/20 (2006.01)	A 61K 9/20
A 61P 37/08 (2006.01)	A 61P 37/08
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00
A 61P 11/02 (2006.01)	A 61P 11/02

113

(56)参考文献

特開2014-205646 (JP, A)
 特表平10-501235 (JP, A)
 特開2011-148816 (JP, A)
 特表2012-527406 (JP, A)
 特開2000-159691 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61K 31/00 - 33/44
 A 61K 45/00 - 45/08
 A 61K 9/00 - 9/72
 A 61K 47/00 - 47/69
 A 61P 37/00
 A 61P 43/00
 A 61P 11/00
 A 61P 29/00
 A 61P 31/00
 JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)
 Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)