

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年9月10日(10.09.2020)



(10) 国際公開番号

**WO 2020/178878 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*A61K 31/47* (2006.01)    *A61P 3/06* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)    *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 31/397* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                    PCT/JP2019/007998
- (22) 国際出願日:                    2019年3月1日(01.03.2019)
- (25) 国際出願の言語:                    日本語
- (26) 国際公開の言語:                    日本語
- (71) 出願人: 興和株式会社 (**KOWA COMPANY, LTD.**) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 杉本 信 (**SUGIMOTO, Shin**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP). 金子 靖 (**KANEKO, Yasushi**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (**THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE**); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) **Abstract:** Provided is a novel technology of stably formulating pitavastatin or a salt thereof, or a solvate thereof. This pharmaceutical composition contains components (A) and (B): (A) pitavastatin or a salt thereof, or a solvate thereof; and (B) ezetimibe or a salt thereof, or a solvate thereof.

(57) 要約: ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を安定的に製剤化する新たな技術の提供。次の成分(A)及び(B): (A) ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物; (B) エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物; を含有する、医薬組成物。



**WO 2020/178878 A1**

## 明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] いわゆるスタチン類の一種であるピタバスタチンカルシウム（化学名：Monocalcium bis { (3R, 5S, 6E) -7- [2-cyclopropyl-4- (4-fluorophenyl) quinolin-3-yl] -3, 5-dihydroxyhept-6-enoate} ）等のピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、優れたHMG-C o A還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤等の有効成分として有用であることが知られている（特許文献1）。

そのため、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を安定的に製剤化する技術を確立することは極めて有用であり、これまでに、医薬品製剤中でのピタバスタチンの安定性を向上させる技術が種々提案されている（例えば、特許文献2～4など）。

[0003] ところで、特許文献5には、ピタバスタチンカルシウムとエゼチミブ（化学名：(3R, 4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one）を経口投与したことが開示されている。しかしながら、特許文献5には、ピタバスタチンカルシウムとエゼチミブを、それぞれ別々にカルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5質量%水溶液に懸濁した後モルモットに順次経口投与したことが開示されているのみであり、これら両成分を共に含有する医薬組成物やその経時的な保存安定性等については一切開示されていない。

また、特許文献6には、ピタバスタチンと同じくスタチン類の一種であり化学構造が近似するロスバスタチンカルシウムについて、エゼチミブとの間に相互作用が存在し、両成分を混合して50℃、75%相対湿度の条件で2週間保存するとラクトン体をはじめとするロスバスタチンの分解物（類縁物

質)が増加することが開示されている。

## 先行技術文献

## 特許文献

- [0004] 特許文献1：日本国特許第2569746号公報  
特許文献2：国際公開第97/23200号パンフレット  
特許文献3：国際公開第2012/057103号パンフレット  
特許文献4：国際公開第2012/141160号パンフレット  
特許文献5：国際公開第2006/025378号パンフレット  
特許文献6：国際公開第2015/102400号パンフレット

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明は、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を安定的に製剤化する新たな技術を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

- [0006] そこで、本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、驚くべきことに、ロスバスタチンとの共存によりその分解物を増加させることが知られるエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、ロスバスタチンと同じくスタチン類の一種であるピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と共存させることにより、ピタバスタチン由来の分解物の増加が抑制され、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を安定化できることを見出し、本発明を完成した。

- [0007] すなわち、本発明は、次の成分(A)及び(B)：  
(A) ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；  
(B) エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；  
を含有する、医薬組成物を提供するものである。

## 発明の効果

- [0008] 本発明によれば、ピタバスタチン由来の分解物の増加が抑制され、保存安

定性に優れる医薬組成物を提供することができる。

### 発明を実施するための形態

[0009] 本明細書において「ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ピタバスタチン（国際一般名：Pitavastatin）そのもののほか、ピタバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の第2族元素の金属との塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはピタバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、ピタバスタチンのカルシウム塩又はその水和物が好ましく、ピタバスタチンのヘミカルシウム塩又はその水和物がより好ましく、ピタバスタチンカルシウム（化学名：Monocalcium bis { (3R, 5S, 6E) -7- [2-cyclopropyl-4- (4-fluorophenyl) quinolin-3-yl] -3, 5-dihydroxyhept-6-enoate }）が特に好ましい。

ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、例えば、特許文献1、米国特許第5856336号明細書等に記載の方法等により製造することができ、また、市販品を使用してもよい。市販品としては、例えば、和光純薬工業（株）製、日産化学工業（株）製のピタバスタチンカルシウムなどが挙げられる。

[0010] 本発明の医薬組成物におけるピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができる。例えば、1日あたり、ピタバスタチンのカルシウム塩無水物換算で0.1～16mg、より好適には0.5～8mg、特に好適には1～4mg服用できる量を含むことができる。本発明においては、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対して、ピタバスタチンのカルシウム塩無水物換算で0.4～20質量%含有するのが好ましく、0.7～18.5質量%含有す

るのがより好ましく、1～17質量%含有するのが特に好ましい。

[0011] 本明細書において「エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、エゼチミブ（国際一般名：Ezetimibe）そのもののほか、エゼチミブの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の第2族元素の金属との塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはエゼチミブやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせて使用できる。

エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、エゼチミブが好ましい。

エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、例えば、国際公開第95/08532号パンフレット等に記載の方法等により製造することができ、また、市販品を使用してもよい。市販品としては、例えば、Glenmark Pharmaceuticals社製、Hangzhou heta Pharm&Chem社製のエゼチミブ等が挙げられる。

[0012] 本発明の医薬組成物におけるエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、ピタバスタチンの安定性等に応じて、適宜検討して決定することができる。例えば、1日あたり、エゼチミブのフリー体換算で1～30mg、より好適には3～20mg、特に好適には5～15mg服用できる量を含むことができる。本発明においては、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制する観点から、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対して、エゼチミブのフリー体換算で0.1～85質量%含有するのが好ましく、0.5～25質量%含有するのがより好ましく、1～20質量%含有するのがさらに好ましく、3～15質量%含有するのが特に好ましい。

[0013] また、医薬組成物における、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物との含有質量比率は特に限定されないが、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制する

観点から、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのカルシウム塩無水物換算で1質量部に対し、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体換算で0.1～10質量部含有するのが好ましく、0.5～7質量部含有するのがより好ましく、1～6質量部含有するのがさらに好ましく、2.5～5質量部含有するのがさらにより好ましく、5質量部含有するのが特に好ましい。

[0014] 本明細書において「医薬組成物」の剤形は特に限定されず、固形状、半固形状、又は液状製剤のいずれであってもよく、その利用目的等に応じて選択することができる。医薬組成物の剤形としては、例えば、第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。具体的には例えば、経口投与用の剤形としては、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊型錠剤、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡顆粒剤などを含む）、散剤、丸剤等の固形製剤；経口ゼリー剤等の半固形状製剤；経口液剤（例えば、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤などを含む）等の液状製剤等が挙げられる。また、非経口投与用の剤形としては、注射剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、座剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等が挙げられる。

[0015] 医薬組成物の剤形としては、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制する観点から、固形製剤が好ましく、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊型錠剤、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡顆粒剤などを含む）、散剤及び丸剤から選ばれる固形製剤が特に好ましい。

[0016] 医薬組成物は、その剤形に応じ、例えば第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造することができる。この場合において、医薬組成物には、製薬上許容される担体（製剤添加物）を加えてもよい。こうした製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、可塑剤、フィルム形成剤、粉体、難水溶性高分子物質、抗酸化剤、矯味剤、甘味剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。なお、これらの製

剤添加物としては、具体的には例えば、医薬品添加物辞典2016（株式会社薬事日報社発行）、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition（Pharmaceutical Press社発行）等に収載されたものが挙げられる。

[0017] 賦形剤としては、具体的には例えば、ケイ酸アルミニウム、無水硫酸ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、塩化ナトリウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の無機系賦形剤；アメ粉、デンプン（コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等）、果糖、カラメル、カンテン、キシリトール、パラフィン、結晶セルロース、ショ糖、麦芽糖、乳糖、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖、プルラン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マルチトール、還元麦芽糖水アメ、粉末還元麦芽糖水アメ、エリスリトール、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、トレハロース、還元パラチノース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、クエン酸カルシウム等の有機系賦形剤等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0018] 崩壊剤としては、具体的には例えば、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等のスーパー崩壊剤やカルメロース、カルメロースカルシウム、デンプン、ショ糖脂肪酸エステル、ゼラチン、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、デヒドロ酢酸及びその塩、ポビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0019] 結合剤としては、具体的には例えば、牛脂硬化油、硬化油、水素添加植物油、ダイズ硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ミツロウ、モクロウ等の油脂類の他、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、デンプン（コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等）、デキスト

リン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポビドン、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0020] 滑沢剤としては、具体的には例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0021] 可塑剤としては、具体的には例えば、クエン酸トリエチル、グリセリン、ゴマ油、ソルビトール、ヒマシ油、ポリソルベート80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンオレイン酸エステル）等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0022] フィルム形成剤としては、具体的には例えば、メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロース；アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸又はその塩；カラギーナン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；キサンタンガム；ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）等のヒドロキシアルキルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；プルラン；ポリ酢酸ビニル；ポリ酢酸ビニルフタレート；ポリビニルピロリドン等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0023] 粉体としては、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、法定色素等の有機粉体又は無機粉体が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0024] 難水溶性高分子物質としては、具体的には例えば、カルボキシビニルポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせて使用することができる。

抗酸化剤としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エリスルビン酸、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、天然ビタミンE、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせて使用することができる。

[0025] 矯味剤としては、具体的には例えば、リモネン、ピネン、カンフェン、サイメン、シネオール、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール、リナロール、メントール、テルピネオール、ロジノール、ボルネオール、イソボルネオール、メントン、カンフル、オイゲノール、シンゼイラノール等のテルペン；トウヒ油、オレンジ油、ハッカ油、樟脳白油、ユーカリ油、テレピン油、レモン油、ショウキョウ油、チョウジ油、ケイヒ油、ラベンダー油、ウイキョウ油、カミツレ油、シソ油、スペアミント油等のテルペンを含有する精油；アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸及びこれらの塩等の酸味剤等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせて使用することができる。

[0026] 甘味剤としては、具体的には例えば、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせて使用できる。

[0027] 医薬組成物は、その剤形に応じて公知の方法により製造することができる。

例えば、医薬組成物が固形製剤である場合には、粉碎、混合、造粒、乾燥、整粒、分級、充填、打錠、コーティング等の単位操作を適宜組み合わせることにより製造することができる。

より具体的には例えば、医薬組成物の剤形が顆粒剤、散剤、丸剤等の粒状

の製剤の場合、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物に加え、必要に応じ賦形剤や結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の製剤添加物を用い、これらの成分の全部又は一部を混合した後、押出造粒、転動造粒、攪拌造粒、流動層造粒、噴霧造粒、熔融造粒、破碎造粒等の公知の造粒方法により造粒して造粒物を得、さらに必要に応じて分級、整粒等することで製造することができる。なお、得られた造粒物は、公知の方法によりコーティング剤等で被覆することもできる。

また、医薬組成物の剤形が錠剤の場合、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物に加え、必要に応じ賦形剤や結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の適当な製剤添加物を用い、これらの成分の全部又は一部を混合して混合物を得、これを直接圧縮（打錠）すること（直接粉末圧縮法）や、上記の造粒物を必要に応じて分級、整粒等したあと圧縮（打錠）すること（半乾式顆粒圧縮法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法など）により製造することができる。なお、得られた圧縮物（錠剤）は、公知の方法によりコーティング剤等で被覆することもできる。

さらに、医薬組成物の剤形がカプセル剤の場合、上記の造粒物や圧縮物を、カプセルに充填すればよい。

[0028] 本発明において、医薬組成物は、さらに気密包装体に収容されていてもよい（なお、以下、本明細書において、医薬組成物が気密包装体に収容されるものを「医薬品」と称する。）。後記試験例に具体的に開示される通り、本発明の医薬組成物を気密包装体に収容することにより、ピタバスタチン由来の分解物の増加をより抑制することができる。なお、この場合において、医薬品は気密包装体以外に、さらに下記「気密包装体」に該当しない包装を備えていてもよく、また、医薬組成物は、気密包装体に直接的又は間接的に収容されていればよい。

本明細書において「気密包装体」とは、通常の手扱、運搬又は保存等の状態において、固形又は液状の異物の侵入を抑制し得る包装を意味し、第十

七改正日本薬局方 通則に定義される「気密容器」及び「密封容器」を包含する概念である。気密包装体としては、定形、不定形のいずれのものも用いることができ、具体的には例えば、ビン包装、SP (Strip Package) 包装、PTP (Press Through Package) 包装、ピロー包装、スティック包装等が挙げられる。気密包装体としては、これらを複数組み合わせたものであってもよく、具体的には例えば、医薬組成物をまずPTP包装にて包装し、これをさらにピロー包装にて包装する態様等が挙げられる。

[0029] 気密包装体の包装材料（素材）は特に限定されず、例えば、ガラス、プラスチック（ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート等のポリエステル；ポリエチレン（低密度（LDPE）、中密度（MDPE）、高密度（HDPE）を含む）、ポリプロピレン等のポリオレフィン；ポリカーボネート；ポリスチレン等）、金属（アルミニウム等）などの、医薬品や食品等の分野で用いられる材料を、1種単独で又は2種以上を組み合わせる適宜用いることができる。

[0030] 例えば、ビン包装に用いられる包装材料は特に限定されるものではなく、ガラス、プラスチック、金属などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を適宜組み合わせることができる。ビン包装の材料としては、ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレンが好ましく、ガラス、低密度ポリエチレン（LDPE）、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリプロピレンがより好ましく、ガラス、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリプロピレンが特に好ましい。

ビン包装するに際しては例えば、医薬組成物を、ビン内に適当な数量格納し、次いで、適当な栓や蓋で封をすればよい。なお、ビンは、格納する医薬組成物の数量等に応じた大きさのものを適宜選択すればよく、ビンの容量としては例えば、10～500mL程度であり、14～400mLが好ましく、24～350mLがより好ましい。

[0031] また、SP包装、PTP包装、ピロー包装やスティック包装等に用いられ

る包装材料は特に限定されるものではなく、例えば、二軸延伸ポリプロピレン（OPP）、二軸延伸ポリエステル（PET）、グリコール変性PET（PET-G）、二軸延伸ナイロン（ONy、PA）、セロハン、紙、低密度ポリエチレン（LDPE）、直鎖状低密度ポリエチレン（L-LDPE）、エチレン-酢酸ビニル共重合体（EVA）、無延伸ポリプロピレン（CPP、IPP）、アイオノマー樹脂（IO）、エチレン-メタクリル酸共重合体（EMAA）、ポリアクリロニトリル（PAN）、二軸延伸ポリ塩化ビニリデン（PVDC）、エチレン-ビニルアルコール共重合樹脂（EVOH）、ポリ塩化ビニル（PVC）、環状ポリオレフィン（COC）、無延伸ナイロン（CNy）、ポリカーボネート（PC）、ポリスチレン（PS）、硬質塩化ビニル（VSC）等の樹脂や、アルミニウム箔（AL）のような金属箔等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を適宜組み合わせることができる。

[0032] SP包装、PTP包装、ピロー包装やスティック包装等するに際しては、上記したような包装材料の1種以上を用いたシートを用いて、公知の方法で製造すればよく、この場合において、当該包装材料は適宜組合せた多層構造とすることもできる。シートとして、2種以上の包装材料を用いた多層構造とする方法としては、当該包装材料をラミネートして積層シートを製造する方法が挙げられる。積層シートは、押出しラミネート、ドライラミネート、共押しラミネート、サーマルラミネート、ウェットラミネート、ノンソルベントラミネート、ヒートラミネート等の公知の方法で製造することができる。また、SP包装、PTP包装、ピロー包装やスティック包装用のシートは、公知の市販品を用いることもできる。

[0033] 上記シートにおいて、1種の包装材料を用いた単層シートとしては、PVCシートやCPPシート等が挙げられ、また2種以上の包装材料を用いた積層シートとしては、そのシート構成が、例えば、PVCとPVDCを積層したもの（PVC/PVDC。以下、同様に略する。）、PVC/PVDC/PE/PVC、PVC/PVDC/PE/PVDC/PVC、CPP/COC/CPP、PVC/PCTFE、CPP/PCTFE、PVC/AL/P

A、PVC/AL、CPP/AL、CPP/CPP/CPP（左記シートは、CPPとして、2種以上を用いるものである。）等が挙げられるが、これらのみに限定されるものではない。

[0034] PTP包装の形態としては、例えば、公知の方法で樹脂シート等に所望数形成したポケットに、医薬組成物を1個又は1投与単位ずつ格納し、次いでアルミニウム箔等の金属箔を構成材料とするシートをフタ材として用いて蓋をすることが挙げられる。なお、ポケットを形成するシートとしてもアルミニウム箔を構成材料とするシートを用いた、いわゆる両面アルミPTP包装としてもよい。PTP包装をする場合においては、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制する観点から、PTP包装をさらにピロー包装（例えば、アルミピロー包装など）により包装するのが好ましい。

SP包装やピロー包装、スティック包装の形態としては、例えば、公知の方法で樹脂シートやアルミニウム箔を構成材料とするシート等を用いて、医薬組成物を1個又は1投与単位ずつ包装することが挙げられる。SP包装やピロー包装、スティック包装をする場合においては、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制する観点から、アルミニウム箔を構成材料とするシートを用いるのが好ましい。

[0035] なお、本明細書において、医薬品における医薬組成物の包装体内部での占有率（容積率）は、包装体がビン包装の場合、通常、25～90%であり、28～75%が好ましく、30～50%がより好ましい。また、包装体がSP包装、PTP包装、ピロー包装、スティック包装の場合、通常、30～98%であり、40～95%が好ましく、45～93%がより好ましく、50～90%が特に好ましい。なお、この場合において、占有率とは、包装体内部の全容積に対する医薬組成物の占有率を意味するものであり、包装体内部に格納した医薬組成物の破損防止のための詰め物や中栓等は、空間占有率を算出するに際して考慮されるものではない。

[0036] 気密包装体としては、市販の包装体をそのまま用いてもよく、また市販の包装材料を加工して用いてもよい。市販品のビン包装の包装体としては、例

例えば、ガラス瓶（磯矢硝子工業（株）製）、錠剤ビン（東京硝子（株）製）、Zーシリーズ（阪神化成工業（株）製）等が挙げられる。また、市販品のピロー包装の包装体としては、ラミジップ（登録商標）（（株）生産日本社製）等が挙げられる。さらに、SP包装、PTP包装、ピロー包装やスティック包装用の包装材料としては、スミライトVSS、スミライトVSL、スミライトNS、スミライトFCL（以上、住友ベークライト（株）製）、TASシリーズ（大成化工（株）製）、PTP用ビニホイル、PTP用スーパーホイル（以上、三菱樹脂（株）製）、ニッパクアルミ箔（日本製箔（株）製）、アルミ箔銀無地（大和化学工業（株）製）等が挙げられる。

[0037] 医薬組成物を気密包装体に収容する方法は特に限定されるものではなく、包装体内への医薬組成物の投入等の適当な手段により、医薬組成物を包装体内に配置することで達成できる。この場合において、包装体内に医薬組成物とともに乾燥剤（例えば、円柱状（錠剤型）のものやシート状のもの）を投入する手段を用いてもよい。

[0038] 医薬組成物の適用疾患は何ら限定されず、現時点で公知の、又は将来的に見出される、ピタバスタチンの投与が有効であるとされる疾患の予防又は治療に広く用いることができる。

例えば、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、優れたHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤等の有効成分として用いられている。また、エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、腸管において、食餌由来及び胆汁由来のコレステロールの吸収を抑制し、優れた血中コレステロールの低下作用を有し、高コレステロール血症治療剤、家族性高コレステロール血症治療剤、ホモ接合体性シトステロール血症治療剤等の有効成分として用いられている。さらに、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物との組み合わせは、特許文献5に開示の通り、血中コレステロールを顕著に低下させる作用を有し、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤等として有用であることも知られている。

そのため、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を共に含有する本発明の医薬組成物は、脂質異常症 (dyslipidemia) の予防及び／又は治療剤として、より好適には、高コレステロール血症 (高LDLコレステロール血症) (例えば、原発性高コレステロール血症、続発性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症)、混合型脂質異常症等の予防及び／又は治療剤等として、特に好適には、特発性高コレステロール血症 (primary hypercholesterolemia) 及び混合型脂質異常症 (mixed dyslipidemia) よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤として利用できる。

[0039] 本発明の医薬組成物の服用経路は特に限定されず、適用する疾患、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、服用の容易性の観点から、経口投与が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、1日につき、1～4回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

[0040] なお、本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の発明を開示する。

[1 A] 次の成分 (A) 及び (B) :

(A) ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 ;

(B) エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 ;

を含有する、医薬組成物。

[2 A] 成分 (A) が、ピタバスタチンのカルシウム塩 (好適には、ヘミカルシウム塩) 又はその水和物である、[1 A] 記載の医薬組成物。

[3 A] 成分 (B) が、エゼチミブである、[1 A] 又は [2 A] 記載の医薬組成物。

[4 A] 固形製剤である、[1 A] ~ [3 A] のいずれか記載の医薬組成物。

[5 A] 剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、[1 A] ~ [4 A] のいずれか記載の医薬組成物。

[6 A] 脂質異常症 (dyslipidemia) の予防及び／又は治療剤である、  
[1 A] ～ [5 A] のいずれか記載の医薬組成物。

[7 A] 特発性高コレステロール血症 (primary hypercholesterolemia)  
) 及び混合型脂質異常症 (mixed dyslipidemia) よりなる群から選ばれる疾  
患の予防及び／又は治療剤である、[1 A] ～ [6 A] のいずれか記載の医  
薬組成物。

[8 A] [1 A] ～ [7 A] のいずれかに記載の医薬組成物が、気密包  
装体に収容されてなる、医薬品。

[9 A] 気密包装体が、ビン包装、SP包装、PTP包装、ピロー包装  
及びスティック包装よりなる群から選ばれる1種以上である、[8 A] 記載  
の医薬品。

[0041] [1 B] 次の成分 (A) :

(A) ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 ;

を含有する医薬組成物に、さらに次の成分 (B) :

(B) エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 ;

を含有せしめる工程を含む、医薬組成物中のピタバスタチン若しくはその塩  
又はそれらの溶媒和物の安定化方法 (好適には、ピタバスタチン由来の分解  
物の増加の抑制方法。)。なお、この場合において、医薬組成物中に成分 (A)、  
成分 (B) を含有せしめる工程の順序は特に限定されない。

[2 B] 成分 (A) が、ピタバスタチンのカルシウム塩 (好適には、ヘ  
ミカルシウム塩) 又はその水和物である、[1 B] 記載の方法。

[3 B] 成分 (B) が、エゼチミブである、[1 B] 又は [2 B] 記載  
の方法。

[4 B] 医薬組成物が、固形製剤である、[1 B] ～ [3 B] のいずれ  
か記載の方法。

[5 B] 医薬組成物の剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸  
剤である、[1 B] ～ [4 B] のいずれか記載の方法。

[6 B] 医薬組成物が、脂質異常症 (dyslipidemia) の予防及び／又は

治療剤である、[1 B] ~ [5 B] のいずれか記載の方法。

[7 B] 医薬組成物が、特発性高コレステロール血症 (primary hypercholesterolemia) 及び混合型脂質異常症 (mixed dyslipidemia) よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、[1 B] ~ [6 B] のいずれか記載の方法。

[8 B] さらに医薬組成物を気密包装体に収容する工程を含む、[1 B] ~ [7 B] のいずれか記載の方法。なお、本方法において、医薬組成物中に成分 (A) 及び成分 (B) を含有せしめる工程、並びに医薬組成物を気密包装体に収容する工程の順序は特に限定されず、例えば、成分 (A)、(B) を任意の順序で医薬組成物に含有せしめた後、これを気密包装体に収容してもよく、また、成分 (A)、(B) の一方を医薬組成物に含有せしめた後、これを気密包装体に収容し、その後さらに残りの成分を医薬組成物に含有せしめてもよい。

[9 B] 気密包装体が、ビン包装、SP包装、PTP包装、ピロー包装及びスティック包装よりなる群から選ばれる1種以上である、[8 B] 記載の方法。

## 実施例

[0042] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。なお、以下の実施例において、各種成分の量 (質量部) は、換算量を明記しない限り、各種成分をそのまま秤量して得られた量を示す。

[0043] [試験例1] 安定性試験 その1

下記に示す各サンプルを、80℃で3.5日間保存した。

[0044] [サンプル1]

ピタバスタチンカルシウム (ピタバスタチンカルシウム: 日産化学工業 (株) 製) を、そのままサンプル1とした。

[サンプル2]

ピタバスタチンカルシウム (ピタバスタチンカルシウム: 日産化学工業 (

株) 製) 1 質量部に対し、エゼチミブ (Ezetimibe : Glenmark Pharmaceuticals社製) を5 質量部の割合で混合し、得られた混合物をサンプル2 とした。

[サンプル3]

ピタバスタチンカルシウム (ピタバスタチンカルシウム : 日産化学工業 (株) 製) 1 質量部に対し、エゼチミブ (Ezetimibe : Glenmark Pharmaceuticals社製) を5 質量部の割合で混合した後、得られた混合物120mg をガラス瓶 (A-102K : 磯矢硝子工業 (株) 製) に入れて蓋をし、これをサンプル3 とした。

[0045] 上記各種サンプルにつき、保存開始前及び80℃3.5日間保存後のピタバスタチン由来の分解物 (類縁物質) の割合を、HPLC装置を用いて測定した。具体的には、ピタバスタチンの類縁物質の割合を、ピタバスタチン及びその類縁物質に由来する総ピーク面積に対する面積百分率 (%) として測定した。

そして、得られた各種サンプルについての保存開始前及び80℃3.5日間保存後のピタバスタチンの類縁物質の割合 (%) より、以下の式に従い、各種サンプルについてのピタバスタチン由来の分解物の増加率 (%) を算出した。

[0046] 
$$\text{ピタバスタチン由来の分解物の増加率 (\%)} = (\text{80℃3.5日間保存後のピタバスタチンの類縁物質の割合 (\%)} - (\text{保存開始前のピタバスタチンの類縁物質の割合 (\%)}))$$

結果を表1 に示す。

[0047] [表1]

	80℃、3.5日間保存 ピタバスタチン由来の分解物の増加率 (%)
[サンプル1] ピタバスタチンのみ	0.52
[サンプル2] ピタバスタチン+エゼチミブ	0.38
[サンプル3] ピタバスタチン+エゼチミブ 気密包装体 (ガラス瓶) に収容	0.21

[0048] 表1に示す試験結果から、ピタバスタチンカルシウムとエゼチミブとを混合したサンプル2の方が、ピタバスタチンカルシウムのみサンプル1と比較してピタバスタチンの分解物の増加率が低く、80℃で3.5日間保存後のピタバスタチンの分解物の増加が抑制されることが確認された。

以上の試験結果から、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを共存せしめることにより、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制できることが明らかとなった。

[0049] また、表1に示す試験結果から、ピタバスタチンカルシウムとエゼチミブとを混合しさらにガラス瓶に収容したサンプル3の方が、ガラス瓶に収容しないサンプル2と比較してピタバスタチンの分解物の増加率が更に低く、80℃で3.5日間保存後のピタバスタチンの分解物の増加がより抑制されることが確認された。

以上の試験結果から、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを共存せしめ、さらに気密包装体に収容することにより、ピタバスタチン由来の分解物の増加がさらに抑制できることが明らかとなった。

[0050] [試験例2] 安定性試験 その2

下記に示す各サンプルを、60℃で2週間保存した。

[0051] [サンプル4]

ピタバスタチンカルシウム（ピタバスタチンカルシウム：日産化学工業（株）製）100mgを、ポリプロピレン製のチューブ（スリムチューブ：住友ベークライト（株）製）に入れて蓋をし、これをさらにアルミ袋（ラミジップAL-E：（株）生産日本社製）に入れて封をしてサンプル4とした。

[サンプル5]

ピタバスタチンカルシウム（ピタバスタチンカルシウム：日産化学工業（株）製）1質量部に対し、エゼチミブ（Ezetimibe：Hangzhou heta Pharm&Chem社製）を5質量部の割合で混合した後、得られた混合物150mgをポリ

プロピレン製のチューブ（スリムチューブ：住友ベークライト（株）製）に入れて蓋をし、これをさらにアルミ袋（ラミジップAL-E：（株）生産日本社製）に入れて封をしてサンプル5とした。

[0052] 上記各種サンプルにつき、保存開始前及び60℃2週間保存後のピタバスタチン由来の分解物（類縁物質）の割合を、HPLC装置を用いて測定した。具体的には、ピタバスタチンの類縁物質の割合を、ピタバスタチン及びその類縁物質に由来する総ピーク面積に対する面積百分率（%）として測定した。

そして、得られた各種サンプルについての保存開始前及び60℃2週間保存後のピタバスタチンの類縁物質の割合（%）より、以下の式に従い、各種サンプルについてのピタバスタチン由来の分解物の増加率（%）を算出した。

[0053] 
$$\text{ピタバスタチン由来の分解物の増加率（\%）} = \left( 60^\circ\text{C} \text{ 2週間保存後のピタバスタチンの類縁物質の割合（\%）} \right) - \left( \text{保存開始前のピタバスタチンの類縁物質の割合（\%）} \right)$$

結果を表2に示す。

[0054] [表2]

	60℃、2週間保存 ピタバスタチン由来の分解物の増加率（%）
[サンプル 4] ピタバスタチン単独 気密包装体（ポリプロピレン製 チューブ+アルミ袋）に収容	0.41
[サンプル 5] ピタバスタチン+エゼチミブ 気密包装体（ポリプロピレン製 チューブ+アルミ袋）に収容	0.11

[0055] 表2に示す試験結果から明らかなように、ポリプロピレン製のチューブ及びアルミ袋に収容した場合でも、試験例1と同様に、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とエゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを共存せしめることによって、ピタバスタチン由来の分解物の増加を抑制できることが確認された。

[0056] なお、試験例2で使用したポリプロピレン製のチューブ及びアルミ袋に代えて、PTP包装を用いた場合でも、同様の試験結果を得ることができる。

[0057] [製造例1]

常法により、1錠(100mg)あたりに以下の成分を含有する錠剤を製造した。

ピタバスタチンカルシウム水和物	1.04mg (無水物として1mg)
エゼチミブ	10mg
結晶セルロース	18mg
ラクトース	適量
ヒプロメロース	2mg
クロスカルメロースナトリウム	3mg
クエン酸	0.25mg
没食子酸プロピル	0.005mg
BHA	0.02mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

[0058] [製造例2]

常法により、1錠(120mg)あたりに以下の成分を含有する錠剤を製造した。

ピタバスタチンカルシウム水和物	2.09mg (無水物として2mg)
エゼチミブ	10mg
結晶セルロース	18mg
ラクトース	適量
ヒプロメロース	2mg
クロスカルメロースナトリウム	3mg
クエン酸	0.25mg
没食子酸プロピル	0.005mg
BHA	0.02mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

## [0059] [製造例3]

常法により、1錠（150mg）当たり以下成分を含有する錠剤を製造した。

ピタバスタチンカルシウム水和物	4.13mg（無水物として4mg）
エゼチミブ	10mg
結晶セルロース	18mg
ラクトース	適量
ヒプロメロース	2mg
クロスカルメロースナトリウム	3mg
クエン酸	0.25mg
没食子酸プロピル	0.005mg
BHA	0.02mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

## [0060] [製造例4]

以下のA顆粒、B顆粒をそれぞれ常法により製造した後、両顆粒を以下の滑沢剤と合わせて打錠することにより、1錠（220mg）当たり以下成分を含有する錠剤を製造した。

## (A顆粒)

エゼチミブ	10mg
D-マンニトール	47.7mg
結晶セルロース	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5mg
クロスカルメロースナトリウム	8mg
ラウリル硫酸ナトリウム	1.8mg

## (B顆粒)

ピタバスタチンカルシウム水和物	2.09mg（無水物として2mg）
乳糖水和物	適量
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6mg

ヒプロメロース	1. 2 m g
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (滑沢剤)	1. 2 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g

[0061] [製造例 5 ~ 8]

製造例 1 ~ 4 の錠剤をそれぞれ常法により P T P 包装し、製造例 5 ~ 8 の医薬品を製造した。

[製造例 9 ~ 1 2]

製造例 1 ~ 4 の錠剤をそれぞれ常法によりポリプロピレン製のボトルに収容し、製造例 9 ~ 1 2 の医薬品を製造した。

### 産業上の利用可能性

[0062] 本発明によれば、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤等の有効成分として有用であるピタバスタチンとエゼチミブの組み合わせを含有し、保存安定性に優れる医薬組成物を提供できるため、例えば医薬品産業等において利用できる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 次の成分（A）及び（B）：  
（A）ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；  
（B）エゼチミブ若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；  
を含有する、医薬組成物。
- [請求項2] 固形製剤である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 特発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症よりなる群から選ばれる1種以上の疾患の予防及び／又は治療に用いられるものである、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物が、気密包装体に収容されてなる、医薬品。
- [請求項6] 気密包装体が、ビン包装、SP包装、PTP包装、ピロー包装及びスティック包装よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項5に記載の医薬品。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/007998

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int. Cl. A61K31/47(2006.01) i, A61K9/20(2006.01) i, A61K31/397(2006.01) i, A61P3/06(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61K31/47, A61K9/20, A61K31/397, A61P3/06, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996  
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019  
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2019  
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CN 101961492 A (WU, Linxiang) 02 February 2011, claims 1, 3-4, examples 19-23 (Family: none)	1-4 5-6
X Y	JP 4886516 B2 (KOWA CO., LTD.) 29 February 2012, claims 1, 3, paragraphs [0015], [0019] & EP 0001785137 A1, paragraphs [0015], [0019] & US 2006/0046996 A1 & KR 10/2007/0047766 A & CN 101010080 A & WO 2006/025378 A1	1-4 5-6
Y	JP 2015-74622 A (DAITO KK) 20 April 2015, claims 1, 3, paragraphs [0015], [0018], [0019], test example 2, tables 2-5 (Family: none)	5-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18.04.2019	Date of mailing of the international search report 07.05.2019
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2019/007998

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-224285 A (KOWA CO., LTD.) 31 October 2013, claim 2, paragraphs [0014], [0039], [0040], test example 1, table 1 (Family: none)	5-6
E, X	JP 2019-43880 A (KOWA CO., LTD.) 22 March 2019, entire text (Family: none)	1-6

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/47(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</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>Int.Cl. A61K31/47, A61K9/20, A61K31/397, A61P3/06, A61P43/00</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 style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">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>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2019年													
日本国実用新案登録公報	1996-2019年													
日本国登録実用新案公報	1994-2019年													
<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) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:70%;">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 style="width:20%;">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>CN 101961492 A (WU Linxiang) 2011.02.02, 請求項 1, 3-4, 実施例 19-23 (ファミリーなし)</td> <td>1-4 5-6</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>JP 4886516 B2 (興和株式会社) 2012.02.29, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0019] &amp; EP 001785137 A1, [0015], [0019] &amp; US 2006/0046996 A1 &amp; KR 10/2007/0047766 A &amp; CN 101010080 A &amp; WO 2006/025378 A1</td> <td>1-4 5-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2015-74622 A (ダイト株式会社) 2015.04.20, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0018]-[0019], 試験例 2, 表 2-5 (ファミリーなし)</td> <td>5-6</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X Y	CN 101961492 A (WU Linxiang) 2011.02.02, 請求項 1, 3-4, 実施例 19-23 (ファミリーなし)	1-4 5-6	X Y	JP 4886516 B2 (興和株式会社) 2012.02.29, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0019] & EP 001785137 A1, [0015], [0019] & US 2006/0046996 A1 & KR 10/2007/0047766 A & CN 101010080 A & WO 2006/025378 A1	1-4 5-6	Y	JP 2015-74622 A (ダイト株式会社) 2015.04.20, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0018]-[0019], 試験例 2, 表 2-5 (ファミリーなし)	5-6
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X Y	CN 101961492 A (WU Linxiang) 2011.02.02, 請求項 1, 3-4, 実施例 19-23 (ファミリーなし)	1-4 5-6												
X Y	JP 4886516 B2 (興和株式会社) 2012.02.29, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0019] & EP 001785137 A1, [0015], [0019] & US 2006/0046996 A1 & KR 10/2007/0047766 A & CN 101010080 A & WO 2006/025378 A1	1-4 5-6												
Y	JP 2015-74622 A (ダイト株式会社) 2015.04.20, 請求項 1, 3, 段落 [0015], [0018]-[0019], 試験例 2, 表 2-5 (ファミリーなし)	5-6												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input 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> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的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</p> </td> <td style="width:50%;"> <p>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矛盾するものではなく、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> </td> </tr> </table>			<p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的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</p>	<p>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矛盾するものではなく、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>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的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</p>	<p>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矛盾するものではなく、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 style="text-align: center;">18.04.2019</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center;">07.05.2019</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align: center;">日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p style="text-align: center;">今村 明子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%;">4C</td> <td style="width:50%;">1785</td> </tr> </table>	4C	1785										
4C	1785													

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2013-224285 A (興和株式会社) 2013. 10. 31, 請求項 2, 段落 [0014], [0039]-[0040], 試験例 1, 表 1 (ファミリーなし)	5-6
E, X	JP 2019-43880 A (興和株式会社) 2019. 03. 22, 全文 (ファミリーなし)	1-6