

(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
2016 年 7 月 28 日(28.07.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/117621 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/232 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/051611

(22) 国際出願日: 2016 年 1 月 20 日(20.01.2016)

(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 2015-009742 2015 年 1 月 21 日(21.01.2015) JP

(71) 出願人: 持田製薬株式会社(MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 伊藤 博光(ITO Hiromitsu); 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 藤井 啓達(FUJII Hirosato); 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山縣 基生(YAMAGATA Motoo); 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 田中 大地(TANAKA Daichi); 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町 2 丁目 3 番 3 号 友泉岩本町ビル 6 階 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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: Ω-3 FATTY ACID SELF-EMULSIFYING COMPOSITION

(54) 発明の名称: ω 3 脂肪酸の自己乳化組成物

(57) Abstract: A pharmaceutical self-emulsifying composition containing, relative to 100 mass% of the entire self-emulsifying composition: 70-90 mass% ethyl eicosapentaenoic acid as a first medicinal component; 0.5-6.0 mass% water; 1-29 mass% of a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester (optionally including polyoxyethylene castor oil) as an emulsifier; 1-25 parts by mass of lectin per 100 parts by mass of the ethyl eicosapentaenoic acid; and Pitavastatin, Rosuvastatin or a salt thereof as a second medicinal component. This pharmaceutical self-emulsifying composition exhibits superior self-emulsification properties, composition dispersion properties, emulsion stability, absorption properties, medicinal component storage stability and preparation storage stability.

(57) 要約: 自己乳化組成物の全量を 100 質量%としたとき、第一の薬効成分として 70~90 質量%のイコサペント酸エチルエステル、水を 0.5~6 質量%、1~29 質量%の乳化剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(任意でポリオキシエチレンヒマシ油を更に含む)およびイコサペント酸エチルエステル 100 質量部に対して 1~25 質量部のレシチン、第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有する医薬組成物であり、自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性、吸収性、薬効成分および製剤の保存安定性のいずれかに優れる。

WO 2016/117621 A1

明 細 書

発明の名称： ω 3 脂肪酸の自己乳化組成物

技術分野

[0001] 本発明は、第一の薬効成分としてイコサペント酸エチルエステル、第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有する医薬組成物を提供する。

背景技術

[0002] ω 3 多価不飽和脂肪酸（以下、 ω 3 P U F A と記す）は、 α - リノレン酸、イコサペント酸（以下、E P A と記す）、ドコサヘキサエン酸（以下、D H A と記す）などが知られている。 ω 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステル（以下、 ω 3 P U F A 類と記す）は、抗動脈硬化作用、血小板凝集抑制作用、血中脂質低下作用、抗炎症作用、抗癌作用、中枢作用など、多彩な作用を示すことから各種食品に配合されたり、健康食品あるいは医薬品として市販されている。

[0003] E P A エチルエステル（以下、E P A - E と記す）は、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善および高脂血症の経口治療薬として日本で市販されている（商品名エパデール、持田製薬）。E P A - E を絶食下に経口投与した場合は血漿中 E P A 濃度の上昇は摂食下に経口投与した場合に比べて低い。これは E P A - E の吸収には胆汁酸の分泌や食物からの成分が担体として必要であるためと考えられており、そのため、エパデールの用法は、食直後に経口投与するとされている（非特許文献 1 参照）。

一方、ピタバスタチンおよびロスバスタチンは、H M G - C o A 還元酵素阻害剤に分類される高コレステロール血症治療剤であり、アトルバスタチンと共に、高脂血症治療薬の中心的な役割を担っている。

近年、患者の服薬アドヒアランスを高める等の観点から、複数の薬効成分を含有する製剤が開発されている。しかしながら、各薬効成分の相互作用、溶解性、安定性など、配合剤として解決しなければならない課題は多く、配

合剤の開発は容易ではない。

[0004] $\omega 3$ P U F A 類、特定のスタチンおよび特定のイオン性乳化剤を含む組成物が報告されている（特許文献 1）。 $\omega 3$ 多価不飽和脂肪酸として E P A - E を主成分とする組成物は検討されていない。

[0005] また、 $\omega 3$ P U F A 類、スタチン系薬物およびショ糖脂肪酸エステル並びにソルビタンセスキオレエートを含む液状形態の経口投与用薬学組成物、および当該組成物を含むカプセル剤が報告されている（特許文献 2）。 $\omega 3$ 多価不飽和脂肪酸として E P A - E を主成分とする組成物は検討されていない。

[0006] エタノールの含量が少ない自己乳化組成物として、 $\omega 3$ P U F A 類、親水性親油性バランス（以下、H L B と記す）10 以上の乳化剤、レシチン、プロピレングリコールやグリセリン等の多価アルコールを含有し、自己乳化性、空腹時における経口吸収性・吸収速度が良好な自己乳化組成物（特許文献 3）が報告されている。

[0007] また、ピタバスタチン類及びイコサペント酸又はそのエステル誘導体を有効成分とする高脂血症治療剤が報告されている（特許文献 4）。両者を含む配合剤について具体的な記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献 1：国際公開第 2014/095628 号パンフレット

特許文献 2：韓国公開第 2013-0123564 号パンフレット

特許文献 3：国際公開第 2010/134614 号パンフレット

特許文献 4：特許第 5474276 号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献 1：エパデール S 医薬品インタビューフォーム、持田製薬、2012 年 6 月

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 1日1回の服用で足りる ω 3PUFA類とスタチンとを配合する医薬組成物が望まれている。

また、1日用量の ω 3PUFA類に1日用量のスタチンが配合された医薬組成物が望まれている。

また、1日用量の ω 3PUFA類に1日用量のスタチンが配合され、澄明である医薬組成物が望まれている。

また、製剤中の ω 3PUFA類およびスタチンが安定に保たれる医薬組成物が望まれている。

また、製剤中の ω 3PUFA類の自己乳化性、組成物分散性および乳化安定性に優れる医薬組成物が望まれている。

また、服用した時に、製剤中の ω 3PUFA類およびスタチンの消化管内での放出性に優れる医薬組成物が望まれている。

また、服用した時に、製剤中の ω 3PUFA類およびスタチンの吸収性に優れる医薬組成物が望まれている。

また、それぞれの薬効成分を単独で含む異なる製剤を組み合わせる場合の用量よりも、少なくとも1つの薬効成分が少ない用量で同等の薬効を示す医薬組成物が望まれている。

また、それぞれの薬効成分を単独で含む製剤を組み合わせる場合に比べて副作用の少ない医薬組成物が望まれている。

また、それぞれの薬効成分を単独で含む製剤を組み合わせる場合に比べて、嵩が減る等による、服用しやすい医薬組成物が望まれている。

また、それぞれの薬効成分を単独で含む製剤を組み合わせる場合に比べて服薬アドヒアランスに優れる医薬組成物が望まれている。

また、製剤中に含有させるエタノール及び多価アルコールを減らした製剤が望まれている。

また、低温又は高温環境下で保存した場合においても、医薬組成物の白濁、分離等の変性が認められない、外観が良好な医薬組成物が望まれている。

また、医薬組成物をカプセル化した場合に、カプセル皮膜の軟化を抑制し、変形しない医薬組成物が望まれている。

そして、これらの性質の少なくとも1つを改善する医薬組成物、および当該医薬組成物をカプセル化した製剤を提供することが本発明の課題である。

さらに、これらの性質の少なくとも1つを改善する医薬組成物、および当該医薬組成物をカプセル化した製剤による高脂血症の治療方法を提供することが本発明の課題である。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記問題に鑑み、鋭意検討した結果、EPA-E、水、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む乳化剤、レシチン、および、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有することを特徴とする医薬組成物において、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩が溶解または均一に分散し、EPA-Eとピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩との双方が安定に維持されることを見出した。

そして、かかる医薬組成物では上記課題の少なくとも1つに優れる医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成させた。

[0012] すなわち、本発明の第一の態様は以下の医薬組成物である。

(1-1) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、

a) 第一の薬効成分として70～90質量%のEPA-E、

b) 0.5～6質量%の水

c) 1～29質量%の乳化剤（レシチンは、本発明で規定する乳化剤には算入しない）、好ましくはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである乳化剤

d) EPA-E 100質量部に対して、1～25質量部のレシチン、

e) 第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩、

を含有し、

f) エタノールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、
g) 多価アルコールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、
であることを特徴とする医薬組成物。

(1-2) 医薬組成物が、前記EPA-E 100質量部に対して、0.01ないし1質量部のピタバスタチンまたはその塩、または前記EPA-E 100質量部に対して、0.03ないし5質量部のロスバスタチンまたはその塩を含有することを特徴とする(1-1)に記載の医薬組成物。

(1-3) 乳化剤がさらにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油および／またはポリオキシエチレンヒマシ油を含む(1-1)または(1-2)に記載の自己乳化組成物。

(1-4) 乳化剤がさらにポリオキシエチレンヒマシ油を含む(1-1)ないし(1-3)に記載の医薬組成物。

(1-5) ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩がピタバスタチンカルシウムまたはロスバスタチンカルシウムである(1-1)ないし(1-4)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-6) レシチンが、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンからなる群から選択される少なくとも1つである(1-1)ないし(1-5)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-7) レシチンが大豆レシチンである(1-1)ないし(1-6)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-8) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよび／またはトリオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンである(1-1)ないし(1-7)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-9) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンである(1-1)ないし(1-8)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-10) ポリオキシエチレンヒマシ油がポリオキシル35ヒマシ油であ

る（１－１）ないし（１－９）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0013] （１－１１）医薬組成物が、一回の処方量中に０．５～４ｇのＥＰＡ－Ｅと、０．３～４ｍｇのピタバスタチンまたはその塩、または０．５～４ｇのＥＰＡ－Ｅと、０．８～２０ｍｇのロスバスタチンまたはその塩とを含む（１－１）ないし（１－１０）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１２）ａ）ないしｅ）を任意の順序で混合することを特徴とする（１－１）ないし（１－１１）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１３）医薬組成物を静置した時に医薬組成物の外観が澄明である（１－１）ないし（１－１２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１４）医薬組成物を静置した時に医薬組成物の外観が分離しない、または濁りのない（１－１）ないし（１－１３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１５）医薬組成物を５℃あるいは４０℃の環境下で１２時間保存した時の医薬組成物の外観が澄明である（１－１）ないし（１－１４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１６）医薬組成物を５℃あるいは４０℃の環境下で１２時間保存した時の医薬組成物の外観が分離しない、または濁りのない（１－１）ないし（１－１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１７）医薬組成物が自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性の少なくとも１つが良好である（１－１）ないし（１－１６）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１８）医薬組成物１０μＬを３７℃の精製水または日局溶出試験第１液５ｍＬに滴下し、滴下しただけで自然に乳化する（１－１）ないし（１－１７）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－１９）医薬組成物１０μＬを３７℃の精製水または日局溶出試験第１液５ｍＬに滴下し、攪拌により組成物が分散する（１－１）ないし（１－１８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１－２０）医薬組成物１０μＬを３７℃の精製水または日局溶出試験第１

液 5 mL に滴下し、油の分離が無い（1-1）ないし（1-19）のいずれかに記載の医薬組成物。

（1-21）本発明の医薬組成物を水等に分散させた場合の平均乳化滴径が $2\ \mu\text{m}$ 以下、または平均乳化滴径が $1.5\ \mu\text{m}$ 以下、または平均乳化滴径が $1.0\ \mu\text{m}$ 以下、または平均乳化滴径が $0.5\ \mu\text{m}$ 以下、または平均乳化滴径が $0.3\ \mu\text{m}$ 以下となる（1-1）ないし（1-20）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0014] （1-22）雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下でEPA-Eとして各匹600mgの量となる（1-1）ないし（1-21）のいずれかに記載の医薬組成物を経口投与し、投与前の血漿中EPA濃度を減じた補正を行なって算出した、EPA最高血漿中濃度（血中濃度最大値ともいう）が $50\ \mu\text{g/mL}$ 以上および／または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $30\ \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上、EPA最高血漿中濃度が $50\ \mu\text{g/mL}$ 以上および／または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $50\ \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上、EPA最高血漿中濃度が $60\ \mu\text{g/mL}$ 以上および／または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $60\ \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上、またはEPA最高血漿中濃度が $70\ \mu\text{g/mL}$ 以上および／または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $70\ \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上、である（1-1）ないし（1-21）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0015] （1-23）ヒトにEPA-Eとして各ヒト1800mgの量となる（1-1）ないし（1-21）のいずれかに記載の医薬組成物を食前に経口投与し、投与前の血漿中EPA濃度を減じた補正を行なって算出した、EPA最高血漿中濃度が $50\ \mu\text{g/mL}$ 以上および／または投与2時間後のEPA血中濃度が $10\ \mu\text{g/mL}$ 以上である（1-1）ないし（1-21）のいずれかに記載の医薬組成物の用途。

（1-24）ヒトにEPA-Eとして各ヒト1800mgの量となる（1-1）ないし（1-21）のいずれかに記載の医薬組成物を食前に経口投与し

、投与前の血漿中E P A濃度を減じた補正を行なって算出した、E P A最高血漿中濃度が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および／または投与0から72時間までのE P A血中濃度曲線下面積が $250\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上である(1-1)ないし(1-21)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0016] (1-25) 医薬組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル100質量部に対し、ポリオキシエチレンヒマシ油が120質量部以下である(1-1)ないし(1-24)のいずれかに記載の医薬組成物。

(1-26) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、

- a) 第一の薬効成分として70～90質量%のE P A-E、
 - b) 0.5～6質量%の水、
 - c) 1～29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである乳化剤、
 - d) 前記E P A-E 100質量部に対して、1ないし25質量部のレシチン、
 - e) 第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有し、
 - f) エタノールおよび／または多価アルコールが前記自己乳化組成物の全量の4質量%以下、
- であることを特徴とする医薬組成物。

(1-27) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、

- a) 第一の薬効成分として70～90質量%のE P A-E、
- b) 0.5～6質量%の水、
- c) 1～29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである乳化剤、
- d) 前記E P A-E 100質量部に対して、1ないし25質量部のレシチン、
- e) 第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれ

らの塩

を含有し、

f) エタノールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、

g) 多価アルコールが前記自己乳化組成物の全量の4質量%以下、

であることを特徴とする医薬組成物。

(1-28) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、

a) 第一の薬効成分として70~90質量%のEPA-E、

b) 0.5~6質量%の水、

c) 1~29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである
乳化剤、

d) EPA-E 100質量部に対して、1~25質量部のレシチン、

e) 第二の薬効成分として前記EPA-E 100質量部に対して、0.01
ないし1質量部のピタバスタチンまたはその塩、または前記EPA-E
100質量部に対して、0.03ないし5質量部のロスバスタチンまたはそ
の塩

を含有し、

f) エタノールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、

g) 多価アルコールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、であるこ
とを特徴とする医薬組成物。

(1-29) ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩が医薬
組成物のその他の成分中に溶解または実質的に均一に分散している医薬組成
物、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩をマイクロカプ
セル化して自己乳化組成物中に分散した医薬組成物、EPA-Eを含有する
自己乳化組成物を含むカプセルにピタバスタチンまたはロスバスタチンまた
はそれらの塩をコーティングした医薬組成物、EPA-Eを含有する自己乳
化組成物を含むカプセルの剤皮にピタバスタチンまたはロスバスタチンまた
はそれらの塩を溶解または分散した医薬組成物のいずれかから選択される (1-28) に記載の医薬組成物。

[0017] 本発明の第二の態様は以下のカプセル化された医薬組成物である。

(2-1) 内容液として(1-1)ないし(1-29)のいずれかに記載の医薬組成物を用い、これを硬カプセルおよび／または軟カプセルでカプセル化して製造されることを特徴とするカプセル化された医薬組成物。

(2-2) 製造直後の硬度が良好な(2-1)に記載のカプセル化された医薬組成物。

(2-3) 製造直後の硬度が18kgf以上である(2-1)または(2-2)に記載のカプセル化された医薬組成物。

(2-4) 製剤をアルミ包装に入れて密封し40℃で1週間保管した時に保管前と比較して硬度が6kgf以上低下しない(2-1)ないし(2-3)のいずれかに記載のカプセル化された医薬組成物。

(2-5) 製剤をアルミ包装に入れて密封し40℃で1週間保管した時に硬度が20kgf以上である(2-1)ないし(2-4)のいずれかに記載のカプセル化された医薬組成物。

(2-6) 製剤をアルミ包装に入れて密封し40℃で1週間保管した時の硬度が保管前の硬度の60%以上である(2-1)ないし(2-5)のいずれかに記載のカプセル化された医薬組成物。

(2-7) 脂質異常症(高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高非HDLコレステロール血症、高VLDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高TG血症、高ApoB血症、低ApoAⅠ血症、等)治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、心血管イベント発症予防剤、炎症性疾患(非アルコール性脂肪性肝疾患(以下、NAFLDと記す)、非アルコール性脂肪肝炎(以下、NASHと記す)、等)治療剤、認知症(アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、混合型認知症、等)進行抑制・治療剤、抗癌剤および中枢性疾患(鬱病、鬱状態、強迫性障害、社会不安障害、パニック障害、等)治療剤からなる群から選択される少なくとも1つである(2-1)ないし(2-6)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0018] 本発明の第三の態様は以下の医薬組成物の製造方法である。

(3-1) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき

a) 第一の薬効成分として70ないし90質量%のEPA-E、

b) 0.5～6質量%の水、

c) 1～29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである
乳化剤、および

d) EPA-E 100質量部に対して、1ないし25質量部のレシチン

e) 第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれ
らの塩

を任意の順序で混合し、得られる医薬組成物中の

f) エタノールおよび／または多価アルコールが自己乳化組成物全量の4質
量%以下

とすることを特徴とする医薬組成物の製造方法。

(3-2) 前記工程のa)、b)および／またはc)を70℃以上に加温し
て混合する工程を含む、(3-1)に記載の医薬組成物の製造方法。

また、本発明の第三の態様に加えて、カプセル剤の製造方法が挙げられる。

(3-3) (3-1)または(3-2)で製造された医薬組成物を内容物に
用い、これをカプセル化工程に供することを特徴とするカプセル剤の製造方
法および当該カプセル剤。好ましくは、ゼラチンを主成分とした軟カプセル
化を施す軟カプセル剤の製造方法および当該軟カプセル。

[0019] 本発明の第四の態様は以下の医薬組成物の特定の投与方法の医薬である。

(4-1) 前記(1-1)ないし(1-29)、(2-1)ないし(2-7)
)、のいずれかに記載の医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医
薬または獣医薬を、空腹時または就寝前に経口投与するための製剤。

(4-2) 前記(3-1)または(3-2)、のいずれかに記載の製造方法
で製造した医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医薬または獣医
薬を、空腹時または就寝前に経口投与するための製剤。

(4-3) 医薬が脂質異常症（高コレステロール血症、高LDLコレステロ

ール血症、高非HDLコレステロール血症、高VLDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高TG血症、高ApoB血症、低ApoAⅠ血症、等）治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、心血管イベント発症予防剤、炎症性疾患（NAFLD、NASH、等）治療剤、抗癌剤および中枢性疾患（鬱病、鬱状態、強迫性障害、社会不安障害、パニック障害、等）予防剤、治療剤、進行防止剤からなる群から選択される少なくとも1つである（4-1）または（4-2）に記載の製剤。

（4-4）1日1回投与する前記（4-1）ないし（4-3）のいずれかに記載の製剤。

（4-5）前記（4-1）ないし（4-4）のいずれかに記載の製剤の投薬および／または使用方法。

（4-6）前記（4-1）ないし（4-4）のいずれかに記載の製剤を経口投与することにより血漿中のEPAおよび／またはピタバスタチンまたはロスバスタチンの濃度を上げる方法。

[0020] 本発明の第五の態様は、以下の群から選ばれる少なくとも1つの疾患の予防、進行防止および治療方法である。

（5-1）前記（1-1）ないし（1-29）、（2-1）ないし（2-7）、（3-1）または（3-2）から選択される少なくとも1つの医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医薬または獣医薬を患者に経口投与することを特徴とする、脂質異常症（高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高非HDLコレステロール血症、高VLDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高TG血症、高ApoB血症、低ApoAⅠ血症、等）、食後高TG血症、抗動脈硬化、血小板凝集亢進、末梢循環不全、心血管イベント発症、炎症性疾患（NAFLD、NASH、等）、認知症（アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、混合型認知症、等）、癌および中枢性疾患（鬱病、鬱状態、強迫性障害、社会不安障害、パニック障害、等）からなる群から選ばれる少なくとも1つの疾患の予防、進行防

止および治療方法である。

(5-2) 前記疾患が、脂質異常症(高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高非HDLコレステロール血症、高VLDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高TG血症、高ApoB血症、低ApoAⅠ血症、等)である、(5-1)に記載の疾患の予防、進行防止および治療方法。

(5-3) 前記医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医薬または獣医薬を、空腹時または就寝前に経口投与する前記(5-1)または(5-2)に記載の方法。

(5-4) 前記医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医薬または獣医薬を、1日1回投与する前記(5-1)ないし(5-3)のいずれかに記載の方法。

[0021] 本発明の第六の態様は、以下の医薬組成物である。

(6-1) 前記(1-1)ないし(1-29)、(2-1)ないし(2-7)、(3-1)または(3-2)で製造された自己乳化組成物から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物、医薬または獣医薬を雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下でEPA-Eとして各匹600mgの量となるよう経口投与し、投与前の血漿中EPA濃度を減じた補正を行なって算出した、EPA最高血漿中濃度が $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および/または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、EPA最高血漿中濃度が $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および/または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $50\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、EPA最高血漿中濃度が $60\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および/または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $60\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、またはEPA最高血漿中濃度が $70\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および/または投与0から2時間までのEPA血中濃度曲線下面積が $70\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、である医薬組成物。

(6-2) 前記(1-1)ないし(1-29)、(2-1)ないし(2-7)

）、（３－１）または（３－２）から選択される少なくとも１つの医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物または医薬をヒトにＥＰＡ－Ｅとして各ヒト１８００ｍｇの量となるよう食前に経口投与し、投与前の血漿中ＥＰＡ濃度を減じた補正を行なって算出した、ＥＰＡ最高血漿中濃度が $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および／または投与２時間後のＥＰＡ血中濃度が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上である医薬組成物。

（６－３）前記（１－１）ないし（１－２８）、（２－１）ないし（２－７）、（３－１）または（３－２）から選択される少なくとも１つの医薬組成物またはカプセル化された医薬組成物または医薬をヒトにＥＰＡ－Ｅとして各ヒト１８００ｍｇの量となるよう食前に経口投与し、投与前の血漿中ＥＰＡ濃度を減じた補正を行なって算出した、ＥＰＡ最高血漿中濃度が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および／または投与０から７２時間までのＥＰＡ血中濃度曲線下面積が $250\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上である医薬組成物。

発明の効果

[0022] 本発明の医薬組成物は、１日用量のＥＰＡ－Ｅおよび１日用量のピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有する、１日１回の服用で足りる医薬組成物である。本発明の医薬組成物は、エタノールや多価アルコールに代えて医薬組成物中に少量の水を含んでおり、かかる組成により医薬組成物の相溶性が向上し、使用する乳化剤もさらに少なくなることから、動物（ヒトを含む）に対する安全性に優れる。また、ＥＰＡ－Ｅが高含量となるため、使用する乳化剤を減らせ、服用性に優れる。

そして、医薬組成物中に水を含むことでエタノールや多価アルコールの含量を低くする、あるいはこれらを含まない製剤とすることができ、カプセル皮膜の軟化を防止し、カプセルの変形が生じない。

また、相溶性（外観）、自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性および吸収性の少なくとも１つに優れ、食前投与や低脂肪食摂取後の投与でもＥＰＡ－Ｅが速やかに吸収されて食後の血清ＴＧ増加を抑制する、あるいは就寝前投与によりリパーゼ阻害剤服用時の必須脂肪酸欠乏を予防する。

また、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の溶解性、製剤中での安定性、消化管内での放出性および消化管からの吸収性の少なくとも1つに優れる。

さらに、上述の組成により、室温での保存に加え、低温（例えば5℃）や高温（例えば40℃）の条件下でも医薬組成物が分離、白濁することなく、外観が良好である。

本発明の医薬組成物は上記の好ましい性質を少なくとも1つ以上、好ましくは2つ以上備え、さらに好ましくは全ての性質を備える。

発明を実施するための形態

[0023] 以下に本発明を詳しく説明する。

本発明は、第一の薬効成分としてのEPA-Eが70ないし90質量%の範囲であり、特定の乳化剤を1ないし29質量%の範囲で含有し、EPA-E 100質量部に対して1ないし25質量部のレシチンを含有し、第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有し、エタノールや多価アルコールが非添加または添加濃度が低い自己乳化性を有する医薬組成物、当該医薬組成物を内容物としてカプセル化した製剤、その医薬、その製法およびその使用方法等に関する。

[0024] 本発明の医薬組成物、すなわち、EPA-E、水、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む乳化剤、レシチン、およびピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有することを特徴とする医薬組成物において、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩以外を含有することを特徴とする組成物を自己乳化組成物と称する。当該自己乳化組成物は、良好な自己乳化性を示す。また、当該自己乳化組成物、および、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有する本発明の医薬組成物もまた、良好な自己乳化性を示す。

[0025] 本発明でいうところのイコサペント酸エチルエステルとは、 ω 3PUFAに属するイコサペント酸（CAS登録番号：10417-94-4）のエチルエステル（CAS登録番号：86227-47-6）であり、合成品、半

合成品または天然品のいずれでもよく、これらを含む天然油の形態でもよい。ここで、天然品とは、イコサペント酸類を含む天然油から公知の方法によって抽出されたもの、粗精製されたもの、あるいはそれらを更に高度に精製したものを意味する。半合成品は、微生物などにより産生されたイコサペント酸類を含み、また該イコサペント酸類あるいは天然のイコサペント酸類にエステル化、エステル交換等の化学処理を施したものも含まれる。本発明では、イコサペント酸エチルエステルとして、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0026] 本発明の医薬組成物に用いる原料のイコサペント酸エチルエステルの純度は特に限定されないが、通常、本医薬組成物の全脂肪酸類中のイコサペント酸エチルエステルの含量として、好ましくは40質量%以上、さらに好ましくは70質量%以上、さらに好ましくは80質量%以上、より好ましくは90質量%以上、とりわけ好ましくは96.5質量%以上のものがいっそう好ましく、最も好ましくは98質量%以上である。EPAが高純度のもの、例えば、全脂肪酸類中のEPA類含有比が40質量%以上のものが好ましく、60質量%以上のものがより好ましく、70質量%以上のものがさらに好ましく、80質量%以上のものがいっそう好ましく、90質量%以上のものがいっそう好ましく、98質量%以上のものがとりわけ好ましい。実質的にDHAを全く含まないか、含んでいても例えば1.0質量%未満、好ましくは0.5質量%未満、より好ましくは0.2質量%未満であるEPAの純度が最も好ましい。

本発明の医薬組成物に用いる原料のイコサペント酸エチルエステルに代えて、イコサペント酸エチルエステルとドコサヘキサエン酸エチルエステルとを含む組成物（例えばEPA-EとDHA-Eとの質量比が3:1~1:3の範囲内の混合組成物であるもの、或いはまたその混合組成物にその混合物の質量より少ない質量の他の脂肪酸もしくはそのエステルもしくはトリグリセリド等を含み得るもの、より具体的にはオメガ-3脂肪酸エチル）を使用して、同様にスタチン類と配合した医薬組成物となすことも可能である。

また、本医薬組成物はリノール酸、 γ リノレン酸、ジホモ- γ -リノレン酸などの ω 3 PUFA類以外の多価不飽和脂肪酸、それらの製薬学上許容される塩またはエステルを含んでいても良いが、アラキドン酸およびそれらの製薬学上許容される塩またはエステル含量は少ないことが望まれ、2質量%未満が好ましく、1質量%未満がさらに好ましく、アラキドン酸およびそれらの製薬学上許容される塩またはエステルを実質的に含まない態様がとくに好ましい。

[0027] 本発明の医薬組成物における、自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのイコサペント酸エチルエステルの含量は、70ないし90質量%、好ましくは70ないし86質量%、さらに好ましくは72ないし85質量%、より好ましくは74ないし84質量%である。

或いは、本発明の医薬組成物における、自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのイコサペント酸エチルエステルの含量は、70ないし90質量%、好ましくは70ないし86質量%、さらに好ましくは70ないし83質量%、より好ましくは70ないし80質量%である。

[0028] このイコサペント酸エチルエステルは、日本において、ASOおよび高脂血症治療薬として入手可能な高純度EPA-E（96.5質量%以上）含有軟カプセル剤（商品名エパデール：持田製薬社製）や、米国において、高TG血症治療薬として入手可能な高純度EPA-E含有軟カプセル剤（商品名VASCIPA：アマリン）の内容物を用いることができる。

[0029] 本発明でいうところのピタバスタチンまたはその塩としては、ピタバスタチン（CAS登録番号：147511-69-1）、ピタバスタチンカルシウム（CAS登録番号：147526-32-7）、ピタバスタチンナトリウム（CAS登録番号：574705-92-3）などが挙げられ、ピタバスタチンカルシウムが好ましい。本発明の医薬組成物に用いるピタバスタチンまたはその塩は、例えば、特許第2569746号公報に記載の方法等により製造することができる。また、市販されているものを購入して使用することもできる。なお、ピタバスタチンカルシウムは、日本において、リバロ

錠またはリバロOD錠（商品名；興和株式会社製）として医療用医薬品として販売されている。

本発明でいうところのロスバスタチンまたはその塩としては、ロスバスタチン（CAS登録番号：287714-41-4）、ロスバスタチンカルシウム（CAS登録番号：147098-20-2）などが挙げられ、ロスバスタチンカルシウムが好ましい。本発明の医薬組成物に用いるロスバスタチンまたはその塩は、例えば、特許第2648897号公報に記載の方法等により製造することができる。また、市販されているものを購入して使用することもできる。なお、ロスバスタチンカルシウムは、日本において、クレストール錠（商品名；アストラゼネカ株式会社製）として医療用医薬品として販売されている。

[0030] 本発明において、「ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル」は無水ソルビトールの水酸基の一部が脂肪酸でエステル化された脂肪酸エステルのポリオキシエチレンエーテルである。エステル化する脂肪酸により種々の化合物が市販されており、例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T L - 1 0、ポリソルベート20、T w e e n 20）、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T P - 1 0 V、ポリソルベート40、T w e e n 40）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T S - 1 0 M V、ポリソルベート60、T w e e n 60）、トリステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T S - 3 0 V、ポリソルベート65）、モノイソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T I - 1 0 V）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T O - 1 0 M V、ポリソルベート80、T w e e n 80）、トリオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（N I K K O L T O - 3 0 V、ポリソルベート85）等が例示され、好ましくは、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンが例示され、より好まし

くは、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンが例示される。

また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

本発明の医薬組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含量は本発明の効果を有すれば特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし29質量%であり、好ましくは3ないし20質量%、より好ましくは5ないし15質量%、とりわけ好ましくは5ないし9質量%である。

或いは、本発明の医薬組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含量は本発明の効果を有すれば特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし29質量%であり、好ましくは3ないし20質量%、より好ましくは5ないし20質量%、とりわけ好ましくは5ないし15質量%である。

[0031] 本発明において、「ポリオキシエチレンヒマシ油」は、ヒマシ油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均付加モル数により種々の化合物が市販されており、例えば、平均付加モル数3のN I K K O L C O - 3（日光ケミカルズ）、平均付加モル数10のN I K K O L C O - 10（日光ケミカルズ）、平均付加モル数20のE M A L E X C - 20（日本エマルジョン）、平均付加モル数30のE M A L E X C - 30（日本エマルジョン）、平均付加モル数35のK o l l i p h o r E L（B A S F）（ポリオキシシル35ヒマシ油）、平均付加モル数40のE M A L E X C - 40（日本エマルジョン）および平均付加モル数50のE M A L E X C - 50（日本エマルジョン）が例示され、好ましくはK o l l i p h o r E Lである。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレンヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用

いられる。

本発明の医薬組成物におけるポリオキシエチレンヒマシ油の含量は本発明の効果の有すれば特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし20質量%であり、好ましくは2ないし15質量%、より好ましくは3ないし10質量%、とりわけ好ましくは5ないし9質量%である。

或いは、本発明の医薬組成物におけるポリオキシエチレンヒマシ油の含量は、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし20質量%であり、好ましくは2ないし20質量%、より好ましくは3ないし20質量%、とりわけ好ましくは5ないし15質量%である。

また、本医薬組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル100質量部に対し、ポリオキシエチレンヒマシ油が150質量部以下、好ましくは140質量部以下、より好ましくは130質量部以下、さらに好ましくは120質量部以下、とりわけ好ましくは110質量部以下、最も好ましくは100質量部以下となる割合で含ませることが好適である。また、本医薬組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとポリオキシエチレンヒマシ油の量比が100質量部：5ないし150質量部、好ましくは100質量部：10ないし140質量部以下、より好ましくは100質量部：20～130質量部以下、さらに好ましくは100質量部：30～120質量部、とりわけ好ましくは100質量部：50ないし110質量部、最も好ましくは100質量部：80ないし120質量部となる割合で含ませることが好適である。

[0032] 本発明において、「ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油」は、ヒマシ油に水を添加した硬化ヒマシ油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン（20）硬化ヒマシ油（N I K K O L H C O - 20、日光ケミカルズ）、ポリオキシエチレン（40）硬化ヒマシ油（N I K K O L H C O - 40、日光ケミカルズ）、ポリオキシエチレン（50）硬化ヒマシ油

(N I K K O L H C O - 5 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 6 0、日光ケミカルズ) およびポリオキシエチレン (100) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 100、日光ケミカルズ) が例示され、好ましくはポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油が例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いることもできる。本発明においてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

本発明の医薬組成物におけるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の含量は本発明の効果を有すれば特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし20質量%であり、好ましくは2ないし15質量%、より好ましくは3ないし10質量%、とりわけ好ましくは5ないし9質量%である。また、本医薬組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル100質量部に対し、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が150質量部以下、好ましくは140質量部以下、より好ましくは130質量部以下、さらに好ましくは120質量部以下、とりわけ好ましくは110質量部以下、最も好ましくは100質量部以下となる割合で含ませることが好適である。また、本医薬組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の量比が100質量部：5ないし150質量部、好ましくは100質量部：10ないし140質量部以下、より好ましくは100質量部：20ないし130質量部以下、さらに好ましくは100質量部：30ないし120質量部、とりわけ好ましくは100質量部：50ないし110質量部、最も好ましくは100質量部：80ないし120質量部となる割合で含ませることが好適である。

[0033] 本発明の医薬組成物は、乳化剤（レシチンは、本発明で規定する乳化剤には算入しない、以下同様）としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを少なくとも含んでいることを特徴とする。本発明の好ましい態様の一つは、乳化剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルと、ポリ

オキシエチレンヒマシ油および／またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む。また、別の本発明の好ましい態様の一つは、乳化剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む。本発明の医薬組成物は、乳化剤として、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル並びにポリオキシエチレンヒマシ油以外の乳化剤を含んでもよいが、その含量は、本医薬組成物に使用する乳化剤全量を100質量部とした時に、20質量部以下、より好ましくは10質量部以下、さらに好ましくは5質量部未満であり、特に好ましくは、実質的に含まない。更に含むことの出来る乳化剤は前記課題の少なくとも1つを満たせば特に限定されないが、例えばソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、飽和ポリグリコール化グリセリド、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、トコフェロールーポリエチレングリコールーコハク酸エステル（TPGS）、等が挙げられる。

[0034] 本発明の医薬組成物における乳化剤の合計含量は本発明の効果を有すれば特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1ないし29質量%であり、好ましくは3ないし27質量%、より好ましくは5ないし27質量%、さらに好ましくは5ないし24質量%、とりわけ好ましくは10ないし20質量%である。あるいは8ないし27質量%が好ましく、10ないし27質量%がより好ましい。また、EPAーE100質量部に対して5ないし45質量部、好ましくは10ないし45質量部、さらに好ましくは15ないし35質量部、とりわけ好ましくは15ないし25質量部である。

[0035] 本発明の医薬組成物および医薬は少量の水を含む。通常疎水性の脂質を含む医薬組成物に水を添加することは相溶性が悪くなると考えられている。組成中に水を含むことにより、医薬組成物の相溶性が良好となり、多価アルコールやエタノールが不要となるため、多価アルコールやエタノールを含まな

くても外観が澄明で、医薬組成物の分離や白濁を生じない。

少量の水は、医薬組成物の調製時に加えてもよく、ゼラチンカプセル等にカプセル化した時にゼラチン皮膜中の水分が医薬組成物に移行してもよい。本発明で規定する含量範囲内であれば、その由来によらず、本発明の医薬組成物に含まれる。

また、多価アルコールやエタノールを含まないと、カプセル化した場合にカプセルが軟化、変形せず、アルコール不耐性患者の服用時にエタノールによる副作用もない。

水は自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、0.5～6質量%であることが好ましく、0.5～4質量%がより好ましく、0.5～3質量%がさらに好ましい。最も好ましくは1～3質量%である。または、0.5質量%以上3質量%未満が好ましく、0.5質量%以上1.5質量%未満がより好ましい。

[0036] 本発明において、「レシチン」はグリセロリン脂質の1種であり、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチン、大豆リン脂質、精製大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質、卵黄レシチン、卵黄リン脂質、水素添加リン脂質、牛乳由来リン脂質、高純度合成リン脂質、不飽和リン脂質、リゾレシチン、リン脂質プレミックス、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン（精製ホスファチジルコリンや精製卵黄ホスファチジルコリン、水素添加ホスファチジルコリン、ポリエホスファチジルコリン、水素添加精製卵黄ホスファチジルコリン）、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール（精製ホスファチジルグリセロールや精製卵黄ホスファチジルグリセロール、水素添加ホスファチジルグリセロール）、ホスファチジルイノシトール、カルジオリピン、 α -グリセロホスホコリンおよび精製卵黄スフィンゴミエリン、が例示される。好ましくは、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンが例示され、更に好ましくは大豆レシチンが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせるこ

ともできる。本発明においてレシチンとは、特に断らない限りは、上記のようなグリセロリン脂質をすべて含む意味で用いられる。なお、本発明において、レシチンは本発明で規定する乳化剤には算入しない。

精製大豆レシチン（日清オイリオ）、精製卵黄レシチン（旭化成ファーマ）、卵黄レシチンPL-100M（キューピー）などの種々の製品が市販されている。大豆レシチンは、例えば、ベシスLP-20B（日清製油）、Lipoid S45、S20（リポイド）などが、酵素分解レシチンは例えばベシスLP-20E（日清製油）、Phospholipon RLP20（リポイド）などの種々の製品が市販されており、これら入手して使用することもできる。

[0037] 本発明の医薬組成物に添加するレシチンの含量は特に限定されないが、EPA-E100質量部に対して、0.5ないし40質量部が好ましく、1ないし40質量部が好ましく、2ないし40質量部が好ましく、3ないし40質量部が好ましく、3ないし30質量部がより好ましく、3ないし25質量部がさらに好ましく、3ないし20質量部、3.2ないし17質量部、3.5ないし15質量部、3.7ないし17質量部がとりわけ好ましい。あるいは、3ないし15質量部が好ましく、3ないし12質量部がより好ましく、3ないし10質量部がさらに好ましい。最も好ましくは5ないし10質量部である。

レシチンは自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、2.1～36質量%であることが好ましく、2.1～20質量%がより好ましく、2.1～15質量%がさらに好ましい。あるいは、0.5～30質量%であることが好ましく、1～25質量%であることがより好ましく、1～20質量%であることがさらに好ましく、2～15質量%であることがとりわけ好ましい。最も好ましくは2.1～10質量%である。

レシチンは自己乳化組成物における乳化剤（レシチンは本発明で規定する乳化剤には算入しない）の合計含量を100質量部としたとき、10～75質量部であることが好ましく、11～60質量部がより好ましく、20～5

5質量部がさらに好ましい。最も好ましくは25～35質量部である。或いは、レシチンは自己乳化組成物における乳化剤の合計含量を100質量部としたとき、5～50質量部であることが好ましく、6～40質量部がより好ましく、7～30質量部がさらに好ましい。最も好ましくは8～30質量部である。

レシチンは自己乳化組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル合計含量を100質量部としたとき、10～150質量部であることが好ましく、20～120質量部がより好ましく、40～90質量部がさらに好ましい。最も好ましくは50～70質量部である。或いは、レシチンは自己乳化組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル合計含量を100質量部としたとき、10～100質量部であることが好ましく、15～80質量部がより好ましく、15～60質量部がさらに好ましい。最も好ましくは15～40質量部である。

[0038] 本発明において、「多価アルコール」は、鎖式脂肪族炭化水素または環式脂肪族炭化水素の2つ以上の炭素原子に1つずつヒドロキシ基が置換している構造を持つポリオール化合物である。例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1、2-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、1、3-ブチレングリコール、2、3-ブチレングリコールおよびペンタメチレングリコール等の2価のアルコール、グリセリン、トリメチロールプロパンおよび1、2、6-ヘキサントリオール等の3価のアルコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコールトリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリセリン等の多価アルコール重合体、等が例示され、好ましくはプロピレングリコールまたはグリセリンである。グリセリンには濃グリセリンも包含される。本発明において多価アルコールとは、特に断らない限りは、上記のようなポリオール化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0039] 本発明の医薬組成物に添加する多価アルコールの含量は医薬組成物をカプセルに充填した場合に、カプセルを変形させない範囲が好ましい。例えば、

自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、組成中に4質量%より多い多価アルコールを含まないことが好ましい。また、組成中の多価アルコールの含量が4質量%以下であることが好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%である。

[0040] 本発明の医薬組成物に含有されるエタノールはカプセル化製造工程や流通・保存中に品質変化を生じさせず、かつ、カプセル内容物の変性を生じさせない範囲が望ましく、また、1日投与量として医薬品使用実績を超えない範囲が望ましい。例えば、自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、組成中に4質量%より多いエタノールを含まないことが好ましい。また、組成中のエタノールの含量が4質量%以下であることが好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%である。

また、医薬組成物にエタノールと多価アルコールが含まれる場合には、自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、自己乳化組成物中に合計含量として4質量%より多いエタノール及び多価アルコールを含まないことが好ましい。好ましい態様としてはエタノール及び多価アルコールを実質的に含まない。また、組成中のエタノール及び多価アルコールの合計量が4質量%以下が好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%以下である。

[0041] 好ましいエタノール濃度は、本発明の医薬組成物中のEPA-E含量と1日投与量により適宜定めることができる。本発明の医薬組成物をEPA-Eとして1日1800mg経口投与する場合、例えば、EPA-Eが75質量%の製剤とするとエタノールは0.135質量%以下であれば医薬品添加物事典に記載された1日最大使用量である3.26mgを超えないことになる。

[0042] 本発明の医薬組成物はカプセルに封入することが出来る。カプセルは硬力

プセルや軟カプセルが選択出来、好ましくは軟カプセルである。軟カプセルの形態は必ずしも限定されないが、好ましくはロータリー式軟カプセルまたはシームレスカプセルである。

[0043] 本発明の軟カプセルにおいて、カプセル皮膜の組成は必ずしも限定されず、主要成分としては、例えば、ゼラチン、カラギーナン、ペクチン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース等、および種々の公知の成分が挙げられるが、好ましくはゼラチンである。ゼラチンとしては、制限はなく、酸処理ゼラチン、アルカリ処理ゼラチン、両性ゼラチン、化学修飾ゼラチン等、公知のゼラチンを用いることができ、これらの1種または2種以上を用いることができる。好ましくは、酸処理ゼラチンまたはアルカリ処理ゼラチンである。ゼラチンの由来は、必ずしも限定されないが、例えば、牛骨、牛皮、豚骨、豚皮、魚鱗、魚皮、好ましくは牛骨、牛皮、豚骨、豚皮、である。

「ゼラチン」としては、軟カプセル剤の製造において通常使用されるもの、例えば、第16改正日本薬局方で規定される医薬用ゼラチン（ゼラチンおよび精製ゼラチン）が挙げられる。ゼラチンは、2種以上を組合せて用いてもよい。カプセル皮膜はその他に可塑剤等を含有しうる。

カプセル皮膜に配合する「可塑剤」としては、軟カプセル剤の製造において通常使用されるもの、例えば、グリセリン(例、濃グリセリン)、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等の多価アルコール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等の糖アルコールなどが好ましい。これらの可塑剤は、2種以上を組合せて用いてもよい。中でも、グリセリン、ソルビトールが好ましい。また、グリセリンとソルビトールとの組み合わせを使用することも好ましい。この場合、グリセリンとソルビトールとの質量比を、1：5～5：1の範囲で使用する事が好ましく、1：3～3：1の範囲で使用する事がより好ましい。

本発明の軟カプセル剤、特にシームレスカプセルにおいて、カプセル皮膜

液は、ゼラチンと可塑剤とを、その重量比において、 $10:1 \sim 1:10$ の範囲で含有することが好ましく、 $10:1 \sim 1:1$ の範囲で含有することがより好ましい。

カプセル皮膜液とカプセル内容物との重量比は、通常 $10:1 \sim 1:10$ で、好ましくは $3:1 \sim 1:10$ である。

さらに、必要に応じて、カプセル皮膜に一般に用いられる各種添加剤、例えば、アミノ酸、クエン酸、グリセリン、ソルビトール、トレハロース、等の可塑剤、防腐剤、色素や酸化チタン等の着色剤、有機酸等を添加することができる。

[0044] カプセル皮膜用組成物は、ゼラチンおよび可塑剤、さらに必要に応じて各種添加剤を、常温又は加温下で、水に混合溶解することで製造できる。

[0045] 本発明の医薬組成物を内容液としたカプセルは、製造直後の硬度が良好であり、保存により硬度低下しないことが好ましい。硬度の低下はカプセルを変形させるだけでなく、脆くなるためカプセルが割れ、内容液が流出してしまうため品質上好ましくない。カプセルの軟化の有無は、一般的な硬度計により硬度を測定することで確認することが出来る。

本発明のカプセルは、製造直後の硬度が 18 kgf 以上、好ましくは 20 kgf 以上、より好ましくは 22 kgf 以上である。また、密封されたアルミ包装で 40°C 1週間保管した場合に製造直後と比較して硬度が実質的に低下しない、あるいは硬度が 6 kgf 以上低下しないことが望ましく、 40°C 1週間の保管後の硬度が 10 kgf 以上、好ましくは 15 kgf 以上、より好ましくは 20 kgf 以上である。

また、製造直後の硬度を 100% とした時、密封されたアルミ包装で 40°C 1週間保管した場合の硬度が 60% 以上、好ましくは 70% 以上、より好ましくは 80% 以上維持される。さらに好ましくは 85% 以上、とりわけ好ましくは 90% 以上の硬度が維持される。

[0046] 本発明の医薬組成物に用いられるEPA-Eの投与量および投与期間は対象となる作用を現すのに十分な量および期間とされるが、投与方法、1日当

たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。

具体的には、EPA-E 0.1～10g/日、好ましくは0.2～8g/日、より好ましくは0.3～5g/日、さらに好ましくは0.3～4g/日を1ないし3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。1日の投与回数としては、1日1回投与が好ましい。1回/日投与とする場合、EPA-E 0.5gまたは1gを含有する軟カプセル剤を適宜組み合わせて1～10カプセルを、好ましくは1～8カプセルを、より好ましくは1～6カプセルを、さらに好ましくは1～4カプセルを、いっそう好ましくは1～3カプセルを投与することができる。EPA-E 1gを含有する軟カプセル剤と0.5gを含有する軟カプセル剤とを適宜組み合わせることにより、0.5g/回、1.5g/回、2.5g/回、3.5g/回、4.5g/回あるいは5.5g/回のように投与することもできる。

また、EPA-Eとして、例えば10mg～300mg、好ましくは10mg～100mg、より好ましくは10～75mg、さらに好ましくは25～50mg含有する軟カプセル、粒状カプセルまたはシームレスカプセルを、必要量服用することもできる。

EPA-Eの吸収は食事が影響するため、投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後（30分以内）投与が更に好ましいとされているが、本発明の医薬組成物においては、空腹時においてもEPA-Eの吸収性に優れるため、食中、食後あるいは食直後以外の時間、例えば絶食時（最後の食事から8時間以上、好ましくは10時間以上経過後）、食前、食直前、食間、就寝前に投与した場合、腸管での吸収能が低下した患者（高齢者、腸疾患患者、腸手術後、末期癌患者、リパーゼ阻害剤服用時）に投与した場合あるいは、投与量を減量した場合においても本発明の効果を発現させることができる。

[0047] 本発明の医薬組成物に用いられるピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の投与量および投与期間は対象となる作用を現すのに十分な

量および期間とされるが、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。

[0048] 本発明の医薬組成物の一回の処方量中に含まれるピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の配合量は特に限定されないが、当該薬効成分の通常の一日用量の1/10～2倍量を配合するのが好ましく、より好ましくは、通常の一日用量の1/3～通常の一日用量の範囲であり、さらに好ましくは通常の一日用量である。相乗効果や配合による相互の吸収性の向上が期待される組み合わせの場合には適宜減量する。具体的には、ピタバスタチンまたはその塩として、0.1mg～8mgを配合するのが好ましく、より好ましくは0.3mg～4mg、さらに好ましくは1～4mgが例示される。相乗効果や配合による相互の吸収性の向上が期待される場合には、ピタバスタチンまたはその塩として、0.03mg～2.7mgを配合するのが好ましく、より好ましくは0.1mg～1.3mg、さらに好ましくは0.3～1.3mgが例示される。また、ロスバスタチンまたはその塩として、0.25mg～40mgを配合するのが好ましく、より好ましくは0.8mg～20mg、さらに好ましくは2.5～20mgが例示される。相乗効果や配合による相互の吸収性の向上が期待される場合には、ロスバスタチンまたはその塩として、0.08mg～13mgを配合するのが好ましく、より好ましくは0.3mg～7mg、さらに好ましくは0.8～7mgが例示される。

[0049] 本発明の医薬組成物に用いられるピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の配合量は特に限定されない。ピタバスタチンまたはその塩としては、EPA-E 100質量部に対して0.01～1質量部配合するのが好ましく、より好ましくは、0.02～0.8質量部配合するのが好ましく、さらに好ましくは0.03～0.7質量部配合するのが好ましい。また、ロスバスタチンまたはその塩としては、EPA-E 100質量部に対して0.03～5質量部配合するのが好ましく、より好ましくは、0.05～4質量部配合するのが好ましく、さらに好ましくは0.08～3.5質量

部配合するのが好ましい。相乗効果や配合による相互の吸収性の向上が期待される組み合わせの場合には適宜減量する。

本発明の医薬組成物の一回の処方量中に含まれるEPA-Eと、ピタバスタチンまたはその塩との好ましい配合量は、EPA-E 0.1～5 gとピタバスタチンまたはその塩0.03～8 mgが好ましく、EPA-E 0.5～4 gとピタバスタチンまたはその塩0.1～4 mgがより好ましく、EPA-E 0.5～3 gとピタバスタチンまたはその塩0.3～4 mgがさらに好ましい。

具体的な組み合わせとしては、例えば、EPA-E 2 gとピタバスタチンまたはその塩4 mg、EPA-E 2 gとピタバスタチンまたはその塩2 mg、EPA-E 2 gとピタバスタチンまたはその塩1 mg、EPA-E 1 gとピタバスタチンまたはその塩4 mg、EPA-E 1 gとピタバスタチンまたはその塩2 mg、EPA-E 1 gとピタバスタチンまたはその塩1 mg、などが例示されるがこれらに限定されない。

本発明の医薬組成物の一回の処方量中に含まれるEPA-Eと、ロスバスタチンまたはその塩との好ましい配合量は、EPA-E 0.1～5 gとロスバスタチンまたはその塩0.08～40 mgが好ましく、EPA-E 0.5～4 gとロスバスタチンまたはその塩0.3～20 mgがより好ましく、EPA-E 0.5～3 gとロスバスタチンまたはその塩0.8～20 mgがさらに好ましい。

具体的な組み合わせとしては、例えば、EPA-E 2 gとロスバスタチンまたはその塩40 mg、EPA-E 2 gとロスバスタチンまたはその塩20 mg、EPA-E 2 gとロスバスタチンまたはその塩10 mg、EPA-E 2 gとロスバスタチンまたはその塩5 mg、EPA-E 2 gとロスバスタチンまたはその塩2.5 mg、EPA-E 1 gとロスバスタチンまたはその塩40 mg、EPA-E 1 gとロスバスタチンまたはその塩20 mg、EPA-E 1 gとロスバスタチンまたはその塩10 mg、EPA-E 1 gとロスバスタチンまたはその塩5 mg、EPA-E 1 gとロスバスタチンまたはその

塩 2.5 mg、などが例示されるがこれらに限定されない。

[0050] 本発明の医薬組成物全量に対するピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の含有量としては、ピタバスタチンまたはその塩としては、例えば 0.01～2 質量%が挙げられ、好ましくは 0.02～1.5 質量%が挙げられ、さらに好ましくは 0.04～1.3 質量%が挙げられ、ロスバスタチンまたはその塩としては、例えば 0.03～10 質量%が挙げられ、好ましくは 0.05～7.5 質量%が挙げられ、さらに好ましくは 0.1～6.5 質量%が挙げられるが、これらに限定されない。

[0051] 本発明の医薬組成物は、該医薬組成物を服用した際に、該医薬組成物に含有される EPA-E およびピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩が、その薬理作用を発揮できる程度に、消化管において速やかに放出・吸収されるものが好ましい。

[0052] また、一般的に用いられる適当な担体または媒体、着色剤、香味剤、必要に応じて植物油、更には無害性有機溶媒あるいは無害性溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤（例えばツイーン 80、アラビアゴム溶液）、等張化剤、pH 調整剤、安定化剤、矯味剤、着香剤、保存剤、酸化防止剤、吸収促進剤などの添加剤と適宜選択組み合わせる適当な医薬用製剤に調製することができる。

[0053] 特に、イコサペント酸は高度に不飽和であるため、油溶性の酸化防止剤、例えばブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル、医薬として許容されうるキノン、アスタキサンチンおよび α -トコフェロールなどから選択される少なくとも 1 種を酸化防止剤として有効量含有させることが望ましい。

[0054] 本発明の医薬組成物における、EPA-E とピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩とを配合して製剤化する方法としては、通常の ω 3 PUFA 類とスタチンとの製剤化に関する公知の任意の方法を用いることができる。具体的には、例えば特表 2008-533029 号公報に記載の方法に準じてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を EPA-E を含む自己乳化組成物に溶解または実質的に均一に分散する方法、例

例えば特許4976302号公報に記載の方法に準じてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩をマイクロカプセル化してEPA-Eを含む自己乳化組成物に分散する方法、例えば特許5628480号公報に記載の方法に準じてEPA-Eを含有する自己乳化組成物を含むカプセルにピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩をコーティングする方法、例えば国際公開第2012/2464号パンフレットに記載の方法に準じてEPA-Eを含有する自己乳化組成物を含むカプセルの剤皮にピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を溶解または分散する方法、等が挙げられ、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩をEPA-Eを含む自己乳化組成物に溶解または実質的に均一に分散する方法が好ましく、とりわけ、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩をEPA-Eを含む自己乳化組成物に溶解する方法が好ましい。

[0055] 本発明の医薬組成物は、外観が良好で、自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性、吸収性、薬効成分および製剤の保存安定性に優れることが好ましい。外観は自己乳化組成物が分離せず、濁らず、固化せず、析出せず、澄明であることが好ましい。外観不良であると医薬として好ましくなく、自己乳化性等の本来必要とする性能を有しない可能性がある。

保存温度は、医薬組成物やこれらのカプセル化された製剤が寒冷地や高温環境で扱われる可能性を考慮し、低温・高温時にも外観が澄明であることが好ましい。

[0056] 自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性に優れる医薬組成物の場合、水に触れると速やかに分散し、適度な乳化滴径を有するマイクロエマルジョンを形成する。EPA-E等の油の吸収性は乳化滴径の大きさが関係しており、これを測定することにより動物に投与した場合の吸収性が良好であるか予測することが出来る。

[0057] 本発明において、「平均乳化滴径」は、粒度分布測定装置（例えばNanotrac、日機装製）により、分散媒として水を使用して、標準的な測定方法（例えば、Setzero時間30秒、測定時間30秒、測定回数3回の平均）に

より測定した乳化組成物中の体積平均径の値である。本発明の医薬組成物を水等に分散させた場合の平均乳化滴径は $2\ \mu\text{m}$ 以下であり、乳化分散性、乳化安定性あるいは吸収性に優れる範囲であれば特に限定されないが、通常、平均乳化滴径は $1.5\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $1.0\ \mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは $0.5\ \mu\text{m}$ 以下が例示され、最も好ましくは $0.3\ \mu\text{m}$ 以下が例示される。

[0058] 本発明の医薬組成物は、EPA-E、およびピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の薬理作用を発現できるように、外観に優れる、自己乳化性に優れる、組成物分散性に優れる、乳化安定性に優れる、保存安定性（常温、低温、高温での安定性を含む）に優れる、吸収性、特に空腹時の吸収性・吸収速度に優れる、食事の有無で吸収性が変わらない、患者の服用利便性、副作用の低減あるいはコンプライアンスに優れる製剤の少なくともいずれか1以上の効果を持つことが望ましい。

[0059] 本発明の医薬組成物は、動物とりわけ哺乳動物の各種疾患治療剤、例えば、脂質異常症（高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高非HDLコレステロール血症、高VLDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高TG血症、高APOB血症、低APOAⅠ血症、等）治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、心血管イベント発症予防剤、炎症性疾患（NAFLD、NASH、等）治療剤、認知症（アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、混合型認知症、等）進行抑制・治療剤、抗癌剤および中枢性疾患（鬱病、鬱状態、強迫性障害、社会不安障害、パニック障害、等）治療剤として使用することができる。前記疾患の治療において、本発明の医薬組成物の1日の投与回数は特に限定されないが、1日1回投与、あるいは、1日2回または3回に分けて投与することが好ましく、1日1回または2回投与がより好ましく、1日1回投与がとりわけ好ましい。

また、前記疾患のうち、特に、脂質異常症、食後高TG血症の改善または治療、再発予防あるいはメタボリックシンドロームや心・脳血管イベントや

四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行抑制に有効である。哺乳動物とは、例えば、ヒトやウシ、ウマ、ブタなどの家畜動物やイヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどの家庭用動物等があげられ、好ましくはヒトである。特に、メタボリックシンドローム患者など、血中脂質が増加している、インスリン抵抗性を発現している、あるいは血圧が上昇している脂質異常症患者において脂質異常症や食後高TG血症の改善または治療効果を示すことが期待される。

実施例

[0060] 次に、実施例及び比較例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0061] 参考例 1

水 0.06 g、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンオレイン酸エステル 0.36 g、ポリオキシル 35 ヒマシ油 0.36 g、大豆レシチン 0.22 g、EPA-E 4.0 g を量り取り、密封し、約 70℃ に加温しながら混合し、自己乳化組成物を調製した。自己乳化組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。

参考例 2

水 0.1 g、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンオレイン酸エステル 0.29 g、ポリオキシル 35 ヒマシ油 0.29 g、大豆レシチン 0.32 g、EPA-E 4.0 g を量り取り、密封し、約 70℃ に加温しながら混合し、自己乳化組成物を調製した。自己乳化組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。

[0062] 実施例 1 および実施例 2

(1) 水 2.12 g、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンオレイン酸エステル 1.8 g、ポリオキシル 35 ヒマシ油 1.8 g、大豆レシチン 1.1 g、EPA-E 204.6 g を量り取り、密封し、約 70℃ に加温しながら混合し、自己乳化組成物を調製した。

(2) (1) の自己乳化組成物 6.3 g を秤取し、実施例 1 については 10 mg、実施例 2 については 40 mg のピタバスタチンカルシウムを添加後

、50℃に加温、攪拌、超音波処理を実施し、医薬組成物を調製した。表1に医薬組成物の処方を示す。得られた医薬組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。

[0063] 実施例3～8

実施例1の方法に即して、表1に記載の組成比となる様に、各成分を秤量、混合し、医薬組成物を調製した。得られた医薬組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。

[0064] 前述の方法で製造された医薬組成物および参考例の自己乳化組成物はゼラチンを主成分に有する軟カプセルに封入する。

[0065] 試験例1 <外観の評価>

上記の製造方法にて医薬組成物および参考例の自己乳化組成物を製造後、静置し、約1時間後外観を評価した。相溶性に優れ、組成物が均一となっている場合には「澄明」、分離している場合には「分離」、不透明である場合には「曇り」とした。

表1に実施例の試験結果を示す。

[0066] 試験例2 <自己乳化性の評価>

上記の製造方法にて製造した医薬組成物および参考例の自己乳化組成物について、試験管内の37℃の精製水および日局溶出試験第1液、各5mLに各医薬組成物を10μL滴下し、自己乳化性について評価した。滴下しただけで乳化した場合を良好とし、滴下しただけでは自然に乳化しなかった場合を不良とした。次いで、均一条件にて軽く攪拌した後、その性状を評価した。組成物分散性について、組成物が分散した場合を良好とし、組成物の一部が分散しないで塊として残った場合を不良とした。乳化安定性について、油の分離がなかった場合を良好とし、油の分離があった場合を不良とした。なお、外観の評価で「澄明」でなかった医薬組成物は、評価を行わなかった。

表1に実施例の試験結果を示す。

[0067] 試験例3 <乳化滴径の評価>

上記試験例2で得られた乳化組成物約1.5mLを用いて、粒度分布測定

装置（Nanotrac、日機装製）により、分散媒として水を使用し、平均乳化滴径（体積平均径）を測定する。参考例1の自己乳化組成物については、37℃の精製水を用いた試験において0.27 μm の平均乳化滴径、37℃の日局1液を用いた試験において0.22 μm の平均乳化滴径となった。実施例1～8の医薬組成物についても同様の挙動を示す。

[0068] 試験例4 <過酷条件保管後の外観の評価>

試験例1にて「澄明」であった医薬組成物について、5℃あるいは40℃で静置して一晩（約12時間）保管後、外観を評価した。相溶性に優れ、組成物が均一となっている場合には「澄明」、分離している場合には「分離」、不透明である場合には「曇り」とした。

表1に実施例の試験結果を示す。

[0069] 試験例5 <ビーグル犬における薬物動態>

実施例および参考例で製造した医薬組成物、自己乳化組成物あるいはカプセルを各々雄性ビーグル犬（2～6年齢、体重8～13kg、マーシャルビーグル3例、ノーサンビーグル3例）6例に絶食条件下で経口投与し、EPAの血中濃度の推移を評価する。なお、各被験動物は投与の18時間以上前より絶食とし、各動物にはEPA-Eとして600mgとなる量の組成物を投与する。投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8および24時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中のEPA濃度をLC/MS/MS（サンプルを液体クロマトグラフィーで分離し、それを質量分析で分離して測定する方法）により測定する。また、対照群としてカプセルに充填したEPA-E原液も投与する。

参考例1について、試験結果より算出した最高血漿中濃度（ C_{max} ）は128.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0時間から2時間までの血中濃度曲線下面積（ AUC_{0-2} ）は97.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、0時間から24時間までの血中濃度曲線下面積（ AUC_{0-24} ）は1036.3 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ となった。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与前の血漿中EPA濃度を減じた補正を行っている。実施例1～8の医薬組成物についても同様の挙動

を示す。

[0070] 試験例6 <カプセルの外観>

実施例および参考例で得られた各軟カプセルについて、充てん、乾燥終了後、カプセルの色、形状および充てん液の性状について目視にて確認する。

色については変色が認められるもの、形状については歪みや凹み等が認められるもの、充てん液の性状については濁りや分離等が認められるものをそれぞれ不良とし、いずれも認められないものを正常とする。

参考例1のカプセルの外観は正常であった。実施例1～8の医薬組成物を充填したカプセルについても同様の挙動を示す。

下記表中「—」の記載は、該当成分を添加せず、または測定せずを示す。

[0071] [表1]

成分名	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
イコサベント酸エチル	80.5	80.1	74.9	79.9	79.9	82.9	74.3	82.7
精製水	0.8	0.8	1.1	1.2	2.0	2.0	1.1	2.0
ポリオキシエチレン(20)ソルビ タンオレイン酸エステル	7.1	7.1	10.8	7.2	—	8.0	10.7	8.0
トリオレイン酸ポリオキシエチレ ンソルビタン	—	—	—	—	5.8	—	—	—
ポリオキシシル35ヒマシ油	7.1	7.1	10.8	7.2	5.8	—	10.7	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油	—	—	—	—	—	4.0	—	4.0
大豆レシチン	4.3	4.3	2.4	4.4	6.4	3.0	2.4	3.0
ピタバスタチンカルシウム	0.16	0.63	0.16	0.16	0.16	0.16	—	—
ロスバスタチンカルシウム	—	—	—	—	—	—	0.8	0.4
合計	100.0	100.0	100.2	100.1	100.1	100.1	100.0	100.1
試験例1 外観	澄明	曇り	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明
試験例2 自己乳化性	良好	—	良好	良好	良好	良好	良好	良好
試験例2 組成物分散性	良好	—	良好	良好	良好	良好	良好	良好
試験例2 乳化安定性	良好	—	良好	良好	良好	良好	良好	良好
試験例4 5℃保管時	澄明	—	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明
試験例4 外観 40℃保管時	澄明	—	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明

[0072] 実施例1は医薬組成物中に乳化剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含み、さらに特定範囲のレシチン、水を含む組成であるが、ピタバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成物の外観が良好であった。また、自己乳化性等にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

なお、ピタバスタチンカルシウム10mgに代えて、アトルバスタチンカルシウム100mgを用いて、実施例1の方法にて検討したが、アトルバス

タチンカルシウムは溶解せず、良好な外観は得られなかった。

[0073] 実施例 2 は、実施例 1 のピタバスタチンカルシウム 10 mg に代えて、ピタバスタチンカルシウム 40 mg を用いて検討したものである。ピタバスタチンカルシウムは実質的に均一に分散したが、完全に澄明な外観は得られなかった。カプセル化等の製剤化は可能である。

実施例 2 の医薬組成物は、自己乳化性等にも優れている。また、過酷条件保管後の外観にも優れている。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

実施例 3 および 4 は、実施例 1 と同一の成分について、各成分の配合比を変更したものである。いずれの医薬組成物も、ピタバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成物の外観が良好であった。自己乳化性にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

実施例 5 は、実施例 1 のポリオキシエチレン (20) ソルビタンオレイン酸エステルに代わって、トリオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンを使用し、加えて、その他成分を含めて配合比を変更したものである。ピタバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成物の外観が良好であった。自己乳化性にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

実施例 6 は、実施例 1 のポリオキシシル 35 ヒマシ油に代わって、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である HCO-60 を使用し、加えて、その他成分を含めて配合比を変更したものである。ピタバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成物の外観が良好であった。自己乳化性にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

実施例 7 は、ロスバスタチンカルシウムを用いて、ピタバスタチンカルシウム以外は実施例 3 と同一の成分について、実施例 3 に近似する配合比にて検討したものである。ロスバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成

物の外観が良好であった。自己乳化性にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

実施例 8 は、ロスバスタチンカルシウムを用いて、ピタバスタチンカルシウム以外は実施例 6 と同一の成分について、実施例 6 に近似する配合比にて検討したものである。ロスバスタチンカルシウムが完全に溶解し、医薬組成物の外観が良好であった。自己乳化性にも優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても良好な吸収を示す。

[0074] 参考例 1 は、ピタバスタチンカルシウムまたはロスバスタチンカルシウムを含まない自己乳化組成物であるが、外観、自己乳化性等に優れていた。また、過酷条件保管後の外観にも優れていた。ビーグル犬における薬物動態試験においても E P A - E について良好な吸収を示した。

[0075] 試験例 7 <カプセル硬度>

参考例 2 の自己乳化組成物 375 mg (E P A - E として 300 mg) を充てんしたソフトゼラチンカプセルを、ロータリー法により製造した。本法により製造した自己乳化型カプセル製剤は、カプセル皮膜の変形等は認められなかった。

参考例 2 のカプセル製剤について、硬度を測定した。また、40℃相対湿度 75% で 1、2、4 週間保管した製剤について、同様に硬度を測定した。

参考例 2 の製剤の初期、40℃ 1、2、4 週間保管した場合の硬度 (kgf) は、28.9、25.5、24.5 および 27.4 であった。なお、初期とはカプセルの製造後、評価するまで室温で保管した製剤をいう。また、製剤はアルミ包装に密封して 40℃ に保管したため、湿度の影響は受けていない。

ここで記載するカプセルの硬度とは、一般的な硬度計により硬度を測定することで確認することができる。

[0076] 参考例 2 の自己乳化組成物をカプセル化した製剤は初期の時点で 20 kg

f以上の硬度を有する。密封環境下で40℃ 1ないし4週間保管後の硬度はほとんど変化しなかった。実施例1～6の医薬組成物を充填したカプセル製剤についても同様の挙動を示す。一方、多価アルコールであるプロピレングリコールを、例えば、8%程度含むカプセル製剤では、初期の時点から硬度が低く、経時的に硬度の低下が認められる。

[0077] 試験例8-1 <ヒトにおける薬物動態（単回投与試験 1800mg投与）>

参考例1のカプセルをヒト（20～40歳で体重55.0～77.0kg、BMI 18.5以上25.0未満の健康成人男性）12例に絶食条件下で経口投与し、EPAの血中濃度の推移を評価した。各ヒトにはEPA-Eとして1800mgとなる量の自己乳化組成物を朝空腹時に水200mLを用いて単回経口投与した。投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、18、24、48および72時間に採血を行った。採血後、直ちに氷冷して、4℃、2000×gで10分間遠心分離し、血漿を分取して-20℃以下で凍結保存した。得られた血漿中のEPA濃度をLC/MS/MS（サンプルを液体クロマトグラフィーで分離し、それを質量分析で分離して測定する方法）により測定した。

また、参考例1のカプセルを食直後条件下でも経口投与し、同様に測定した。

また、対照群としてカプセルに充填したEPA-E原液（参考例1の自己乳化組成物と同じEPA-E用量であり、乳化剤等を含まない高純度EPA-E（96.5質量%以上）をいう）をヒト（20～40歳で体重55.0～77.0kg、BMI 18.5以上25.0未満の健康成人男性）12例に絶食条件下で経口投与し、同様に測定した。

表2には試験結果より算出した最高血漿中濃度（ C_{max} ）、投与後24時間の血漿中濃度（ C_{24} ）、0時間から72時間までの血中濃度曲線下面積（ AUC_{0-72} ）、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）、血漿中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）を示す。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与

前の血漿中E P A濃度を減じた補正を行っている。

[0078] 試験例8-2 <ヒトにおける薬物動態（単回投与試験 3600mg投与）>

試験例8-1のE P A-Eの投与量を3600mgとした試験を同様に実施した。なおヒト6例に対して実施した。表3には試験結果より算出した最高血漿中濃度（Cmax）、投与後24時間の血漿中濃度（C₂₄）、0時間から72時間までの血中濃度曲線下面積（AUC₀₋₇₂）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、血漿中消失半減期（t_{1/2}）を示す。なお、各パラメータの算出の際には各血中濃度より投与前の血漿中E P A濃度を減じた補正を行っている。

[0079] [表2]

試験例8-1	参考例1のカプセル剤 (投与量1800mg)	参考例1のカプセル剤 (投与量1800mg)	対照群EPA-E 原液
食事	無	有	無
Cmax(μg/mL)	65.1	111.3	4.6
C24hr(μg/mL)	19.5	28.6	2.4
AUC0-72hr(μg・hr/mL)	1266.0	1932.1	113.1
Tmax(hr)	5.2	3.3	10.8
t _{1/2} (hr)	31.2	42.6	71.7

[0080] [表3]

試験例8-2	参考例1のカプセル剤 (投与量3600mg)	参考例1のカプセル剤 (投与量3600mg)	対照群EPA-E 原液
食事	無	有	無
Cmax(μg/mL)	174.2	184.5	3.6
C24hr(μg/mL)	36.4	37.7	1.2
AUC0-72hr(μg・hr/mL)	2845.5	2615.9	113.7
Tmax(hr)	5.2	4.3	21.8
t _{1/2} (hr)	58.7	42.4	22.8

なお、実施例1～8の医薬組成物をカプセル化した製剤についても同様に良好なE P Aの吸収を示す。

産業上の利用可能性

[0081] 本発明の医薬組成物は、1日用量のE P A-Eおよび1日用量のピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有する、1日1回の服用

で足りる医薬組成物である。相溶性（外観）、自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性および吸収性の少なくとも1つに優れ、食前投与においてもEPA-Eが速やかに吸収されて食後の血清TG増加を抑制する。或いはまた、ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩の溶解性、製剤中での安定性、消化管内での放出性および消化管からの吸収性の少なくとも1つに優れる。

本発明の医薬組成物は、多価アルコール非添加または添加濃度が低いため、流通過程や保存中における多価アルコールが原因のカプセル軟化、変形が起こらず、品質変化のリスクが低い。

或いはまた、低温又は高温環境下の保存でも医薬組成物が白濁、分離等の変性のないことから、医薬として用いられる場合に寒冷地や高温地での保管可能な品質を有する。

請求の範囲

- [請求項1] 自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、
- a) 第一の薬効成分として70～90質量%のイコサペント酸エチルエステル、
 - b) 0.5～6質量%の水
 - c) 1～29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである乳化剤
 - d) イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して、1～25質量部のレシチン
 - e) 第二の薬効成分としてピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩を含有し、
 - f) エタノールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、
 - g) 多価アルコールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、
- であることを特徴とする医薬組成物。
- [請求項2] 前記イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して、0.01ないし1質量部のピタバスタチンまたはその塩、または前記イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して、0.03ないし5質量部のロスバスタチンまたはその塩を含有することを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記乳化剤がさらにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油および／またはポリオキシエチレンヒマシ油を含む請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記乳化剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む請求項1ないし3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記ピタバスタチンまたはロスバスタチンまたはそれらの塩がピタバスタチンカルシウムまたはロスバスタチンカルシウムである請求項

1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 前記レシチンが大豆レシチンである請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがモノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンである請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油がポリオキシル 35 ヒマシ油である請求項 3 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 前記医薬組成物が、一回の処方量中に 0.5～4 g のイコサペント酸エチルエステルと、0.3～4 mg のピタバスタチンまたはその塩、または 0.5～4 g のイコサペント酸エチルエステルと、0.8～20 mg のロスバスタチンまたはその塩とを含む請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 自己乳化組成物の全量を 100 質量%としたとき、

- a) 第一の薬効成分として 70～90 質量%のイコサペント酸エチルエステル、
- b) 0.5～6 質量%の水、
- c) 5～24 質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油である乳化剤、
- d) イコサペント酸エチルエステル 100 質量部に対して、1～25 質量部のレシチン
- e) 第二の薬効成分として前記イコサペント酸エチルエステル 100 質量部に対して 0.01 ないし 1 質量部のピタバスタチンまたはその塩、または前記イコサペント酸エチルエステル 100 質量部に対して 0.03 ないし 5 質量部のロスバスタチンまたはその塩を含有し、
- f) 前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル 100 質量部に対して前記ポリオキシエチレンヒマシ油が 120 質量部以下、

- g) エタノールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、
- h) 多価アルコールが前記自己乳化組成物全量の4質量%以下、であることを特徴とする請求項1ないし9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項11]

自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、

- a) 第一の薬効成分として70～90質量%のイコサペント酸エチルエステル、
- b) 0.5～6質量%の水、
- c) 1～29質量%のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである乳化剤、
- d) イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して、1～25質量部のレシチン
- e) 第二の薬効成分として前記イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して0.01ないし1質量部のピタバスタチンまたはその塩、または前記イコサペント酸エチルエステル100質量部に対して0.03ないし5質量部のロスバスタチンまたはその塩を含有し、
- f) エタノールおよび／または多価アルコールが自己乳化組成物全量の4質量%以下、であることを特徴とする医薬組成物を内溶液としてカプセル中に保持するカプセル化された医薬組成物であって、
硬カプセルおよび／または軟カプセルでカプセル化されている医薬組成物。

[請求項12]

前記軟カプセルのカプセル皮膜がゼラチンを含むことを特徴とする請求項11に記載のカプセル化された医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/051611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/232(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K9/66(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61P3/06(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)

A61K31/232, A61K9/107, A61K9/66, A61K31/47, A61K31/505, A61K47/10, A61K47/24, A61K47/34, A61K47/44, A61P3/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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 2010/134614 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 November 2010 (25.11.2010), entire text; particularly, claims; paragraphs [0003], [0011], [0042], [0052], [0053]; examples & US 2012/0065264 A1 entire text; particularly, claims; paragraphs [0003], [0019], [0020], [0098], [0108], [0109]; examples & JP 5313343 B & EP 2433630 A1 & CA 2762939 A	1-12

☒ 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
05 April 2016 (05.04.16)

Date of mailing of the international search report
19 April 2016 (19.04.16)

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/JP2016/051611

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2015/008848 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 2015 (22.01.2015), entire text; particularly, claims; table 1 & CA 2918330 A	1-12
P,X	WO 2015/008849 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 2015 (22.01.2015), entire text; particularly, claims; table 1 & CA 2918336 A	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/232(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K9/66(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/232, A61K9/107, A61K9/66, A61K31/47, A61K31/505, A61K47/10, A61K47/24, A61K47/34, A61K47/44, A61P3/06

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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 2010/134614 A1 (持田製薬株式会社) 2010.11.25, 全文、特に、特許請求の範囲、[0003]、[0011]、[0042]、[0052]、 [0053]、実施例 & US 2012/0065264 A1 全文、特に、請求の範囲、[0003]、[0019]、 [0020]、[0098]、[0108]、[0109]、実施例 & JP 5313343 B & EP 2433630 A1 & CA 2762939 A	1-12

☒ 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

「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

0 5 . 0 4 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 4 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

長岡 真

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

5 2 7 7

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
P, X	WO 2015/008848 A1 (持田製薬株式会社) 2015.01.22, 全文、特に、特許請求の範囲、表 1 & CA 2918330 A	1-12
P, X	WO 2015/008849 A1 (持田製薬株式会社) 2015.01.22, 全文、特に、特許請求の範囲、表 1 & CA 2918336 A	1-12