(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
2022年12月15日(15.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/260064 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/506 (2006.01)	*A61K 47/20* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)	*A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)	*A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	*A61K 47/34* (2017.01)
A61K 9/48 (2006.01)	*A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)	*A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)	*A61P 3/00* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/023076

(22) 国際出願日： 2022年6月8日(08.06.2022)

(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 2021-096206 2021年6月8日(08.06.2021) JP

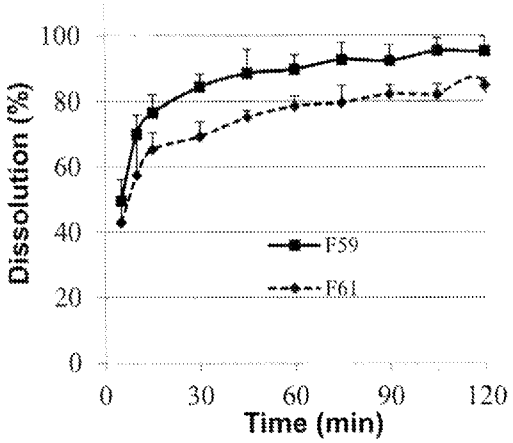
(71) 出願人: 中外製薬株式会社(**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 酒井 憲一(**SAKAI, Kenichi**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 内山 博雅(**UCHIYAMA, Hiromasa**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 蓑田 知幸(**MINODA, Tomoyuki**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉川 真由美(**YOSHIKAWA, Mayumi**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式

(54) **Title:** PREPARATION CONTAINING DIHYDROPYRIDAZINE-3,5-DIONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称： ジヒドロピリダジン－３，５－ジオン誘導体を含有する製剤

［図1］



(57) **Abstract:** The present invention provides: a pharmaceutical composition having excellent elution properties and uniform content, provided by mixing a p-toluenesulfonate of 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-methoxyethyl(methyl)amino]ethoxy]phenyl]methyl]-10-hydroxy-6-methyl-8-oxo-N-[4-(trifulouromethyl)-2-[6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4,5]deca-9-ene-9-carboxamide with a specific additive to prepare a pharmaceutical preparation; and a method for producing the pharmaceutical composition.

(57) 要約：本発明により、７－［［２，３－ジフルオロ－４－［２－［２－メトキシエチル（メチル）アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］－１０－ヒドロキシ－６－メチル－８－オキソ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－２－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］フェニル］－６，７－ジアザスピロ［４，５］デカ－９－エン－９－カルボキサミドのｐ－トルエンスルホン酸塩を、特定の添加剤と混合して製剤化をすることにより、溶出性が優れ、かつ含量が均一な医薬組成物とその製造方法が提供される。

［続葉有］

WO 2022/260064 A1

会社内 Tokyo (JP). 夏本 盛森(**NATSUMOTO, Shigemori**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). ▲高▼野 隆介(**TAKANO, Ryusuke**); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外 (**YAMAMOTO, Osamu** et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 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, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て：
一 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て（規則4.17(ii)）

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 ：

ジヒドロピリダジン－３，５－ジオン誘導体を含有する製剤

技術分野

[0001] 本発明は、ジヒドロピリダジン－３，５－ジオン誘導体を含有する製剤に関する。

背景技術

[0002] 慢性腎疾患（ＣＫＤ）および末期腎疾患（ＥＳＫＤ）などの腎機能障害を有する患者では、生体内にリンが蓄積し、高リン血症をおこすことが知られている。高リン血症による血管の石灰化は心血管系機能障害の原因となりうる。また、副甲状腺ホルモンの分泌過多をもたらし、骨病変を引き起こす。このように高リン血症は、末期腎不全患者および透析患者の予後およびＱＯＬを悪化させる因子になりうる（非特許文献１）。

[0003] ＣＫＤは進行度に応じてステージ１～５に分類されている（非特許文献２、非特許文献３）。ＣＫＤのステージ３および４の患者の血中リン濃度が、心血管系疾患の罹患率および死亡率に関係し、これらの患者における血中リン濃度の抑制は、心血管系疾患の軽減または予防につながる可能性がある。さらに、より早期に患者のリン酸塩負荷を制御することは、初期のＣＤＫ患者の病態進行を軽減、および／または予防する可能性がある（非特許文献４）。

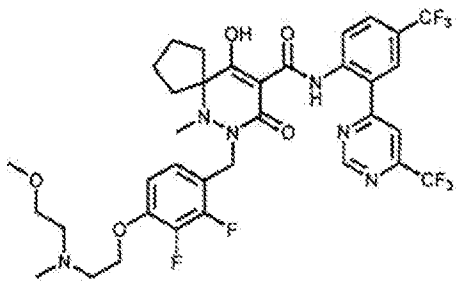
[0004] 現在の高リン血症の治療には、消化管におけるリン酸吸収を抑制することを目的としたリン吸着剤が用いられている。リン吸着剤として、塩酸セベラマーに代表される非金属性のポリマー吸着剤、沈降炭酸カルシウムに代表されるカルシウム塩製剤、炭酸ランタンに代表される金属性の吸着剤が用いられているが、１日あたり数グラムの服用を必要とするため服薬コンプライアンスが悪いこと、生体内へのカルシウム蓄積による副作用が報告されている。したがって、リン吸着剤のこれらの問題点を改善した新たな高リン血症治

療法の開発が強く望まれている（非特許文献４）。

[0005] ナトリウム依存性リン酸トランスポーターは、ＮａＰｉ－Ｉ、ＮａＰｉ－ＩＩ、およびＮａＰｉ－ＩＩＩの３ファミリーが知られている。これらのファミリーはさらにアイソタイプに分類され、ＮａＰｉ－ＩＩファミリーの場合、ＮａＰｉ－ＩＩａ、ＮａＰｉ－ＩＩｂ、およびＮａＰｉ－ＩＩｃが知られている。特に、ＮａＰｉ－ＩＩｂ、およびＰｉＴ－１、ならびにＰｉＴ－２などのリン酸トランスポーターは、消化管におけるリン吸収を担っていることが知られており、これらのリン吸収に関与しているリン酸トランスポーターのみを選択的に阻害することで、消化管における強いリン吸収阻害効果をもたらし、血液中リン濃度を低下させることが期待できる（非特許文献５～８）。

[0006] これまでに、ＮａＰｉ－ＩＩｂ阻害剤として、ＮＴＸ１９４２（特許文献１）、および縮合チオフェン誘導体（特許文献２～５）が報告されている。式１で表される７－［［２，３－ジフルオロ－４－［２－［２－メトキシエチル（メチル）アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］－１０－ヒドロキシ－６－メチル－８－オキソ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－２－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］フェニル］－６，７－ジアザスピロ［４，５］デカ－９－エン－９－カルボキサミドに代表されるジヒドロピリダジン－３，５－ジオン誘導体は、ＮａＰｉ－ＩＩｂ、ＰｉＴ－１、およびＰｉＴ－２の阻害作用を示すことが報告されている（特許文献６および７および非特許文献９）。

[0007] [化1]



（式１）

[0008] 高リン血症のような慢性疾患を治療する場合、投薬のたびに通院が必要な注射剤より、患者自身で投薬可能である、経口投与可能な剤形をもつ医薬製剤が望ましい。医薬製剤のうち、特に有効成分が固体として含まれる場合の剤型は固形製剤が好ましく用いられ、固形製剤としては粉剤、散剤、顆粒剤、錠剤、またはカプセル剤が例示される。これら固形製剤の提供においては、製剤が消化管内で崩壊されたのちに有効成分が消化管内で有効に吸収されることが重要である。たとえば、製剤の形態のうち、カプセル製剤については、有効成分（原薬）を小さい空間に封入したものを投与するため、カプセルが消化管内で崩壊した後、カプセル中の充填剤が分散されることによって、原薬が分散される。また、原薬粒子形や原薬粒子径が最適化されたものは原薬の表面積が溶解性の観点から適切となり、効率よく溶解し、消化管から吸収されやすくなりうるため、医薬製剤に用いる原薬は、最適化された原薬粒子を用いるのが好ましい。さらに、粒子径が制御された原薬は添加剤と適切に混合されやすくなるため、原薬の医薬組成物中、および医薬製剤中での安定性に加え、高度に均一化された医薬組成物、および医薬製剤を得ることができる（特許文献８）。高度に均一化された充填末をカプセルに封入することにより、カプセル溶解後に消化管内での充填末の分散が効率よく行われ、有効成分の吸収が促進される。また、混合された充填末の均一性を一定水準以上に保つことは、製剤の品質管理上必須である。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２０１２／００６４７５号公報

特許文献2：国際公開第２０１１／１３６２６９号公報

特許文献3：国際公開第２０１３／０６２０６５号公報

特許文献4：国際公開第２０１４／００３１５３号公報

特許文献5：国際公開第２０１８／０３４８８３号公報

特許文献6：国際公開第２０１４／１４２２７３号公報

特許文献7：国際公開第２０１６／０３９４５８号公報

特許文献8：国際公開第２０１６／０２６８２２号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Hruska, KA et al., Kidney Int., 2008, 74(2), 148-157.

非特許文献2：“Chapter 1: Definition and classification of CKD” Kidney Int. Suppl., 2013, 3(1), 19-62.

非特許文献3：Levey, AS et al., Kidney Int., 2005, 67(6), 2089-2100.

非特許文献4：Ritter, CS et al., Clin. J.Am.Soc.Nephrol.2016, 11(6), 1088-1100.

非特許文献5：Miyamoto, K et al., J. Pharm. Sci., 2011, 100(9), 3719-3730.

非特許文献6：Sabbagh, Y et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20(11), 2348-2358.

非特許文献7：Forster IC et al., Mol Aspects Med., 2013, 34(2-3), 386-395.

非特許文献8：Lederer E et al., Eur. J. Physiol., 2019, 471(1), 137-148.

非特許文献9：発明推進協会公開技報第２０１７－５０１６６６

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] 式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とした医薬組成物、および医薬製剤においては有効成分の溶解度が低いことに起因して、十分な薬効を発揮させることのできる医薬組成物、および医薬製剤は知られていなかった。具体的には、７－［［２，３－ジフルオロ－４－［２－［２－メトキシエチル（メチル）アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］－１０－ヒドロキシ－６－メチル－８－オキソ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－２－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］フェニル］－６，７－ジアザスピロ［４，５］デカ－９－エン－９－カルボキサミドのｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物Ｉ）を有効成分とする医

薬組成物、および医薬製剤において、原薬の未粉砕品を用いた医薬組成物、および医薬製剤では、有効成分の溶出遅延が確認された。有効成分の水に対する溶解度の改善を意図して医薬組成物に界面活性剤を添加した場合、化合物Ｉを含む医薬製剤原料の医薬組成物、すなわち粉体混合物（原末）の撹拌中に、界面活性剤を添加した原末が高粘度化して攪拌不良となり、得られる原末の均一性が不十分となることが確認された。

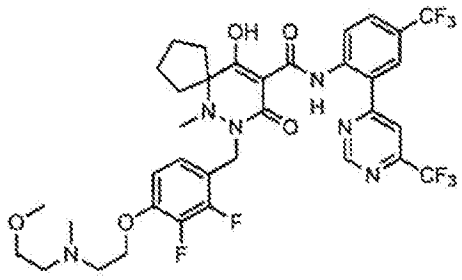
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、これらの課題を解決すべく、鋭意検討を行った。特定の添加剤と特定の粒子径の原薬を用いることで、有効成分の溶出遅延が改善することを見出した。また、添加剤として特定の滑沢剤を用いることで、原末が高粘度化して攪拌不良を起こすことなく、よく混合されることを見出した。さらに、特定の賦形剤、及び崩壊剤から選ばれる１つ以上の添加剤を追加で用いることで、原末が高粘度化して攪拌不良を起こすことなく、一定以上の均一性を有する原末を安定して製造できることを見出した。加えて、こうして得られた原末から有効成分が効率よく溶出する医薬組成物、および医薬製剤を見出した。具体的には、化合物Ｉを有効成分として含む原末が充填剤として封入されたカプセル剤が、効率よく有効成分を溶出することを見出し、発明を完成させた。

[0013] 本明細書は以下の発明の開示を包含する。

［１－１］式１

[0014] [化2]



[0015] で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、および滑沢剤

を含む、医薬組成物。

［１－２]賦形剤、および崩壊剤をさらに含む、［１－１］に記載の医薬組成物。

［１－３］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を０．５重量％以上含有する、［１－１］または［１－２］に記載の医薬組成物。

[0016] ［１－４］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を０．５重量％以上１５重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－５］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を６．０重量％以上で含有する、［１－１］～［１－４］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0017] ［１－６］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を７．０重量％以上で含有する、［１－１］～［１－５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－７］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を５．３重量％以上１５重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－６］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0018] ［１－８］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を６．０重量％以上１３重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－７］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－９］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を７．０重量％以上１１重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－８］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0019] ［１－１０］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２１重量％以上含有する、［１－２］～［１－９］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－１１］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２１％重量％以上７２重量％以下の範囲で含有する、［１－２］～［１－１０］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0020] ［１－１２］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２７％重量％以上６６重量％以下の範囲で含有する、［１－２］～［１－１１］のいずれかに

記載の医薬組成物。

［１－１３］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０重量％以上含有する、［１－２］～［１－１２］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0021] ［１－１４］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０％重量以上３０重量％以下の範囲で含有する、［１－２］～［１－１３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－１５］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１８重量％以上２２重量％以下の範囲で含有する、［１－２］～［１－１４］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0022] ［１－１６］前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選択される滑沢剤を少なくとも１つ含む、［１－１］～［１－１５］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0023] ［１－１７］前記滑沢剤として、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、またはタルク含む、［１－１］～［１－１６］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0024] ［１－１８］前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムを含む、［１－１］～［１－１７］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－１９］前記賦形剤として、マンニトール、乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、およびコメデンプンからなる群から選択される賦形剤を少なくとも１つ含む、［１－２］～［１－１８］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0025] ［１－２０］前記賦形剤として、マンニトール、または乳糖水和物を含む、［１－２］～［１－１９］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－２１］前記賦形剤として、マンニトールを含む、［１－２］～［１－２０］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0026] ［１－２２］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメ

ロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、およびポリソルベートからなる群から選択される崩壊剤を少なくとも１つ含む、［１－２］～［１－２１］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0027] ［１－２３］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、またはヒドロキシプロピルセルロースを含む、［１－２］～［１－２２］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0028] ［１－２４］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、またはカルメロースカルシウムを含む、［１－２］～［１－２３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－２５］前記医薬組成物全体に対し、式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を１重量％以上６５重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－２４］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0029] ［１－２６］前記医薬組成物全体に対し、式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を８重量％以上４５重量％以下の範囲で含有する、［１－１］～［１－２５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－２７］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物、またはその塩である、［１－１］～［１－２５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－２８］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物の塩である、［１－１］～［１－２５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－２９］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物である、［１－１］～［１－２５］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0030] ［１－３０］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒

和物が、式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩である、［１－１］～［１－２８］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0031] ［１－３１］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が結晶である、［１－３０］に記載の医薬組成物。

［１－３２］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が１型結晶である、［１－３０］または［１－３１］に記載の医薬組成物。

[0032] ［１－３３］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも１つの回折角（２θ）に、ピークを有する、［１－３１］または［１－３２］に記載の医薬組成物。

[0033] ［１－３４］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも２つの回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－３３］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0034] ［１－３５］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、

４．９°および９．４°（±０．２°）、
４．９°および９．９°（±０．２°）、
４．９°および１５．２°（±０．２°）、
４．９°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°および９．９°（±０．２°）、
９．４°および１５．２°（±０．２°）、
９．４°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°および１５．２°（±０．２°）、
９．９°および１５．８°（±０．２°）、

９．９°および１８．９°（±０．２°）、

９．９°および２２．６°（±０．２°）、

１５．２°および１５．８°（±０．２°）、

１５．２°および１８．９°（±０．２°）、

１５．２°および２２．６°（±０．２°）、

１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

１５．８°および２２．６°（±０．２°）、または

１８．９°および２２．６°（±０．２°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［１－３４］に記載の医薬組成物。

[0035] ［１－３６］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも３つの回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－３５］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0036] ［１－３７］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°および９．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°および１５．２°（±０．２°）、

４．９°、９．４°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°、９．４°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、

４．９°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、１８．９°および２２．６（±０．２°）°、
９．４°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または
１５．８°、１８．９°および２２．６°の回折角（２θ）にピークを有する、［１－３６］に記載の医薬組成物。

[0037] ［１－３８］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも４つの回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－３７］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0038] ［１－３９］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、
４．９°、９．４°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または

１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

の回折角（２θ）にピークを有する、［１－３８］に記載の医薬組成物。

[0039] ［１－４０］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも５つの回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－３９］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0040] ［１－４１］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．

2°）、

4．9°、9．4°、15．2°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

4．9°、9．4°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

4．9°、9．9°、15．2°、15．8°および18．9°（±0．2°）、

4．9°、9．9°、15．2°、15．8°および22．6°（±0．2°）、

4．9°、9．9°、15．2°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

4．9°、9．9°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

4．9°、15．2°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

9．4°、9．9°、15．2°、15．8°および18．9°（±0．2°）、

9．4°、9．9°、15．2°、15．8°および22．6°（±0．2°）、

9．4°、9．9°、15．2°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

9．4°、9．9°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、

9．4°、15．2°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、または

9．9°、15．2°、15．8°、18．9°および22．6°（±0．2°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［１－４０］に記載の医薬組成物。

[0041] ［１－４２］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも６つの回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－４１］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0042] ［１－４３］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または

９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［１－４２］に記載の医薬組成物。

[0043] ［１－４４］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）の回折角（２θ）にピークを有する、［１－３１］～［１－４３］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0044] ［１－４５］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、またはd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［１－３１］～［１－４４］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0045] ［１－４６］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が５．００μｍ以下、d_{50}が８．００μｍ以下、またはd_{90}が１２．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－４５］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0046] ［１－４７］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、またはd_{90}が１１．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－４６］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0047] ［１－４８］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が３．００μｍ以下、d_{50}が５．００μｍ以下、またはd_{90}が８．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－４７］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0048] ［１－４９］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が１．５０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．６０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が４．８０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－４８］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0049] ［１－５０］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が１．９０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が３．４０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が５．８０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－４９］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0050] ［１－５１］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が２．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が３．５０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が５．９０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－５０］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0051] ［１－５２］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の

体積基準粒子径について、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、およびd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［１－３１］～［１－５１］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0052] ［１－５３］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が５．００μｍ以下、d_{50}が８．００μｍ以下、およびd_{90}が１２．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－５２］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0053] ［１－５４］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、およびd_{90}が１１．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－５３］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0054] ［１－５５］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が３．００μｍ以下、d_{50}が５．００μｍ以下、およびd_{90}が８．００μｍ以下である、［１－３１］～［１－５４］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0055] ［１－５６］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が１．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－５５］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0056] ［１－５７］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が１．２０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．４０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．５０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－５６］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0057] ［１－５８］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が１．３０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．５０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．７０

μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［１－３１］～［１－５７］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0058] ［１－５９］有効成分である式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有する粉体である、［１－１］～［１－５８］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0059] ［１－６０］［１－１］～［１－５９］のいずれかに記載の医薬組成物を含有する、医薬製剤。

［１－６１］前記医薬製剤の剤型が、粉剤、散剤、顆粒剤、錠剤、およびカプセル剤からなる群から選択される、［１－６０］に記載の医薬製剤。

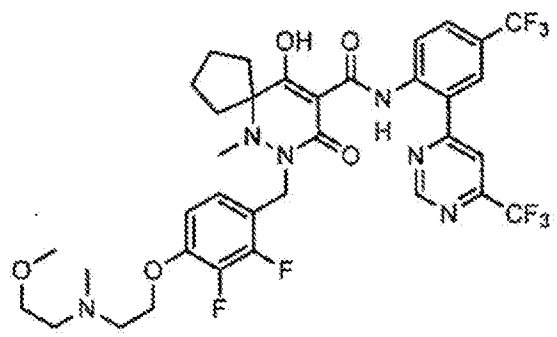
[0060] ［１－６２］前記医薬製剤の剤型が、粉剤、またはカプセル剤である、［１－６０］または［１－６１］のいずれかに記載の医薬製剤。

［１－６３］有効成分である式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有するカプセル剤の形態である、［１－６０］～［１－６２］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0061] ［１－６４］前記粉体がカプセル剤の充填剤として使用される、［１－５９］に記載の医薬組成物。

[0062] ［２－１］式１

[0063] [化3]



[0064] で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、および滑沢剤を含む医薬組

成物を含有する、医薬製剤。

［２－２］医薬組成物が、賦形剤、および崩壊剤をさらに含む、［２－１］に記載の医薬製剤。

［２－３］前記医薬製剤の剤型が、粉剤、散剤、顆粒剤、錠剤、およびカプセル剤からなる群から選択される、［２－１］または［２－２］に記載の医薬製剤。

[0065] ［２－４］前記医薬製剤の剤型が、粉剤、またはカプセル剤である、［２－１］～［２－３］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－５］医薬製剤の剤型がカプセル剤である、［２－１］～［２－４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0066] ［２－６］前記カプセル剤が粉体の医薬組成物を含有する、［２－１］～［２－５］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－７］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を０．５重量％以上含有する、［２－１］～［２－６］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0067] ［２－８］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を０．５重量％以上１５重量％以下の範囲で含有する、［２－１］～［２－７］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－９］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を６重量％以上で含有する、［２－１］～［２－８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0068] ［２－１０］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を７重量％以上で含有する、［２－１］～［２－９］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－１１］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を５．３重量％以上１５重量％以下の範囲で含有する、［２－１］～［２－１０］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0069] ［２－１２］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を６重量％以上１１重量％以下の範囲で含有する、［２－１］～［２－１１］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－１３］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２１重量％以上含

有する、［２－２］～［２－１２］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0070] ［２－１４］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２１重量％以上７２重量％以下の範囲で含有する、［２－２］～［２－１３］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－１５］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２７重量％以上６６重量％以下の範囲で含有する、［２－２］～［２－１４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0071] ［２－１６］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０重量％以上含有する、［２－２］～［２－１５］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－１７］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０重量％以上３０重量％以下の範囲で含有する、［２－２］～［２－１６］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0072] ［２－１８］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１８重量％以上２２重量％以下の範囲で含有する、［２－２］～［２－１７］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－１９］前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選択される滑沢剤を少なくとも１つ含む、［２－１］～［２－１８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0073] ［２－２０］前記滑沢剤として、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またはタルク含む、［２－１］～［２－１９］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0074] ［２－２１］前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムを含む、［２－１］～［２－２０］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－２２］前記賦形剤として、マンニトール、乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、およびコメデンプンからなる群から選択される賦形剤を少なくとも１

つ含む、［２－２］～［２－２１］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0075] ［２－２３］前記賦形剤として、マンニトール、または乳糖水和物を含む、［２－２］～［２－２２］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－２４］前記賦形剤として、マンニトールを含む、［２－２］～［２－２３］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0076] ［２－２５］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、およびポリソルベートからなる群から選択される崩壊剤を少なくとも１つ含む、［２－２］～［２－２４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0077] ［２－２６］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムまたはヒドロキシプロピルセルロースを含む、［２－２］～［２－２５］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0078] ［２－２７］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、またはカルメロースカルシウムを含む、［２－２］～［２－２６］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－２８］前記医薬組成物全体に対し、前記ｐ－トルエンスルホン酸塩を１重量％以上６５重量％以下の範囲で含有する、［２－１］～［２－２７］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0079] ［２－２９］前記医薬組成物全体に対し、前記ｐ－トルエンスルホン酸塩を８重量％以上４５重量％以下の範囲で含有する、［２－１］～［２－２８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0080] ［２－３０］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物、またはその塩である、［２－１］～［２－２８］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－３１］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物の塩である、［２－１］～［２－２８］のい

ずれかに記載の医薬製剤。

[0081] ［２－３２］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物である、［２－１］～［２－２７］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－３３］式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩である、［２－１］～［２－２８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0082] ［２－３４］前記化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が結晶である、［２－１］～［２－３３］のいずれかに記載の医薬製剤。

［２－３５］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が１型結晶である、［２－１］～［２－３４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0083] ［２－３６］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも１つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３４］または［２－３５］に記載の医薬製剤。

[0084] ［２－３７］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも２つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３４］～［２－３６］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0085] ［２－３８］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°および９．４°（±０．２°）、

４．９°および９．９°（±０．２°）、

４．９°および１５．２°（±０．２°）、

４．９°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°および９．９°（±０．２°）、

９．４°および１５．２°（±０．２°）、

９．４°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°および１５．２°（±０．２°）、
９．９°および１５．８°（±０．２°）、
９．９°および１８．９°（±０．２°）、
９．９°および２２．６°（±０．２°）、
１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
１５．８°および２２．６°（±０．２°）、または
１８．９°および２２．６°（±０．２°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［２－３７］に記載の医薬製剤。

[0086] ［２－３９］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも３つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－３８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0087] ［２－４０］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが
４．９°、９．４°および９．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°および１５．２°（±０．２°）、
４．９°、９．４°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．４°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、
４．９°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１８．９°および２２．６（±０．２°）°、
９．４°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または
１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）の回折角（２θ）にピークを有する、［２－３９］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0088] ［２－４１］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．

９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも４つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－４０］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0089] ［２－４２］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°、９．９°および１５．２°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、９．９°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、９．９°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、９．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．４°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
４．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、
９．４°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

９．４°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または

１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）の回折角（２θ）にピークを有する、［２－４１］に記載の医薬製剤。

[0090] ［２－４３］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも５つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－４２］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0091] ［２－４４］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および１５．８°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

９．４°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または

９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－４３］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0092] ［２－４５］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも６つの回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－４４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0093] ［２－４６］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および１８．９°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、

４．９°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、または

９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、の回折角（２θ）にピークを有する、［２－４５］に記載の医薬製剤。

[0094] ［２－４７］結晶の粉末Ｘ線回折パターンが、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）の回折角（２θ）にピークを有する、［２－３３］～［２－４６］のい

ずれかに記載の医薬製剤。

[0095] ［２－４８］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、またはd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［２－３３］～［２－４７］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0096] ［２－４９］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が５．００μｍ以下、d_{50}が８．００μｍ以下、またはd_{90}が１２．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－４８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0097] ［２－５０］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、またはd_{90}が１１．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－４９］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0098] ［２－５１］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が３．００μｍ以下、d_{50}が５．００μｍ以下、またはd_{90}が８．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－５０］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0099] ［２－５２］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が１．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－５１］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0100] ［２－５３］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が１．２０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．４０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が４．５０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－５２］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0101] ［２－５４］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の

体積基準粒子径が、d_{10}が１．３０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．５０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、またはd_{90}が４．７０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－５３］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0102] ［２－５５］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、およびd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［２－３３］～［２－５４］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0103] ［２－５６］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が５．００μｍ以下、d_{50}が８．００μｍ以下、およびd_{90}が１２．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－５５］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0104] ［２－５７］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、およびd_{90}が１１．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－５６］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0105] ［２－５８］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が３．００μｍ以下、d_{50}が５．００μｍ以下、およびd_{90}が８．００μｍ以下である、［２－３３］～［２－５７］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0106] ［２－５９］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が１．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－５８］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0107] ［２－６０］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が１．２０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．４０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．５０μｍ以

上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－５９］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0108] ［２－６１］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径が、d_{10}が１．３０μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、d_{50}が２．５０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、およびd_{90}が４．７０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲である、［２－３３］～［２－６０］のいずれかに記載の医薬製剤。

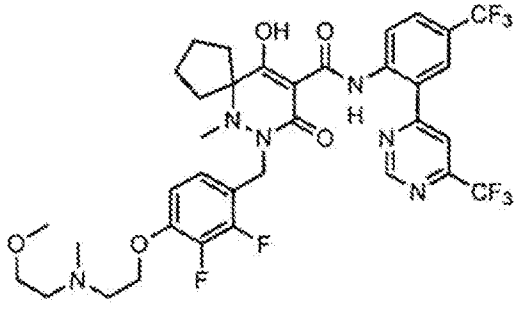
[0109] ［２－６２］有効成分である前記化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有するカプセル剤の形態である、［２－１］～［２－６１］のいずれかにのいずれかに記載の医薬製剤。

[0110] ［２－６３］有効成分である前記化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有する粉体である、［２－１］～［２－６２］のいずれかにのいずれかに記載の医薬製剤。

[0111] ［２－６４］前記粉体がカプセル剤の充填剤として使用される、［２－６３］に記載の医薬製剤。

［３－１］式１

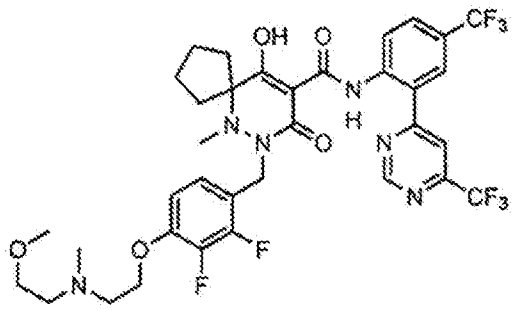
[0112] [化4]



[0113] で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕することを含む、［１－１］～［１－５９］または［１－６４］のいずれかに記載の医薬組成物の製造方法。

［３－２］式１

[0114] [化5]



[0115] で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕することを含む、［１－６０］～［１－６３］または［２－１］～［２－６４］のいずれかに記載の医薬製剤の製造方法。

［３－３］前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合し混合物を得る工程をさらに含む、［３－１］または［３－２］に記載の方法。

［３－４］前記混合物をカプセルに充填する工程をさらに含む、［３－２］または［３－３］に記載の方法。

[0116] ［４－１］前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、および滑沢剤を混合し混合物を得る工程を含む医薬組成物の製造方法。

［４－２］前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合し混合物を得る工程を含む医薬組成物の製造方法。

[0117] ［４－３］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を５．３重量％以上１５重量％以下の範囲で含有する、［４－１］または［４－２］に記載の製造方法。

［４－４］前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を７．０重量％以上１１重量％以下の範囲で含有する、［４－１］～［４－３］のいずれかに記載の製造方法。

[0118] ［４－５］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２１％重量％以上７

２重量％以下の範囲で含有する、［４－２］～［４－４］のいずれかに記載の製造方法。

［４－６］前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２７％重量％以上６６重量％以下の範囲で含有する、［４－２］～［４－５］のいずれかに記載の製造方法。

[0119] ［４－７］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０％重量以上３０重量％以下の範囲で含有する、［４－２］～［４－６］のいずれかに記載の製造方法。

［４－８］前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１８重量％以上２２重量％以下の範囲で含有する、［４－２］～［４－７］のいずれかに記載の製造方法。

[0120] ［４－９］前記滑沢剤として、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、またはタルク含む、［４－１］～［４－８］のいずれかに記載の製造方法。

[0121] ［４－１０］前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムを含む、［４－１］～［４－９］のいずれかに記載の製造方法。

［４－１１］前記賦形剤として、マンニトール、または乳糖水和物を含む、［４－２］～［４－１０］のいずれかに記載の製造方法。

[0122] ［４－１２］前記賦形剤として、マンニトールを含む、［４－２］～［４－１１］のいずれかに記載の製造方法。

［４－１３］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、またはヒドロキシプロピルセルロースを含む、［４－２］～［４－１２］のいずれかに記載の製造方法。

[0123] ［４－１４］前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、またはカルメロースカルシウムを含む、［４－２］～［４－１３］のいずれかに記載の製造方法。

［４－１５］前記医薬組成物全体に対し、式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を１重量％以上６５重量％以下の範囲で含

有する、［４－１］～［４－１４］のいずれかに記載の製造方法。

[0124] ［４－１６］前記医薬組成物全体に対し、式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を８重量％以上４５重量％以下の範囲で含有する、［４－１］～［４－１５］のいずれかに記載の製造方法。

[0125] ［４－１７］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が１型結晶である、［４－１］～［４－１６］に記載の製造方法。

［４－１８］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕することを含む、［４－１］～［４－１７］に記載の製造方法。

[0126] ［４－１９］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、またはd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［４－１７］または［４－１８］に記載の製造方法。

［４－２０］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、またはd_{90}が１１．００μｍ以下である、［４－１７］～［４－１９］のいずれかに記載の製造方法。

[0127] ［４－２１］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、およびd_{90}が１３．０８μｍ未満である、［４－１７］～［４－２０］のいずれかに記載の製造方法。

[0128] ［４－２２］式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶の体積基準粒子径について、d_{10}が４．００μｍ以下、d_{50}が６．００μｍ以下、およびd_{90}が１１．００μｍ以下である、［４－１７］～［４－２１］のいずれかに記載の製造方法。

[0129] ［４－２３］有効成分である式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有する粉体である、［４－１］～［４－２２］のいずれかに記載の製造方法。

[0130] ［４－２４］前記混合物をカプセルに充填する工程をさらに含む、［４－１］～［４－２３］に記載の方法。

発明の効果

[0131] 本発明は、ＮａＰｉ－ＩＩｂ、ＰｉＴ－１、およびＰｉＴ－２の強い阻害作用を有し、難水溶性化合物である化合物Ｉが、製剤化により、消化管内での溶解性が向上されることを可能にする。さらに本発明は、化合物Ｉの製剤の製造において、一定以上の均一性を有する製剤を安定して製造することを可能にする。

図面の簡単な説明

[0132] [図1]図１は、実施例１（F59）と実施例２（F61）の製剤に関する化合物Ｉの溶出試験の結果を示すグラフである。

[図2]図２は、実施例３（F50）、実施例４（F51）、実施例５（F52）および実施例２（F66）の製剤に関する化合物Ｉの溶出試験の結果を示すグラフである。

[図3]図３は、実施例１２（R4L02）のカプセル剤に関する化合物Ｉの溶出試験の結果を示すグラフである。

[図4]図４は、実施例１３（R4L05）のカプセル剤に関する化合物Ｉの溶出試験の結果を示すグラフである。

[図5]図５は、化合物Ｉの粒子径分布の測定結果を示す図である。

[図6]図６は、化合物Ｉの粒子径分布の測定結果を示す図である。

[図7]図７は、化合物Ｉの粒子径分布の測定結果を示す図である。

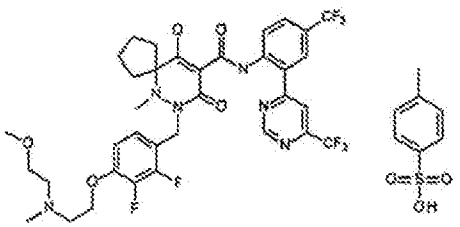
[図8]図８は、化合物Ｉの原薬の粉砕品を用いた製剤に関する化合物Ｉの溶出試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0133] 本明細書は、７－［［２，３－ジフルオロ－４－［２－［２－メトキシエチル（メチル）アミノ］エトキシ］フェニル］メチル］－１０－ヒドロキシ－６－メチル－８－オキソ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－２－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］フェニル］－６，７－ジ

アザスピロ［４，５］デカ－９－エン－９－カルボキサミド、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を原薬として含む製剤、例えば、該化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物Ｉ）を原薬として含む製剤に関する。

[0134] [化6]



化合物Ｉ

[0135] 上記の化合物Ｉは特許文献６の実施例１４に記載の方法により得られる化合物をｐ－トルエンスルホン酸塩に変換することにより製造することができる。より具体的には、化合物Ｉは非特許文献９に記載の方法により製造することができる。

[0136] 本明細書において式１の化合物の塩に言及する場合、医薬の投与に付随する摂取が許容される酸または塩基により形成される、医薬として許容な塩であれば特に限定されない。その例としては、有機酸塩、無機酸塩、有機塩基塩、または無機塩基塩、具体的には、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩などのカルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；硫酸塩；リン酸塩；硝酸塩；または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが挙げられる。これらの塩は、例えば当該式１で表される化合物と、医薬品の製造に使用可能な酸または塩基とを接触させることにより製造される。

[0137] 本明細書において溶媒和物に言及する場合、溶媒和物とは化合物が溶媒と

ともに、一つの分子集団を形成したものをさし、医薬の投与に付随する摂取が許容される溶媒により形成される、医薬として許容な溶媒和物であれば特に限定されない。その例としては、水和物、アルコール和物（エタノール和物、メタノール和物、１－プロパノール和物、２－プロノール和物など）、ジメチルスルホキシドなどの単独の溶媒との溶媒和物だけでなく、化合物１分子に対して複数個の溶媒と溶媒和物を形成したもの、または化合物１分子に対して複数種類の溶媒と溶媒和物を形成したものなどが挙げられる。

[0138] 化合物Ｉを含む医薬組成物、または医薬製剤の製造においては、化合物Ｉの粉末性結晶を使用することができ、例えば、非特許文献９に記載の方法で得られた粉末性結晶、具体的にはアセトン、酢酸エチル、エタノール、またはヘプタン、ならびにこれら溶媒の混合物を溶媒とする溶液から析出させて得た粉末性結晶を用いることができる。

[0139] 本明細書で用いられる化合物は、このような化合物を構成する１個以上の原子に、非天然割合の同位体原子を含みうる。化合物中の任意の原子を、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる別の同位体原子で置換することにより、天然中の同位体の存在比とは異なる存在比の同位体で置換した化合物、すなわち同位体原子で標識された化合物も本発明に含まれる。本明細書の化合物に含まれる同位体元素の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl等が含まれる。同位体原子で標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬（例えば、アッセイ試薬）、および診断剤（例えば、インビボ画像診断剤）として有用である。全ての割合の放射性または非放射性の同位体元素を含有する本明細書の化合物は、本発明の範囲に包含される。同位体原子で標識された化合物は、非標識化合物の製造方法と同様の手法で、対応する同位体原子を含む試薬や溶媒を用いることで製造することができる。

[0140] 本明細書における「医薬組成物」とは、本明細書の薬理学的に活性な化合物を哺乳動物、例えばヒトに送達するためのものとして当該技術分野で一般

に許容される添加剤、担体、希釈剤などの媒体との調合物を指す。

[0141] 本明細書における「製剤」および「医薬製剤」とは、医薬品に用いられる有効成分を使用方法や使用目的に合わせた最適の形状または性状に加工した製品を指す。使用方法、使用目的、有効成分の性質に応じ、必要な場合には添加剤を加えることができる。医薬製剤の種類、すなわち「剤型」として、注射剤、懸濁剤、乳剤、点眼剤なのように液体状の医薬製剤（液剤）や、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤のように固体状の医薬製剤（固形製剤）などが例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0142] 本明細書における「製剤」および「医薬製剤」は、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、滑沢着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、抗酸化剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0143] 本明細書における「固形製剤」は、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤などの剤形を指す。剤形とは、整形された医薬品等の形自体を意味する。このうち、本明細書に係る固形製剤としては、カプセル剤、または錠剤とすることが好ましく、より好ましくは、カプセル剤とすることが望ましい。これらは、製剤分野において通常用いられる成分、通常の形状、大きさを有していればよく、その形態等に特に限定はない。

[0144] 本明細書における「賦形剤」とは、固形製剤の成型、増量、希釈などの目的で加えられる添加剤であり、特に限定されないが、糖類（例えば乳糖、乳糖水和物、果糖、ブドウ糖など）、糖アルコール（例えば、マンニトールなど）、デンプン（トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプンなど）、セルロース（例えば、結晶セルロース）、無機塩（例えば、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、沈降炭酸カルシウムなど）などがあげられる。より具体的には、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデ

ンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース及び沈降炭酸カルシウムなどが挙げられ、好ましくは、マンニトール、乳糖、結晶セルロースなどが挙げられる。

[0145] 本明細書における「崩壊剤」とは、体内に投与された固形製剤の崩壊を促進させ、製剤からの有効成分の放出速度を高めるなどの目的で加えられる添加剤であり、特に限定されないが、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、またはポリソルベートなどがあげられる。好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウムなどがあげられる。

[0146] 本明細書における「滑沢剤」とは、固形製剤の製造工程で取り扱う、有効成分を含む混合物が均一に混合されるように流動性を高める目的で、あるいは、固形製剤が圧縮成形されやすいように加えられる添加剤であり、特に限定されないが、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル及びフマル酸ステアリルナトリウム、硬化油などが挙げられる。好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、硬化油が挙げられ、さらに好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、最も好ましくはフマル酸ステアリルナトリウムがあげられる。

[0147] 本明細書における「重量%」とは、成分全体の重量に対する特定の物質の重量の比率をあらわす。医薬組成物中、医薬製剤中、または固形製剤中の成分量の記述に使用する場合において、医薬組成物、医薬製剤、または固形製剤に含まれる全成分の重量に対する特定成分の重量の比率を意味する。医薬組成物、医薬製剤、または固形製剤を運搬、保管、または投与時などの取扱い時に、これらが散逸するのを防ぐなどの目的で用いる、アンプル、プラスチックボトル、または箱などの包装容器、カプセル剤のカプセルなどは、特

に言及した場合を除き、成分全体の重量に含まれない。

[0148] 本明細書において、医薬組成物の添加剤の含有量が医薬組成物全体に対しての重量%で示されている場合、重量%は、有効成分と有効成分に添加される添加剤からなる医薬組成物全体の重量に対する、添加剤の重量の比率をあらわす。医薬製剤があらかじめ容器に封入されている場合、その容器は医薬製剤全体の重量には含まれない。容器に封入された医薬製剤とは、ボトルに封入された丸剤、アルミシートに封入された錠剤、注射筒に封入された注射剤などのように、容器を開封しその内容物を投与に用いる医薬製剤のほか、カプセル剤のようにカプセルの形状をした容器に充填剤（有効成分と添加剤の混合物で、カプセル充填剤、充填剤、充填末または原末とも呼ばれる）が封入されたものを、充填剤が封入されたカプセルをそのまま投与に用いる医薬製剤が例示される。本発明の一態様において、医薬組成物はカプセル剤の内容物である充填剤であり、該充填剤は好ましくは粉剤であり、該粉剤はカプセルに封入された形態の医薬製剤として用いられてもよく、カプセル剤として投与されうる。

[0149] 本明細書における医薬組成物をカプセル剤とする場合、カプセルは、カプセル製剤において通常用いられているもの、例えば日本薬局方（第十七改正または第十八改正）に記載されているものを用いることができる。カプセルの種類は特に限定されず、本技術分野において通常使用されるものを用いることができる。例えば、カプセルの種類としては、ハードカプセル、ソフトカプセルなどが挙げられる。ハードカプセルに用いられる原料としては、例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、あるいはこれらの混合物などを含むものを好ましく用いることができ、好ましくはゼラチンカプセルである。ソフトカプセルに用いられる原料としては、例えば、ゼラチン、でん粉、カラギーナン、寒天、グリセリン、ソルビトール、あるいはこれらの混合物などを含むものを好ましく用いることができ、好ましくはゼラチンカプセルである。

[0150] 本明細書において、有効成分の含有量が医薬組成物全体に対しての重量%

で示されている場合、有効成分と有効成分に添加される添加剤からなる医薬組成物全体の重量に対する、有効成分の重量の比率、すなわち含有率をあらわす。

[0151] 本明細書において、医薬組成物全体に対する有効成分である化合物Ｉの含有率は、下限として、１重量％、３重量％、５重量％、７重量％、または８重量％が例示され、上限として、６５重量％、６０重量％、５５重量％、５０重量％、または４５重量％が例示される。下限としては８重量％が好ましく、上限としては４５重量％が好ましい。好ましい含有率の範囲は、１重量％以上６５重量％以下の範囲、３重量％以上６０重量％以下の範囲、５重量％以上５５重量％以下の範囲、７重量％以上５０重量％以下の範囲が例示され、よりこのましくは、８％以上４５重量％以下の範囲である。

[0152] 本明細書において、添加剤として賦形剤を用いることができる。本明細書において、賦形剤の含有量が医薬組成物全体に対しての重量％で示されている場合、有効成分と有効成分に添加される添加剤からなる医薬組成物全体の重量に対する、賦形剤の重量の比率、すなわち含有率をあらわす。

[0153] 本明細書において、医薬組成物全体に対する賦形剤の含有率は、下限として、２１重量％、２３重量％、２５重量％、２６重量％、または２７重量％が例示され、上限として、７２重量％、７０重量％、６８重量％、６７重量％、または６６重量％が例示される。下限として２７重量％が好ましく、上限として６６重量％が好ましい。好ましい含有率の範囲は、２１重量％以上７２重量％以下の範囲、２３重量％以上７０重量％以下の範囲、２５重量％以上６８重量％以下の範囲、２６重量％以上６７重量％以下の範囲が例示され、より好ましくは、２７重量％以上６６重量％以下の範囲である。好ましい賦形剤の例として、マンニトールが挙げられる。

[0154] 本明細書において、添加剤として崩壊剤を用いることができる。本明細書において、崩壊剤の含有量が医薬組成物全体に対しての重量％で示されている場合、有効成分と有効成分に添加される添加剤からなる医薬組成物全体の重量に対する、崩壊剤の重量の比率、すなわち含有率をあらわす。

[0155] 本明細書において、医薬組成物全体に対する崩壊剤の含有率は、下限として、１０重量%、１２重量%、１４重量%、１６重量%、または１８重量%が例示され、上限として、３０重量%、２８重量%、２６重量%、２４重量%、または２２重量%が例示される。下限として１８重量%が好ましく、上限として２２重量%が好ましい。好ましい含有率の範囲は、１０重量%以上３０重量%以下の範囲、１２重量%以上２８重量%以下の範囲、１４重量%以上２６重量%以下の範囲、１６重量%以上２４重量%以下の範囲が例示され、より好ましくは、１８重量%以上２２重量%以下の範囲である。好ましい崩壊剤の例として、クロスカルメロースナトリウム、および／またはカルメロースナトリウムが挙げられる。

[0156] 本明細書において、添加剤として滑沢剤を用いることができる。本明細書において、滑沢剤の含有量が医薬組成物全体に対しての重量%で示されている場合、有効成分と有効成分に添加される添加剤からなる医薬組成物全体の重量に対する、滑沢剤の重量の比率、すなわち含有率をあらわす。

[0157] 本明細書において、医薬組成物全体に対する滑沢剤の含有率は、下限として５．３重量%、５．６重量%、６．０重量%、６．３重量%、６．５重量%、６．８重量%、または７．０重量%が例示され、上限として、１５重量%、１４重量%、１３重量%、１２重量%、１１重量%、または１０重量%が例示される。下限として７．０重量%が好ましく、上限として１０重量%が好ましい。好ましい含有率の範囲は、５．３重量%以上１５重量%以下の範囲、５．６重量%以上１４重量%以下の範囲、６．０重量%以上１３重量%以下の範囲、より好ましくは６．３重量%以上１２重量%以下の範囲、６．５重量%以上１１重量%以下の範囲、６．８重量%以上１１重量%以下の範囲、７．０重量%以上１１重量%以下の範囲、が例示され、最も好ましくは、７．０重量%以上１０重量%以下の範囲である。

[0158] 本明細書において、化合物Ｉの１重量部に対する滑沢剤の比率は、下限として、０．１０重量部、０．１３重量部、または０．１５重量部が例示され、上限として、０．９０重量部、０．８７重量部、または０．８５重量部が

例示される。下限として０．１５重量部が好ましく、上限として０．８５重量部が好ましい。好ましい比率の範囲は、０．１０重量部以上０．９０重量部以下の範囲、０．１３重量部以上０．８７重量部以下の範囲が例示され、より好ましくは、０．１５重量部以上０．８５重量部以下の範囲である。好ましい滑沢剤の例として、フマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリン酸マグネシウム、さらに好ましい滑沢剤の例として、フマル酸ステアリルナトリウムが挙げられる。が挙げられる。

[0159] 化合物Ｉを含む医薬組成物、および医薬製剤に含まれる添加剤としては、医薬組成物、および医薬製剤で使用される製剤であれば特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、滑沢着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、抗酸化剤などが挙げられる。医薬組成物、および医薬製剤に用いる添加剤の種類、および使用量は医薬組成物、およびに含まれる有効成分の物理的化学的性質に応じて任意に選択され、最適化されて用いることができる。

[0160] 本明細書における「体積基準粒子径」とは、粉末の粒子径のうち、体積で重みづけされた粒度分布の値であり、粉末試料で所定の比率を占める体積における粒子径をあらわす。体積基準粒子径d_{10}（d_{10}と略される）、体積基準粒子径d_{50}（d_{50}と略される）、または体積基準粒子径d_{90}（d_{90}と略される）に例示される体積平均粒子径として表現されることがある。d_{10}、d_{50}、またはd_{90}は、粒子の全体積を１００％として粒子径による累積度数分布曲線を求めたとき、それぞれの試料体積の１０％、５０％、または９０％に相当する点の粒子径を意味する。当業者であれば、市販されている粒子径測定用の機器を用い、その取扱説明書に従って測定することができる。例えば、レーザー回折式粒度分布測定装置による体積基準粒子径測定は、測定対象の粉末を、粉末を分散させる溶媒（分散媒）中に分散させ、粉末を分散させた分散媒にレーザー光を照射し、レーザー光の回折の経時的変化を粉末の分散状態のとして測定することにより求めることができる。例えば、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）に記載されている「粒度測定法」などの

常法に従って行うこともできる。例えば、化合物Ｉの体積基準粒子径は、以下の方法に従って、求めることもできる。

（１）SPAN80（約３ｇ）を秤量し、ｎ－ヘキサン（３０００ｍＬ）を加えて、0.1wt%SPAN80 ｎ－ヘキサン溶液とする。

（２）化合物Ｉ約５０ｍｇを秤量し、0.1wt%SPAN80 ｎ－ヘキサン溶液を２０００ｍＬ加えて攪拌し、飽和溶液を調製する。

（３）0.45 μmディスポーザブル減圧用フィルターで飽和溶液の不溶物を濾去後、濾液を分散媒とする。

（４）化合物Ｉ約３０ｍｇを精密に量り分散媒（２ｍＬ）を加えて測定試料とする。

（５）レーザー回折法による試験を以下の条件で3回行い、平均値を採用する。

[0161] 屈折率：試料：1.6900，虚数部：0.0100，分散媒（ヘキサン）：1.3760

反復回数：15

粒子径基準：体積

データ取り込み回数：5000

透過率（適正範囲）赤色の半導体レーザー：90～80%

青色の発光ダイオード：90～70%

なお、測定機器としてはHORIBA社製のLA-950V2を使用することができる。

[0162] 本明細書における化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径の一態様において、該体積基準粒子径は、固体の有効成分が体内で溶解し効率よく吸収されるためには、溶解速度が速くなりうる粒子径の細かいものが好ましい。また、医薬組成物、および医薬製剤中で有効成分の含有量が均一になるように、有効成分の固体は一定程度の粒子径分布をもつものが好ましい。

[0163] 本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{10}の上限として、４．００μｍ、５．００μｍ、または５．７６μｍより小さい値が例示される。d_{10}の下限として、１．３０μｍ、１．２０μｍ、または１．００μｍが例示され、上限としては５．７６μｍより小さい値が好ましく、下限

としては１．００μｍが好ましい。d_{10}の範囲は、１．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、１．２０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲が例示され、より好ましくは、１．３０μｍ以上４．００μｍ以下の範囲である。

[0164] 本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{50}の上限として、５．００μｍ、８．００μｍ、または８．８１μｍより小さい値が例示される。d_{50}の下限として、２．５０μｍ、２．４０μｍ、または２．３０μｍが例示され、上限としては８．８１μｍより小さい値が好ましく、下限としては２．３０μｍが好ましい。d_{50}の範囲は、２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、２．４０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲が例示され、より好ましくは、２．５０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲である。

[0165] 本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{90}の上限として、８．００μｍ、１０．００μｍ、１２．００μｍ、または１３．０８μｍより小さい値が例示される。d_{90}の下限として、４．７０μｍ、４．６０μｍ、４．５０μｍ、または４．３０μｍが例示され、上限としては１３．０８μｍより小さい値が好ましく、下限としては２．３０μｍが好ましい。d_{90}の範囲は、４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲、４．５０μｍ以上１２．００μｍ以下の範囲、４．６０μｍ以上１０．００μｍ以下の範囲が例示され、より好ましくは、４．７０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲である。

[0166] 本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、またはd_{90}が１３．０８μｍ未満である。

本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{10}が１．００μｍ以上５．７６μｍ以下の範囲、１．３０μｍ以上４．００μｍ以下の範囲、または１．２０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲、d_{50}が、２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、２．４０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲、または２．５０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲、もしくはd_{90}が、４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲、４．５０μｍ以上１２．００μｍ

以下の範囲、４．６０μｍ以上１０．００μｍ以下の範囲、または４．７０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲である。

[0167] 本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、およびd_{90}が１３．０８μｍ未満である。

本明細書において、化合物Ｉの結晶の体積基準粒子径は、d_{10}が１．００μｍ以上５．７６μｍ未満の範囲、１．３０μｍ以上４．００μｍ以下の範囲、または１．２０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲、d_{50}が、２．３０μｍ以上８．８１μｍ未満の範囲、２．４０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲、または２．５０μｍ以上５．００μｍ以下の範囲、ならびにd_{90}が、４．３０μｍ以上１３．０８μｍ未満の範囲、４．５０μｍ以上１２．００μｍ以下の範囲、４．６０μｍ以上１０．００μｍ以下の範囲、または４．７０μｍ以上８．００μｍ以下の範囲である。

[0168] 本明細書における「粉末Ｘ線回折」は、結晶性物質の同定、構造解析に用いられる、Ｘ線の回折現象を用いて求めることができる数値であり、任意の結晶に固有の値である。この値は通常、1つ以上の２θ値であらわされる。当業者であれば、市販されている粉末Ｘ線回折測定用の機器を用い、その取扱説明書に従って測定することができる。より具体的には、測定対象試料にＣｕＫαのＸ線を照射し、入射Ｘ線に対する回折Ｘ線を測定することにより、２θ値を測定することができる。例えば、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）に記載されている「粉末Ｘ線回折測定法」などの常法に従って行うことができる。

[0169] 粉末Ｘ線回折スペクトルにおけるピーク値（２θ値）は、測定機器により、もしくはピークの読み取り条件等の測定条件により、多少の誤差を生じることがある。本明細書においてピーク値は、±０．２°、または±０．２°程度の範囲、例えば±０．５°の測定誤差を有し得る。日本薬局方（第十七改正または第十八改正）には、同一結晶形では通例、回折角２θは±０．２°の範囲内で一致することが記載されている。したがって、粉末Ｘ線回折に

おけるピークの回折角が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角が±０．２°程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0170] 本明細書における、回折角２θの表記において、列記された回折角２θの最後に「（±０．２°）」と記載されている場合は、列記された全ての回折角２θにおいて、記載された各値に対して±０．２°の範囲が許容されることを意味する。「±０．５°」の表記も同様である。

[0171] 本明細書における「粉末Ｘ線回折パターン」とは、粉末Ｘ線回折スペクトルの測定により得られた回折によるピーク値（回折角、２θ値、または２θともいう）とその強弱がそれぞれ横軸と縦軸にプロットされたものをあらわす。当業者であれば、市販されている粉末Ｘ線回折測定用の機器を用い、その取扱説明書に従ってプロットすることができる。また、粉末Ｘ線回折による分析は、例えば、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）の「粉末Ｘ線回折測定法」に記載されている方法などの常法に従って行うことができる。

[0172] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」とは、式（Ｉ）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物Ｉ）の結晶の１つであり、化合物Ｉの１型結晶は、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°付近の回折角（２θ）にピークを有することを特徴とすることが記載されている（非特許文献９）。

[0173] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも１つの回折角（２θ）にピークを有する。

[0174] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも２つの回折角（２θ）にピークを有する。２つの回折角として、４

．９°および９．４°（±０．２°）、４．９°および１５．２°（±０．２°）、４．９°および１８．９°（±０．２°）、４．９°および２２．６°（±０．２°）、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、もしくは１５．２°および２２．６°（±０．２°）が好ましく例示される。

[0175] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも３つの回折角（２θ）にピークを有する。３つの回折角の組み合わせとして、４．９°、９．４°および１５．２°（±０．２°）、４．９°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、４．９°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、もしくは１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）が好ましく例示される。

[0176] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、粉末Ｘ線回折による２θ値は、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも４つの回折角（２θ）にピークを有する。４つの回折角の組み合わせとして、４．９°、９．４°、１５．２°および１８．９°（±０．２°）、４．９°、９．４°、１５．２°および２２．６°（±０．２°）、４．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、９．４°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、もしくは１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）が好ましく例示される。

[0177] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも５つの回折角（２θ）にピークを有する。回折角のピークの組み合わせとして、４．９°、９．４°、１５．２°、１８．９°および２２．６

°（±０．２°）、もしくは４．９°、９．９°、１５．２°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、が好ましく例示される。

[0178] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、一態様において、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）からなる群から選択される少なくとも６つの回折角（２θ）にピークを有する。６つの回折角の組み合わせとして、４．９°、９．４°、９．９°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、もしくは４．９°、９．４°、１５．２°、１５．８°、１８．９°および２２．６°（±０．２°）、が好ましく例示される。

[0179] 本明細書における化合物Ｉの「１型結晶」の粉末Ｘ線回折パターンは、粉末Ｘ線回折による２θ値は、４．９°、９．４°、９．９°、１５．２°、１５．８°、１８．９°、および２２．６°（±０．２°）の回折角（２θ）すべてにピークを有する。

[0180] 本明細書における「熱重量分析」は、試料の物理的及び化学的性質の変化を熱的に分析する手法であり、試料を加熱することによる重量変化を測定する分析手段である。当業者であれば、市販されている熱重量分析測定用の機器を用い、その取扱説明書に従って測定することができる。

[0181] 本明細書における「示差熱分析」は、試料を加熱することによる発熱あるいは吸熱を検出し測定する分析手段である。当業者であれば、市販されている示差熱分析測定用の機器を用い、その取扱説明書に従って測定することができる。「熱重量分析」および／または「示差熱分析」を用いることにより、試料の昇華、融解、凝固、凝縮、蒸発、分解、吸着、または脱着などの物理現象に関する情報を取得することができる。「熱重量分析」および／または「示差熱分析」を、複数の試料でおこない、例えば固体の融点が一致した場合、これら複数の試料が同一の結晶形を持つことを示唆するデータとなりうる。また、例えば固体の融点が高い試料は、融点の低い試料と比較して、熱に対して安定であることを示唆するデータとなりうる。熱重量分析および

示差熱分析は、例えば、日本薬局方（第十七改正）の「熱分析法」に記載されている方法などの常法に従って行うことができる。

[0182] 本明細書における熱重量分析において化合物Ｉは、１１２．６℃（外挿点）および１２６．６℃（ピークトップ）に融解に起因するピークを示すことが記載されている（非特許文献９）。

[0183] 本明細書における「溶出試験」は、例えば、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）の「溶出試験法」に記載されている方法に従って行うことができる。溶出試験に用いる試験液としては、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）の溶出試験第一液、溶出試験第二液、またはそれらに添加剤を加えた溶液を用いることができる。ここで添加剤としては、Tween80などの界面活性剤が挙げられる。パドル法により行われる。本発明の一つの側面において、医薬組成物はｐＨ１．２の試験液９００ｍＬを用いる溶出試験（パドル法、毎分７５回転、３７℃）において、１５分後の薬物溶出率が、７５％以上、８０％以上、または８５％以上である。

[0184] 本明細書における「含量均一性試験」は、例えば、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）に記載されている含量均一性試験の方法に従って行うことができる。本発明の一つの側面において、医薬組成物が硬カプセル剤であり、日本薬局方（第十七改正または第十八改正）の記載されている含量均一性試験を行い、判定値を計算して判定基準に適合する（判定値がＬ１％（１５．０％）を超えない）。

[0185] 本明細書における医薬組成物、及び医薬製剤は、前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕する工程後、汎用的な製造方法により製造することができる。

前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕する工程は、例えば、ジェットミル粉砕機を用い、粉砕機の取扱説明書に従い、粉砕室内にて１サイクル粉砕することで行うことができる。

[0186] また、本明細書における医薬組成物、及び医薬製剤は、前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混

合する工程後、汎用的な製造方法により製造することができる。前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合する工程は、例えば、前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合機にて６０ｒｐｍの回転数で90分間混合することで行うことができる。

[0187] さらに、本明細書における医薬組成物、及び医薬製剤は、前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を粉砕する工程、または、前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合する工程の後に、混合した前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤をカプセルに充填する工程をさらに含む製造方法により製造することができる。前記式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を混合する工程は、例えば、カプセル充填機にて、ゼラチンカプセル（１号）に充填することで行うことができる。

[0188] 式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、すぐれたＮａＰｉ－ＩＩｂ、ＰｉＴ－１、およびＰｉＴ－２の阻害作用を示し、体内における安定性や、消化管からの吸収性に優れ、高リン血症のような慢性疾患の予防剤、または治療剤として有用であり、特に治療剤として有用である。式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症、慢性腎臓病、慢性腎不全、および血管石灰化を伴う動脈硬化症のような、体内のリン濃度の上昇に起因する様々な疾患の予防剤、または治療剤として有用である。

[0189] 本発明の組成物を、ＮａＰｉ－ＩＩｂ、ＰｉＴ－１、およびＰｉＴ－２の阻害剤、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症、慢性腎臓病、慢性腎不全、および血管石灰化を伴う動脈硬化症の予防剤、または治療剤として使用する場合、有効成分の式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の投与量は、病状、年齢、体重、他の薬剤との併用の有無などにより異なりうる。例えば経口剤として患者に投与する場合、投与１回あたりの

有効成分量は、式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物で換算して５０～５００ｍｇ、５０～２００ｍｇ、好ましくは１００～３００ｍｇが例示される。一日あたりの投与回数は、１回～３回が例示される。すなわち、２４時間ごと、１２時間ごと、または８時間ごとの投与が例示され、食前、食間、食後、または就寝前などが例示される。

[0190] 本明細書において、「および／または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わされたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」には、以下の７通りのバリエーションが含まれる；（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、（ｉｉｉ）Ｃ、（ｉｖ）ＡおよびＢ、（ｖ）ＡおよびＣ、（ｖｉ）ＢおよびＣ、（ｖｉｉ）Ａ、Ｂ、およびＣ。

[0191] 本明細書において使用される略語を以下に記す。

AV：許容値

cCMC-Na：クロスカルメロースナトリウム

CMC-Ca：カルメロースカルシウム

Lac：乳糖一水和物

MAN：マンニトール

MCC：微結晶性セルロース

Mg-st：ステアリン酸マグネシウム

rpm：回転毎分

SSF：フマル酸ステアリルナトリウム

[0192] 〔実施例〕

本発明の内容を以下の実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。全ての出発物質および試薬は、商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成することができる。カプセルは、カプセル製剤において通常用いられているものを用いることができる。本実施例では、マンニトールはPearitol 300DC（ROQUETTE社製）、cCMC-NaはND-2HS（Asahi Kasei Chemicals社製）、CMC-Caは、E.C.G-505（五徳薬品社製）、Mg-st. は、Parteck LUB MST（Merck社製）、SSFは、PRUV（JRS PHARM

A社製）を用いた。乳糖は、Pharmatose 200M（DMV-Fonterra Excipients社製）を使用した。カプセルは、日本薬局方カプセル、１号　Qualicaps gelatin（Qualicaps社製）を用いた。

[0193] 原薬の粉砕方法

原薬は、国際公開第２０１４／１４２２７３号公報、および発明推進協会公開技報第２０１７－５０１６６６に記載の方法により製造した化合物Ｉの粉末状結晶を使用した。原薬（１３４５．４ｍｇ、ロット番号SGL1407010品）を、ジェットミル粉砕機（ＭＣ－ＯＮＥ、Ｄｉｅｔｒｉｃｈ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　Ｃｏｎｓｕｌｔａｎｔｓ　ｓａ社製）を用い、粉砕機の取扱説明書に従い、粉砕室内にて１サイクル粉砕することで、粉砕品（１０２９．０ｍｇ）を得た。表７に示す、ロット番号RGW1503010品、およびロット番号RGW1601010品も同様の粉砕処理を行った。

[0194] 充填末の製造

充填末の総重量が10gとなるように、化合物Ｉと添加剤を秤量しマイティーバイアル（Ｎｏ．７、透明、マルエム）に加えた。MIX-ROTER VMR-5（アズワン）にて回転数１００ｒｐｍで、マイティーバイアルを60分間以上回転させて内容物を混合したものを試料とした。

[0195] 対照の乳糖倍散剤（化合物Ｉ：乳糖一水和物＝1：9（006/Lac））は、充填末の総重量が10gとなるように、化合物Ｉと乳糖を秤量しマイティーバイアル（Ｎｏ．７、透明、マルエム）に加えた。MIX-ROTER VMR-5（アズワン）にて回転数１００ｒｐｍで、マイティーバイアルを60分間以上回転させて内容物を混合したものを試料とした。

[0196]

[表1]

表１：充填末の組成

	含有量（重量%）					
実施例番号	1 (F59)	2 (F61)	3 (F50)	4 (F51)	5 (F52)	6 (F66)
化合物I	41.2	41.2	41.2	41.2	41.2	41.2
MAN	31.8	31.8	58.3	48.3	38.3	28.3
cCMC-Na	20			10	20	30
CMC-Ca		20				
Mg-st.			0.5	0.5	0.5	0.5
SSF	7	7				
Total	100	100	100	100	100	100

[0197] SSFを用いた場合は、ガラス壁面に充填末の粉塊が見られず、よく混合されることが示唆された。

溶出試験

調製した充填末の溶出試験を以下の条件にてパドル法にて実施した。

[0198] 溶液の量：900 mL

液温：37℃±0.2℃

溶出試験液：塩化ナトリウム２．０ｇを塩酸７．０ｍＬ及び水に溶かして１０００ｍＬとし、更に0.05% Tween80を含有させた溶液（日本薬局方（第十七改正）溶解試験第一液に0.05% Tween80を含有させた溶液）

サンプリング：フラクション法

撹拌装置：パドル

撹拌速度：75 rpm

沈殿物発生の有無：有り

UV 検出波長：293 nm

[0199] 紫外可視吸光度試験法による溶出率の測定法

溶出試験液をオンラインUV溶出試験システム（島津社製）により、波長293 nmにおける吸光度を測定した。50%アセトニトリル水溶液にて、式１で表さ

れる化合物のp-トルエンスルホン酸塩（化合物Ｉ）の濃度が34 μg/mLおよび136 μg/mLになるように調製した標準溶液の吸光度をもとに、化合物Ｉを25mg、または100mgをそれぞれ含有するカプセル製剤の溶出率を算出した。

[0200] 実施例１～６（表１）に記載の化合物Ｉを含有する充填末（３００ｍｇ）をゼラチンカプセル（１号）に充填し、紫外可視吸光度試験法にて、溶出試験液中に溶解した化合物Ｉの溶出率を測定した。その結果を図１および２に示す。なお、製剤（カプセル剤、錠剤など）における溶出性は、製剤の内容物である医薬品の吸収性評価の一助になるものである。また、製剤は水溶液中で崩壊し、溶出するため、崩壊性の評価は、簡易的な溶出性の評価である。

[0201] 図１では、崩壊剤としてcCMC-Na（実施例１（F59））とCMC-Ca（実施例２（F61））を使用した場合の、化合物Ｉの溶出性を比較した。cCMC-Na（実施例１（F59））を含む充填末が化合物Ｉの溶出性に優れていることが示された。

[0202] 図２では、cCMC-Naの配合比率を、０％～３０％と変えた場合の、化合物Ｉの溶出性を比較した。cCMC-Naを２０重量%以上にした充填末（実施例５（F52）、および（実施例６（F66））での化合物Ｉの溶出性は、対照の乳糖倍散剤（化合物Ｉ：乳糖一水和物＝1：9（006/Lac））の溶出性を上回り、優れた溶出性を示した。cCMC-Naを２０重量%以上含有する充填末が好ましいことが示唆された。

[0203] <u>付着性試験</u>

充填末をガラス容器へ入れ、その内壁への付着性を目視で観察し、付着性試験を行った。以下に試料調製の詳細を示す。充填末の総重量が１０ｇとなるように、化合物Ｉと添加剤を秤量しマイティーバイアル（Ｎｏ．７、透明、マルエム）に加えた。MIX-ROTER VMR-5（アズワン）にて回転数１００ｒｐｍで、マイティーバイアルを60分間以上回転させて内容物を混合したものを試料とした。

[0204] SSFを０．５～９重量%と変え、化合物Ｉと添加剤の混合時におけるガラス

バイアルへの付着性を比較した。ガラス壁面への付着は目視で行った。

[0205] [表2]

表２：充填末の組成

	含有量（重量%）				
実施例番号	7 (F67)	8 (F55)	9 (F58)	10 (F59)	11 (F68)
化合物Ｉ	41.2	41.2	41.2	41.2	41.2
MAN	38.3	35.8	33.8	31.8	29.8
cCMC-Na	20	20	20	20	20
SSF	0.5	3	5	7	9
Total	100	100	100	100	100
ガラス壁面への付着の有無	有	有	有	無	無

[0206] SSFを7重量%以上含む充填末において、ガラス壁面に充填末の粉塊が付着しなくなった。製剤の含量均一性を確保するため、付着性を抑えることが重要である。SSFは、5重量%を超えて加えること、たとえば6重量%以上あるいは7重量%以上にすることが好ましいことが示唆された。

[0207] カプセル製剤の製造

カプセル製剤の充填末の総重量が3600gとなるように、化合物Ｉと添加剤を混合し、以下の処方で、有効成分を遊離塩基（式１で表される化合物）に換算してそれぞれ２５ｍｇ、または１００ｍｇ含有するカプセル製剤を製造した。混合機（Rocking mixer：型番RMC-10(S)MC、愛知電機社製）にて６０ｒｐｍの回転数で90分間混合し、充填末を製造した。カプセル充填機（Capsule filling apparatus：型番MODEL 300A、アキュレックス社製）にて、ゼラチンカプセル（１号）に充填し、２５ｍｇカプセル製剤（実施例１２（R4L02））、および１００ｍｇカプセル製剤（実施例１３（R4L05））を製造した。

[0208]

[表3]

表３：カプセル剤の組成

	組成（重量%）			組成（mg）		
成分／薬量	含有量	25 mg	100 mg	含有量	25 mg	100 mg
化合物Ｉ	0	8.49	33.97	0	30.6	122.3
MAN	73	64.51	39.03	262.8	232.2	140.5
cCMC-Na	20	20	20	72	72	72
SSF	7	7	7	25.2	25.2	25.2
ゼラチンカプセル	-	-	-	-	-	-
計	100	100	100	360	360	360

[0209] カプセル剤の溶出性試験

上述と同様の溶出試験法により、２５ｍｇカプセル製剤（実施例１２）、および１００ｍｇカプセル製剤（実施例１３）の溶出試験を行った。結果を図３および４に示す。

[0210] これらカプセル製剤の溶出性は、対照の乳糖倍散剤（化合物Ｉ：乳糖一水和物＝1：9（006/Lac））を用いたカプセル製剤の溶出性を上回り、優れた溶出性を示した。

カプセル剤の含量均一性試験

含量均一性試験の含量値は、HPLCにより測定し、日本薬局方（第十七改正）に基づき平均値を求めて判定した。以下に詳細を示す。

[0211] ２５ｍｇカプセル製剤（実施例１２（R4L02））、および１００ｍｇカプセル製剤（実施例１３（R4L05））のそれぞれの充填末に関して試料１０個を以下の方法にしたがって調製した。なお、判定値の計算により算出された判定値の最大許容限度値（L1%）を超えるときは、試料数を２０個として同様の試験を再度行い、判定値を算出した。溶解溶媒（水１０００、およびアセトニトリル１０００ｍＬをメスシリンダーで量り，混合後，トリフルオロ酢酸１ｍＬを加えて混合したもの（水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（1000：1000：1））ＸｍＬをＹｍＬのメスフラスコに入れた（表４）。シェーカー（AS ONE社品、Model ASCM-01）を用いて毎分１００回転で３０分間振と

うし、試料を崩壊させた。

[0212] [表4]

表４：メスフラスコと溶媒の使用量

カプセル製剤	XmL	YmL
２５ｍｇカプセル	20	50
１００ｍｇカプセル	80	200

[0213] 溶解溶媒をメスフラスコに追加してさらに混合し、超音波処理を１５分間（超音波処理開始約５分毎にメスフラスコを振り混ぜる）行った。その後、溶解溶媒を加えてメスアップを行った。メンブランフィルター（ADVANTEC社品、Model 25HP020AN、DISMIC-25HP PTFE 0.20 μm HYDROPHILIC）にてろ過し、初めのろ液１ｍＬを除き、次のろ液を試料溶液とした。

[0214] なお標準溶液は以下の方法で調製した。

標準物質用として別途製造した化合物Ｉ（１２ｍｇ）を精密に量り、溶解溶媒を加えて溶解させ、正確に２０ｍＬとした。十分に溶解しない場合は、超音波処理（１分間程度）により溶かした。溶解溶媒で正確に適量とし、標準溶液とした。

[0215] 測定条件は以下の通り。

システム：Acquity UPLC H-class

機器名：Quaternary Solvent Manager (H-class QSM) (Waters)

Sample Manager-FTN (H-class SM-FTN) (Waters)

Sample Organizer (H-class SO) (Waters)

Column Heater (H-class CH) (Waters)

検出器：TUV Detector (TUV) (Waters)

カラム：Kinetex XB-C18, 4.6 mm × 50 mm, 2.6 μm (Phenomenex)

移動相：A) 0.05% TFA/水, B) 0.05% TFA/アセトニトリル

流速： 1.0 mL/min

検出波長： 225 nm

カラム温度： 30℃

インジェクション量： 3.0 μL

[0216] [表5]

表５：グラジェント

時間 （分）	移動相Ａ (vol%)	移動相Ｂ (vol%)
0	70	30
6.0	5	95
7.5	5	95
7.6	70	30

[0217] 結果を表６に示す。

[0218] [表6]

表６：含量均一性

実施例番号	１２ (R4L02)	１３ (R4L05)
平均含有量 (重量%, n=10)	98.1	99
SD (%, n=10)	2.3	2.5
RSD (%, n=10)	2.4	2.6
AV (n=10)	5.9	5.6

[0219] 試験結果から２５ｍｇカプセル製剤（R4L02）、および１００ｍｇカプセル製剤（R4L05）の含量均一性は、判定値（AV）の目標値（判定値の最大許容限度値（L1）が15以下であること）を満たしており、すぐれた含量均一性を示すことが確認された。

[0220] 化合物Ｉの粒子径分布

上記の化合物Ｉの結晶性粉末の粉砕方法によって得られた粉砕品、および未粉砕品の粒子径分布をレーザー回折法により測定し、体積基準粒子径d_{10}、d_{50}、およびd_{90}（μｍ）を算出した。光散乱法の試料調製は、以下のとおり行った。

[0221] （１）SPAN80（約３ｇ）を秤量し、ｎ－ヘキサン（３０００ｍＬ）を加えて、0.1wt%SPAN80 ｎ－ヘキサン溶液とした。

（２）未粉砕品約５０ｍｇを秤量し、0.1wt%SPAN80 ｎ－ヘキサン溶液を２

０００ｍＬ加えて攪拌し、飽和溶液を調製した。

[0222] （３）0.45 μmディスポーザブル減圧用フィルター（Millicup-LH, PTFE、0.45 μm、Millipore製、型式SJLHM4710）で飽和溶液の不溶物を濾去後、濾液を分散媒とした。

（４）試料約３０ｍｇを精密に量り分散媒（２ｍＬ）を加えて測定試料とした。

[0223] （５）試験は3回行い、平均値を採用した。

測定条件を以下に記す。

機器名：LA-950V2　HORIBA社製

屈折率：試料：1.6900, 虚数部：0.0100, 分散媒（ヘキサン）：1.3760

反復回数：15

粒子径基準：体積

データ取り込み回数：5000

透過率（適正範囲）赤色の半導体レーザー：90～80%

青色の発光ダイオード：90～70%

測定結果を以下の表７および図５～７に示す。

[0224] [表7]

表７：体積標準粒子径測定結果（μm）

ロット番号	SFL1407010		RGW1503010		RGW1601010
	粉砕前	粉砕後	粉砕前	粉砕後	粉砕後
d_{10}	5.76	1.9	4.13	2.0	1.5
d_{50}	8.81	3.5	6.83	3.4	2.6
d_{90}	13.08	5.9	11.4	5.8	4.8

[0225] 原薬の粒子径の溶出性に与える影響について

６ｍｇの未粉砕品もしくは粉砕品と４４ｍｇの乳糖一水和物（200 mesh）を混合し、３７℃における空腹時小腸模擬液中における溶出試験を以下の条件にてパドル法にて実施し、ＵＰＬＣにて測定した。溶出試験はｎ＝４で実施した。

[0226] ＜溶出試験条件＞

溶液量：５０ｍＬ

温度：37 ℃

溶液：空腹時における人工腸液（FaSSIF）

サンプリング：VK8000 dissolution sampling station (Varian Medical Systems, Inc.)

装置：VK7010 dissolution station (Varian Medical Systems, Inc.)

回転速度：50rpm

[0227] ＜ＵＰＬＣ条件＞

システム：Acquity UPLC (Waters)

カラム：Acquity UPLC BEH Shield RP18, 1.7 μm, 2.1 × 50.0 mm (Waters)

移動相：A) 0.05% TFA/水、B) 0.05% TFA/アセトニトリル

流速：1.0 mL/min

検出波長：260 nm

カラム温度：40 ℃

インジェクション量：5 μL

[0228] [表8]

表８：グラジェント

時間（分）	移動相Ａ (vol%)	移動相Ｂ (vol%)
0	95	5
0.95	2	98
1.40	2	98
1.41	95	5
1.50	95	5

[0229] 結果を図８に示す。原薬の粉砕品を用いた場合、非粉砕品と比較して高い溶出性が確認された。

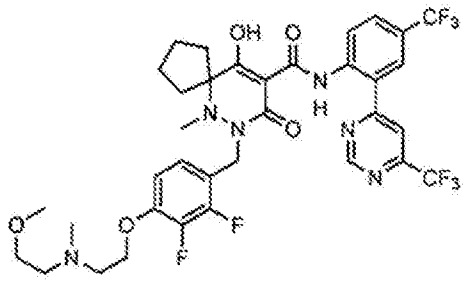
産業上の利用可能性

[0230] 本発明は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）および末期腎疾患（ＥＳＫＤ）などの腎機能障害を有する患者の高リン血症を治療に用いられる医薬組成物とその製造方法を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式１

[化1]



で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、および滑沢剤を含む、医薬組成物。

[請求項2] 賦形剤、および崩壊剤をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 前記医薬組成物全体に対し、前記滑沢剤を０．５重量％以上含有する、請求項１または２に記載の医薬組成物。

[請求項4] 前記医薬組成物全体に対し、前記賦形剤を２５重量％以上含有する、請求項１～３に記載の医薬組成物。

[請求項5] 前記医薬組成物全体に対し、前記崩壊剤を１０重量％以上含有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選択される滑沢剤を少なくとも１つ含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 前記賦形剤として、マンニトール、乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、およびコメデンプンからなる群から選択される賦形剤を少なくとも１つ含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 前記崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、およびポリソルベートからなる群から選択される崩壊剤を少なくとも１つ含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 前記医薬組成物全体に対し、式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を５重量％以上５０重量％以下の範囲で含有する、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 式１で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩である、請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩が、１型結晶である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の体積基準粒子径が、d_{10}が５．７６μｍ未満、d_{50}が８．８１μｍ未満、またはd_{90}が１３．０８μｍ未満である、請求項１０または１１に記載の医薬組成物。

[請求項13] 請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、医薬製剤。

[請求項14] 前記医薬製剤が、粉剤、散剤、顆粒剤、錠剤、およびカプセル剤からなる群から選択される、請求項１３に記載の医薬製剤。

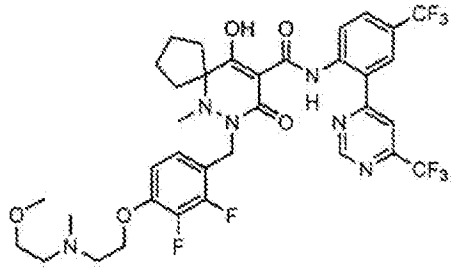
[請求項15] 医薬製剤がカプセル剤である、請求項１３または１４に記載の医薬製剤。

[請求項16] 有効成分である式１で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を１型結晶として含有し、さらにマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含有するカプセル剤の形態である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成

物。

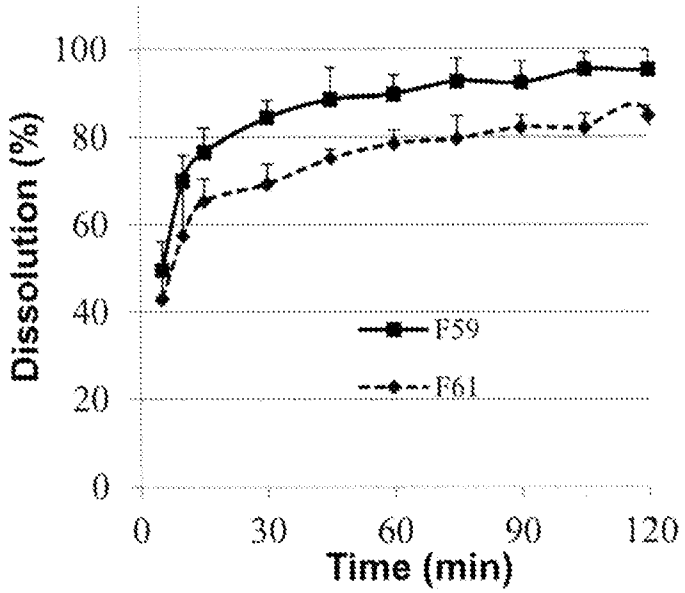
[請求項17] 式１

[化2]

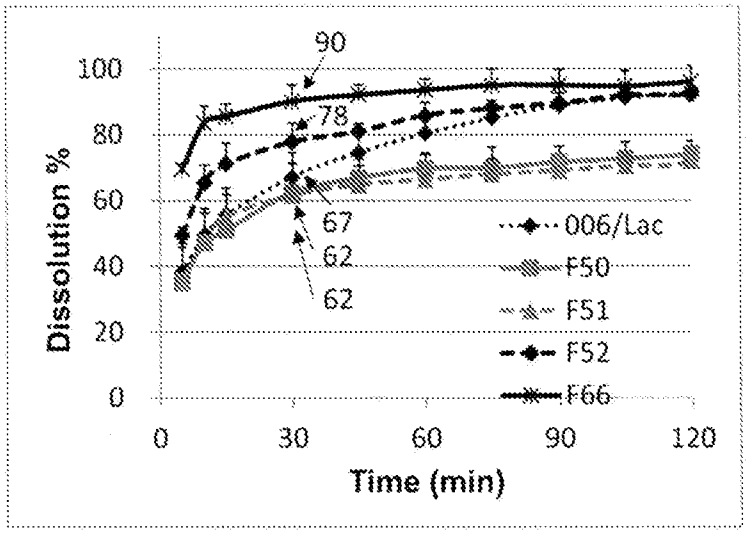


で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、賦形剤、崩壊剤、および滑沢剤を含む医薬組成物の製造方法。

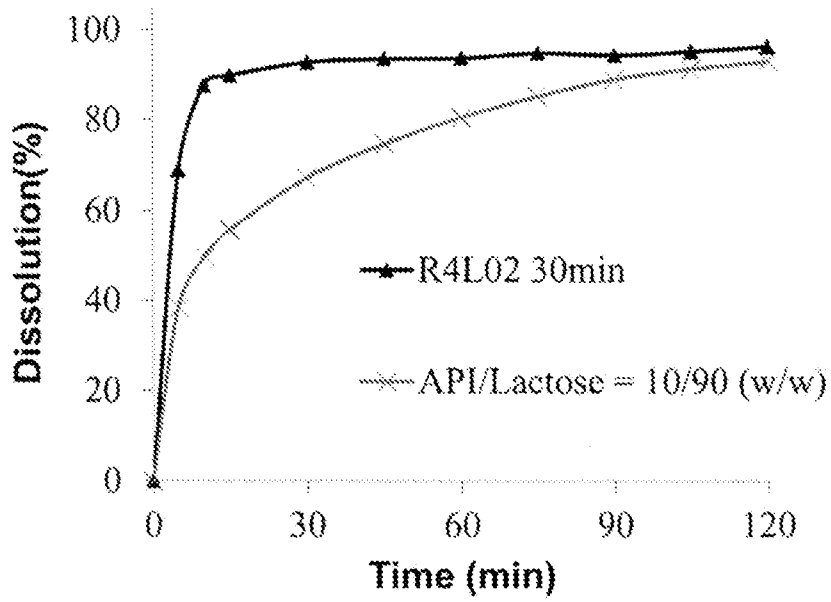
[図1]


100
80
60
40
20
0
Dissolution (%)
0
30
60
90
120
Time (min)
F59
F61

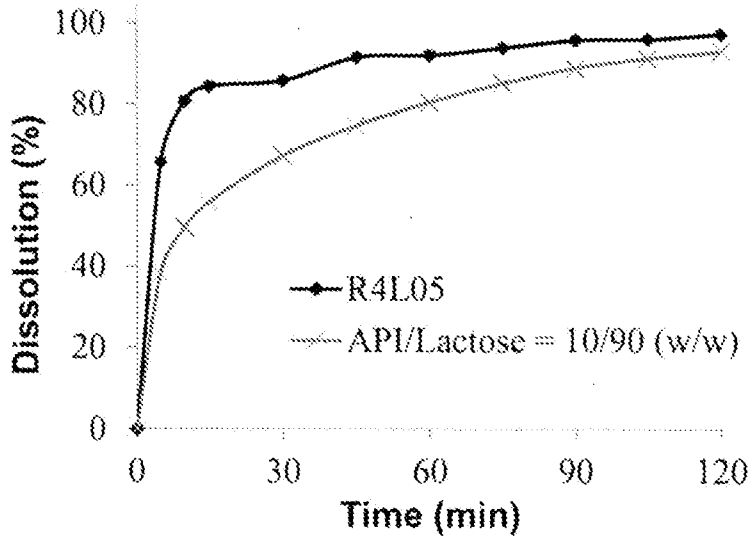
[図2]


90
78
67
62
62
100
80
60
40
20
0
Dissolution %
0
30
60
90
120
Time (min)
006/Lac
F50
F51
F52
F66

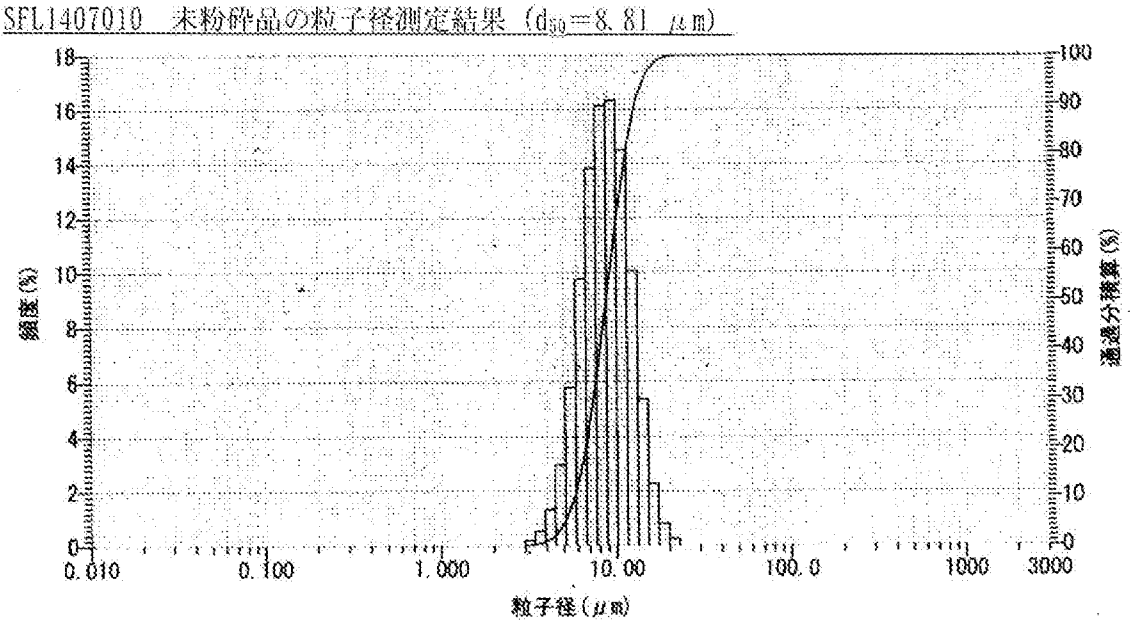
[図3]


100
80
60
40
20
0
Dissolution(%)
R4L02 30min
API/Lactose = 10/90 (w/w)
0
30
60
90
120
Time (min)

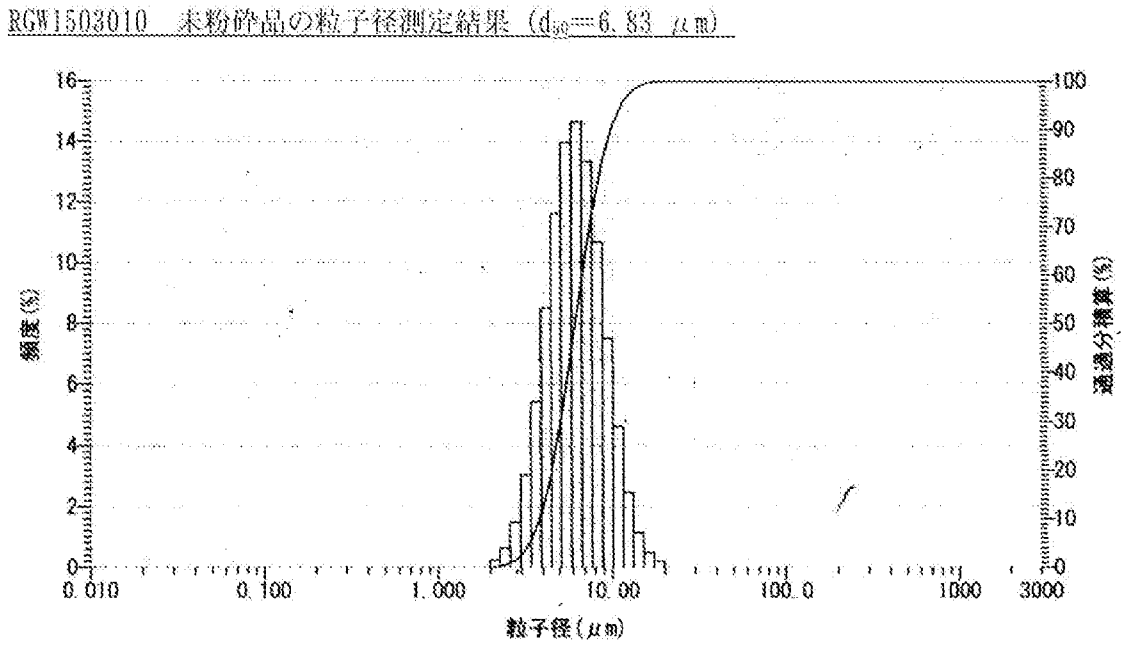
[図4]


100
80
60
40
20
0
Dissolution (%)
R4L05
API/Lactose = 10/90 (w/w)
0
30
60
90
120
Time (min)

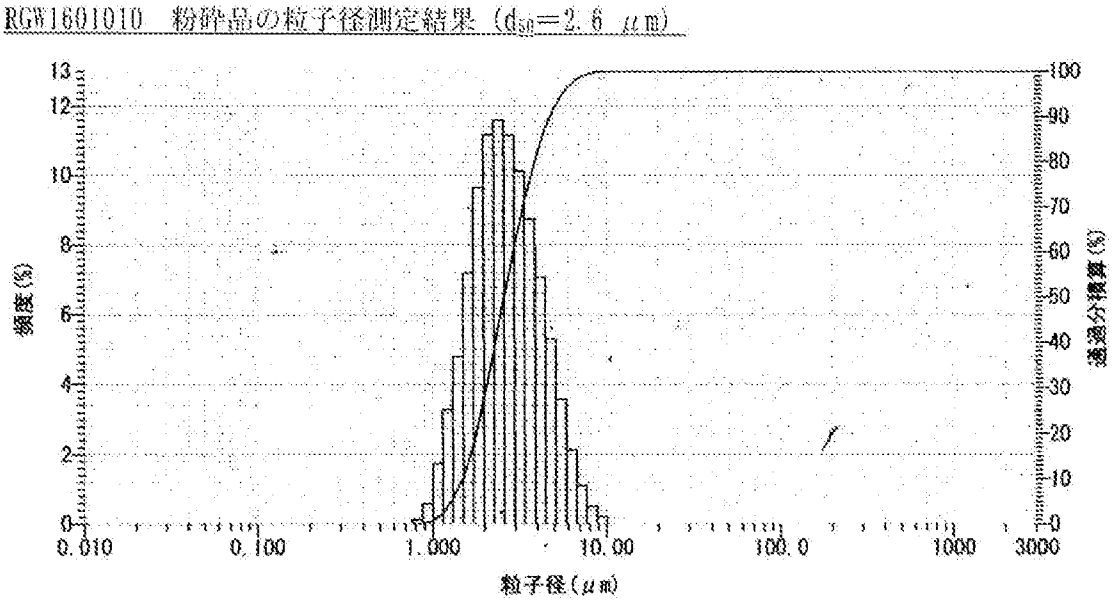
[図5]


SFL1407010 末粉砕品の粒子径測定結果 (d_{50}=8.81 μm)
頻度(%)
通過分積算(%)
粒子径(μm)
0.010
0.100
1.000
10.00
100.0
1000
3000

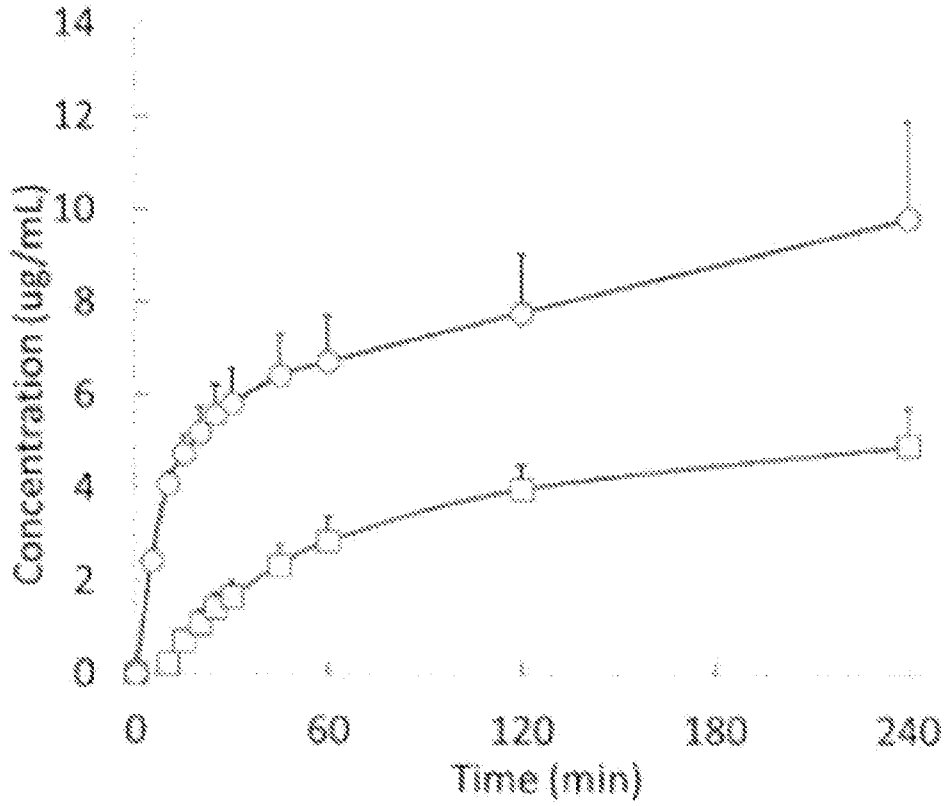
[図6]


RGW1503010 末粉砕品の粒子径測定結果 (d_{50}=6.83 μm)
頻度(%)
通過分積算(%)
粒子径(μm)
0.010
0.100
1.000
10.00
100.0
1000
3000

[図7]



[図8]



□：未粉砕品、○：粉砕品

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/023076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/506(2006.01)i; ***A61K 9/14***(2006.01)i; ***A61K 9/16***(2006.01)i; ***A61K 9/20***(2006.01)i; ***A61K 9/48***(2006.01)i; ***A61K 47/04***(2006.01)i; ***A61K 47/12***(2006.01)i; ***A61K 47/14***(2006.01)i; ***A61K 47/20***(2006.01)i; ***A61K 47/26***(2006.01)i; ***A61K 47/32***(2006.01)i; ***A61K 47/34***(2017.01)i; ***A61K 47/36***(2006.01)i; ***A61K 47/38***(2006.01)i; ***A61P 3/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i

FI: A61K31/506; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K9/16; A61P3/00; A61P43/00 111; A61K47/14; A61K47/12; A61K47/04; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/20; A61K47/32; A61K47/34

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)

A61K31/506; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/04; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/20; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/00; 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 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/142273 A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 18 September 2014 (2014-09-18) claims, paragraphs [0313], [0322]-[0335], example 14	1-17
X	WO 2016/039458 A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 17 March 2016 (2016-03-17) claims, paragraphs [0257], [0266]-[0279], example 14	1-17
A	TSUBOI, Yoshinori et al. EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder. Kidney International. 2020, vol. 98, pages 343-354, ISSN 0085-2538 entire text	1-17

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 August 2022	**16 August 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/023076

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HILL GALLANT, Kathleen M. et al. EOS789, a broad-spectrum inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients. Kidney international. 2021, vol. 99, pages 1225-1233, published online 31 October 2020, ISSN 0085-2538 entire text	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/023076

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2014/142273 A1	18 September 2014	EP 2975030 A1 claims, paragraphs [0163], [0172]-[0185], example 14	
		US 2016/0002251 A1	
		AU 2014230552 A	
		CA 2901868 A1	
		IL 240825 A	
		CN 105073715 A	
		KR 10-2015-0127721 A	
		CR 20150505 A	
		MX 2015012537 A	
		HK 1212700 A	
		KR 10-2016-0119282 A	
		MA 38491 A	
		RU 2015143507 A	
		BR 112015022092 A	
		NZ 711182 A	
		TW 201446756 A	
		PE 15352015 A	
		AR 95394 A	
		TW 201741304 A	
		PE 20151535 A	
		CL 2015002543 A	
WO 2016/039458 A1	17 March 2016	EP 3192511 A1 claims, paragraphs [0153], [0162]-[0175], example 14	
		US 2016/0002251 A1	
		CA 2958543 A1	
		AU 2015316425 A	
		IL 250972 A	
		KR 10-2017-0047388 A	
		MX 2017002737 A	
		CN 107072993 A	
		BR 112017004595 A	
		RU 2017106260 A	
		TW 201625233 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/023076

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/506(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 47/04(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: A61K31/506; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K9/16; A61P3/00; A61P43/00 111; A61K47/14; A61K47/12; A61K47/04; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/20; A61K47/32; A61K47/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/506; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/04; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/20; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/00; A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2014/142273 A1 (中外製薬株式会社) 18.09.2014 (2014-09-18) 特許請求の範囲、段落[0313], [0322]-[0335], 実施例14	1-17
X	WO 2016/039458 A1 (中外製薬株式会社) 17.03.2016 (2016-03-17) 特許請求の範囲, 段落[0257], [0266]-[0279], 実施例14	1-17
A	TSUBOI, Yoshinori et al., EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder, Kidney International, 2020, Vol.98, pp.343-354, ISSN 0085-2538 全文	1-17

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
02.08.2022	16.08.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
新留　素子 4C 2939
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	HILL GALLANT, Kathleen M. et al., EOS789, a broad-spectrum inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients, Kidney international, 2021, Vol.99, pp.1225-1233, published online 2020.10.31, ISSN 0085-2538 全文	1-17

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/JP2022/023076

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2014/142273 A1	18.09.2014	EP 2975030 A1 Claims, Paragraphs [0163], [0172]-[0185], Example 14 US 2016/0002251 A1 AU 2014230552 A CA 2901868 A1 IL 240825 A CN 105073715 A KR 10-2015-0127721 A CR 20150505 A MX 2015012537 A HK 1212700 A KR 10-2016-0119282 A MA 38491 A RU 2015143507 A BR 112015022092 A NZ 711182 A TW 201446756 A PE 15352015 A AR 95394 A TW 201741304 A PE 20151535 A CL 2015002543 A	
WO 2016/039458 A1	17.03.2016	EP 3192511 A1 Claims, Paragraphs [0153], [0162]-[0175], Example 14 US 2016/0002251 A1 CA 2958543 A1 AU 2015316425 A IL 250972 A KR 10-2017-0047388 A MX 2017002737 A CN 107072993 A BR 112017004595 A RU 2017106260 A TW 201625233 A	