

(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  
2024年3月14日(14.03.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/053680 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/381 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 47/14 (2017.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/032560
- (22) 国際出願日: 2023年9月6日(06.09.2023)
- (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 2022-142447 2022年9月7日(07.09.2022) JP
- (71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 小川 憲一(OGAWA, Kenichi); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 笠谷 早千巴(KASATANI, Sachih); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 石田 勝啓(ISHIDA, Katsuhiko); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 鎌田 光宜, 外(KAMADA, Mitsunori et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 Osaka (JP).
- (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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).

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠

(57) Abstract: The present invention relates to an orally disintegrating tablet. As one embodiment, the present invention relates to an orally disintegrating tablet which comprises 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof. As another embodiment, the present invention relates to an orally disintegrating tablet which comprises 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, an excipient, and a lubricant, and has a proper level of strength and rapid disintegrating properties in oral cavity.

(57) 要約: 本発明は、口腔内崩壊錠に関する。本発明は、一実施形態として、1-(β-D-グルコピラノシル)-4-メチル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル]ベンゼン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する口腔内崩壊錠に関する。また、本発明は、別の実施形態として、1-(β-D-グルコピラノシル)-4-メチル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル]ベンゼン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、及び滑沢剤を含有し、適度な強度と速やかな口腔内での崩壊性を有する口腔内崩壊錠に関する。

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

## 明 細 書

発明の名称： 口腔内崩壊錠

### 技術分野

[0001] 本発明は、口腔内崩壊錠に関する。

### 背景技術

[0002] 高齢者や嚥下困難な患者に服用しやすい製剤を提供することは、Quality of Lifeの向上や服薬コンプライアンスの改善に繋がると考えられる。特に口腔内崩壊錠は、水なしでも簡便に服用できるだけでなく、既に承認された製剤との生物学的同等性を証明することにより、新製品を上市できる可能性が高まることから、多くの製品で開発が進められている。また、口腔内崩壊錠は、臨床現場で粉碎や懸濁等の調剤作業が軽減される利点も有するため、口腔内崩壊錠のニーズに繋がっている。

[0003] 例えば、特許文献1、2には、1-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-4-メチル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル]ベンゼン(一般名：カナグリフロジン)又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が記載されている。カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物は、腸及び腎臓に見出されるナトリウム依存性グルコーストランスポータ(Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」という。)2の選択的阻害剤としての活性を有する。それ故、同文献には、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物は、SGLT活性に関連する疾患又は障害、具体的には、例えば、糖尿病(1型及び2型糖尿病等)、糖尿病性合併症(糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症等)等の進行又は発症の治療、予防又は遅延に有用であることが記載されている。

[0004] 特許文献3には、高含量のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、並びにタルク及びフマル酸ステアリルナトリウムからなる滑沢剤を含有する錠剤が記載されている。

[0005] 特許文献4には、口腔内において速やかな崩壊性と良好な服用感を示し、且つ流通過程で崩れない適度な強度を有する錠剤が記載されている。

また、特許文献5には、直接圧縮可能生成物の形態で使用される可溶性希釈剤を用いた、口の中で迅速に崩壊する錠剤が記載されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：米国特許出願公開第2005/233988号明細書  
特許文献2：米国特許出願公開第2008/146515号明細書  
特許文献3：米国特許出願公開第2013/052266号明細書  
特許文献4：欧州特許出願公開第1153616号明細書  
特許文献5：米国特許第6106861号明細書

### 発明の概要

[0007] 一般に、口腔内崩壊錠は、流通過程又は分包時において過度に摩損しない程度の適度な強度と、口腔内での優れた崩壊性とを兼ね備えることを要求されるために、製剤設計が難しい。とりわけ、高含量の有効成分を含有させるためには、崩壊剤や賦形剤等の添加剤の含量を減らす必要がある。しかし、添加剤の含量を減らすと、適度な錠剤硬度と、口腔内での優れた崩壊性とが両立した口腔内崩壊錠を得ることはより困難になる。

[0008] また、患者の利便性を向上させる口腔内崩壊錠の開発が望まれる中、高含量のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する口腔内崩壊錠の開発も同様に望まれている。

一方、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を有効成分として含み、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠はこれまで見出されておらず、その処方及び製造方法は知られていなかった。

[0009] 特許文献3には、高含量のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する口腔内崩壊錠に関する処方・製法についての記載はない。

また、特許文献4及び5の技術はいずれも、医薬の有効成分の製剤中含有

割合が高い場合に、口腔内で崩壊性が低下してしまう。

[0010] 本発明は、口腔内崩壊錠を提供する。

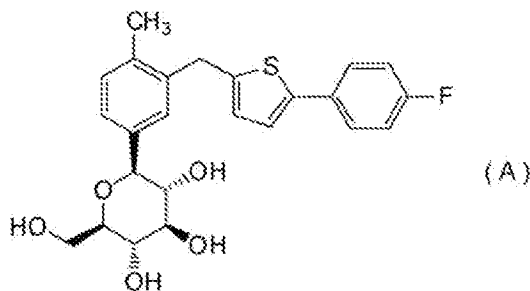
本発明の一実施形態として、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を有効成分として含む固形製剤において、カナグリフロジンを高濃度に含有し、流通過程等で過度に摩損しない適度な強度を有し、且つ口腔内において速やかな崩壊性を有する、口腔内崩壊錠を提供する。

[0011] 本発明者らは、鋭意検討した結果、有効成分であるカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が、高い導水性を有し、有効成分でありながら崩壊剤としても作用し得ることを初めて見出した。これにより、本発明者らは、崩壊剤の非存在下、又は添加剤の含量を低減した場合であっても、錠剤の口腔内での崩壊性と、流通過程などでの適度な強度とを両立して保持することができることを見出した。更に、本発明者らは、当該有効成分を高濃度で含有することができる口腔内崩壊錠を見出した。

[0012] 本発明の一実施形態は、例えば、以下の通りである。

[1] 式 (A) :

[0013] [化1]



[0014] で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、及び滑沢剤を含有し、前記式 (A) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物の錠剤あたりの含量が、95質量%以下であり、摩損度が、1%以下であり、及び口腔内での崩壊時間が、60秒以内である口腔内崩壊錠（以下、「本発明の口腔内崩壊錠」ともいう。）。

[2] 式 (A) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはそ

の水和物が、式（A）で表される化合物の半水和物である、上記〔1〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔3〕更に崩壊剤を含有する、上記〔1〕又は〔2〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔4〕錠剤あたりの崩壊剤の含量が、8質量%以下である、上記〔3〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔5〕硬度が、20N～120Nである、上記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔6〕錠剤あたりの賦形剤の含量が、3質量%～80質量%である、上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔7〕錠剤あたりの滑沢剤の含量が、0.1質量%～5質量%である、上記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔8〕賦形剤が、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔9〕崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、及びカルメロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、上記〔3〕～〔8〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔10〕滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、及びタルクからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、上記〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔11〕更に、甘味剤及び矯味剤からなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせを含有する、上記〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[12] 更に、香料を含有する、上記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[13] 更に、着色剤を含有する、上記 [1] ~ [12] のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[14] 錠剤あたりの着色剤の含量が、0.1質量%~2質量%である、上記 [13] に記載の口腔内崩壊錠。

[15] 着色剤が、酸化鉄系色素又はタール系色素である、上記 [13] 又は [14] に記載の口腔内崩壊錠。

[16] 着色剤が、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、及び黒酸化鉄からなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせの酸化鉄である、上記 [13] 又は [14] に記載の口腔内崩壊錠。

[17] 着色剤が、黄色三二酸化鉄である、上記 [13] 又は [14] に記載の口腔内崩壊錠。

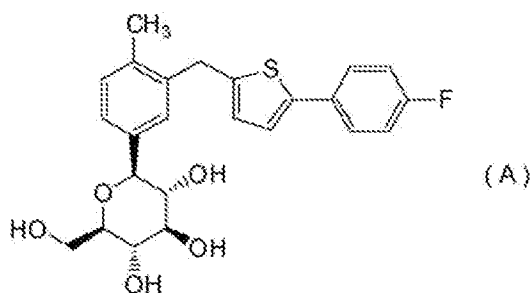
[18] 393nm未満の波長の光透過率が10%以下である紫外線吸収フィルム素材、アルミ箔、又は遮光瓶を用いて包装された、上記 [1] ~ [17] のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[19] 393nm未満の波長の光が90%以上遮光された、上記 [1] ~ [17] のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[20] 120万lux/hrの光照射後の色差 $\Delta E^*_{ab}$ の値が、15未満である、上記 [13] ~ [19] のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[21] 式 (A) :

[0015] [化2]

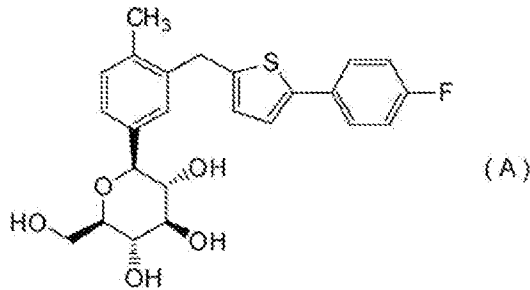


[0016] で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形

剤、及び滑沢剤を含有する、光による変色が抑制された口腔内崩壊錠の製造における酸化鉄の使用。

[22] 式 (A) :

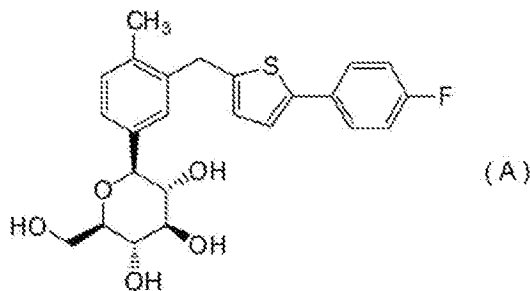
[0017] [化3]



[0018] で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、滑沢剤及び酸化鉄を混合することを含み、得られる口腔内崩壊錠における光による変色の抑制方法。

[23] 式 (A) :

[0019] [化4]

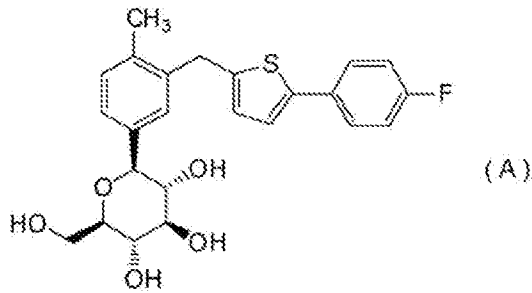


[0020] で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、及び滑沢剤を含有する口腔内崩壊錠を、393 nm未満の波長の光透過率が10%以下である紫外線吸収フィルム素材、アルミ箔、ラミネートフィルム、遮光瓶、又は紙箱を用いて包装することを含み、当該口腔内崩壊錠の光による変色の抑制方法。

[24] 式 (A) :

[0021]

[化5]



[0022] で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、及び滑沢剤を含有する口腔内崩壊錠に対し、393 nm未満の波長の光を90%以上遮光することを含む、当該口腔内崩壊錠の光による変色の抑制方法。

[25] 更に、他の有効成分を含有する、上記[1]～[17]のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

[26] 他の有効成分が、血糖降下薬、高血圧症治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される1種又は2種以上である、上記[25]に記載の口腔内崩壊錠。

[27] 他の有効成分として血糖降下薬を含み、

血糖降下薬が、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物である、上記[25]又は[26]に記載の口腔内崩壊錠。

[28] 前記式(A)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する第1の顆粒と、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する第2の顆粒とを含む、上記[27]に記載の口腔内崩壊錠。

[29] 錠剤が、包装材によって包装された包装体であって、

前記錠剤は、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含む有効成分と、賦形剤、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤からなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加剤を含み、

前記包装体を40℃、相対湿度75%の条件下で6箇月間保存したときに、当該錠剤の水分活性値が0.25Aw以下であり、且つ前記有効成分の主

な類縁物質の含有量が0.3%以下となるように包装されている、包装体。

[30] 前記錠剤と、乾燥剤とが包装されている、上記[29]に記載の包装体。

[31] 錠剤に含まれる有効成分の主な類縁物質の生成の抑制方法であって、

前記錠剤は、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含む有効成分と、賦形剤、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤からなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加剤を含み、

前記錠剤を40℃、相対湿度75%の条件下で6箇月間保存したときに、当該錠剤の水分活性値を0.25Aw以下にする工程を含む、前記方法。

### 発明の効果

[0023] 本発明によれば、流通過程等で生じる外力によっては摩損しにくい適度な強度を有しつつ、速やかな崩壊性を示す、口腔内崩壊錠を提供することができる。

### 図面の簡単な説明

[0024] [図1A]図1Aは、カナグリフロジンを含む口腔内崩壊錠（カナグル（登録商標）OD錠100mg）を水なしで服用したときのカナグリフロジンの血漿中濃度推移と、カナグリフロジンを含む普通錠（カナグル（登録商標）錠100mg〔普通錠〕）を水で服用したときのカナグリフロジンの血漿中濃度推移とを示すグラフである。

[図1B]図1Bは、カナグリフロジンを含む口腔内崩壊錠（カナグル（登録商標）OD錠100mg）を水で服用したときのカナグリフロジンの血漿中濃度推移と、カナグリフロジンを含む普通錠（カナグル（登録商標）錠100mg〔普通錠〕）を水で服用したときのカナグリフロジンの血漿中濃度推移とを示すグラフである。

[図2A]図2Aは、包装形態の違いによる、テネリグリプチンを含有する錠剤の水分活性値と主な類縁物質生成量との相関を示すグラフである。

[図2B]図2Bは、包装材の材質と乾燥剤の違いによる、テネリグリプチンを

含有する錠剤の水分活性値と主な類縁物質生成量との相関を示すグラフである。

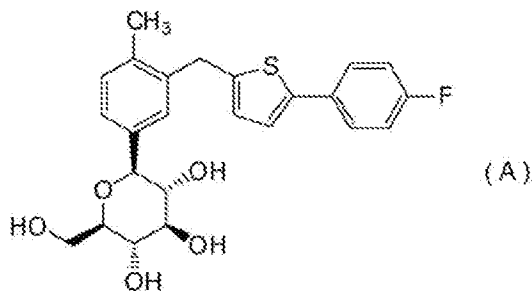
### 発明の詳細な説明

[0025] 以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「X～Y [Z]」又は「X [Z]～Y [Z]」（いずれも、X及びYは任意の数字を示し、[Z]は単位を示す。）と記載する場合、特段の断りがない限り、いずれも「X [Z] 以上Y [Z] 以下」を意味する。

[0026] 本発明の口腔内崩壊錠における有効成分は、下記式（A）：

[0027] [化6]



[0028] で表される化合物（以下、「カナグリフロジン」ともいう。）又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が挙げられる。カナグリフロジンの化学名は、1-（β-D-グルコピラノシル）-4-メチル-3-[5-（4-フルオロフェニル）-2-チエニルメチル]ベンゼンである。つまり、一実施形態における口腔内崩壊錠は、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含む。本発明者らは、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が、優れた導水性を示すことを初めて見出した。以下の説明では、「カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物」を総称して「カナグリフロジン等」ともいう。

[0029] 本発明の口腔内崩壊錠中のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物の含量は、通常95質量%以下であり、好ましくは90質量%以下であり、より好ましくは80質量%以下であり、また、通常5質量%以上であり、好ましくは10質量%以上であり、より好ましくは30

質量%以上である。

本発明の口腔内崩壊錠中のカナグリフロジン等の含量は、例えば、5質量%以上95質量%以下、5質量%以上90質量%以下、5質量%以上80質量%以下、10質量%以上95質量%以下、10質量%以上90質量%以下、10質量%以上80質量%以下、30質量%以上95質量%以下、30質量%以上90質量%以下、又は30質量%以上80質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中のカナグリフロジン等の含量を上記範囲とすることによって、唾液や少量の水分で容易に服用可能であり、特に、腎臓疾患等の水分制限がある患者や嚥下困難な患者でも服用可能である。

[0030] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物は、例えば、米国特許出願公開第2005/233988号明細書、米国特許出願公開第2008/146515号明細書、及び米国特許出願公開第2013/052266号明細書に記載された化合物が挙げられる。カナグリフロジン等は、例えば、これらの文献に記載された方法により合成し、容易に得ることができる。

[0031] カナグリフロジンの薬学的に許容しうる塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩；その分子内塩等が含まれる。また、カナグリフロジンの水和物としては、例えば、半水和物が挙げられる。カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物は、好ましくは、カナグリフロジン半水和物である。

[0032] 本発明の口腔内崩壊錠は、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び着色剤からなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加剤を更に含んでも良い。

本発明で使用されうる「賦形剤」としては、例えば、乳糖、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖、還元麦芽糖、D-マンニトール、ソルビトール、キシリト

ール、トレハロース等の糖類； $\alpha$ 化デンプン（部分 $\alpha$ 化デンプン等）、デキストリン、プルラン、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン等のデンプン類；結晶セルロース、微結晶セルロース等のセルロース類；メタケイ酸アルミン酸マグネシウム；二酸化ケイ素；軽質無水ケイ酸；アミノ酸等を挙げることができる。これらの賦形剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

中でも、賦形剤は、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、結晶セルロース、又はこれらの混合物が好ましく、D-マンニトールがより好ましい。これらの好適な賦形剤を用いることによって、錠剤に適度な甘味及び清涼感を付与しつつ、口腔内での滑らかな崩壊を行いやすくして、錠剤の服用感を向上させることができる。

[0033] 本発明で使用される「賦形剤」の含量の下限値は、特に限定されないが、例えば、錠剤100質量%に対して、通常3質量%以上であり、好ましくは7質量%以上であり、より好ましくは10質量%以上であり、更に好ましくは20質量%以上である。また、「賦形剤」の含量の上限値は特に限定されないが、例えば、錠剤100質量%に対して、通常80質量%以下であり、好ましくは65質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中の賦形剤の含量は、例えば、3質量%以上80質量%以下、3質量%以上65質量%以下、7質量%以上80質量%以下、7質量%以上65質量%以下、10質量%以上80質量%以下、10質量%以上65質量%以下、20質量%以上80質量%以下、又は20質量%以上65質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中の賦形剤の含量を上記範囲とすることによって、適度な強度を有しつつ、製造工程において特別な装置を必要とせず、口腔内崩壊錠を簡便に製造できる。

[0034] 本発明で使用されうる「滑沢剤」としては、医薬製剤に一般的に使用される任意の滑沢剤であり、口腔内崩壊錠の製錠時の製造性を高めるものであれば、特に限定されない。

滑沢剤としては、例えば、フマル酸ステアリルナトリウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛等のステアリン酸金属塩；モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル等のグリセリン高級脂肪酸エステル；ショ糖高級脂肪酸エステル；タルク等を挙げることができる。これらの滑沢剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

中でも、滑沢剤としては、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクが好ましく、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、又はタルクを用いることがより好ましく、フマル酸ステアリルナトリウムを用いることが特に好ましい。

[0035] 本発明で使用される「滑沢剤」の含量の下限値は、特に限定されないが、錠剤100質量%に対して、通常0.1質量%以上であり、好ましくは0.5質量%以上であり、より好ましくは1質量%以上である。また、「滑沢剤」の含量の上限値は特に限定されないが、錠剤100質量%に対して、通常5質量%以下であり、好ましくは3質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中の滑沢剤の含量は、例えば、0.1質量%以上5質量%以下、0.1質量%以上3質量%以下、0.5質量%以上5質量%以下、0.5質量%以上3質量%以下、1質量%以上5質量%以下、又は1質量%以上3質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中の滑沢剤の含量を上記範囲にすることによって、錠剤調整時の打錠を首尾よく行うことができる。

[0036] 本発明の口腔内崩壊錠は、崩壊剤を更に含むことが好ましい。

本発明で使用されうる「崩壊剤」としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシルメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナ

トリウム、カルメロース等を挙げることができる。これらの崩壊剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

中でも、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、及びカルメロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせが好ましく、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はクロスカルメロースナトリウムがより好ましく、クロスカルメロースナトリウムが特に好ましい。

本発明の口腔内崩壊錠中に上記崩壊剤を含有させることによって、口腔内での滑らかな崩壊を行いやすくして、錠剤の服用感を更に向上できる。

[0037] 本発明においては、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が、優れた導水性を示すので、カナグリフロジン等自体が崩壊剤としての機能も発揮しうる。そのようなカナグリフロジン等の性質を考慮すると、一実施形態におけるカナグリフロジン等を含む本発明の口腔内崩壊錠は、「崩壊剤」を添加しなくとも口腔内での崩壊性を発揮することは可能である。つまり、カナグリフロジン等を含む口腔内崩壊錠は、崩壊剤を含んでいなくてもよく、口腔内での崩壊性の更なる向上を図る観点から、崩壊剤を含んでいてもよい。

本発明の口腔内崩壊錠が崩壊剤を含む場合、口腔内崩壊錠中の「崩壊剤」の含量の下限値は規定されないが、例えば、0質量%超とすることができる。「崩壊剤」の添加によって、より高性能の口腔内崩壊錠を調製することができる。「崩壊剤」の含量の上限値は特に限定されないが、錠剤100質量%に対して、通常9質量%以下であり、好ましくは8質量%以下であり、より好ましくは7質量%以下である。

本発明の口腔内崩壊錠中の崩壊剤の含量は、例えば、0質量%（すなわち非含有）であってもよく、或いは、0質量%超9質量%以下、0質量%超8質量%以下、又は0質量%超7質量%以下である。

なお、カナグリフロジン等は、本明細書における「崩壊剤」からは除かれ

る。また、「崩壊剤」の含量には、カナグリフロジン等の含量は含まないものとする。

[0038] 本発明の口腔内崩壊錠は、着色剤を更に含むことが好ましい。

本発明で使用されうる「着色剤」としては、特に限定されないが、例えば、酸化鉄系色素、タール系色素等が挙げられる。酸化鉄系色素としては、例えば、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、褐色酸化鉄、黒酸化鉄等が挙げられる。タール系色素としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用赤色3号、食用黄色102号、食用黄色4号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、食用青色1号等が挙げられる。これらの着色剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

中でも、着色剤としては、酸化鉄系色素が好ましく、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄及び黒酸化鉄からなる群より選択される1種又は2種以上の酸化鉄からなる酸化鉄系色素がより好ましく、黄色三二酸化鉄を含むことが特に好ましい。当該酸化鉄系色素の1種又は2種以上を組み合わせる着色剤として使用すると、本発明の口腔内崩壊錠の保存時における、カナグリフロジン等の光による変色を効果的に抑えることができ、錠剤の外観が良好となる。

[0039] 本発明で使用される「着色剤」の含量の下限值は、特に限定されないが、0質量%（すなわち非含有）であってもよく、口腔内崩壊錠に着色剤を含む場合、例えば0質量%超である。着色剤の含量の上限値は、錠剤100質量%に対して、通常2質量%以下であり、好ましくは1質量%以下である。

着色剤の含量は、非含有であってもよく、或いは、例えば、0質量%超2質量%以下、又は0質量%超1質量%以下である。

[0040] 本発明においては、口腔内崩壊錠中に着色剤を含有させる方法に加えて、又はそれに代えて、例えば、所定の遮光方法又は包装方法を採用することによって、カナグリフロジン等の変色を防ぐことができる。

上記所定の遮光方法の具体例として、393nm未満の波長の光透過率が10%以下である紫外線吸収フィルム素材、アルミ箔、ラミネートフィルム

(アルミ箔をポリエチレン等のプラスチックフィルムと張り合わせたフィルム)等の包装素材；プラスチック又はガラスで形成された遮光瓶、紙箱等の容器等；といった各種の包装材を用いて、本発明の口腔内崩壊錠を包装し、錠剤が包装された包装体を得る。前記包装材は、1種又は2種以上を用いることができる。これによって、カナグリフロジン等の光による変色を効果的に抑えることができる。

また、本発明の口腔内崩壊錠に対して393nm未満の波長の光を90%以上遮光することによっても、有効成分であるカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物の光による変色を効果的に抑えることができる。当該遮光方法については、特に限定されないが、例えば、前記包装材の1種又は2種以上を用いて、錠剤を被覆又は包装する等の遮光方法を例示することができる。

当該遮光方法に用いられる部材の光透過率の測定は、例えば、JIS R 3106の4.3.1項に規定される分光光度計を用いた測定法で測定することができる。当該光透過率の測定方法は、本明細書の説明において共通して採用される。

[0041] 前記遮光方法又は包装方法を採用する場合、錠剤が包装された包装体内の水分量を低減させて、錠剤に含まれる有効成分の安定性を更に高める観点から、錠剤に加えて、乾燥剤が内包されるように包装することが好ましい。つまり、一実施形態では、被包装体である錠剤と、乾燥剤とが包装された包装体とすることが好ましい。

当該包装体に使用される乾燥剤は、特に限定されないが、例えば、ゼオライト、シリカゲル、及び塩化カルシウムから選ばれる1種又は2種以上が挙げられる。

当該包装体内に乾燥剤を内包する態様としては、例えば、錠剤が充填された瓶や箱の中に錠剤との接触の有無を問わず乾燥剤を共存させる態様や、錠剤を包装したPTPシートと乾燥剤とをアルミ箔などで包装する態様、或いは、錠剤が充填された瓶又は箱の内面又は蓋の内側に乾燥剤を装着する態様等が挙げられる。

[0042] 本発明の口腔内崩壊錠においては、本発明の効果に影響を与えない範囲であれば、上記成分以外に製剤分野において通常使用される無毒性且つ不活性な添加剤を更に添加することもできる。これらの添加剤（以下、「他の添加剤」ということもある。）としては、本発明の効果に実質的に影響を与えず、一般に医薬品添加物として添加されるものが挙げられる。他の添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0043] 他の添加剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールの完全けん化物、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノメタクリレートコポリマー等の結合剤；ラウリル硫酸ナトリウム等のイオン性界面活性剤、又はポリソルベート類（例、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80等）、シヨ糖脂肪酸エステル類、ポリグリセリン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポロクサマー類（例、ポロクサマー188等）等の非イオン性界面活性剤；アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロース、ステビア、ソーマチン等の甘味剤；メントール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、重曹、ベネコート（登録商標）、リンゴ酸等の矯味剤；レモンフレーバー、オレンジ油、グレープフルーツフレーバー、ゆずフレーバー（ドライコートゆず）、イチゴフレーバー、ハッカ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ユーカリ油、ヨーグルトフレーバー、コーヒーフレーバー等の香料等が挙げられる。

これらの中でも、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、又はポリビニルアルコールの完全けん化物が好ましい。甘味剤又は矯味剤としては、スクラロースが好ましい。香料としては、レモンフレーバー、オレンジ油、グレープフルーツフレーバー、ゆずフレーバー（ドライコートゆず）等の柑橘系香料が好ましい。

本発明の口腔内崩壊錠に、甘味剤及び矯味剤から選ばれる1種又は2種以

上、或いは、甘味剤、矯味剤及び香料から選ばれる1種又は2種以上を含有させることによって、より好ましい服用感が得られやすくなる。また、これらに代えて、又はこれらの加えて、イオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤から選ばれる1種又は2種以上の界面活性剤を含有させることによって、より好ましい溶出性が得られやすくなる。

上記以外にも、他の添加剤として、pH調整剤、流動化剤、コーティング剤等の1種又は2種以上を更に添加することもできる。

これら他の添加剤は、必要に応じて、適宜適量含有させることができる。

[0044] 前記他の添加剤の含量は、特に制限されないが、例えば、以下の範囲を例示できる。

具体的には、前記甘味剤の含量は、錠剤100質量%に対して、例えば、0.1質量%~5質量%の範囲、好ましくは、0.3質量%~3質量%の範囲、より好ましくは、0.5質量%~2質量%の範囲である。

前記矯味剤の含量は、錠剤100質量%に対して、例えば、0.1質量%~5質量%の範囲、好ましくは、0.3質量%~3質量%の範囲、より好ましくは、0.5質量%~2質量%の範囲である。

前記香料の含量は、錠剤100質量%に対して、例えば、0.01質量%~3質量%の範囲、好ましくは、0.01質量%~2質量%の範囲、より好ましくは、0.01質量%~1質量%の範囲である。

[0045] 本発明の口腔内崩壊錠に配合するカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物としては、分級等の後処理の有無を問わない粉体等の乾燥物を用いることができる。これに加えて、又はこれに代えて、カナグリフロジン等は、顆粒等の成形物として用いることもできる。顆粒としては、例えば、カナグリフロジン等又は後述する他の有効成分、賦形剤及び結合剤を含む混合物を造粒して得ることができる。より具体的には、例えば、前記顆粒は、カナグリフロジン水和物（半水和物）、D-マンニトール（賦形剤）、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤）、及び水の混合物を攪拌造粒（湿式造粒）し、乾燥、整粒することにより調製することができる。

前記顆粒の製造方法は、湿式造粒に限られず、例えば、乾式造粒にて製造することもできる。

前記顆粒に含まれる各成分の含量の一例としては、後述する実施例で使用された、カナグリフロジン半水和物が82.3質量%であり、D-マンニトール（賦形剤）が14.5質量%であり、ヒドロキシプロピルセルロースが3.2質量%である顆粒（カナグル（登録商標）顆粒）が挙げられる。

[0046] 本発明の口腔内崩壊錠に配合し得る添加剤としては、前記賦形剤、崩壊剤等に代えて、又はこれらに加えて、添加剤メーカーから販売されるプレミックス品を用いることもできる。

前記プレミックス品に含まれる添加剤は、例えば、上記賦形剤、崩壊剤、及び結合剤からなる群から選ばれる1種又は2種以上を含む。具体的には、例えば、前記プレミックス品に含まれる添加剤として、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、賦形剤としてD-マンニトールを含み、結合剤としてポリビニルアルコールを含む態様等が挙げられる。

前記プレミックス品としては、例えば、信越化学工業株式会社から販売されるSmartEX（登録商標）が挙げられる。SmartEX（登録商標）中の各成分の含量は、D-マンニトール（賦形剤）が90.0質量%~95.0質量%であり、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（崩壊剤）が5.0質量%~7.0質量%であり、ポリビニルアルコールの完全けん化物（結合剤）が0.1質量%~0.3質量%である。

前記プレミックス品を含め、本発明の口腔内崩壊錠に配合し得る添加剤は、市販品をそのまま用いてもよいし、造粒等の予備工程を経て得られた粒子を用いてもよい。本発明の口腔内崩壊錠の一実施形態として、原薬（すなわち、有効成分）を高含量で含む口腔剤崩壊錠を構成する場合、造粒した添加剤を用いることは、より安定して原薬が均一に混ざった錠剤を製造することが可能であるため好ましい。かかる添加剤として、SmartEX（登録商標）を用いることは特に好ましい。

[0047] 本発明の口腔内崩壊錠は、含有成分に起因する苦味のマスクングや、遮光

性、防湿性等の安定化等を達成する目的で、その表面の一部又は全部がコーティング剤で被覆されていてもよい。本発明の口腔内崩壊錠に使用し得るコーティング剤としては、特に限定されないが、好ましくは、例えば、ベントナイト含有OD錠用防湿性フィルム（RADIFIL（登録商標）；東レ株式会社）等が挙げられる。かかるコーティング剤でコーティング処理を施すことにより、本発明の口腔内崩壊錠の摩損度をより低下させることができる。また、当該コーティング処理によって、錠剤の口腔内での十分な崩壊性を維持しつつ、流通過程等で発生した外力に耐えうる錠剤の強度を発揮させることも可能となる。

[0048] 本明細書における「錠剤あたり」は、特に断りのない限り、「錠剤1つあたり」を意味する。

[0049] 本発明の口腔内崩壊錠は、好ましくは、

(1) 錠剤あたりの含量が、95質量%以下である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（好ましくは、カナグリフロジン半水和物である）、

(2) 錠剤あたりの含量が、3質量%～80質量%である賦形剤（好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである）、並びに

(3) 錠剤あたりの含量が、0.1質量%～5質量%（好ましくは0.5質量%～3質量%、より好ましくは1質量%～3質量%）である滑沢剤（好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである）を含有する口腔内崩壊錠である。

[0050] 本発明の口腔内崩壊錠は、より好ましくは、

(1) 錠剤あたりの含量が、90質量%以下である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（好ましくは、カナグリフロジン半水和物である）、

(2) 錠剤あたりの含量が、3質量%~80質量%である賦形剤（好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである）、並びに

(3) 錠剤あたりの含量が、0.1質量%~5質量%（好ましくは0.5質量%~3質量%、より好ましくは1質量%~3質量%）である滑沢剤（好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである）を含有する口腔内崩壊錠である。

[0051] 本発明の口腔内崩壊錠は、更に好ましくは、

(1) 錠剤あたりの含量が、80質量%以下である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（好ましくは、カナグリフロジン半水和物である）、

(2) 錠剤あたりの含量が、10質量%~80質量%である賦形剤（好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである）、並びに

(3) 錠剤あたりの含量が、1質量%~5質量%である滑沢剤（好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである）

を含有する口腔内崩壊錠である。

[0052] 本発明の口腔内崩壊錠の別の好ましい態様は、

(1) 錠剤あたりの含量が、10質量%~80質量%である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（好ましくは、カナグリフロジン半水和物である）、

(2) 錠剤あたりの含量が、10質量%~80質量%である賦形剤（好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである）、

(3) 錠剤あたりの含量が、8質量%以下である崩壊剤（好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、及びカルメロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである）、並びに

(4) 錠剤あたりの含量が、1質量%～5質量%である滑沢剤（好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである）

を含有する口腔内崩壊錠である。

[0053] 本発明の口腔内崩壊錠の別のより好ましい態様は、

(1) 錠剤あたりの含量が、30質量%～80質量%である、カナグリフロジン半水和物、

(2) 錠剤あたりの含量が、10質量%～65質量%である、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである賦形剤、

(3) 錠剤あたりの含量が、8質量%以下である、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、又はそれらの組み合わせである崩壊剤、並びに

(4) 錠剤あたりの含量が、1質量%～5質量%である、フマル酸ステアリルナトリウムである滑沢剤

を含有する口腔内崩壊錠である。

[0054] 本発明の口腔内崩壊錠の更に別の好ましい態様は、

(1) 錠剤あたりの含量が、80質量%以下である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（好ましくは、カナグリフロジン半水和物である）、

(2) 錠剤あたりの含量が、10質量%～80質量%である賦形剤（好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる

群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである)、

(3) 錠剤あたりの含量が、1質量%~5質量%である滑沢剤(好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである)、並びに

(5) 錠剤あたりの含量が、0.1質量%~2質量%である着色剤(好ましくは、酸化鉄系色素又はタール系色素であり、より好ましくは、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、及び黒酸化鉄からなる群より選択される酸化鉄である)を含有する口腔内崩壊錠である。

[0055] 本発明の口腔内崩壊錠の更に別のより好ましい態様は、

(1) 錠剤あたりの含量が、10質量%~80質量%である、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物(好ましくは、カナグリフロジン半水和物である)、

(2) 錠剤あたりの含量が、10質量%~80質量%である賦形剤(好ましくは、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである)、

(3) 錠剤あたりの含量が、8質量%以下である崩壊剤(好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、及びカルメロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである)、

(4) 錠剤あたりの含量が、1質量%~5質量%である滑沢剤(好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、又はタルクである)、並びに

(5) 錠剤あたりの含量が、0.1質量%~2質量%である黄色三二酸化鉄を含有する口腔内崩壊錠である。

[0056] 本発明の口腔内崩壊錠の更に別の特に好ましい態様は、

(1) 錠剤あたりの含量が30質量%~80質量%である、カナグリフロジン半水和物、

(2) 錠剤あたりの含量が15質量%~65質量%である、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである賦形剤、

(3) 錠剤あたりの含量が8質量%以下である、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、又はそれらの組み合わせである崩壊剤、

(4) 錠剤あたりの含量が1質量%~5質量%である、フマル酸ステアリルナトリウムである滑沢剤、並びに

(5) 錠剤あたりの含量が、0.1質量%~2質量%である黄色三二酸化鉄を含有する口腔内崩壊錠である。

[0057] 上記(1)~(3)の成分又は上記(1)~(4)の成分を含有する本発明の口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに崩壊する特性を持つとともに、製造、流通、調剤、包装、錠剤の取り出し等の各過程において、破損しにくい物理的強度を示す。

具体的には、本発明の口腔内崩壊錠は、口腔内での崩壊時間が、60秒以内、好ましくは45秒以内、より好ましくは30秒以内である。

また、本発明の口腔内崩壊錠は、その硬度(錠剤硬度計による測定値)が、通常20N~120N、好ましくは20N~80N、より好ましくは40N~80Nである。

また、本発明の口腔内崩壊錠は、その摩損度が、1%以下、より具体的には1.00%以下であり、低ければ低いほど好ましい。摩損度の下限值は、0%以上であり、より具体的には、例えば0.00%以上、或いは0.01%以上が現実的である。

[0058] 本発明の口腔内崩壊錠は、酸化鉄系色素又はタール系色素のような特定の着色剤(上記(5)の成分)を配合することにより、保管時における、有効成分であるカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水

和物の光による変色を効果的に抑えることができる。一方、前記着色剤を添加しなくても、393nm未満の波長の光透過率が10%以下である紫外線吸収フィルム素材、アルミ箔、遮光瓶等の包装材料を用いて被覆又は包装するなど遮光状況下に本発明の口腔内崩壊錠を保管することにより、前記着色剤を配合した場合と同様の光による変色抑制効果を得ることができる。前述のとおり、特定の着色料の配合と遮光状況下の保管とを両立して行うことは妨げられない。これらを組み合わせて採用することによって、光による変色抑制効果を長期にわたって得ることができる。

[0059] 本発明の口腔内崩壊錠の他の好ましい態様としては、上記(1)～(3)の成分、上記(1)～(4)の成分、上記(1)～(3)及び(5)、又は上記(1)～(5)の成分に加えて、必要に応じて、前記した他の添加剤が適量配合された口腔内崩壊錠や、或いは、当該口腔内崩壊錠を前記した口腔内崩壊錠用のコーティング剤(例、ベントナイト含有OD錠用防湿性フィルム(RADIFIL(登録商標);東レ株式会社))で被覆した口腔内崩壊錠が挙げられる。

[0060] 本発明の口腔内崩壊錠の形状は、特に限定されず、例えば、円形、楕円形、球形、長方形等が挙げられる。本発明の口腔内崩壊錠の大きさは、特に限定されないが、具体的には、例えば、円形の錠剤の場合、錠剤の直径を、3mm～20mm、好ましくは5～15mm、より好ましくは7～10mmにすると、服用が容易になり、服薬コンプライアンスの向上につながる。本発明の口腔内崩壊錠の1錠あたりの質量は、特に限定されないが、通常100～500mgであり、好ましくは130～310mgである。

[0061] 本明細書中、「摩損度」とは、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICHH)における「ICHQ4Bガイドライン」に基づく事項別付属文書に記載の錠剤摩損度試験法(第十八改正日本薬局方に記載の錠剤摩損度試験法)により試験における質量減少量(%)を意味する。

[0062] 本明細書中、「口腔内での崩壊時間」とは、健康な成人(1～3人)が、服用のために水なしで、それぞれ口腔内崩壊錠1錠を口に含み、噛む、舐め

る等の動作をしない状態で、口中の唾液により錠剤が完全に崩壊する迄に要する時間を測定し、その算術平均をとることにより算出された時間を意味する。

[0063] また、本発明の口腔内崩壊錠の崩壊時間は、約240秒以内、好ましくは約180秒以内、より好ましくは約120秒以内である。当該崩壊時間は、第十八改正日本薬局方に記載されている崩壊試験装置を用いて、試験液に水を用い、液温 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ で、崩壊試験を実施した時の口腔内崩壊錠が完全に崩壊するまでの時間を意味する。

[0064] 本発明の口腔内崩壊錠の硬度としては、好ましくは20N(ニュートン)以上であり、より好ましくは30N以上である。錠剤がこのような硬度を有していれば、プレス・スルー・パッケージ(PTP)包装から錠剤を押し出して取り出す場合であっても、当該錠剤が外力によって崩壊することを効果的に防ぐことができる。

また、本発明の口腔内崩壊錠の硬度の上限値は、特に限定されないが、錠剤の取り扱い容易性の観点から、好ましくは120N以下である。本発明の口腔内崩壊錠の硬度とは、錠剤を破断するのに要する力を錠剤硬度計(Schleuniger社製Tablet Tester 8M)で測定した測定値を意味する。

[0065] 本明細書中、「色差 $\Delta E^*_{ab}$ 」とは、色の違いを数値化したものであり、1976年に国際照明委員会(CIE)で規格化され、JIS Z 8781-4において採用されている表色系である $L^*a^*b^*$ 色空間( $L^*$ :明度、 $a^*$  $b^*$ :色度(色相と彩度))に存在する2点(2色)間の距離を意味する。

[0066]  $L^*a^*b^*$ 表色系では、各角度毎の基準色に対する被測定体の色の近似度は、 $\Delta L^*$ (明度差)、 $\Delta a^*$ (赤差)、 $\Delta b^*$ (黄差)、及び $\Delta E^*_{ab}$ (色差)で表される。色差 $\Delta E^*_{ab}$ は、 $\Delta L^*$ 、 $\Delta a^*$ 、 $\Delta b^*$ の各値の2乗の和の平方根(すなわち、式： $\Delta E^*_{ab} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ )で算出することができる。

色差 $\Delta E^*_{ab}$ が大きいほど変色(着色)が強いと評価することができる。ま

た、 $\Delta b^*$ の値が大きいほどより黄変が強いと評価することができる。

[0067] 前記明度 ( $L^*$ ) 及び色度 ( $a^*b^*$ ) は、分光色差計 (例えば、日本電色工業株式会社製 S E 6 0 0 0) によって測定することができ、その測定値を色の指標とすることができる。

[0068] 本明細書中、「光による変色が抑制された」とは、製造直後の本発明の口腔内崩壊錠の色 (基準) からの、一定条件下、一定時間放置 (保管) 後 (具体的には、120万  $l u x / h r$  の総照度の曝光後) の当該口腔内崩壊錠の色の変化 (色差  $\Delta E^*_{a,b}$ ) が、15未満であり、下限値は0 (ゼロ) 以上であることを意味する。上記条件下における本発明の口腔内崩壊錠の色の変化 (色差  $\Delta E^*_{a,b}$ ) は、好ましくは、10未満であり、より好ましくは、6.5未満である。この色差が小さければ小さいほど色の変化が少ないので、製造直後の錠剤の良好な色調を長期間維持でき、その結果として錠剤の外観を良好に維持することができる。

[0069] 本発明の口腔内崩壊錠は、包装されていてもよい。本明細書中、「包装」には、PTP包装、SP (Strip Package) 包装、バラ包装、ボトル包装、ピロー包装等が含まれる。中でも、流通過程等での取り扱い容易性と、錠剤服用時の取り出し易さを両立させる観点から、包装は、PTP包装又はSP包装が好ましい。また、光による有効成分の変色を抑制する観点から、本発明の口腔内崩壊錠においては、393nm未満の波長の光透過率が10%以下である紫外線吸収フィルム素材を用いて包装されることが好ましい。当該紫外線吸収フィルム素材としては、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリエチレンテレフタレート等の熱可塑性素材が挙げられる。中でも、紫外線吸収フィルム素材としては、ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、又はポリエチレンが好ましい。

[0070] 本発明の口腔内崩壊錠の製造方法は特に限定されないが、例えば、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物 (例、カナグリフロジン半水和物)、賦形剤、及び滑沢剤を配合し、以下に示すような錠

剤を製造するための通常の方法により、特別の錠剤製造設備を用いることなく、通常の錠剤製造設備で製造することができる。

[0071] 本発明の口腔内崩壊錠は、例えば、下記の工程：

1) カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（例、カナグリフロジン半水和物）、賦形剤及び結合剤を混合し、精製水を加えて攪拌造粒し、得られた造粒品を整粒機で解砕し、乾燥・整粒することにより、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物含有顆粒を得る工程；

2) 前記工程1) で得られた顆粒と、賦形剤、並びに、必要に応じて崩壊剤、着色剤、甘味剤（若しくは矯味剤）及び香料を混合後、滑沢剤を加えて混合して打錠用顆粒を得る工程；並びに

3) 前記工程2) で得られた打錠用顆粒を圧縮成形（打錠）して本発明の口腔内崩壊錠を得る工程

を含む方法によって製造することができる。

[0072] 前記工程2) においては、前記工程1) で得られた顆粒に代えて、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（例、カナグリフロジン半水和物）を使用してもよい。更に、前記工程2) において、上記賦形剤に代えて、又は加えて、賦形剤、崩壊剤、及び結合剤を含む市販のプレミックス品（例、SmartEX（登録商標）（信越化学工業株式会社製））を使用してもよい。

[0073] また、前記工程1) 及び2) において、混合、造粒、及び乾燥・整粒する方法としては、任意の方法を用いることができるが、例えば、二重円錐混合機等の容器回転型混合機、流動層造粒機、高速攪拌造粒機等を用いた慣用の方法を用いることができる。混合後、更に必要に応じて、例えば、日本薬局方22メッシュ篩を用いて、混合物を篩過することができる。

[0074] 打錠用顆粒を圧縮成形する前記工程3) は、単発打錠機、ロータリー打錠機等の慣用の打錠機を用いて行うことができる。打錠圧は、目的とする錠剤の硬度等の特性に応じて適宜選択することができるが、約1～20kN/杵

、好ましくは、約1～15 kN/杵、特に好ましくは、約1～12 kN/杵とすることができる。打錠機として、例えば、菊水製作所製コンパクションアナライザーを用いる場合、例えば、直径9.5 mmの杵を用いる場合には、2～12 kN/杵の打錠圧で打錠するのが好ましい。

[0075] 本発明の口腔内崩壊錠は、また、下記の工程：

1') カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物（例、カナグリフロジン半水和物）、賦形剤、並びに、必要に応じて結合剤及び着色剤を混合しエタノールを加えて攪拌造粒し、得られた造粒品を湿式解砕し、乾燥・整粒する工程；

2') 前記工程1') で得られた顆粒と、滑沢剤、並びに、必要に応じて崩壊剤、甘味剤（若しくは矯味剤）及び香料を混合し、打錠用顆粒を得る工程；並びに

3') 前記工程2') で得られた打錠顆粒を圧縮成形（打錠）することにより本発明の口腔内崩壊錠を得る工程を含む方法によっても製造することができる。

[0076] 前記製造方法により得られる錠剤は、素錠のまま使用することができる。必要に応じて、前記製造方法により得られた素錠は、前記した公知の口腔内崩壊錠用のコーティング剤によりコーティングする工程を更に行うことにより、素錠の表面にコーティングを施してもよい。コーティング方法については、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って製造することができる。例えば、口腔内崩壊錠用のコーティング剤を含む液体（例えば、水分散液、エタノール溶液、エタノール/水溶液、エタノール/水分散液等）を、例えば、噴霧等の手段により添加しつつコーティングし、得られたコーティング物を乾燥することにより、コーティングされた本発明の口腔内崩壊錠を得ることができる。噴霧の方法としては、トップスプレー方式、接線スプレー方式又はボトムスプレー方式のいずれも採用され得る。

[0077] 本発明の口腔内崩壊錠は、有効成分として、カナグリフロジン等を含む場合、SGLT2の選択的阻害剤として、例えば、糖尿病（1型及び2型糖尿

病等)、糖尿病性合併症(糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症等)、遅延創傷、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、高脂肪酸血症、高グリセロール血症、脂質異常症、肥満、高トリグリセリド血症、X症候群、アテローム性動脈硬化症、高血圧等の進行又は発症の治療、予防又は遅延に有用である。本発明の口腔内崩壊錠は、ヒト等の哺乳動物に対して、安全に経口投与することができる。

[0078] 本発明の口腔内崩壊錠の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、又は患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それら或いはその他の要因を考慮して決められる。本発明の口腔内崩壊錠の投与量は、患者の状態や体重等によって異なるが、例えば、成人に対して、1日当たり、有効成分であるカナグリフロジンとして、50~200mg、好ましくは、100mgを投与するのが好ましい。本発明の口腔内崩壊錠の投与頻度は、特に制限されず、例えば、1日1回、2回、又は3回、2日に1回等であってもよく、好ましくは1日1回である。

[0079] 本発明の口腔内崩壊錠は、他の製剤、例えば、本発明の口腔内崩壊錠の作用を増強するための製剤、他の疾患(生活習慣病等)を予防又は治療するための製剤等と組み合わせて使用してもよい。これらの他の製剤は、例えば、顆粒、錠剤、カプセル剤等の経口製剤であってもよい。また、本発明の口腔内崩壊錠は、本発明の口腔内崩壊錠の作用を増強又は補填するための他の有効成分を更に含んでもよい。これらの他の有効成分は、そのまま、又は自体公知の手法により製造された顆粒等の状態で含まれ得る。

[0080] 本明細書中、「他の有効成分」とは、カナグリフロジン等以外の有効成分を意味する。

[0081] 本発明で使用されうる「他の有効成分」としては、例えば、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物等の血糖降下薬、高血圧症治療薬、高脂血症治療薬等が挙げられるが、これらに限定されない。以下、「テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和

物」を総称して「テネリグリプチン等」ともいう。

[0082] カナグリフロジン等と他の有効成分とを含む口腔内崩壊錠は、いわゆる合剤の態様である。このような口腔内崩壊錠は、例えば、各有効成分を混合して成形した態様が挙げられる。これに代えて、口腔内崩壊錠は、その一実施形態として、カナグリフロジン等を含有する第1の部分と、他の有効成分を含有する第2の部分とを含んで一体的に成形された態様が挙げられる。第1の部分及び第2の部分は、それぞれ独立して、錠剤中に1つ又は2つ以上含んで構成することができる。口腔内崩壊錠中に第1の部分及び第2の部分を含んで形成する場合、第2の部分に含まれる有効成分は第1の部分には実質的に含まれないことが好ましい。また、第1の部分に含まれる有効成分は、第2の部分には実質的に含まれないことが好ましい。なお、本態様における「実質的に含まれない」とは、口腔内崩壊錠を構成する第1又は第2の部分を製造するにあたり所望の有効成分以外の有効成分を含有させない趣旨である。したがって、前記「実質的に含まれない」形態において、例えば、錠剤内の有効成分を含む部分が互いに接触している接触面や、成形時などの製造工程において、不可避免的に他の成分が混入してしまうことは許容される。

第1の部分及び第2の部分を含む口腔内崩壊錠は、例えば、各部分を、必要により前記賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、及び／又は他の添加剤とともに、自体公知の方法に従って混合した混合物を圧縮成形するか、又は一方の部分に他方の部分を被覆することによって製造することができる。

[0083] カナグリフロジン等と他の有効成分を含む、合剤の態様の口腔内崩壊錠は、具体的には、例えば、以下の工程に従って製造することができる。

A) 自体公知手法により製造される、他の有効成分を含む顆粒を製造する工程；

B) 前記製法の工程1)又は1')にて得られたカナグリフロジン等含有顆粒、前記工程A)にて得られた顆粒、滑沢剤、並びに、必要に応じて崩壊剤、甘味剤(若しくは矯味剤)及び香料を混合し、打錠用顆粒を得る工程；並びに

C) 前記工程B) で得られた打錠顆粒を圧縮成形（打錠）することにより本発明の口腔内崩壊錠を得る工程

を含む方法によっても製造することができる。

[0084] 本発明の合剤の態様の口腔内崩壊錠は、例えば、カナグリフロジン等を含有する部分と、テネリグリプチン等を含有する部分とは、互いに接触して構成されていてもよく、各部分が互いに接触しないように構成されていてもよい。後者の態様とする場合、例えば、各部分の間に、不活性な中間層を有していてもよい。前記中間層は、カナグリフロジン等及びテネリグリプチン等のいずれの有効成分を実質的に含まない層を意味する。本態様における「実質的に含まない」とは、前記した「実質的に含まれない」の説明が適宜援用される。

カナグリフロジン等を含有する部分、及びテネリグリプチン等を含有する各部分の形状は、特に限定されないが、例えば、それぞれ独立して、顆粒とすることができる。このような態様としては、好ましくは、例えば、カナグリフロジン等又はテネリグリプチン等、及び賦形剤を、結合剤の溶媒分散液を用いて造粒して得られた造粒物を乾燥し、整粒して得られる整粒末と、崩壊剤、滑沢剤、及び、必要に応じて、賦形剤とを混合して得られる顆粒である。

[0085] 本発明の合剤の態様の口腔内崩壊錠の一実施形態として、例えば、カナグリフロジン等を含有する部分、及び／又はテネリグリプチン等を含有する部分が顆粒である場合、当該顆粒をコーティングすることで、不活性な中間層を形成してもよい。

[0086] 上記中間層用の材料としては、例えば、上記したコーティング剤として例示されたもの等が挙げられる。口腔内崩壊錠において、中間層を有する場合の中間層の錠剤あたりの含量は、通常、0.1～50質量%、好ましくは0.5～45質量%、より好ましくは1～20質量%である。中間層の形成は常法によって行うことができる。また、中間層は1層のみならず、複数の層（好ましくは、2～3層）で形成されていてもよい。本発明の合剤の態様の

口腔内崩壊錠が、このような中間層を有する場合、活性成分が互いに作用することによる悪影響をより効果的に抑制することができる。このような悪影響としては、例えば、経時的な活性成分の分解や活性低下等の保存安定性の低下、経時的な活性成分溶出パターンの変化等の溶出安定性の低下等が挙げられる。

[0087] また、本発明の口腔内崩壊錠の別の実施形態として、例えば、第1の部分と第2の部分とを交互に配置して得られた錠剤が挙げられる。具体的には、本態様の口腔内崩壊錠は、カナグリフロジン等を含有する第1の部分としての顆粒と、テネリグリプチン等を含有する第2の部分としての顆粒とを層状（2層又は3層以上の多層）に配置し、この層を交互に積み重ねて圧縮成形（好ましくは打錠）することにより製造される積層錠剤が挙げられる。本形態の場合、第1の部分を含む層と第2の部分を含む層とは互いに接触して配置されていてもよく、各層が接触しないように配置されていてもよい。後者の態様とする場合、例えば、表面をコーティング処理した顆粒を用いたり、第1の部分を含む層と第2の部分を含む層との間に前記した中間層を配したりすることができる。

[0088] 本発明の口腔内崩壊錠の更に別の実施形態として、第1の部分及び第2の部分のうち一方の部分で形成された中心部と、該中心部の外面を他方の部分で被覆した被覆部とを含む錠剤が挙げられる。具体的には、例えば、カナグリフロジン等を含有する第1の部分としての顆粒を含む素錠を内核錠とし、テネリグリプチン等を含有する第2の部分としての顆粒を外層部分として圧縮成形（好ましくは打錠）するか、又は、テネリグリプチン等を含有する第2の部分としての顆粒を含む素錠を内核錠とし、カナグリフロジン等を含有する第1の部分としての顆粒を外層部分として圧縮成形（好ましくは打錠、例えば、前記工程3））することにより製造される有核錠剤が挙げられる。

[0089] また、上記積層錠剤や有核錠剤を、コーティング剤によってフィルムコーティングすることによって製造されるフィルムコーティングされた口腔内崩壊錠も本発明の口腔内崩壊錠に包含される。

[0090] 本発明は、その一実施形態として、本発明の口腔内崩壊錠等の錠剤が包装材料によって包装された包装体を包含する。包装体に包装された錠剤は、例えば、テネリグリプチン等を含む有効成分と、賦形剤、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤からなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加剤を含む。中でも、有効成分として、テネリグリプチン等、及びカナグリフロジン等を含有する口腔内崩壊錠が包装材料によって包装された包装体が好ましい。

[0091] 本発明の口腔内崩壊錠等の錠剤又は包装体は、これを40℃、相対湿度75%の条件下で6箇月間保存したときに、錠剤の水分活性値が所定の値以下となるように構成されることが好ましい。具体的には、前記条件下における当該錠剤の水分活性値が、例えば0.25Aw以下、好ましくは0.20Aw以下、より好ましくは0.15Aw以下となるように構成される。水分活性値は、低ければ低いほど好ましいが、0.0Aw以上であることが現実的である。水分活性値をこのような範囲とすることによって、錠剤及び錠剤中の有効成分の安定化を図り、高品質の錠剤が提供できる。

[0092] 本明細書中、「水分活性」とは、錠剤中に存在する水分子の中の自由水を意味する。自由水は、錠剤中に存在する水分子のうち、物理的又は化学的な相互作用によって錠剤の構成成分と吸着していない水分子のことである。

水分活性値は、以下の式(E)：

$$\text{水分活性値 (Aw)} = P / P_0 \quad \dots (E)$$

で表される。式(E)において、「P」は測定対象の錠剤の水蒸気圧を表し、「P<sub>0</sub>」は純水の水蒸気圧を表す。水分活性が1.00に近いほど自由水の割合が高いことを示す。水分活性値は、例えば、食品衛生法で規定される電気抵抗式による水分活性測定装置を用いた方法で測定することができる。

[0093] 前記水分活性値を満たすことに加えて、又はこれに代えて、本発明の口腔内崩壊錠等の錠剤又は包装体は、これを40℃、相対湿度75%の条件下で6箇月間保存したときに、テネリグリプチン等に由来する主な類縁物質の含有量が所定の値以下となるように構成されることが好ましい。具体的には、前記条件下で保存したときのテネリグリプチン等に由来する主な類縁物質の

含有量が、例えば0.3%以下、好ましくは0.2%以下、より好ましくは0.1%以下となるように構成される。主な類縁物質の錠剤中含有量は、低ければ低いほど好ましいが、0.0%以上であることが現実的である。主な類縁物質の含有量をこのような範囲とすることによって、錠剤及び錠剤中の有効成分の減少を抑制した、高品質の錠剤が提供できる。

[0094] 本発明は、その一実施形態として、錠剤に含まれる有効成分の主な類縁物質の生成の抑制方法も提供する。当該抑制方法は、錠剤又はこれを含む包装体を40℃、相対湿度75%の条件下で6箇月間保存したときに、当該錠剤の水分活性値を0.25Aw以下にする工程を含む。好適な水分活性値は前記した範囲を援用することができる。前記した錠剤は、例えば、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を有効成分として含む。

[0095] 本明細書中、「主な類縁物質」とは、テネリグリプチン等に由来する分解物、誘導體等のうち、生成量の多い物質を意味し、1種又は2種以上であり得る。

[0096] 本明細書中、「主な類縁物質の含有量」とは、1種又は2種以上の主な類縁物質の生成量、すなわち、錠剤1つあたりのテネリグリプチン等の総含量に対する主な類縁物質生成量の百分率を意味する。主な類縁物質の含有量は、例えば、液体クロマトグラフィーで測定することができる。測定条件としては、例えば、リン酸緩衝液及びアセトニトリルの混液を移動相とし、カラムにペンタフルオロフェニルプロピルシリル化シリカゲルを充填したカラムを用いることができる。手順としては、例えば、移動相に溶解させたサンプルを液体クロマトグラフィーに注入して測定を開始し、各ピーク面積の合計値から類縁物質の含量を算出することができる。

[0097] 前記した水分活性値、及び／又は、主な類縁物質の含有量を所定の値以下とするためには、例えば、PTPシート等のようにアルミ箔やプラスチック等の包装素材を複数種用いて錠剤を包装する態様や、錠剤に加えて、乾燥剤を被包装物とし、包装体中に乾燥剤を内包させる態様とすればよい。より具

体的には、前記包装体としては、例えば、錠剤が収容されたPTPシートと、乾燥剤とを被包装物とし、当該被包装物をアルミ箔又はアルミ箔とプラスチックとのラミネートフィルムで包装する態様が挙げられる。前記包装体に内包させる乾燥剤としては、包装体内の水分量を低減させて、錠剤に含まれる有効成分の安定性を保持できるものであれば特に限定されず、具体例としては、前記と同様のものが挙げられる。水分量を低値にコントロールして有効成分の安定性を長期間保持しやすくする観点から、乾燥剤は、好ましくはゼオライトである。

包装素材としてのプラスチックとしては、熱可塑性樹脂が好ましく用いられる。このような熱可塑性樹脂としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン等のポリオレフィン樹脂；ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等の塩化ビニル系樹脂；これらの樹脂を構成するモノマーとのコポリマー；等が挙げられる。これらは単独で、又は2種以上を組み合わせることで用いることができる。上記プラスチックと、前記した好適な乾燥剤とを組み合わせることで用いることによって、有効成分の安定性を長期間保持しやすくできる。

## 実施例

[0098] 以下、本発明を実施例及び試験例により更に詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。なお、実施例において、「%」は、特に断りのない限り、「質量%」を意味する。また、実施例において、「原薬比率」とは、カナグリフロジン半水和物の錠剤1つあたりの総含量の百分率を意味する。

### [0099] カナグル（登録商標）顆粒の製造

1錠あたりカナグリフロジン半水和物（102mg）、D-マンニトール（物産フードサイエンス株式会社製）（18mg）及びヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株式会社製）（4mg）を高剪断造粒機FM-VG-400（パウレック株式会社製）に入れて、精製水を加え、攪拌造粒した。攪拌造粒品を整粒機QC-U20（パウレック株式会社製）で整粒後、流動

層乾燥機FD-WSG-120TW（フロイント産業株式会社製）にて乾燥し、整粒機P-3Sにて整粒することにより、カナグル（登録商標）顆粒（124mg）を得た。

[0100] 実施例1～9及び実施例11

実施例1～9及び実施例11の錠剤に関しては、表1-1～表1-3の処方に従い、処方1000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0101] 実施例10

実施例10の錠剤に関しては、表1-3の処方に従い、処方5000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0102] 実施例12～17

実施例12～17の錠剤に関しては、表2-1及び表2-2の処方に従い、処方150000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機AQU30518SW2AIII（菊水製作所株式会社製）を用いて、表2-1及び表2-2に記載の錠剤硬度にて、それぞれ圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0103] 実施例18～19

実施例18～19の錠剤に関しては、表2-2及び表2-3の処方に従い、処方1000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2（菊水製作所株式会社製）を用いて、表2-2及び表2-3に記載の錠剤硬度にて、それぞれ圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0104] 実施例20～21

実施例20～21の錠剤に関しては、表2-3の処方に従い、処方1000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2（菊水製作所株式会社製）を用いて、表2-3に記載の錠剤硬度にて、それぞれ圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0105] 実施例 2 2

実施例 2 2 の錠剤に関しては、表 3 の処方に従い、処方 5 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 mm の錠剤を得た。

[0106] 実施例 2 3 ~ 2 4

実施例 2 3 ~ 2 4 の錠剤に関しては、表 3 の処方に従い、処方 1 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 mm の錠剤を得た。

[0107] 実施例 2 5

実施例 2 5 の錠剤に関しては、表 4 の処方に従い、処方 1 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 mm の錠剤を得た。

[0108] 実施例 2 6

実施例 2 6 の錠剤は、カナグル顆粒に代えて、カナグリフロジン半水和物を用いて製造した。すなわち、表 4 の処方に従い、処方 1 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 mm の錠剤を得た。

[0109] 実施例 2 7 ~ 3 2

実施例 2 7 ~ 3 2 の錠剤に関しては、表 5 - 1 及び表 5 - 2 の処方に従い、処方 1 5 0 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 A Q U 3 0 5 1 8 S W 2 A I I I（菊水製作所株式会社製）を用いて、表 5 - 1 及び表 5 - 2 に記載の錠剤硬度にて、それぞれ圧縮することにより、直径 9. 5 mm の錠剤を得た。

[0110] 実施例 3 3

実施例 3 3 の錠剤に関しては、表 5 - 2 の処方に従い、処方 1 0 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 7 mm の錠剤を得た。

[0111] 実施例 3 4 ~ 3 8

実施例 34～38 の錠剤に関しては、表 6-1 及び表 6-2 の処方に従い、処方 400 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9.5 mm の錠剤を得た。

[0112] 得られた結果を表 6-1 及び表 6-2 に示す。表 6-1 及び表 6-2 によれば、実施例 34～38 の錠剤に対する光（120 万 lux・hr）照射後の色差は、いずれも 15 未満であった。

[0113] 実施例 39～43

実施例 39～43 の錠剤に関しては、表 7-1 及び表 7-2 の処方に従い、処方の 50 倍量の各成分を混合した後、単発打錠機 T K - T B 2 0 k N（株式会社特殊計測製）を用いて、圧縮することにより、直径 9.5 mm の錠剤を得た。

[0114] 実施例 44

実施例 44 の錠剤に関しては、表 8 の処方に従い、処方 3000 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 7 mm の錠剤を得た。

[0115] 実施例 45

実施例 45 の錠剤に関しては、表 9 の処方に従い、以下の手順（1）～（3）を行い、カナグリフロジン等に加えて、更に他の有効成分であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む錠剤を調製した。本実施例は、いわゆる合剤の形態である口腔内崩壊錠である。本実施例の有効成分は、カナグリフロジン等及びテネリグリプチンである。

（1）テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 質量部と軽質無水ケイ酸 0.16 質量部を流動層造粒機（S F C - 1 5 0）に仕込み、給気温度 70℃で、3.0%ポリビニルアルコール（W/W）水溶液 20.667 質量部を噴霧しながら造粒した。所定量のポリビニルアルコール水溶液を噴霧後、給気温度 80℃で造粒物の温度が 45℃以上になるまで乾燥することにより、処方 1500000 倍量のテネリア（登録商標）造粒顆粒を得た。

(2) 上記(1)で得られたテネリア(登録商標)造粒顆粒31.78質量部を流動層造粒機(SFC-150)に仕込み、給気温度65℃で、エチルセルロース水分散体(Aquacoat(登録商標)、グレード:ECD)(エチルセルロースとして10.5質量部)35質量部及びクエン酸トリエチル2.5質量部を水27.5質量部に分散させた液を噴霧しながらコーティングした。給気温度85℃で約60分間乾燥し、その後給気温度10℃にてコーティング物の温度が25℃に到達するまで冷却することにより、処方1500000倍量のテネリア(登録商標)コーティング顆粒を得た。

(3) 前記カナグル(登録商標)顆粒124質量部、上記(2)で得られたテネリアコーティング顆粒44.78質量部、プレミックス賦形剤(Smart EX(登録商標)、グレード:QD-50)111.82質量部、クロスカルメロースナトリウム12質量部、スクラロース3質量部、黄色三酸化鉄2質量部、香料0.4質量部、及びフマル酸ステアリルナトリウム6質量部の処方150000倍量を混合し、打錠用顆粒を得た。当該打錠用顆粒を用い、1錠当たり304mgとなるよう、ロータリー打錠機(菊水製作所製)を用いて、圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

#### [0116] 比較例1

比較例1に関しては、表4の処方に従い、処方1000倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2(菊水製作所株式会社製)を用いて、圧縮を試みたが、錠剤が成形できなかった。

#### [0117] 比較例2~4

比較例2~4の錠剤に関しては、表6-2の処方に従い、処方400倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2(菊水製作所株式会社製)を用いて、圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

#### [0118] 比較例5

比較例5の錠剤に関しては、表6-3の処方に従い、処方133倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機VELA2(菊水製作所株式会社製)を用いて、圧縮することにより、直径9.5mmの錠剤を得た。

[0119] 比較例 6

比較例 6 の錠剤に関しては表 6 - 3 の処方に従い、処方 6 7 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 m m の錠剤を得た。

[0120] 比較例 7

比較例 7 の錠剤に関しては、表 6 - 3 の処方に従い、処方 4 0 0 倍量の各成分をよく混合した後、ロータリー打錠機 V E L A 2（菊水製作所株式会社製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 m m の錠剤を得た。

[0121] 比較例 8

比較例 8 の錠剤に関しては表 7 - 2 の処方に従い、処方 5 0 倍量の各成分をよく混合した後、単発打錠機 T K - T B 2 0 k N（株式会社特殊計測製）を用いて、圧縮することにより、直径 9. 5 m m の錠剤を得た。

[0122] 試験例 1（口腔内崩壊性試験）

口腔内崩壊時間の測定は、年齢 2 5 ~ 4 5 歳の健常な成人を測定者として行われ、測定者が口腔内崩壊錠を服用した時を開始時間とし、当該服用した口腔内崩壊錠が口腔内で完全に崩壊した時の時間を測定する。そして、開始時間から測定者が申告した時間を崩壊時間とする。ここで、完全に崩壊した時とは、口腔内における崩壊した口腔内崩壊錠の舌触りにざらつき感が感じなくなった時をいう。

[0123] 得られた結果を表 1 - 1、表 1 - 2、表 1 - 3、表 2 - 1、表 2 - 2、表 2 - 3、表 3、表 4、表 5 - 1、表 5 - 2、表 8 及び表 9 に示す。表 1 - 1 ~ 表 5 - 2、表 8 及び表 9 によれば、実施例 1 ~ 3 3、4 4 及び 4 5 の錠剤の口腔内崩壊時間は、いずれも 6 0 秒以内であった。これに対し、賦形剤を欠いた比較例 1 では、表 4 に示されるように、錠剤が成形できなかった。

[0124]

[表1-1]

|  | 実施例 1 | 実施例 2            | 実施例 3            | 実施例 4            |
|--|-------|------------------|------------------|------------------|
| カナグル顆粒                                 | (124) | (124)            | (124)            | (124)            |
| カナグリフロジン半水和物                           | 102   | 102              | 102              | 102              |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>1</sup>            | 18    | 18               | 18               | 18               |
| ヒドロキシプロピルセルロース <sup>2</sup>            | 4     | 4                | 4                | 4                |
| SmartEx (登録商標) GD-50 <sup>3</sup>      | —     | (25.4)           | (44.2)           | (63.0)           |
| D-マンニトール (賦形剤)                         |       | 22.9~24.1        | 39.8~42.0        | 56.7~59.9        |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)               |       | 1.27~1.78        | 2.21~3.09        | 3.15~4.41        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)              |       | 0.025 ~<br>0.076 | 0.044 ~<br>0.133 | 0.063 ~<br>0.189 |
| クロスカルメロース<br>ナトリウム <sup>4</sup> (崩壊剤)  | 5.3   | 6.4              | 7.2              | 8.0              |
| フマル酸ステアрил<br>ナトリウム <sup>5</sup> (滑沢剤) | 2.7   | 3.2              | 3.6              | 4.0              |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>6</sup> (着色剤)             | 1     | 1                | 1                | 1                |
| スクラロース <sup>7</sup> (甘味剤)              | —     | —                | —                | —                |
| 香料 <sup>8</sup>                        | —     | —                | —                | —                |
| 合計 (mg)                                | 133   | 160              | 180              | 200              |
| 原薬比率 (%)                               | 77    | 64               | 57               | 51               |
| 錠剤形状 (mmφ)                             | 7.5   | 7.5              | 7.5              | 8.5              |
| 錠剤硬度 (N)                               | 26    | 42               | 44               | 46               |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                            | 49    | 41               | 38               | 33               |

[0125]

[表1-2]

|   | 実施例 5            | 実施例 6            | 実施例 7            | 実施例 8            |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| カナグル顆粒                                  | (124)            | (124)            | (124)            | (124)            |
| カナグリフロジン半水和物                            | 102              | 102              | 102              | 102              |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>1)</sup>            | 18               | 18               | 18               | 18               |
| ヒドロキシプロピルセルロース <sup>2)</sup>            | 4                | 4                | 4                | 4                |
| SmartEx (登録商標) QD-50 <sup>3)</sup>      | (81.8)           | (100.6)          | (119.4)          | (138.2)          |
| D-マンニトール (賦形剤)                          | 73.6 ~<br>77.7   | 90.5~95.6        | 107~113          | 124~131          |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)                | 4.09 ~<br>5.73   | 5.05~7.04        | 5.97~8.36        | 6.91~9.67        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)               | 0.082 ~<br>0.245 | 0.191 ~<br>0.302 | 0.119 ~<br>0.358 | 0.138 ~<br>0.415 |
| クロスカルメロース<br>ナトリウム <sup>4)</sup> (崩壊剤)  | 9.8              | 9.6              | 10.4             | 11.2             |
| フマル酸ステアрил<br>ナトリウム <sup>5)</sup> (滑沢剤) | 4.4              | 4.8              | 5.2              | 5.6              |
| 黄色三산화鉄 <sup>6)</sup> (着色剤)              | 1                | 1                | 1                | 1                |
| スクラロース <sup>7)</sup> (甘味剤)              | —                | —                | —                | —                |
| 香料 <sup>8)</sup>                        | —                | —                | —                | —                |
| 合計 (mg)                                 | 220              | 240              | 260              | 280              |
| 原薬比率 (%)                                | 46               | 43               | 39               | 36               |
| 錠剤形状 (mmφ)                              | 8.5              | 9.5              | 9.5              | 9.5              |
| 錠剤硬度 (N)                                | 53               | 51               | 57               | 64               |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                             | 29               | 25               | 31               | 33               |

[0126]

[表1-3]

|                                   | 実施例 9       | 実施例 10      | 実施例 11      |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| カナダ糖顆粒                            | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水和物                      | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>1</sup>       | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース <sup>2</sup>       | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>3</sup> | (157)       | (155)       | (194.6)     |
| D-マンニトール (賦形剤)                    | 141~149     | 140~147     | 175~185     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)          | 7.85~11.0   | 7.75~10.9   | 9.73~13.6   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)         | 0.157~0.471 | 0.155~0.465 | 0.195~0.584 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>4</sup> (崩壊剤) | 12.0        | 12.0        | 13.6        |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>5</sup> (崩壊剤) | 6.0         | 6.0         | 6.8         |
| 黄色三산화鉄 <sup>6</sup> (着色剤)         | 1           | 3           | 1           |
| スクラロース <sup>7</sup> (甘味剤)         | —           | 3           | —           |
| 香料 <sup>8</sup>                   | —           | 0.4         | —           |
| 合計 (mg)                           | 300         | 303.4       | 340         |
| 原薬比率 (%)                          | 34          | 34          | 30          |
| 錠剤形状 (mmφ)                        | 9.5         | 9.5         | 9.5         |
| 錠剤硬度 (N)                          | 69          | 65          | 73          |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                       | 32          | 32          | 36          |

1. 商品名 D-マンニット (物産フードサイエンス株式会社); 2. 商品名 HPC-SL (日本薬業株式会社); 3. 商品名 SmartEx 00-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%, ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 4. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) SD-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 5. 商品名 PRV (JRA pharma); 6. 商品名黄色三산화鉄 (桑田化成化成株式会社); 7. 商品名スクラロース (P) (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社); 8. 商品名ドライコートゆず #2242 (高田香料株式会社)

[0127]

[表2-1]

|                                     | 実施例 12      | 実施例 13      | 実施例 14      | 実施例 15      |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル顆粒                              | (124)       | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン水和物                         | 102         | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>9)</sup>        | 18          | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>10)</sup> | 4           | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>11)</sup> | (155)       | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール (賦形剤)                      | 140~147     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)            | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)           | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| 乳糖水和物 <sup>12)</sup> (賦形剤)          | --          | --          | --          | --          |
| 結晶セルロース <sup>13)</sup> (賦形剤)        | --          | --          | --          | --          |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>14)</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | 12          | 12          |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>15)</sup> (潤滑剤) | 6           | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三산화鉄 <sup>16)</sup> (着色剤)         | 3           | 3           | 3           | 3           |
| スクラロース <sup>17)</sup> (甘味剤)         | 3           | 3           | 3           | 3           |
| 香料 <sup>18)</sup>                   | 0.4         | 0.4         | 0.4         | 0.4         |
| 合計 (mg)                             | 303.4       | 303.4       | 303.4       | 303.4       |
| 原薬比率 (%)                            | 31          | 31          | 31          | 31          |
| 錠剤形状 (mmφ)                          | 9.5         | 9.5         | 9.5         | 9.5         |
| 錠剤硬度 (N)                            | 33          | 47          | 54          | 66          |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                         | 27          | 26          | 28          | 30          |

[0128]

[表2-2]

|                                    | 実施例 16      | 実施例 17      | 実施例 18 |
|------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| カナグル顆粒                             | (124)       | (124)       | (124)  |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102         | 102         | 102    |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>9</sup>        | 18          | 18          | 18     |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>10</sup> | 4           | 4           | 4      |
| SmartEx (登録商標) QD-50 <sup>11</sup> | (155)       | (155)       | —      |
| D-マンニトール (賦形剤)                     | 140~147     | 140~147     |        |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |        |
| 乳糖水和物 <sup>12</sup> (賦形剤)          | —           | —           | 155    |
| 結晶セルロース <sup>13</sup> (賦形剤)        | —           | —           | —      |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>14</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | 12     |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>15</sup> (滑沢剤) | 6           | 6           | 6      |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>16</sup> (着色剤)        | 3           | 3           | 3      |
| スクラロース <sup>17</sup> (甘味剤)         | 3           | 3           | 3      |
| 香料 <sup>18</sup>                   | 0.4         | 0.4         | 0.4    |
| 合計 (mg)                            | 303.4       | 303.4       | 303.4  |
| 原薬比率 (%)                           | 31          | 31          | 31     |
| 錠剤形状 (mmφ)                         | 9.5         | 9.5         | 9.5    |
| 錠剤硬度 (N)                           | 71          | 96          | 68     |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                        | 31          | 28          | 30     |

[0129]

[表2-3]

|                                    | 実施例 19 | 実施例 20 | 実施例 21 |
|------------------------------------|--------|--------|--------|
| カナグル細粒                             | (124)  | (124)  | (124)  |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102    | 102    | 102    |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>9</sup>        | 18     | 18     | 18     |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>10</sup> | 4      | 4      | 4      |
| SmartEx (登録商標) 90-50 <sup>11</sup> | —      | —      | —      |
| D-マンニトール (賦形剤)                     |        |        |        |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           |        |        |        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          |        |        |        |
| 乳糖水和物 <sup>12</sup> (賦形剤)          | 155    | —      | —      |
| 結晶セルロース <sup>13</sup> (賦形剤)        | —      | 155    | 155    |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>14</sup> (崩壊剤) | 12     | 12     | 12     |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>15</sup> (滑沢剤) | 6      | 6      | 6      |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>16</sup> (着色剤)        | 3      | 3      | 3      |
| スクラロース <sup>17</sup> (甘味剤)         | 3      | 3      | 3      |
| 香料 <sup>18</sup>                   | 0.4    | 0.4    | 0.4    |
| 合計 (mg)                            | 303.4  | 303.4  | 303.4  |
| 崩壊比率 (%)                           | 31     | 31     | 31     |
| 錠剤形状 (mmφ)                         | 9.5    | 9.5    | 9.5    |
| 錠剤硬度 (N)                           | 98     | 66     | 100    |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                        | 33     | 27     | 32     |

9. 商品名 D-マンニット (物産フードサイエンス株式会社); 10. 商品名 HPC-SL (日本曹達株式会社); 11. 商品名 Pharmatose 200M (DFE Pharma); 12. 商品名セオラス (登録商標) PH-101 (旭化成株式会社); 13. 商品名 SmartEx (登録商標) 90-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%, ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 14. 商品名 Ac-0i-Sol (登録商標) SD-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 15. 商品名 PRV (JRA pharma); 16. 商品名黄色三二酸化鉄 (美巴化成化成株式会社); 17. 商品名スクラロース (P) (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社); 18. 商品名ドライコートゆず #2242 (高田香料株式会社)

[0130]

[表3]

|                                    | 実施例 22      | 実施例 23      | 実施例 24      |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル顆粒                             | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>19</sup>       | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>20</sup> | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>21</sup> | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール (賦形剤)                     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>22</sup> (崩壊剤) | 12          | 6           | —           |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>23</sup> (滑沢剤) | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>24</sup> (着色剤)        | 3           | 3           | 3           |
| スクラロース <sup>25</sup> (甘味剤)         | 3           | 3           | 3           |
| 香料 <sup>26</sup>                   | 0.4         | 0.4         | 0.4         |
| 合計 (mg)                            | 303.4       | 303.4       | 303.4       |
| 原薬比率 (%)                           | 31          | 31          | 31          |
| 錠剤形状 (mmφ)                         | 9.5         | 9.5         | 9.5         |
| 錠剤硬度 (N)                           | 55          | 62          | 61          |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                        | 20          | 31          | 43          |

19. 商品名 D-マンニット (物産フードサイエンス株式会社); 20. 商品名 HPC-SL (日本曹達株式会社); 21. 商品名 SmartEx (登録商標) 00-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%, ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 22. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) 3D-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 23. 商品名 PRV (登録商標) (JRA pharma); 24. 商品名 黄色三二酸化鉄 (榮巴化成化成株式会社); 25. 商品名 スクラロース (P) (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社); 26. 商品名 ドライコートゆず #2242 (高田香料株式会社)

[0131]

[表4]

|                                    | 実施例 25 | 実施例 26 | 比較例 1 |
|------------------------------------|--------|--------|-------|
| カナグリフロジン半水和物                       | —      | 102    | 102   |
| カナグル顆粒                             | (124)  | —      | —     |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102    |        |       |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>27</sup>       | 18     |        |       |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>28</sup> | 4      |        |       |
| SmartEx (登録商標) QD-50 <sup>29</sup> | —      | —      | —     |
| D-マンニトール (賦形剤)                     |        |        |       |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           |        |        |       |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          |        |        |       |
| 乳糖水和物 (賦形剤) <sup>30</sup>          | 155    | 155    | —     |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>31</sup> (崩壊剤) | —      | —      | 12    |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>32</sup> (滑沢剤) | 6      | 6      | 6     |
| 合計 (mg)                            | 285    | 263    | 120   |
| 原薬比率 (%)                           | 36     | 39     | 85    |
| 錠剤形状 (mm φ)                        | 9.5    | 9.5    | 7.0   |
| 錠剤硬度 (N)                           | 30     | 30     | 成形不良  |
| 口腔内崩壊時間 (秒)                        | 35     | 41     | —     |

27. 商品名 D-マンニトール (物産フードサイエンス株式会社); 28. 商品名 HPC-SL (日本曹達株式会社); 29. 商品名 SmartEx (登録商標) QD-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%, ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 30. 商品名 Pharmatose (登録商標) 200M (DFE Pharma); 31. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) SD-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 32. 商品名 PRV (登録商標) (JRA pharma)

#### [0132] 試験例 2 (摩損度評価試験)

錠剤の摩損度は、第十八改正日本薬局方に記載の「錠剤の摩損度試験法」に従い、質量減少率 (%) で表した。質量減少率は、摩損度試験機に供する前の錠剤の質量に対する、摩損度試験機に供した後の錠剤の質量の百分率である。具体的には、正確に秤量した実施例 27~33、44 及び 45 の錠剤サンプルを、摩損度試験機 PTF 30ERA (Pharma Test 社製) のドラムに入れ、25 回転/分にて、ドラムを 100 回転させた。その後、錠剤を取り出し、試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後、質量を精密に量った。そして付着した粉末を取り除いた錠剤の、摩損度

試験機で回転前の同じ錠剤サンプルと比較した%質量減として算出した。

[0133] 得られた結果を表5-1、表5-2、表8及び表9に示す。表5-1及び表5-2、表8及び表9によれば、実施例27~33、44及び45の錠剤の摩損度は、いずれも1%以下であった。

[0134] [表5-1]

|                                    | 実施例 27      | 実施例 28      | 実施例 29      | 実施例 30      |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル顆粒                             | (124)       | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102         | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>32</sup>       | 18          | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>34</sup> | 4           | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>35</sup> | (155)       | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール (賦形剤)                     | 140~147     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>36</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | 12          | 12          |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>37</sup> (滑沢剤) | 6           | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>38</sup> (着色剤)        | 3           | 3           | 3           | 3           |
| スクラロース <sup>39</sup> (甘味剤)         | 3           | 3           | 3           | 3           |
| 香料 <sup>40</sup> (ドライコートゆず)        | 0.4         | 0.4         | 0.4         | 0.4         |
| 合計 (mg)                            | 303.4       | 303.4       | 303.4       | 303.4       |
| 原薬比率 (%)                           | 34          | 34          | 34          | 34          |
| 錠剤形状 (mmφ)                         | 9.5         | 9.5         | 9.5         | 9.5         |
| 錠剤硬度 (N)                           | 96.2        | 71.4        | 66.0        | 54.0        |
| 口腔内崩壊時間 (Sec)                      | 38          | 31          | 30          | 28          |
| 摩損度 (100回転 (%))                    | 0.21        | 0.26        | 0.24        | 0.32        |

[0135]

[表5-2]

|                                    | 実施例 31      | 実施例 32      | 実施例 33 |
|------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| カナグル顆粒                             | (124)       | (124)       | (124)  |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102         | 102         | 102    |
| D-マンニトール (緩形剤) <sup>33</sup>       | 18          | 18          | 18     |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>34</sup> | 4           | 4           | 4      |
| SmartEx (登録商標) GD-50 <sup>35</sup> | (155)       | (155)       | —      |
| D-マンニトール (緩形剤)                     | 140~147     | 140~147     |        |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |        |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>36</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | —      |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>37</sup> (滑沢剤) | 6           | 6           | 6      |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>38</sup> (着色剤)        | 3           | 3           | —      |
| スクラロース <sup>39</sup> (甘味剤)         | 3           | 3           | —      |
| 香料 <sup>40</sup> (ドライコートゆず)        | 0.4         | 0.4         | —      |
| 合計 (mg)                            | 303.4       | 303.4       | 130    |
| 原薬比率 (%)                           | 34          | 34          | 79     |
| 錠剤形状 (mmφ)                         | 9.5         | 9.5         | 7.0    |
| 錠剤硬度 (N)                           | 47.0        | 33.4        | 16     |
| 口腔内崩壊時間 (Sec)                      | 26          | 27          | 34     |
| 摩損度 100 回転 (%)                     | 0.34        | 0.48        | 1.00   |

33. 商品名 D-マンニト (物産フードサイエンス株式会社); 34. 商品名 HPC-3L (日本曹達株式会社); 35. 商品名 SmartEx (登録商標) GD-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%, ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 36. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) SD-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 37. 商品名 PRV (登録商標) (JRA pharma); 38. 商品名 黄色三二酸化鉄 (発日化成化成株式会社); 39. 商品名 スクラロース (P) (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社); 40. 商品名 ドライコートゆず #2242 (高田香料株式会社)

### [0136] 試験例 3 (光安定性試験)

実施例 34~43 及び比較例 2~8 で得られた錠剤について、LTL-200A5-15WCD (ナガノサイエンス株式会社製) にて、それぞれ光安定性試験を実施した。D65 ランプ (120 万 lux・hr) 照射における

色調変化（色差 $\Delta E^*_{ab}$ ）を分光色差計（SE6000；日本電色工業株式会社製）により測定した。

[0137] 得られた結果を表6-1、表6-2、表6-3、表7-1及び表7-2に示す。表6-1～表7-2によれば、比較例2～8の錠剤に対する光（120万lux・hr）照射後の色差は、いずれも15以上であったのに対し、実施例34～43の錠剤に対する光（120万lux・hr）照射後の色差は、いずれも15未満であることが確認された。

[0138] [表6-1]

|                                   | 実施例 34      | 実施例 35      | 実施例 36      | 実施例 37      |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル薬粒                            | (124)       | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水合物                      | 102         | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール（錠形剤） <sup>※</sup>        | 18          | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤） <sup>※</sup>  | 4           | 4           | 4           | 4           |
| Smartex（登録商標）(80-50) <sup>※</sup> | (155)       | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール（錠形剤）                     | 140~147     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（崩壊剤）           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール（完全けん化）（結合剤）            | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>※</sup> （崩壊剤） | 12          | 12          | 12          | 12          |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>※</sup> （崩壊剤） | 6           | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三산화鉄 <sup>※</sup> （着色剤）         | 3           | —           | —           | —           |
| 三산화鉄 <sup>※</sup> （着色剤）           | —           | 3           | —           | —           |
| 黒酸化鉄 <sup>※</sup> （着色剤）           | —           | —           | 3           | —           |
| 食用黄色5号 <sup>※</sup> （着色剤）         | —           | —           | —           | 3           |
| 食用赤色132号 <sup>※</sup> （着色剤）       | —           | —           | —           | —           |
| 酸化亜鉛 <sup>※</sup>                 | —           | —           | —           | —           |
| 酸化チタン <sup>※</sup>                | —           | —           | —           | —           |
| トアスコルビン酸 <sup>※</sup>             | —           | —           | —           | —           |
| ジブチルセドロキシトルエン <sup>※</sup>        | —           | —           | —           | —           |
| ブチルセドロキシエニソール <sup>※</sup>        | —           | —           | —           | —           |
| 合計 (mg)                           | 300         | 300         | 300         | 300         |
| 色差 $\Delta E^*$                   | 8.97        | 8.81        | 8.97        | 14.59       |

[0139]

[表6-2]

|                                     | 実施例 38      | 比較例 2       | 比較例 3       | 比較例 4       |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル顆粒                              | (124)       | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水和物                        | 102         | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>41)</sup>       | 18          | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>42)</sup> | 4           | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) GP-50 <sup>43)</sup> | (155)       | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール (賦形剤)                      | 140~147     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)            | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)           | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>44)</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | 12          | 12          |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>45)</sup> (滑沢剤) | 6           | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>46)</sup> (着色剤)        | —           | —           | —           | —           |
| 三二酸化鉄 <sup>47)</sup> (着色剤)          | —           | —           | —           | —           |
| 黒酸化鉄 <sup>48)</sup> (着色剤)           | —           | —           | —           | —           |
| 食用黄色 5 号 <sup>49)</sup> (着色剤)       | —           | —           | —           | —           |
| 食用赤色 102 号 <sup>50)</sup> (着色剤)     | 3           | —           | —           | —           |
| 酸化亜鉛 <sup>51)</sup>                 | —           | 3           | —           | —           |
| 酸化チタン <sup>52)</sup>                | —           | —           | 3           | —           |
| L-アスコルビン酸 <sup>53)</sup>            | —           | —           | —           | 3           |
| ジブチルヒドロキントルエン <sup>54)</sup>        | —           | —           | —           | —           |
| ブチルヒドロキシアニソール <sup>55)</sup>        | —           | —           | —           | —           |
| 合計 (mg)                             | 300         | 300         | 300         | 300         |
| 色差 ΔE                               | 11.59       | 21.32       | 21.13       | 23.44       |

[0140]

[表6-3]

|                                    | 比較例 5       | 比較例 6       | 比較例 7       |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| カナグル多糖                             | (124)       | (124)       | (124)       |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102         | 102         | 102         |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>41</sup>       | 18          | 18          | 18          |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>42</sup> | 4           | 4           | 4           |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>43</sup> | (155)       | (155)       | (155)       |
| D-マンニトール (賦形剤)                     | 140~147     | 140~147     | 140~147     |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)           | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   | 7.75~10.9   |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤)          | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 | 0.155~0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>44</sup> (崩壊剤) | 12          | 12          | 12          |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>45</sup> (溶剤)  | 6           | 6           | 6           |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>46</sup> (着色剤)        | --          | --          | --          |
| 三二酸化鉄 <sup>47</sup> (着色剤)          | --          | --          | --          |
| 黒酸化鉄 <sup>48</sup> (着色剤)           | --          | --          | --          |
| 食用黄色 5 号 <sup>49</sup> (着色剤)       | --          | --          | --          |
| 食用赤色 102 号 <sup>50</sup> (着色剤)     | --          | --          | --          |
| 酸化亜鉛 <sup>51</sup>                 | --          | --          | --          |
| 酸化チタン <sup>52</sup>                | --          | --          | --          |
| トアスコルピン酸 <sup>53</sup>             | --          | --          | --          |
| ジブチルヒドロキシトルエン <sup>54</sup>        | 3           | --          | --          |
| ブチルヒドロキシアニソール <sup>55</sup>        | --          | 3           | --          |
| 合計 (mg)                            | 300         | 300         | 297         |
| 色差 ΔE                              | 27.08       | 23.46       | 22.62       |

41. 商品名 D-マンニトール (物産フードサイエンス株式会社) ; 42. 商品名 HPC-GL (日本膏薬株式会社) ; 43. 商品名 SmartEx (登録商標) 00-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 95.0~95.0%, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%); 44. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) 50-711 (IFF Pharmaceutical Solutions) ; 45. 商品名 PRV (登録商標) (RA sberga) ; 46. 商品名黄色三二酸化鉄 (美田化成化成株式会社) ; 47. 商品名三二酸化鉄 (美田化成株式会社) ; 48. 商品名黒酸化鉄 (美田化成株式会社) ; 49. 商品名食用黄色 5 号 (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社) ; 50. 商品名食用赤色 102 号 (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社) ; 51. 商品名酸化亜鉛 (チカライテスク株式会社) ; 52. 商品名酸化チタン (石原産業株式会社) ; 53. 商品名トアスコルピン酸 試薬特級 (富士フィルム和光純薬株式会社) ; 54. 商品名ジブチルヒドロキシトルエン 食品分析用 (富士フィルム和光純薬株式会社) ; 55. 商品名ブチルヒドロキシアニソール 食品分析用 (関東化学株式会社)

[0141]

[表7-1]

| 成分                                 | 処方量 (mg/錠)       |                  |                  |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                    | 実施例 39           | 実施例 40           | 実施例 41           |
| カナグル顆粒                             | (124)            | (124)            | (124)            |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102              | 102              | 102              |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>56</sup>       | 18               | 18               | 18               |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>57</sup> | 4                | 4                | 4                |
| SmartEx (登録商標) 00-50 <sup>58</sup> | (157.7)          | (157.5)          | (157)            |
| D-マンニトール (賦形剤) 90.0~95.0%          | 141.9 ~<br>149.8 | 141.8 ~<br>149.6 | 141~149          |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤) 5.0~7.0%  | 7.89~11.0        | 7.88~11.0        | 7.75~10.9        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤) 0.1~0.3% | 0.158 ~<br>0.473 | 0.158 ~<br>0.473 | 0.155 ~<br>0.465 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>59</sup> (崩壊剤) | 12               | 12               | 12               |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>60</sup> (滑沢剤) | 6                | 6                | 6                |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>61</sup> (着色剤)        | 0.3              | 0.5              | 1.0              |
| 合計 (mg)                            | 300              | 300              | 300              |
| 色差 ΔE                              | 9.28             | 7.36             | 5.25             |

[0142]

[表7-2]

| 成分                                 | 処方量 (mg/錠)       |                  |                  |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                    | 実施例 42           | 実施例 43           | 比較例 8            |
| カナグル顆粒                             | (124)            | (124)            | (124)            |
| カナグリフロジン半水和物                       | 102              | 102              | 102              |
| D-マンニトール (賦形剤) <sup>56</sup>       | 18               | 18               | 18               |
| ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤) <sup>57</sup> | 4                | 4                | 4                |
| SmartEx (登録商標) QD-50 <sup>58</sup> | (155)            | (153)            | (158)            |
| D-マンニトール (賦形剤) 90.0~95.0%          | 140~147          | 138~145          | 142~150          |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤) 5.0~7.0%  | 7.75~10.9        | 7.65~10.7        | 7.90~11.1        |
| ポリビニルアルコール (完全けん化物) (結合剤) 0.1~0.3% | 0.155 ~<br>0.465 | 0.152 ~<br>0.459 | 0.158 ~<br>0.474 |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>59</sup> (崩壊剤) | 12               | 12               | 12               |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>60</sup> (滑沢剤) | 6                | 6                | 6                |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>61</sup> (着色剤)        | 3.0              | 5.0              | —                |
| 合計 (mg)                            | 300              | 300              | 300              |
| 色差 ΔE                              | 4.12             | 2.98             | 19.4             |

56. 商品名 D-マンニット (物産フードサイエンス株式会社); 57. 商品名 HPC-SL (日本曹達株式会社); 58. 商品名 SmartEx (登録商標) QD-50 (信越化学株式会社) (マンニトール: 90.0~95.0%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース: 5.0~7.0%、ポリビニルアルコール (完全けん化物): 0.1~0.3%); 59. 商品名 Ac-Di-Sol (登録商標) SD-711 (IFF Pharmaceutical Solutions); 60. 商品名 PRV (登録商標) (JRA pharma); 61. 商品名黄色三二酸化鉄 (癸巴化成化成株式会社)

[0143]

[表8]

| 成分                               | 処方量 (mg/錠) |
|----------------------------------|------------|
|                                  | 実施例 4-4    |
| カナグリフロジン半水合物                     | 102        |
| 結晶セルロース <sup>62</sup> (賦形剤)      | 5          |
| ステアリン酸マグネシウム <sup>63</sup> (滑沢剤) | 0.5        |
| 合計 (mg)                          | 107.5      |
| 原薬比率 (%)                         | 95         |
| 錠剤形状 (mmφ)                       | 7.0        |
| 錠剤硬度 (N)                         | 28         |
| 口腔内崩壊時間 (Sec)                    | 24         |
| 摩擦度 100 回転 (%)                   | 0.5        |

62. 商品名 セオラス (登録商標) GE-20F (旭化成株式会社); 63.

商品名 パーテック (登録商標) LUB NCT (メルク株式会社)

[0144]

[表9]

| 成分  | 処方量 (mg/錠) |
|---|------------|
|   | 実施例 4 5    |
| カナグル顆粒  | (124)      |
| カナグリフロジン半水和物  | 102        |
| D-マンニトール  | 18         |
| ヒドロキシプロピルセルロース  | 4          |
| テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物   | 31         |
| 軽質無水ケイ酸   | 0.16       |
| ポリビニルアルコール  | 0.62       |
| エチルセルロース水分散液  | 35 (10.5)  |
| クエン酸トリエチル   | 2.5        |
| D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール (完全けん化物) 遠粒物 <sup>64</sup> | 111.82     |
| クロスカルメロースナトリウム <sup>65</sup>                                      | 12         |
| フマル酸ステアリルナトリウム <sup>66</sup>                                      | 6          |
| 黄色三二酸化鉄 <sup>67</sup>   | 2          |
| スクラロース <sup>68</sup>  | 3          |
| 香料 <sup>69</sup>  | 0.4        |
| 合計 (mg)   | 304        |
| 原薬比率 (%)  | 34         |
| 錠剤形状 (mmφ)  | 9.5        |
| 錠剤硬度 (N)  | 33         |
| 口腔内崩壊時間 (Sec)   | 50         |
| 摩擦度 100 回転 (%)  | 0.01       |

64. 商品名 Smart Ex 00-50 (信越化学株式会社) ; 65. 商品名 Ac-D-Sol SS-711 (IFF Pharmaceutical Solutions) ; 66. 商品名 PRV (JRA pharma) ; 67. 商品名黄色三二酸化鉄 (発色化成化成株式会社) ;

68. 商品名スクラロース (三業源エフ・エフ・アイ株式会社) ; 69. 商品名ドライコート粉ず #2242 (高田香料株式会社)

#### [0145] 試験例 4 (生物学的同等性試験)

実施例 10 に示す口腔内崩壊錠と、米国特許出願公開第 2013/052266 号明細書に記載の方法で作製した普通錠とを用い、これらの錠剤間の

生物学的同等性試験を実施した。これらの錠剤の有効成分量はいずれも同一である。

以下の説明では、表10-1、表10-2、図1A及び図1B中も含め、カナグリフロジンを含む口腔内崩壊錠を「カナグル（登録商標）OD錠100mg」とも表記する。同様に、表10-1、表10-2、図1A及び図1B中も含め、カナグリフロジンを含む普通錠を「カナグル（登録商標）錠100mg〔普通錠〕」とも表記する。

[0146] 生物学的同等性試験は、10時間以上絶食した健康成人男性を対象に、カナグルOD錠100mg又はカナグル錠100mg〔普通錠〕を単回経口投与し、ランダム化、非盲検、クロスオーバー試験にて実施した。被験者数は、カナグルOD錠100mgを水なしで服用する群を48名、カナグルOD錠100mgを水ありで服用する群を22名とした計70名を割り当てた。カナグル錠100mg〔普通錠〕に関しては、各被験者は水ありで服用した。本試験の評価項目は、以下の(a)～(d)とした。

- (a) 生物学的同等性判定パラメータ：AUC<sub>0-72h</sub> 及びC<sub>max</sub>
- (b) 参考パラメータ：t<sub>max</sub>, 及びt<sub>1/2</sub>
- (c) 血漿中カナグリフロジン未変化体濃度
- (d) 安全性評価項目：有害事象及び副作用

[0147] カナグルOD錠100mgを水なしで服用した結果を図1A及び表10-1に示す。また、カナグルOD錠100mgを水で服用した結果を図1B及び表10-2に示す。いずれの服用形態でも、カナグルOD錠100mgは、その薬物動態パラメータがカナグル錠100mg〔普通錠〕のパラメータと同等であることが確認された。

したがって、両錠剤間の生物学的同等性が確認された。また、安全性についても、いずれの服用形態であっても、重篤な有害事象及び副作用は確認されず、安全性が高いことが確認された。

[0148]

[表10-1]

| 投与製剤                 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-72h</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| カナグル OD錠<br>100mg    | 1386<br>(283)               | 8539<br>(1479)                    | 2.0<br>(1.0-4.0)        | 10.5<br>(2.2)           |
| カナグル錠 100mg<br>〔普通錠〕 | 1320<br>(274)               | 8529<br>(1531)                    | 2.0<br>(1.0-5.0)        | 10.8<br>(2.5)           |

n=46、平均値（標準偏差）、t<sub>max</sub>は中央値（最小値-最大値）

[0149] [表10-2]

| 投与製剤                 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-72h</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| カナグル OD錠<br>100mg    | 1391<br>(342)               | 8618<br>(1220)                    | 2.0<br>(1.0-5.0)        | 11.9<br>(4.3)           |
| カナグル錠 100mg<br>〔普通錠〕 | 1443<br>(343)               | 8342<br>(1135)                    | 2.0<br>(1.0-5.0)        | 11.3<br>(2.4)           |

n=21、平均値（標準偏差）、t<sub>max</sub>は中央値（最小値-最大値）

[0150] 試験例5（調湿条件下における安定性試験）

実施例45の錠剤を、表11-1に示す調湿条件下で24時間保管し、その調湿した錠剤をアルミ袋に包装し安定性試験用の包装体とした。調湿した錠剤アルミ袋中に、乾燥剤を同封する検体も作成した。作成した検体を40℃75%RHの条件下で6箇月間保存し、保管後の錠剤の水分活性（A<sub>w</sub>）及びテネリグリプチンに由来する主な類縁物質生成量を測定することにより、化学的安定性を評価した。類縁物質生成量の生成量が少ないほど、化学的安定性が高いことを意味する。結果を表11-1及び図2Aに示す。

水分活性値は、水分活性測定装置（機器名：LabMASTER-a<sub>w</sub>、Novasina AG社製）を用い、食品衛生法で規定される電気抵抗式による機器により測定した。主な類縁物質生成量は、前記した液体クロマトグラフィーを用いる方法に従って測定した。

[0151] 実施例45の錠剤を、プレススルーパッケージ（PTP）に包装し、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し、安定性試験用の包装体とした。使用し

た乾燥剤及び使用したPTP包装の材料は、表11-2に示した。作成した検体を40℃75%RHの条件下で6箇月間保存し、保管後の錠剤の水分活性(A<sub>w</sub>)及びテネリグリプチンに由来する主な類縁物質生成量を測定することにより、化学的安定性を評価した。結果を表11-2及び図2Bに示す。

[0152] 表11-2及び表11-2、並びに図2A及び図2Bの結果から明らかのように、テネリグリプチンを含む錠剤の水分活性(A<sub>w</sub>)を0.2以下とすることで、テネリグリプチンの主な類縁物質生成量を0.2%以下に抑えることができた。したがって、いわゆる合剤として実施例45のような形態を採用することによって、安定性が向上した錠剤を提供することが可能であることが分かる。

[0153] [表11-1]

| 錠剤調湿条件    | 乾燥剤     | 保存後の水分活性 | 主な類縁物質生成量 (%) |
|-----------|---------|----------|---------------|
| 25℃/20%RH | なし      | 0.32     | 0.38          |
| 25℃/30%RH | なし      | 0.34     | 0.36          |
| 25℃/50%RH | なし      | 0.47     | 0.33          |
| 25℃/60%RH | なし      | 0.53     | 0.34          |
| 25℃/70%RH | なし      | 0.58     | 0.39          |
| 25℃/30%RH | ゼオライト   | 0.03     | 0.08          |
| 25℃/30%RH | シリカゲル   | 0.15     | 0.12          |
| 25℃/30%RH | 塩化カルシウム | 0.13     | 0.15          |
| 25℃/60%RH | ゼオライト   | 0.03     | 0.09          |
| 25℃/60%RH | シリカゲル   | 0.24     | 0.15          |
| 25℃/60%RH | 塩化カルシウム | 0.26     | 0.29          |

[0154]

[表11-2]

| 乾燥剤     | PTP包装材質                      | 保存後の水分活性 | 主な顆粒物質生成量 (%) |
|---------|------------------------------|----------|---------------|
| ゼオライト   | PVC <sup>70</sup>            | 0.02     | 0.10          |
| ゼオライト   | PP <sup>71</sup>             | 0.03     | 0.11          |
| ゼオライト   | PP/BioPE <sup>72</sup>       | 0.03     | 0.12          |
| ゼオライト   | PVC/PCTFE <sup>73</sup> 15μm | 0.04     | 0.15          |
| ゼオライト   | PVC/PVDC <sup>74</sup> 120g  | 0.04     | 0.17          |
| シリカゲル   | PP                           | 0.11     | 0.13          |
| 塩化カルシウム | PP                           | 0.12     | 0.14          |
| 塩化カルシウム | PP                           | 0.13     | 0.14          |
| 塩化カルシウム | PVC                          | 0.13     | 0.13          |
| 塩化カルシウム | PVC                          | 0.15     | 0.18          |
| 塩化カルシウム | PP/BioPE/PP <sup>75</sup>    | 0.13     | 0.15          |
| 塩化カルシウム | PP/COC/PP <sup>76</sup>      | 0.13     | 0.15          |

70. 硬質塩化ビニルシート；71. ポリプロピレンシート；72. ポリプロピレン/バイオポリエチレン複合シート；73. 硬質塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン複合シート；74. 硬質塩化ビニル/塩化ビニリデン複合シート；75. ポリプロピレン/バイオポリエチレン/ポリプロピレン複合シート；76. ポリプロピレン/環状オレフィン・コポリマー/ポリプロピレン複合シート

### 産業上の利用可能性

[0155] 本発明の口腔内崩壊錠は、流通過程等で生じる外力で崩れない適度な強度（硬度）を有しつつ、口腔内において速やかな崩壊性を示すことから、高齢者や嚥下困難な患者に服用しやすい安全な製剤を提供することができる。本発明の口腔内崩壊錠が、カナグリフロジン等を有効成分として含む場合、その優れた導水性により、より速やかな崩壊性を達成可能である。

また、本発明によれば、着色剤（例えば、酸化鉄系色素又はタール系色素）の添加、及び／又は紫外線吸収フィルム素材等を用いて包装若しくは遮光することにより、本発明の口腔内崩壊錠の光による変色を抑制することもできる。

更に、本発明の口腔内崩壊錠は、特別な装置を必要とせず、簡便に製造することができる。

そして、本発明の口腔内崩壊錠は、カナグリフロジン等を有効成分として

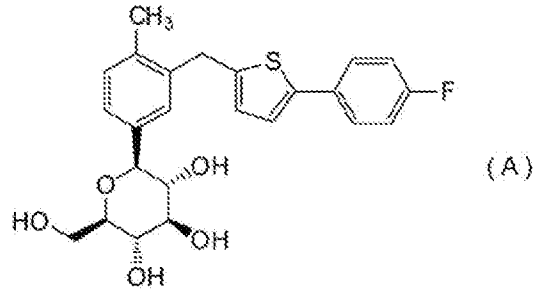
含む場合、糖尿病（1型及び2型糖尿病等）、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症等）、遅延創傷、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、高脂肪酸血症、高グリセロール血症、脂質異常症、肥満、高トリグリセリド血症、X症候群、アテローム性動脈硬化症、高血圧等の治療薬等として有用である。

[0156] 上述した本発明に係る各説明は、説明の便宜上、特定の実施態様を参照したが、本発明はその精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。本出願は、日本国で2022年9月7日に出願された特願2022-142447を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書に引用した文献の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 請求の範囲

[請求項1] 式 (A) :

[化1]



で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物、賦形剤、及び滑沢剤を含有し、前記式 (A) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物の錠剤あたりの含量が、95質量%以下であり、摩損度が、1%以下であり、及び口腔内での崩壊時間が、60秒以内である口腔内崩壊錠。

[請求項2] 式 (A) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物が、式 (A) で表される化合物の半水和物である、請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

[請求項3] 更に、崩壊剤を含有する、請求項1又は2に記載の口腔内崩壊錠。

[請求項4] 錠剤あたりの崩壊剤の含量が、8質量%以下である、請求項3に記載の口腔内崩壊錠。

[請求項5] 硬度が、20N~120Nである、請求項1~4のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。

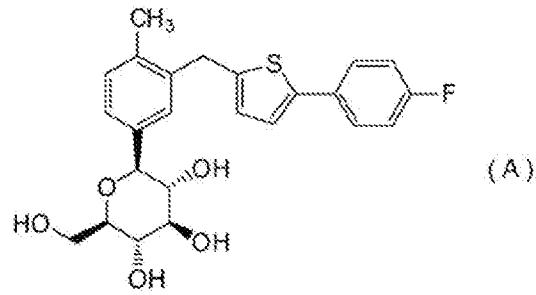
[請求項6] 錠剤あたりの賦形剤の含量が、3質量%~80質量%である、請求項1~5のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。

[請求項7] 錠剤あたりの滑沢剤の含量が、0.1質量%~5質量%である、請求項1~6のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。

[請求項8] 賦形剤が、D-マンニトール、乳糖、乳糖水和物、及び結晶セルロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、請求項1~7のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。

- [請求項9] 崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、及びカルメロースからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、請求項3～8のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項10] 滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、及びタルクからなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせである、請求項1～9のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項11] 更に、甘味剤及び矯味剤からなる群より選択される1種又は2種以上の組み合わせを含有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項12] 更に、香料を含有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項13] 更に、他の有効成分を含有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項14] 他の有効成分が、血糖降下薬、高血圧症治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される1種又は2種以上である、請求項13に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項15] 他の有効成分として血糖降下薬を含み、  
該血糖降下薬が、テネリグリプチン又その薬学的に許容しうる塩、  
或いはその水和物である、請求項13に記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項16] 式(A)：

[化2]

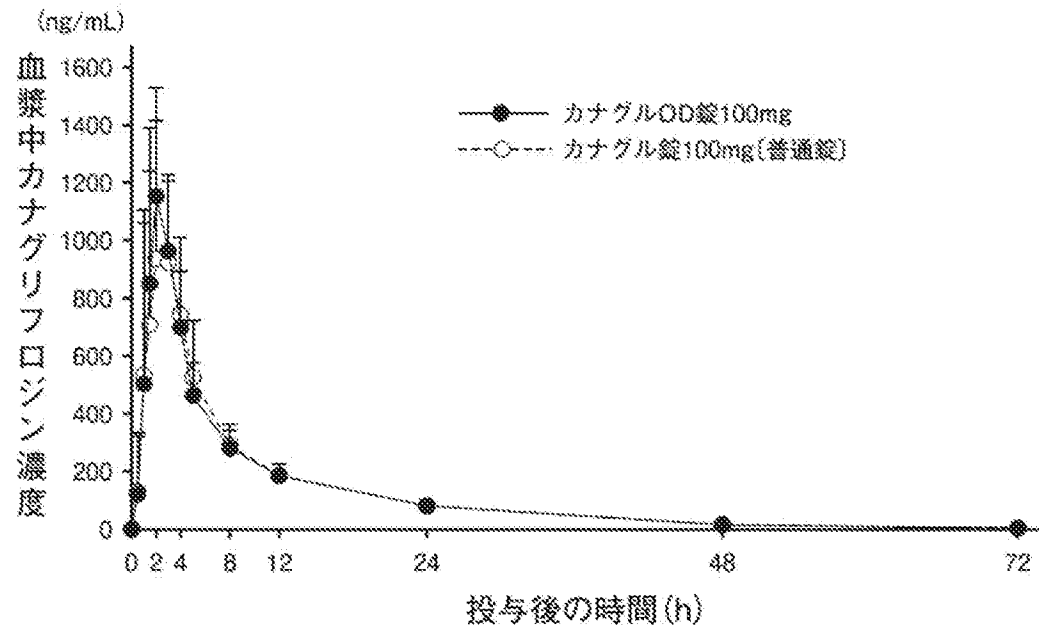


で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する第1の顆粒、及び

テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、或いはその水和物を含有する第2の顆粒を含有する、請求項15に記載の口腔内崩壊錠

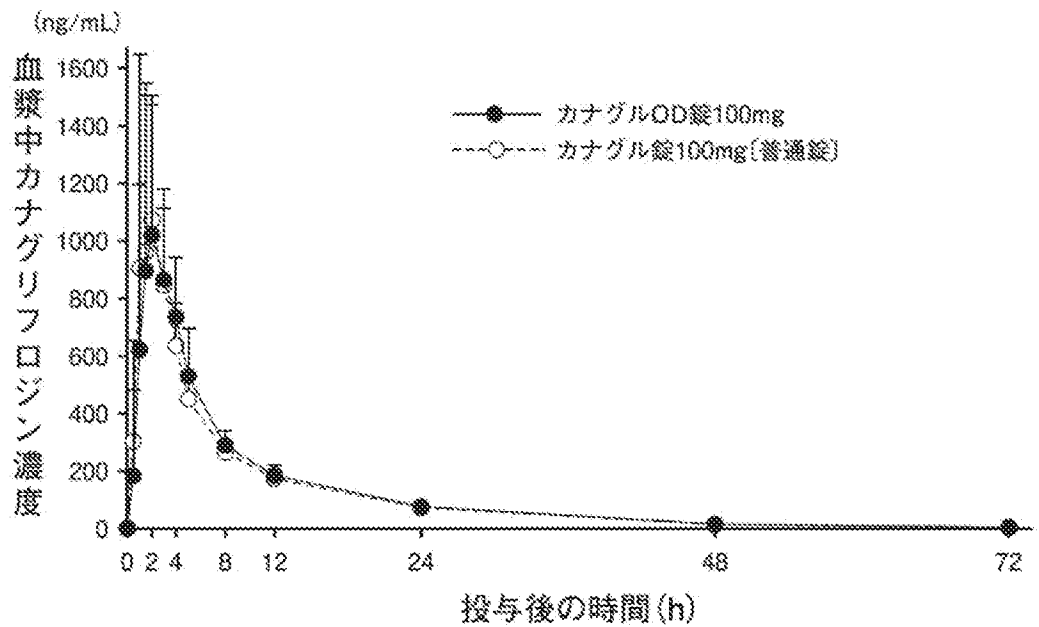
。

[図1A]



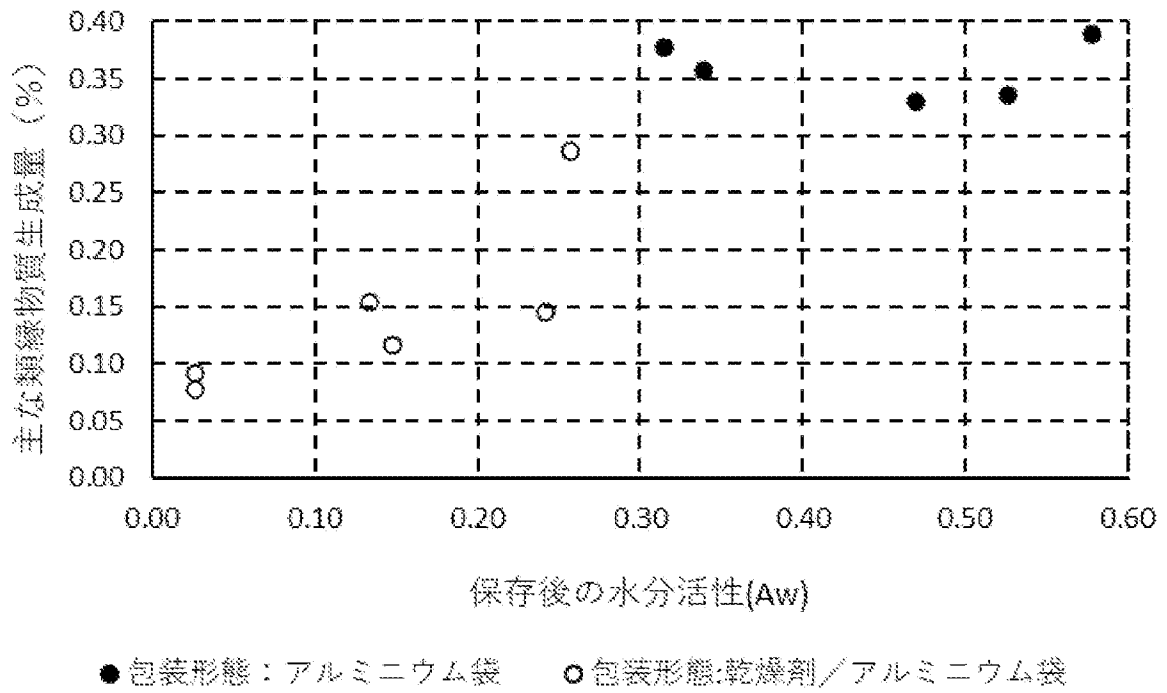
(平均値+標準偏差、n=46)

[図1B]

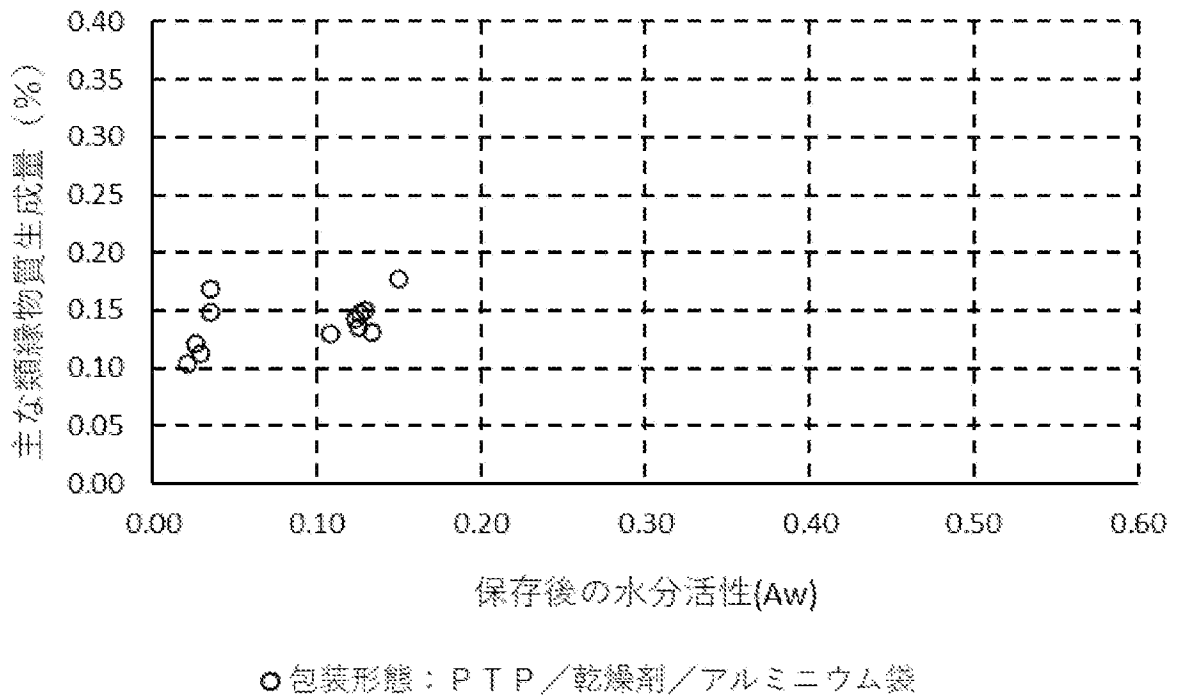


(平均値+標準偏差、n=21)

[図2A]



[図2B]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032560

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |   |   |
|---|---|---|
| <p><b>A61K 31/381</b>(2006.01)i; <b>A61K 9/20</b>(2006.01)i; <b>A61K 47/14</b>(2017.01)i; <b>A61K 47/26</b>(2006.01)i; <b>A61K 47/36</b>(2006.01)i; <b>A61K 47/38</b>(2006.01)i; <b>A61P 3/10</b>(2006.01)i<br/>           FI: A61K31/381; A61K9/20; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/10</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>  |   |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |   |   |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K31/381; A61K9/20; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/10   |   |   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996<br>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023<br>Registered utility model specifications of Japan 1996-2023<br>Published registered utility model applications of Japan 1994-2023   |   |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)   |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
| X   | CN 104523573 A (CHENGDU HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 April 2015 (2015-04-22)<br>claims, examples 1-6, paragraphs [0045], [0046], [0053]   | 1-14  |
| Y   |   | 15-16   |
| Y   | WO 2016/104643 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 30 June 2016 (2016-06-30)<br>paragraphs [0002]-[0004], examples 1-2  | 15-16   |
| X   | SAVITHRI, T. B. et al. Research article on formulation and evaluation of fast dissolving tablets of canagliflozin by direct compression method. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2020, vol. 7, no. 1, pp. 374-379<br>abstract, p. 375, "Preparation of fast disintegrating tablets", p. 376, "RESULTS AND DISCUSSIONS" | 1-14  |
| Y   |   | 15-16   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |   |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |   |   |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>27 October 2023</b>   |   | Date of mailing of the international search report<br><b>14 November 2023</b> |
| Name and mailing address of the ISA/JP<br><b>Japan Patent Office (ISA/JP)<br/>3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915<br/>Japan</b>  |   | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                       |



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

|   |
|---|
| International application No.<br><b>PCT/JP2023/032560</b> |
|---|

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s)   | Publication date (day/month/year) |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| CN 104523573 A                         | 22 April 2015                     | (Family: none)  |                                   |
| WO 2016/104643 A1                      | 30 June 2016                      | JP 2017-2092 A  |                                   |
| JP 2013-526482 A                       | 24 June 2013                      | US 2013/0052266 A1<br>examples 1-4, experiments,<br>claims 1-20 |                                   |
|  |                                   | WO 2011/142478 A1   |                                   |
|  |                                   | EP 2568971 A1   |                                   |
|  |                                   | CN 102985075 A  |                                   |
|  |                                   | KR 10-2013-0106279 A  |                                   |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/381(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/14(2017.01)i; A61K 47/26(2006.01)i;<br/>                 A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i<br/>                 FI: A61K31/381; A61K9/20; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/10</p>   |   |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
|--|---|----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|--------------|--|--------------|-------------|--------------|-------|---|--|-------|---|---|------|---|--|-------|---|---|------|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/381; A61K9/20; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/10</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>   |   |                | 日本国実用新案公報       | 1922 - 1996年                      | 日本国公開実用新案公報    | 1971 - 2023年 | 日本国実用新案登録公報  | 1996 - 2023年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994 - 2023年 |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| 日本国実用新案公報  | 1922 - 1996年  |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| 日本国公開実用新案公報  | 1971 - 2023年  |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| 日本国実用新案登録公報  | 1996 - 2023年  |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| 日本国登録実用新案公報  | 1994 - 2023年  |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の<br/>カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する<br/>請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104523573 A (CHENGDU HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.04.2015 (2015 - 04 - 22)<br/>特許請求の範囲、実施例1～6、[0045]、[0046]、[0053]</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>15-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2016/104643 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30)<br/>[0002]～[0004]、実施例1～2</td> <td>15-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Savithri T. B. et al., Research article on formulation and evaluation of fast dissolving tablets of canagliflozin by direct compression method, European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2020, Vol.7, No.1, p.374-379<br/>ABSTRACT, p.375の「Preparation of fast disintegrating tablets」, p.376の「RESULTS AND DISCUSSIONS」</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>15-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2013-526482 A (田辺三菱製薬株式会社) 24.06.2013 (2013 - 06 - 24)<br/>特許請求の範囲、実施例1～4、実験例</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table> |   |                | 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 | X            | CN 104523573 A (CHENGDU HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.04.2015 (2015 - 04 - 22)<br>特許請求の範囲、実施例1～6、[0045]、[0046]、[0053] | 1-14         | Y           |              | 15-16 | Y | WO 2016/104643 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30)<br>[0002]～[0004]、実施例1～2 | 15-16 | X | Savithri T. B. et al., Research article on formulation and evaluation of fast dissolving tablets of canagliflozin by direct compression method, European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2020, Vol.7, No.1, p.374-379<br>ABSTRACT, p.375の「Preparation of fast disintegrating tablets」, p.376の「RESULTS AND DISCUSSIONS」 | 1-14 | Y |  | 15-16 | A | JP 2013-526482 A (田辺三菱製薬株式会社) 24.06.2013 (2013 - 06 - 24)<br>特許請求の範囲、実施例1～4、実験例 | 1-16 |
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| X  | CN 104523573 A (CHENGDU HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.04.2015 (2015 - 04 - 22)<br>特許請求の範囲、実施例1～6、[0045]、[0046]、[0053]  | 1-14           |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| Y  |   | 15-16          |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| Y  | WO 2016/104643 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30)<br>[0002]～[0004]、実施例1～2  | 15-16          |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| X  | Savithri T. B. et al., Research article on formulation and evaluation of fast dissolving tablets of canagliflozin by direct compression method, European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2020, Vol.7, No.1, p.374-379<br>ABSTRACT, p.375の「Preparation of fast disintegrating tablets」, p.376の「RESULTS AND DISCUSSIONS」 | 1-14           |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| Y  |   | 15-16          |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| A  | JP 2013-526482 A (田辺三菱製薬株式会社) 24.06.2013 (2013 - 06 - 24)<br>特許請求の範囲、実施例1～4、実験例   | 1-16           |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>  |   |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>   |   |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>27.10.2023</p>  | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>14.11.2023</p>   |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |
| <p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)<br/>〒100-8915<br/>日本国<br/>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>   | <p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>三上 晶子 4C 2563</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>  |                |                 |                                   |                |              |  |              |             |              |       |   |  |       |   |   |      |   |  |       |   |   |      |

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/JP2023/032560

| 引用文献              | 公表日        | パテントファミリー文献   | 公表日 |
|-------------------|------------|---|-----|
| CN 104523573 A    | 22.04.2015 | (ファミリーなし)   |     |
| WO 2016/104643 A1 | 30.06.2016 | JP 2017-2092 A  |     |
| JP 2013-526482 A  | 24.06.2013 | US 2013/0052266 A1<br>Example 1~4,<br>Experiments, Claim 1~20 |     |
|                   |            | WO 2011/142478 A1   |     |
|                   |            | EP 2568971 A1   |     |
|                   |            | CN 102985075 A  |     |
|                   |            | KR 10-2013-0106279 A  |     |