

(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
2013 年 2 月 7 日(07.02.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/018765 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 38/46 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/069353

(22) 国際出願日: 2012 年 7 月 30 日(30.07.2012)

(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 2011-166271 2011 年 7 月 29 日(29.07.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 薄井 俊樹 (USUI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP). 春原 政明 (SUNOHARA, Masaaki) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP). 高宮 雅哉 (TAKAMIYA, Masaya) [JP/JP]; 〒

1038433 東京都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING LOXOPROFEN

(54) 発明の名称: ロキソプロフェンを含有する医薬組成物

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition in which the interaction between loxoprofen or a salt thereof and an interacting component is suppressed. The pharmaceutical composition contains loxoprofen or a salt thereof, an interacting component, and a basic compound capable of acid neutralization.

(57) 要約: ロキソプロフェン又はその塩と、相互作用性成分との間の相互作用が抑制された医薬組成物の提供。ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分、及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する医薬組成物。



WO 2013/018765 A1

明 細 書

発明の名称：ロキソプロフェンを含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ロキソプロフェン又はその塩を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

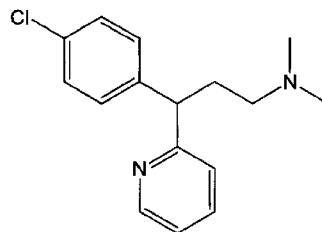
[0002] ロキソプロフェンは、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）の一種であり、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛、急性上気道炎、手術後・外傷後・抜歯後等の消炎・鎮痛・解熱に有効なものとして知られており（非特許文献1）、その優れた解熱鎮痛作用から、総合感冒薬や解熱鎮痛剤等への配合も期待される。

[0003] 一方、これまでに、総合感冒薬、解熱鎮痛剤においては、解熱鎮痛成分のほか、抗ヒスタミン成分、去痰成分、消炎酵素成分、鎮咳成分、中枢神経興奮成分、催眠鎮静成分、抗アセチルコリン成分、抗プラスミン成分、生薬成分など多種多様の成分の組み合わせが配合されている。

[0004] 抗ヒスタミン成分としては、具体的には例えば、クロルフェニラミン又はその塩；クレマスチン又はその塩；カルビノキサミン又はその塩；ジフェニルピラリン又はその塩等が挙げられ、総合感冒薬のほか、鼻炎用内服薬、アレルギー用剤など様々の医薬品に用いられている（非特許文献2～5）。

上記のうち、クロルフェニラミンは、下記式

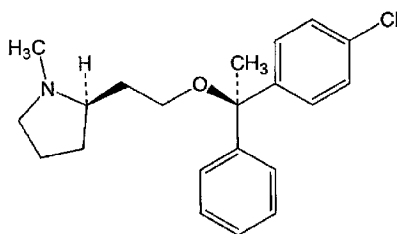
[0005] [化1]



[0006] で表される化合物である。

また、クレマスチンは、下記式

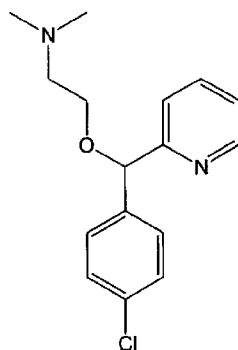
[0007] [化2]



[0008] で表される化合物である。

また、カルビノキサミンは、下記式

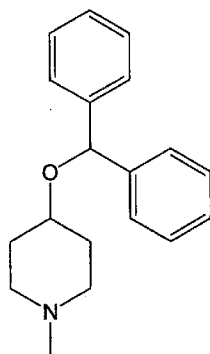
[0009] [化3]



[0010] で表される化合物である。

また、ジフェニルピラリンは、下記式

[0011] [化4]

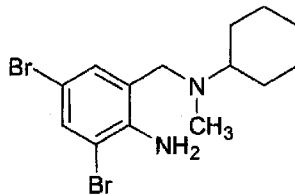


[0012] で表される化合物である。これらの化合物はいずれもジアリールメチル構造をその共通骨格として有し、化学構造が相互に極めて類似している。

[0013] 去痰成分としては、具体的には例えば、ブロムヘキシン又はその塩；アンブロキシール又はその塩；グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩などが挙げられる。

上記のうち、ブロムヘキシンは、下記式

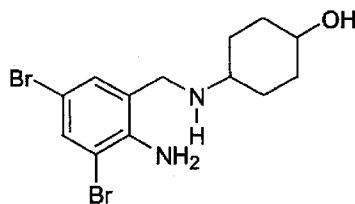
[0014] [化5]



[0015] で表される化合物であり、気道粘膜の分泌促進による粘液の希釈をはかる粘稠調整作用に基づく去痰作用を有し、スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬に用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられている（非特許文献6）。

また、アンブロキシールは、下記式

[0016] [化6]



[0017] で表される化合物であり、去痰成分である上記ブロムヘキシンの活性代謝物として知られ、粘膜潤滑成分とも呼ばれている。スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬に用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられる（非特許文献7）。

[0018] また、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩は、気道分泌促進作用等を有する成分である（非特許文献8）。

[0019] 消炎酵素成分としては、具体的には例えば、リゾチーム又はその塩などが挙げられる。これらは、ムコ多糖分解作用や抗炎症作用等を示し、ムコ多糖分解作用による痰や鼻汁の膿粘液の分解や抗炎症作用を期待して、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰剤や鼻炎用内服薬等にも用いられる薬物である（非特許文献 9）。

[0020] 鎮咳成分としては、具体的には例えば、コデイン類；エフェドリン類；デキストロメトルファン又はその塩等が挙げられる。

上記のうち、コデイン類は、咳中枢の機能を抑制することによる鎮咳作用を有する麻薬性鎮咳成分であることが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬等にも用いられている薬物である（非特許文献 10）。

また、エフェドリン類は、交感神経興奮作用に基づく気管支拡張作用により、鎮咳作用をもたらすことが知られている。そして、鎮咳成分として、総合感冒薬、鎮咳去痰薬に用いられるほか、血管収縮作用による鼻づまりの緩和を目的として鼻炎用内服薬等にも用いられている薬物である（非特許文献 11 及び 12）。

また、デキストロメトルファン又はその塩は、中枢性非麻薬性鎮咳成分であり、咳中枢に直接作用し、咳反射を抑制することで鎮咳作用を示すことが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬にも用いられている薬物である（非特許文献 11）。

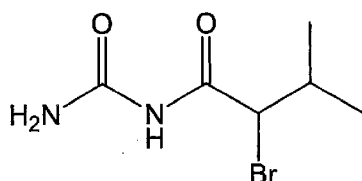
[0021] 中枢神経興奮成分としては、具体的には例えば、カフェインを始めとするキサンチン誘導体が挙げられる。カフェインは中枢興奮作用、強心・利尿作用、胃酸分泌亢進作用、平滑筋弛緩作用等を示し、総合感冒薬のほか、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰薬等に用いられる薬物である（非特許文献 13）。また、カフェインと類似の構造を有するテオフィリン、パラキサンチン、テオブロミン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等の他のキサンチン誘導体も、カフェインと類似の薬理作用を有する。テオフィリンは中枢興奮作用、強心・利尿作用、平滑筋弛緩作用等を示し、鎮咳去痰薬や鎮量薬

等に用いられる薬物である。アミノフィリンはテオフィリンとエチレンジアミンの複塩であり、テオフィリンと同様の作用を示し、ジプロフィリンも、テオフィリンと同様の作用を示す（非特許文献１４）。プロキシフィリンもテオフィリンと同様の作用を示し（非特許文献１５）、パラキサンチンやテオブロミンも同様の作用を示す。

[0022] 催眠鎮静成分としては、具体的には例えば、ブロムワレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素等のイソバレリル尿素誘導体が挙げられる。

上記のうち、ブロムワレリル尿素は、下記式

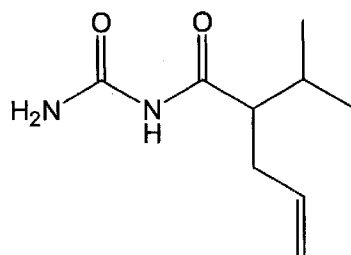
[0023] [化7]



[0024] で表される化合物である。

また、アリルイソプロピルアセチル尿素は、下記式

[0025] [化8]



[0026] で表される化合物である。これらのイソバレリル尿素誘導体はいずれも鎮静作用を有し、解熱鎮痛剤等に配合される薬物である（非特許文献１６）。

[0027] 抗アセチルコリン成分としては、具体的には例えば、ダツラエキス、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナエキス、ロートエキス、メチルスコポラミン又はその塩、ブチルスコポラミン又はその塩等のトロパンアルカロイド類が挙げられ、鼻水（鼻汁）の抑制のほか、鎮痛

・鎮痙作用を目的として総合感冒薬等に用いられる。

[0028] ロキソプロフェンは、その優れた薬理作用から、様々な薬物と組み合わせることが検討されており、上述した総合感冒薬に用いられる成分等との組み合わせも種々知られている。

例えば、特許文献1には、(1) クレマスチン類、フェニラミン類、マレイン酸カルビノキサミン、エフェドリン類、コデイン類、塩酸フェニルプロパノールアミン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム及び塩酸ブロムヘキシンより選択される1種又は2種以上の薬剤、並びに(2) ロキソプロフェン類を有効成分として含有する医薬組成物が記載され、当該文献には、マレイン酸カルビノキサミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン又は塩酸フェニルプロパノールアミンと組み合わせることによる鎮痛作用の増強作用；リン酸ジヒドロコデイン、マレイン酸カルビノキサミン又は塩酸ブロムヘキシンと組み合わせることによる抗炎症作用の増強作用；マレイン酸カルビノキサミン又は塩化リゾチームと組み合わせることによる解熱作用の増強作用；フマル酸クレマスチン又はd-マレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる抗ヒスタミン作用の増強作用などが開示されている。

[0029] また、特許文献2には、(a) ロキソプロフェン類並びに(b) 抗アレルギー薬及び抗ヒスタミン薬からなる群から選ばれる少なくとも1種を配合してなる感冒・鼻炎用組成物が記載されており、マレイン酸カルビノキサミン又はマレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる鼻閉症状の改善作用が開示されている。

また、特許文献3には、去痰薬、及びロキソプロフェン又はその塩類を配合することを特徴とする風邪用組成物が記載されており、塩酸ブロムヘキシン又はアンブロキソールと組み合わせることによる咳嗽症状に対する効果の増強作用が開示されている。

[0030] また、特許文献4には、ロキソプロフェンと、アンブロキソールやブロムヘキシンとを含有する去痰又は気道の杯細胞過形成を抑制するための医薬組成物が記載され、塩酸アンブロキソール又は塩酸ブロムヘキシンと組み合わ

せることにより杯細胞過形成抑制作用が発現することが開示されている。

また、特許文献5には、ロキソプロフェン並びに、カフェイン類、エフェドリン類及びコデイン類から選ばれる1種又は2種以上を含有する鎮咳又は去痰のための医薬組成物が記載され、リン酸コデイン又は無水カフェインと組み合わせることによる杯細胞過形成抑制作用の発現が開示されている。

また、特許文献6には、非ステロイド系抗炎症剤が引き起こす消化管運動亢進作用に対する抑制剤であって、四級アンモニウム系抗コリン剤を有効成分として含む抑制剤が記載され、ロキソプロフェンとブチルスコポラミン臭化物を含有するカプセル剤が開示されている。

さらに、特許文献7には、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド及びベラドンナエキスからなる群より選ばれる1種以上とロキソプロフェン又はその塩とを含有する医薬組成物が記載され、ベラドンナアルカロイド等と組み合わせることにより、ロキソプロフェン又はその塩に起因する消化管障害が軽減・抑制されることが開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0031] 特許文献1：特開2000-143505号公報
特許文献2：特開2001-199882号公報
特許文献3：特開2001-172175号公報
特許文献4：特開2008-13542号公報
特許文献5：特開2007-314517号公報
特許文献6：特開2000-26313号公報
特許文献7：特開2010-168373号公報

非特許文献

- [0032] 非特許文献1：第15改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第C-4790-4795頁
非特許文献2：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通センター 第230頁

非特許文献3：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 3 1 頁		
非特許文献4：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 3 2 頁		
非特許文献5：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第3 6 5 頁		
非特許文献6：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 9 2 頁		
非特許文献7：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 3 5 頁		
非特許文献8：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 9 1－2 9 2 頁		
非特許文献9：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流通
センター 第2 3 2 頁		
非特許文献10：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第2 8 9 頁		
非特許文献11：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第2 9 0 頁		
非特許文献12：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第3 6 9 頁		
非特許文献13：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第1 9 8－1 9 9 頁		
非特許文献14：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第2 9 2－2 9 4 頁		
非特許文献15：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第6 8 8 頁		
非特許文献16：O T Cハンドブック	2 0 0 8－0 9	株式会社学術情報流
通センター 第1 9 9－2 0 0 頁		

発明の概要

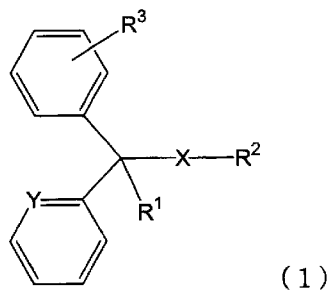
発明が解決しようとする課題

[0033] しかしながら、ロキソプロフェン又はその塩と下記の 1 ～ 10 から選ばれる成分の 1 種以上との間に、保存安定性に影響を与えるような相互作用が生じるか否かについては、一切知られていない。

そこで、本発明者らは、まず、ロキソプロフェン又はその塩と種々の成分の保存安定性について検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩と以下の成分 1 ～ 10 のうちいずれか：

[0034] 1 クロルフェニラミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、カルビノキサミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩などを包含する、下記一般式（1）

[0035] [化9]



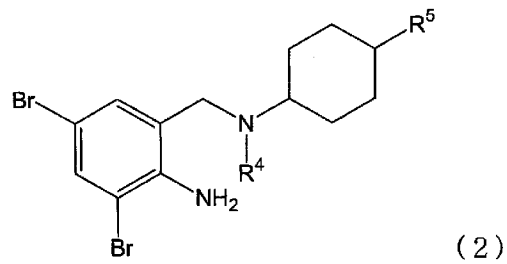
[0036] [式（1）中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩

2 ブロムヘキシシン又はその塩、アンブロキソール又はその塩などを包含する、下記一般式（2）

[0037]

[化10]

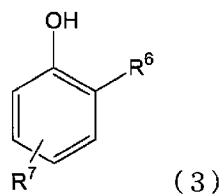


[0038] [式(2)中、 R^4 は水素原子又はメチル基を示し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

3 グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩などを包含する、下記一般式(3)

[0039] [化11]



[0040] [式(3)中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

4 リゾチーム又はその塩

5 コデイン類

6 エフェドリン類

7 デキストロメトルファン又はその塩

8 キサンチン誘導体

9 イソバレリル尿素誘導体

10 トロパンアルカロイド類

(なお、本明細書において、上記 1 ～ 10 から選ばれる成分の 1 種以上を「相互作用性成分」と称することがある。)

[0041] とを混合して保存すると、意外にも、これらの成分の間に相互作用が生じ、この相互作用により、混合物の経時的な湿潤、固化及び変色等の状態変化が生じ、安定性に問題が生じることを見出した。

[0042] 従って、本発明の課題は、ロキソプロフェン又はその塩と上記相互作用性成分との間の相互作用が抑制された医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0043] そこで、本発明者らは、この問題を解決すべくさらに検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩及び上記相互作用性成分に、酸中和能を有する塩基性化合物を共存せしめることにより、相互作用を抑制することができることを見出し、本発明を完成した。

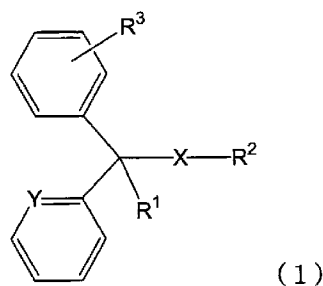
[0044] すなわち、本発明は、次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) ロキソプロフェン又はその塩

(B) 次の成分 (B-1) ～ (B-10) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上

(B-1) 下記一般式 (1)

[0045] [化12]

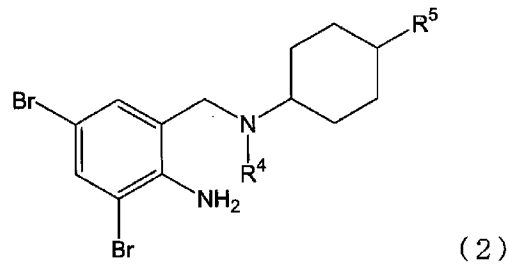


[0046] [式 (1) 中、X は単結合又は酸素原子を示し、Y はメチン基又は窒素原子を示し、R¹ は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R² は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩

(B-2) 下記一般式(2)

[0047] [化13]

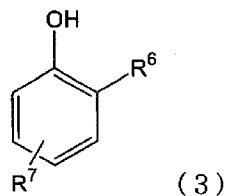


[0048] [式(2)中、 R^4 は水素原子又はメチル基を示し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

(B-3) 下記一般式(3)

[0049] [化14]



[0050] [式(3)中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

(B-4) リゾチーム又はその塩

(B-5) コデイン類

(B-6) エフェドリン類

(B-7) デキストロメトルファン又はその塩

(B-8) キサンチン誘導体

(B-9) イソバレリル尿素誘導体

(B-10) トロパンアルカロイド類

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物

を含有する医薬組成物を提供するものである。

発明の効果

[0051] 本発明によれば、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する医薬組成物を提供することができる。

また、複雑な工程を経ることなく、簡便かつ安価に、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する、相互作用が抑制された医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0052] <医薬組成物>

まず、本発明の医薬組成物について説明する。

本発明の成分(A)は、ロキソプロフェン又はその塩である。

本発明において、「ロキソプロフェン又はその塩」には、ロキソプロフェンそのもののほか、ロキソプロフェンの薬学上許容される塩、さらにはロキソプロフェンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。本発明において、ロキソプロフェン又はその塩としては、ロキソプロフェンナトリウム水和物(化学名: Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate)が好ましい。

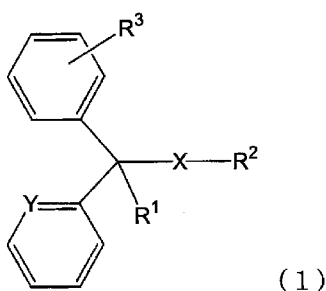
[0053] 本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で10~300mg、より好適には30~240mg、特に好適には60~180mg服用できる量を含むことができる。本発明においては、ロキ

ソプロフェン又はその塩を医薬組成物全質量に対して、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で0.4～50質量%含有するのが好ましく、1.2～30質量%含有するのがより好ましく、1.2～25質量%含有するのがさらに好ましい。このうち、1.2～20質量%含有するのがより好ましく、2.4～15質量%含有するのがさらにより好ましく、2.4～12質量%含有するのが特に好ましい。

[0054] 次に、本発明の成分（B）について詳細に説明する。

本発明において、一般式（1）

[0055] [化15]



[0056] [式（1）中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩には、上記一般式（1）で表される化合物そのもののほか、一般式（1）で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式（1）で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式（1）で表される化合物、一般式（1）で表される化合物の無機酸塩や有機酸塩（例えば、塩酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ジフェニルジスルホン酸塩、テオクル酸塩、サリチル酸塩、タンニン酸塩、ベシル酸塩、リン酸塩など）等が挙げられる。また、一般式（1）で表される化合物の化学構造中、不斉炭素が存する場合は、種々の光学異性体を有するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光

学異性体の混合物でもよい。さらに、一般式（１）で表される化合物又はその塩は溶媒和物の状態にあってもよく、一般式（１）で表される化合物やその塩と水やアルコール等との溶媒和物も「一般式（１）で表される化合物又はその塩」に含まれる。

[0057] 上記 R¹において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数 1～3 のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基が挙げられるが、メチル基が好ましい。

また、上記 R¹としては、水素原子、アルキル基が好ましく、水素原子、メチル基がより好ましい。

[0058] 上記 R²において、置換基を有していてもよい環状アミノ基における「環状アミノ基」とは、環構成原子として窒素原子を少なくとも 1 個、好適には 1 又は 2 個有する 5～7 員の脂環式基を意味する。

このような環状アミノ基としては、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基等が挙げられる。中でも、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基が好ましく、ピペリジニル基、ピペラジニル基がより好ましい。

[0059] また、置換基を有していてもよい環状アミノ基における「置換基」としては、例えば、アルキルベンゾイル基、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン-1-イル基、カルボキシアлкоキシ基、カルボキシル基、カルボキシアルキルフェニル基及び水酸基から選ばれる 1 種以上の基が置換していてもよいアルキル基等が挙げられる。中でも、アルキル基、カルボキシアлкоキシアルキル基、カルボキシアルキルフェニル（ヒドロキシ）アルキル基が好ましい。

上記「置換基」の具体例としては、例えば、メチル基、3-（4-tert-ブチルベンゾイル）プロピル基、3-（1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン-1-イル）プロピル基、2-（カルボキシメトキシ）エチル基、4-〔4-（2-カルボキシプロパン-2-イル）フェニ

ル] - 4 - ヒドロキシブチル基、3 - カルボキシプロピル基等が挙げられる。

[0060] 上記 R^2 において、「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基、4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、1 - [3 - (4 - *tert*-ブチルベンゾイル) プロピル] ピペリジン - 4 - イル基、4 - [3 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) プロピル] ピペラジン - 1 - イル基、4 - [2 - (カルボキシメトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル基、1 - {4 - [4 - (2 - カルボキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 4 - ヒドロキシブチル} ピペリジン - 4 - イル基、1 - (3 - カルボキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル基が好ましい。

[0061] 上記 R^2 において、置換基を有していてもよいアミノアルキル基における「アミノアルキル基」は、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基（当該「環状アミノ基」は、上記した「置換基を有していてもよい環状アミノ基」における「環状アミノ基」と同義である。）が置換したアルキル基を意味する。中でも、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基が置換したアルキル基が好ましい。なお、当該環状アミノ基としては、ピロリジニル基が好ましい。

このようなアミノアルキル基としては、具体的には例えば、2 - (ジメチルアミノ) エチル基、2 - (ピロリジン - 2 - イル) エチル基、2 - [(イソプロピル) (メチル) アミノ] エチル基等が挙げられる。また、置換基を有していてもよいアミノアルキル基における「置換基」としては、例えば、水酸基、フェニル基、アルキル基等が挙げられる。

[0062] 上記 R^2 において、「置換基を有していてもよいアミノアルキル基」としては、2 - (ジメチルアミノ) エチル基、2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル基、2 - [(メチル) (1 - フェニル - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ] エチル基が好ましい。

[0063] なお、上記 R^2 において、「アルキル基」、「アルキルベンゾイル基」、「

カルボキシアルキルフェニル基」、「アミノアルキル基」、「モノアルキルアミノ基」、「ジアルキルアミノ基」におけるアルキル基部分としては、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

また、上記R²において、「カルボキシアルコキシ基」におけるアルコキシ基部分としては、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0064] 上記R³において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、本発明においては、塩素原子が好ましい。また、一般式(1)においてR³のフェニル基上の置換位置は特に限定されないが、4位に置換するのが好ましい。

[0065] また、X、Y、R¹、R²及びR³の組み合わせとしては、以下の(i)～(i v)が好ましい。

(i) Xが単結合であり、Yが窒素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、R³がハロゲン原子である組み合わせ

(i i) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、R¹がアルキル基であり、R²が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、R³がハロゲン原子である組み合わせ

(i i i) Xが酸素原子であり、Yが窒素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、R³がハロゲン原子である組み合わせ

(i v) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、R¹が水素原子であり、R²が置換基を有していてもよい環状アミノ基であり、R³が水素原子である組み合わせ

[0066] 本発明において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としては、ジ

アリールメチル構造をその共通骨格として有する化合物、具体的には例えば、エバスチン又はその塩；オキサトミド又はその塩；カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩等のカルビノキサミン又はその塩；クレマスチンフマル酸塩等のクレマスチン又はその塩；d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩等のクロルフェニラミン又はその塩；ジフェテロール塩酸塩、ジフェテロールリン酸塩等のジフェテロール又はその塩；ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等のジフェニルピラリン又はその塩；ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ジフェンヒドラミンタンニン酸塩等のジフェンヒドラミン又はその塩；セチリジン塩酸塩等のセチリジン又はその塩；フェキソフェナジン又はその塩；ベポタスチンベシル酸塩等のベポタスチン又はその塩；ホモクロルシクリジン塩酸塩等のホモクロルシクリジン又はその塩等が挙げられる。

上記一般式（１）で表される化合物及びその塩、特に上記した化合物及びその塩は公知であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0067] 本発明の医薬組成物における一般式（１）で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、一般式（１）で表される化合物又はその塩を0.01～400mg、より好適には0.03～300mg、特に好適には0.1～200mg服用できる量を含むことができる。なお、一般式（１）で表される化合物又はその塩として具体的な成分を用いる場合における好適な含有量を以下に例示するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

[0068] 本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてエバスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、0.1～50mg服用できる量が好ましく、0.5～30mg服用できる量より好ましく、1～20mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてオキサトミド又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、 $0.3 \sim 200 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $1 \sim 100 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $6 \sim 60 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてカルビノキサミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、 $0.1 \sim 60 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $0.5 \sim 30 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $1 \sim 16 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。

[0069] 本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてクレマスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、クレマスチンのフリー体換算で、 $0.01 \sim 5 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $0.05 \sim 3 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $0.1 \sim 2 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。なお、クレマスチンフマル酸塩 1.34 mg はクレマスチンのフリー体として 1 mg に相当するものである。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてクロルフェニラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、 $0.1 \sim 20 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $0.6 \sim 12 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましい。なお、クロルフェニラミン又はその塩として、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合、１日あたり、 $0.1 \sim 15 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $0.6 \sim 6 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $1 \sim 5 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。*d,l*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合は、１日あたり、 $0.5 \sim 20 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $1 \sim 12 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $2 \sim 10 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてジフェテロール又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、 $1 \sim 300 \text{ mg}$ 服用できる量が好ましく、 $5 \sim 150 \text{ mg}$ 服用できる量がより好ましく、 $10 \sim 100 \text{ mg}$ 服用できる量がさらに好ましい。

[0070] 本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてジフェニルピラリン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、０．１～１３．５ｍｇ服用できる量が好ましく、１～４．５ｍｇ服用できる量がより好ましい。なお、ジフェニルピラリン又はその塩として、ジフェニルピラリン塩酸塩を用いる場合、１日あたり、０．１～１２ｍｇ服用できる量が好ましく、１～４ｍｇ服用できる量がより好ましい。ジフェニルピラリンテオクル酸塩を用いる場合は、１日あたり、０．１～１３．５ｍｇ服用できる量が好ましく、１～４．５ｍｇ服用できる量がより好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてジフェンヒドラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、１～３００ｍｇ服用できる量が好ましく、５～２００ｍｇ服用できる量がより好ましく、１５～１５０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてセチリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、０．１～５０ｍｇ服用できる量が好ましく、０．３～３０ｍｇ服用できる量がより好ましく、１～２０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

[0071] 本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてフェキソフェナジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、０．３～２００ｍｇ服用できる量が好ましく、１～１００ｍｇ服用できる量がより好ましく、６～６０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてベポタスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、０．１～４０ｍｇ服用できる量が好ましく、０．５～３０ｍｇ服用できる量がより好ましく、２～２０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩としてホモクロルシクリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、１日あたり、０．３～１８０ｍｇ服用できる量が好ましく、１～９０ｍｇ服用できる量がより好ましく、３～６０ｍｇ服用できる量がさらに好ましい。

[0072] 本発明においては、一般式（１）で表される化合物又はその塩として、「クロルフェニラミン又はその塩」、「クレマスチン又はその塩」、「カルビノキサミン又はその塩」又は「ジフェニルピラリン又はその塩」を用いるのが好ましい。

[0073] 本発明において、「クロルフェニラミン又はその塩」には、クロルフェニラミンそのもののほか、クロルフェニラミンの薬学上許容される塩も含まれる。

クロルフェニラミンには不斉炭素が存するため、光学異性体を有するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。これらのうち、本発明においては、*d*－体、*d*－体が好ましい。当該クロルフェニラミン又はその塩の具体例としては例えば、クロルフェニラミン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、*d*－クロルフェニラミンマレイン酸塩、*d*－クロルフェニラミンマレイン酸塩等が挙げられる。本発明においては、*d*－クロルフェニラミンマレイン酸塩、*d*－クロルフェニラミンマレイン酸塩が好ましく、*d*－クロルフェニラミンマレイン酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0074] 本発明の医薬組成物におけるクロルフェニラミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した１日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クロルフェニラミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して０．００４～１．５質量％含有するのが好ましい。このうち、０．０２～１質量％含有するのが好ましく、０．０４～０．９質量％含有するのがより好ましい。

[0075] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びクロルフェニラミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の１日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で１質量部に対し、クロルフェニラミン又はその塩を０．０００１～１．５質量部含有するものが

好ましく、0.0005～0.7質量部含有するものがより好ましく、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

[0076] 本発明において、「クレマスチン又はその塩」には、クレマスチンそのもののほか、クレマスチンの薬学上許容される塩も含まれる。クレマスチン又はその塩の具体例としては例えば、クレマスチン、クレマスチンの鉱酸塩（塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩など）、クレマスチンの有機酸塩（フマル酸塩、メタンサルホン酸塩など）等が挙げられ、本発明においては、クレマスチンフマル酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0077] 本発明の医薬組成物におけるクレマスチン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クレマスチン又はその塩を医薬組成物全質量に対してクレマスチンのフリー体換算で0.008～0.4質量%含有するのが好ましい。このうち、0.01～0.3質量%含有するのが好ましく、0.015～0.25質量%含有するものがより好ましい。なお、クレマスチンフマル酸塩1.34mgはクレマスチンのフリー体として1mgに相当するものである。

[0078] 本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、クレマスチン又はその塩をクレマスチンのフリー体換算で0.0006～0.5質量部含有するものが好ましく、0.0012～0.3質量部含有するものがより好ましく、0.002～0.1質量部含有するものがさらに好ましい。

[0079] 本発明において、「カルビノキサミン又はその塩」には、カルビノキサミンそのもののほか、カルビノキサミンの薬学上許容される塩も含まれる。カルビノキサミン又はその塩の具体例としては例えば、カルビノキサミン、カルビノキサミンマレイン酸塩、カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩等が挙げられ、本発明においては、カルビノキサミンマレイン酸塩がより好

ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0080] 本発明の医薬組成物におけるカルビノキサミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、カルビノキサミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～4質量%含有するのが好ましく、0.02～2質量%含有するのがより好ましく、0.04～1.8質量%含有するのがさらに好ましい。

[0081] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びカルビノキサミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、カルビノキサミン又はその塩を0.0003～6質量部含有するものが好ましく、0.002～1質量部含有するものがより好ましく、0.005～0.3質量部含有するものがさらに好ましい。

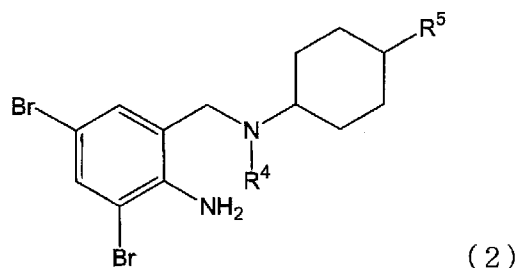
[0082] 本発明において、「ジフェニルピラリン又はその塩」には、ジフェニルピラリンそのもののほか、ジフェニルピラリンの薬学上許容される塩も含まれる。ジフェニルピラリン又はその塩の具体例としては例えば、ジフェニルピラリン、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等が挙げられ、本発明においては、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩が好ましく、ジフェニルピラリン塩酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0083] 本発明の医薬組成物におけるジフェニルピラリン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ジフェニルピラリン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～1質量%含有するのが好ましく、0.004～1質量%含有するものがより好ましく、0.04～1質量%含有するものがさらに好ましく、0.06～1質量%含有するものが特に好ましい。

[0084] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びジフェニルピラリン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ジフェニルピラリン又はその塩を0.0001～3質量部含有するものが好ましく、0.0005～2.5質量部含有するものがより好ましく、0.001～1質量部含有するものがさらに好ましく、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

[0085] 本発明において、一般式(2)

[0086] [化16]



[0087] [式(2)中、 R^4 は水素原子又はメチル基を意味し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩には、一般式(2)で表される化合物そのもののほか、一般式(2)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式(2)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(2)で表される化合物、一般式(2)で表される化合物の塩酸塩等の無機酸塩や有機酸塩が挙げられ、一般式(2)で表される化合物の塩酸塩がより好ましい。

[0088] 一般式(2)で表される化合物又はその塩としては、

(a) ブロムヘキシン(R^4 がメチル基であり、 R^5 が水素原子である化合物)又はその塩

(b) アンブロキソール(R^4 が水素原子であり、 R^5 が水酸基である化合物)

) 又はその塩

(c) R^4 がメチル基であり、 R^5 が水酸基である化合物又はその塩

(d) R^4 及び R^5 が水素原子である化合物又はその塩

が挙げられるが、(a) ブロムヘキシシン又はその塩、(b) アンブロキシソール又はその塩が好ましく、ブロムヘキシシン塩酸塩、アンブロキシソール塩酸塩が特に好ましい。

[0089] また、一般式(2)において、 R^5 が水酸基である場合は、当該置換基の α 炭素は不斉中心となり、S体及びR体から選ばれる異性体が存在するが、本発明においては、それらのいずれでもよく、また、それらの混合物であってもよい。なお、これらの化合物は、単独で用いてもよく、二種以上を混合して用いてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0090] 本発明の医薬組成物における一般式(2)で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシシン又はその塩の場合、1日あたり、ブロムヘキシシン又はその塩をブロムヘキシシン塩酸塩に換算して0.1～50mg、より好適には0.5～25mg、特に好適には1～15mg服用できる量を含むことができる。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンブロキシソール又はその塩の場合、1日あたり、アンブロキシソール又はその塩をアンブロキシソール塩酸塩に換算して0.1～150mg、より好適には0.5～100mg、特に好適には1～50mg服用できる量を含むことができる。

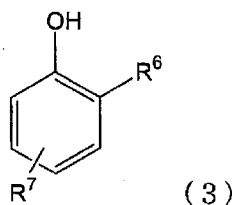
[0091] 本発明においては、一般式(2)で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.001～20質量%含有するのが好ましい。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシシン又はその塩の場合、医薬組成物全質量に対してブロムヘキシシン塩酸塩に換算して0.004～5質量%含有するのが好ましく、0.02～4質量%含有するのがより好ま

しく、0.04～3質量%含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンプロキソール又はその塩の場合、医薬組成物全質量に対してアンプロキソール塩酸塩に換算して0.004～20質量%含有するのが好ましく、0.02～15質量%含有するのがより好ましく、0.04～10質量%含有するのがさらに好ましい。

[0092] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式(2)で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシン又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ブロムヘキシン又はその塩をブロムヘキシン塩酸塩に換算して0.0001～10質量部含有するものが好ましく、0.0005～2質量部含有するものがより好ましく、0.001～1質量部含有するものが特に好ましい。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンプロキソール又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、アンプロキソール又はその塩をアンプロキソール塩酸塩に換算して0.0001～10質量部含有するものが好ましく、0.0005～5質量部含有するものがより好ましく、0.001～3質量部含有するものが特に好ましい。

[0093] 本発明において、下記一般式(3)

[0094] [化17]



[0095] [式(3)中、R⁶はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、R⁷は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式中のフェノール性水酸

基はエーテル化されても良い。]

で表される化合物又はその塩には、一般式（３）で表される化合物そのもののほか、一般式（３）で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。当該一般式（３）で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式（３）で表される化合物、一般式（３）で表される化合物のカリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられ、一般式（３）で表される化合物のカリウム塩がより好ましい。

[0096] 上記 R^6 において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数１～６のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。本発明においては、メチル基が好ましい。

また、アルコキシ基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数１～６のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。本発明においては、メトキシ基が好ましい。

当該アルコキシ基に置換し得る基としては、水酸基；臭素原子、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、これらを１個又は複数個有していてもよい。

[0097] 上記一般式（３）において、フェノール性水酸基がエーテル化された場合としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の炭素数１～３の一価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの、直鎖又は分枝鎖の炭素数１～３の多価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの等が挙げられる。一価アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノールが挙げられる。また、多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等が挙げられる。本発明においては、直鎖又は分枝鎖の炭素数１～３の多価アルコール、中でもグリセリンでフェノール性水酸基がエーテル化されたものが好ましい。なお、フェノール性水酸基がエーテル化された場合において、エーテル化反応は特に限定されるものではない。

。

[0098] また、式（３）中のフェノール性水酸基、 R^6 及び R^7 の組み合わせとしては、以下の（v）～（v i i）が好ましい。

（v）フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

（v i）フェノール性水酸基が、エーテル化されているフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、水素原子である組み合わせ

（v i i）フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、アルキル基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

[0099] 本発明の一般式（３）で表される化合物又はその塩としては、２－メトキシフェノール誘導体（グアヤコール誘導体）又はその塩、２－メチルフェノール誘導体（クレゾール誘導体）又はその塩が好適な具体例として挙げられる。

グアヤコール誘導体又はその塩としては、グアイフェネシン（グアヤコールグリセリンエーテル；（2 R S）－３－（２－メトキシフェノキシ）プロパン－１，２－ジオール）又はその塩；グアヤコールスルホン酸、グアヤコールスルホン酸カリウム等のグアヤコールスルホン酸又はその塩が好ましい。また、クレゾール誘導体又はその塩としては、クレゾールスルホン酸（２－メチルフェノールスルホン酸）、クレゾールスルホン酸カリウム等のクレゾールスルホン酸又はその塩が好ましい。

また、一般式（３）で表される化合物又はその塩としては、グアヤコール誘導体又はその塩が好ましく、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシンがより好ましく、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンが特に好ましい。

これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販の

ものを用いることができる。

[0100] 本発明の医薬組成物における一般式（３）で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、一般式（３）で表される化合物又はその塩を５～６００ｍｇ、より好適には１０～４５０ｍｇ、特に好適には２５～３００ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。なお、一般式（３）で表される化合物又はその塩として、グアヤコール誘導体又はその塩を用いる場合、１日あたり、グアヤコール誘導体又はその塩を１０～６００ｍｇ、より好適には２０～４５０ｍｇ、特に好適には３０～３００ｍｇ服用できる量を含有せしめるのが好ましい。また、一般式（３）で表される化合物又はその塩として、クレゾール誘導体又はその塩を用いる場合、１日あたり、クレゾール誘導体又はその塩を５～５５０ｍｇ、より好適には１０～４００ｍｇ、特に好適には２５～２７０ｍｇ服用できる量を含有せしめるのが好ましい。

本発明においては、一般式（３）で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して０．２～４０質量％含有するのが好ましい。また、一般式（３）で表される化合物又はその塩がグアヤコール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して０．４～４０質量％含有するのが好ましく、０．８～３５質量％含有するのがより好ましく、１．２～３０質量％含有するのがさらに好ましい。さらに、一般式（３）で表される化合物又はその塩がクレゾール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して０．２～３５質量％含有するのが好ましく、０．４～２５質量％含有するのがより好ましく、１～２０質量％含有するのが特に好ましい。

[0101] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式（３）で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の１日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で１質量部に対し、一般式（３）で表される化合物又はその塩を０．０１５～６０質量

部含有するものが好ましく、0.04～15質量部含有するものがより好ましく、0.13～5質量部含有するものがさらに好ましい。

[0102] 本発明において、「リゾチーム又はその塩」には、リゾチームそのもののほか、リゾチームの薬学上許容される塩も含まれる。当該リゾチーム又はその塩の具体例としては例えば、リゾチーム、リゾチーム塩酸塩等が挙げられ、リゾチーム塩酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0103] 本発明の医薬組成物におけるリゾチーム又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、5～450mg（力価）、より好適には10～360mg（力価）、特に好適には15～270mg（力価）服用できる量を含むことができる。なお、リゾチーム又はその塩として、リゾチーム塩酸塩を用いる場合、1日あたり、リゾチーム塩酸塩を5～450mg（力価）、より好適には10～360mg（力価）、特に好適には15～270mg（力価）服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、リゾチーム又はその塩を医薬組成物全質量に対してリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.2～30質量%（力価）含有するのが好ましく、0.4～25質量%（力価）含有するのがより好ましく、0.6～20質量%（力価）含有するのが特に好ましい。

[0104] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びリゾチーム又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.01～45質量部（力価）含有するものが好ましく、0.03～30質量部（力価）含有するものがより好ましく、0.04～12質量部（力価）含有するものがさらに好ましく、0.08～5質量部（力価）含有するものが特に好ましい。

[0105] 本発明において、「コデイン類」とは、コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる１種以上のものを意味する。この群にはコデインやジヒドロコデインそのもののほか、コデインやジヒドロコデインの薬学上許容される塩やこれらの溶媒和物も含まれる。コデイン類の具体例としては例えば、コデイン、ジヒドロコデイン、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩等が挙げられ、本発明の医薬組成物を総合感冒薬等として利用した場合の観点から、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩がより好ましく、ジヒドロコデインリン酸塩がさらに好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0106] 本発明の医薬組成物におけるコデイン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、コデイン類を２～６０ｍｇ、より好適には４～４８ｍｇ、特に好適には６～３６ｍｇ服用できる量を含むことができる。なお、コデイン類として、コデインリン酸塩水和物を用いる場合、１日あたり、コデインリン酸塩水和物を４～６０ｍｇ、より好適には８～４８ｍｇ、特に好適には１２～３６ｍｇ服用できる量を含むのが好ましい。また、ジヒドロコデインリン酸塩を用いる場合は、１日あたり、ジヒドロコデインリン酸塩を２～３０ｍｇ、より好適には４～２４ｍｇ、特に好適には６～２４ｍｇ服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、コデイン類を医薬組成物全質量に対して、０．０８～８質量％含有するのが好ましく、０．０８～７質量％含有するのがより好ましい。また、コデイン類がコデインリン酸塩水和物である場合、医薬組成物全質量に対して０．１５～４質量％含有するのが好ましく、０．３～３質量％含有するのがより好ましく、０．５～２．５質量％含有するのが特に好ましい。さらに、コデイン類がジヒドロコデインリン酸塩である場合、医薬組成物全質量に対して０．０８～６．５質量％含有するのが好ましく、０．１６～６質量％含有するのがより好ましく、０．２４～５．５質量％含有する

のがさらに好ましい。

[0107] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、コデイン類を0.005～4質量部含有するものが好ましく、0.01～2質量部含有するものがより好ましく、0.02～1質量部含有するものが特に好ましい。

[0108] 本発明において、「エフェドリン類」とは、エフェドリン及びエフェドリンの誘導体並びにそれらの塩からなる群より選ばれる1種以上を意味する。ここで、エフェドリンの誘導体としては、ノルエフェドリン（フェニルプロパノールアミン）、メチルエフェドリン等が挙げられる。また、塩としては、薬学上許容される無機酸や有機酸の塩が挙げられ、好適な具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、サッカリン塩が挙げられる。また、エフェドリンには2つの不斉炭素が存するため、種々の光学異性体が存するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。本発明においては、l-体、d l-体が好ましい。

[0109] 本発明において、エフェドリン類の具体例としては例えば、l-メチルエフェドリン塩酸塩、d l-メチルエフェドリン塩酸塩、l-メチルエフェドリンサッカリン塩、d l-メチルエフェドリンサッカリン塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン硫酸塩等が挙げられ、これらを単独で、又は2種以上を組合わせて用いることができる。なお、エフェドリンとプソイドエフェドリンは互いにエナンチオマーの関係にあるものである。これらのうち、本発明においては、d l-メチルエフェドリン塩酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0110] また、本発明において「エフェドリン類」としては、これらを成分として含有するマオウ（麻黄）も用いることができる。

マオウは、第十五改正日本薬局方に掲載されているとおり、E p h e d r

a sinica Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer 又は *Ephedra equisetina* Bunge (*Ephedraceae*) の地上茎を意味する。マオウは必要に応じてその形態を調節することができ、小片、小塊に切断若しくは破碎、又は粉末に粉碎することができる。例えば、マオウの粉末は「マオウ末」という。

また、マオウは、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に基づき、適当な大きさとした後に、適当な浸出剤を加えて浸出した液や浸出液を濃縮した液、すなわち「エキス」や「チンキ」等としてもよい。浸出剤としては、メタノール、エタノール及び *n*-ブタノール等の低級一価アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール及びグリセリン等の低級多価アルコール；ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトン及びエチルメチルケトン等のケトン類；酢酸エチルエステル等のエステル類；ジクロロメタン及びクロロホルム等のハロゲンアルカン類；ベンゼン及びトルエン等の芳香族炭化水素；及び水等が挙げられる。これらは各々単独で用いてもよいし、2 種以上を混合して用いてもよい。さらにエキスは乾燥することもできる。

[0111] 本発明において、エフェドリン類としてマオウを用いる場合、マオウ末、マオウ流エキス、マオウ軟エキス、マオウ乾燥エキス、マオウエキス等が好ましく、これらを単独で、又は2 種以上を組み合わせ用いることができる。さらに、マオウを用いる場合は、マオウを含む漢方処方である、カッコントウ（葛根湯）、ショウセイリュウトウ（小青竜湯）、マオウトウ（麻黄湯）等を用いることもできる。これらは、公知の方法により製造してもよいし、市販品を用いてもよい。

[0112] 本発明の医薬組成物におけるエフェドリン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1 日あたり、エフェドリン類を5～500 mg、より好適には10～360 mg、特に好適には20～240 mg 服用できる量を含むせしめること

ができる。

なお、エフェドリン類の一部又は全ては、上述のマオウに代替することができる。エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、例えば、1日あたり、マオウを0.1～25g（原生薬換算量）、より好適には0.25～10g（原生薬換算量）、特に好適には0.4～4g（原生薬換算量）服用できる量を含むことができる。

本発明においては、エフェドリン類を医薬組成物全質量に対して0.1～40質量%含有するのが好ましく、0.5～20質量%含有するのがより好ましく、1～10質量%含有するのがさらに好ましく、2～10質量%含有するのが特に好ましい。また、エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、マオウを医薬組成物全質量に対して1～98質量%含有するのが好ましく、2～50質量%含有するのがより好ましく、4～20質量%含有するのが特に好ましい。

[0113] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びエフェドリン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、エフェドリン類を、0.001～50質量部含有するものが好ましく、0.005～50質量部含有するものがより好ましく、0.015～50質量部含有するものがさらに好ましい。このうち、0.05～12質量部含有するものがより好ましく、0.1～4質量部含有するものが特に好ましい。

[0114] 本発明において、「デキストロメトルファン又はその塩」には、デキストロメトルファンそのもののほか、デキストロメトルファンの薬学上許容される塩、さらにはデキストロメトルファンやデキストロメトルファンの薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。デキストロメトルファン又はその塩の具体例としては例えば、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩等が挙げられ、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物

、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩が好ましく、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0115] 本発明の医薬組成物におけるデキストロメトルファン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、デキストロメトルファン又はその塩を0.1～270mg、より好適には0.5～180mg、特に好適には1～90mg服用できる量を含有せしめることができる。なお、デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物である場合、1日あたり、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を6～60mg、より好適には15～60mg、特に好適には20～60mg服用できる量を含有せしめるのが好ましい。また、デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファンフェノールフタリン塩である場合、1日あたり、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩を9～90mg、より好適には22～90mg、特に好適には30～90mg服用できる量を含有せしめるのが好ましい。

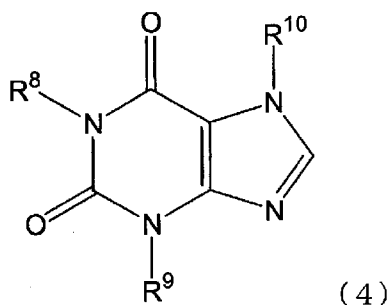
本発明においては、デキストロメトルファン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～20質量%含有するのが好ましく、0.02～15質量%含有するのがより好ましく、0.04～10質量%含有するのが特に好ましい。

[0116] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びデキストロメトルファン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、デキストロメトルファン又はその塩を、0.0001～20質量部含有するものが好ましく、0.0005～10質量部含有するものがより好ましく、0.001～5質量部含有するものが特に好ましい。

[0117] 本発明において、「キサンチン誘導体」としては、下記一般式(4)で表

される化合物が好ましい。

[0118] [化18]



[0119] [式(4)中、 R^8 及び R^9 は各々独立して水素原子又はメチル基を示し、 R^{10} は水素原子、メチル基、モノヒドロキシプロピル基又はジヒドロキシプロピル基を示す。]

[0120] 式(4)中、 R^{10} において、モノヒドロキシプロピル基としては、2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、ジヒドロキシプロピル基としては、2, 3-ジヒドロキシプロピル基が好ましい。

[0121] なお、上記一般式(4)において、

(1) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、カフェインを意味するものである。

(2) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が水素原子であるものは、テオフィリンを意味するものである。

(3) R^8 が水素原子であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、テオブロミンを意味するものである。

(4) R^8 がメチル基であり、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} がメチル基であるものは、パラキサンチンを意味するものである。

(5) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2-ヒドロキシプロピル基であるものは、プロキシフィリンを意味するものである。

(6) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2, 3-ジヒドロキシプロピル基であるものは、ジプロフィリンを意味するものである。

[0122] 一般式（４）の化合物、とりわけ上述の化合物は公知であり、本発明においては、公知の方法により製造したもののほか、市販のものを用いることができる。

なお、キサンチン誘導体としては、上記一般式（４）で表される化合物そのもののほか、その薬学上許容される塩（例えば、複塩を形成したもの（安息香酸ナトリウムカフェイン（安息香酸ナトリウムとカフェインの複塩）、アミノフィリン（テオフィリンとエチレンジアミンとの複塩））等）、一般式（４）で表される化合物又はその塩と水やアルコール等との溶媒和物を用いることもでき、これらも「キサンチン誘導体」に包含され、上述の化合物（カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン、プロキシフィリン及びジプロフィリン）には、当該化合物、その塩やそれらの溶媒和物も包含される。なお、本発明においては、これらキサンチン誘導体のうち、１種又は２種以上を用いることができる。

[0123] 本発明においてキサンチン誘導体としては、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン、プロキシフィリン及びジプロフィリンからなる群より選ばれる１種以上が好ましく、特に、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点から、カフェインが好ましい。当該カフェインとしては、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、クエン酸カフェインが好適な具体例として挙げられ、このうち、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェインが特に好ましい。

[0124] 本発明の医薬組成物におけるキサンチン誘導体の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、キサンチン誘導体を１０～１０００ｍｇ、より好適には２０～８００ｍｇ、特に好適には３０～６００ｍｇ服用できる量を含むことができる。本発明においては、キサンチン誘導体を医薬組成物全質量に対して０．４～６５質量％含有するのが好ましく、０．８～５０質量％含有するのがより好ましく、１．６～４０質量％含有するのが特に好ましい。

[0125] また、本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びキサンチン誘導体の配合比は、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、キサンチン誘導体を、0.03～100質量部含有するものが好ましく、0.08～27質量部含有するものがより好ましく、0.2～10質量部含有するものがさらに好ましい。

[0126] 本発明において「イソバレリル尿素誘導体」とは、ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素並びにそれらの塩からなる群より選ばれる1種以上を意味する。このうち、ブロムワレリル尿素が好ましい。

なお、イソバレリル尿素誘導体には不斉炭素が存するため、種々の光学異性体が存するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。

[0127] 本発明の医薬組成物におけるイソバレリル尿素誘導体の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよい。例えば、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、1日あたり、ブロムワレリル尿素をフリー体換算で10～1000mg、より好適には30～800mg、特に好適には60～600mg服用できる量を含有せしめることができる。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、1日あたり、アリルイソプロピルアセチル尿素をフリー体換算で1～500mg、より好適には10～300mg、特に好適には20～180mg服用できる量を含有せしめることができる。

[0128] 本発明においては、イソバレリル尿素誘導体を医薬組成物全質量に対して0.1～95質量%含有するのが好ましい。特に、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対してブロムワレリル尿素をフリー体換算で1～95質量%含有するのが好ましく、4～90質量%含有するものがより好ましく、8～80質量%含有するのが特

に好ましい。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対してアリルイソプロピルアセチル尿素をフリー体換算で0.1～70質量%含有するのが好ましく、1～40質量%含有するのがより好ましく、2～24質量%含有するのが特に好ましい。

[0129] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びイソバレリル尿素誘導体の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、イソバレリル尿素誘導体がブロムワレリル尿素又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ブロムワレリル尿素又はその塩をフリー体換算で0.03～100質量部含有するものが好ましく、0.05～50質量部含有するものがより好ましく、0.1～30質量部含有するものがさらに好ましく、0.3～10質量部含有するものが特に好ましい。また、イソバレリル尿素誘導体がアリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、アリルイソプロピルアセチル尿素又はその塩をフリー体換算で0.003～50質量部含有するものが好ましく、0.04～10質量部含有するものがより好ましく、0.1～3質量部含有するものが特に好ましい。

[0130] 本発明において「トロパンアルカロイド類」とは、トロパン骨格を持つアルカロイド又はその誘導体を意味し、具体的にはトロパンアルカロイド（アトロピン、スコポラミン、ヒヨスチアミンなど）及びその誘導体（例えば、メチルアトロピン、メチルスコポラミン、ブチルスコポラミンなどの四級アンモニウム化誘導体など）並びにそれらのアルカロイドを含有する成分（ダツラエキス、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナコン、ベラドンナエキス、ロートコン総アルカロイド、ロートコン、ロートエキス）が挙げられる。なお、これらは、薬学上許容される塩や溶媒和物の状態であってもよい。

ここで、塩としては、好適な具体例としては、臭化物塩（例えば、ブチルスコポラミン臭化物など）、臭化水素酸塩（例えば、スコポラミン臭化水素酸塩水和物など）、クエン酸塩（例えば、ロートコン総アルカロイドクエン酸塩など）などが挙げられる。また、溶媒和物としては、水和物等が挙げられる。

[0131] 本発明においてトロパンアルカロイド類としては、ダツラエキス、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナエキス、ロートコン総アルカロイドクエン酸塩、ロートエキス及びブチルスコポラミン臭化物からなる群より選ばれる１種以上が好ましく、ブチルスコポラミン臭化物が特に好ましい。

これらは公知の成分であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0132] 本発明の医薬組成物におけるトロパンアルカロイド類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、トロパンアルカロイド類を、１日あたり０．０５～１０００ｍｇ、より好適には０．１～５００ｍｇ、特に好適には０．１２～１００ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。なお、トロパンアルカロイド類として、ブチルスコポラミン臭化物を用いる場合、１日あたり３～１０００ｍｇ、より好適には５～５００ｍｇ、特に好適には３０～１００ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。また、トロパンアルカロイド類として、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ロートコン総アルカロイドを用いる場合、１日あたり０．０５～２ｍｇ、より好適には０．１～１ｍｇ、特に好適には０．１２～０．８ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。また、トロパンアルカロイド類として、ダツラエキス、ベラドンナエキス、ロートエキスを用いる場合、１日あたり１～２００ｍｇ、より好適には５～１００ｍｇ、特に好適には１０～８０ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。

[0133] 本発明においては、トロパンアルカロイド類を医薬組成物全質量に対して

合計で0.005～60質量%含有するものが好ましく、0.01～50質量%含有するものがより好ましく、0.02～40質量%含有するものが好ましい。特に、トロパンアルカロイド類としてブチルスコポラミン臭化物を用いる場合においては、ブチルスコポラミン臭化物を医薬組成物全質量に対して1～10質量%含有するものが好ましく、2～8質量%含有するものがより好ましく、3～7質量%含有するものが特に好ましい。

[0134] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びトロパンアルカロイド類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、トロパンアルカロイド類を0.0001～1000質量部含有するものが好ましく、0.0005～500質量部含有するものがより好ましく、0.001～300質量部含有するものが特に好ましい。特に、トロパンアルカロイド類としてブチルスコポラミン臭化物を用いる場合においては、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ブチルスコポラミン臭化物を0.01～100質量部含有するものが好ましく、0.02～20質量部含有するものが特に好ましい。

[0135] 次に、本発明の成分（C）について詳細に説明する。

成分（C）は、酸中和能を有する塩基性化合物である。ここで、本発明において「酸中和能を有する塩基性化合物」とは、酸中和能を有する塩基性の化合物を意味する。ここで、「酸中和能」は、第十五改正日本薬局方 一般試験法に記載の制酸力試験法に従い試験を行なうことにより判定することができる。

[0136] 本発明において、酸中和能を有する塩基性化合物としては例えば、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性無機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性無機化合物、アミン系塩基性無機化合物等の塩基性無機化合物；マグネシウム、アルミニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩

基性有機化合物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属系塩基性有機化合物、アミン系塩基性有機化合物等の塩基性有機化合物が挙げられる。

[0137] 上記塩基性無機化合物において、アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性無機化合物としては、例えば、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等のマグネシウム、アルミニウム及びカルシウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

また、アルカリ金属系塩基性無機化合物としては、例えば、乾燥炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、ピロリン酸四ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等のナトリウム及びカリウムから選ばれる金属の無機塩等が挙げられる。

[0138] 本発明において、酸中和能を有する塩基性無機化合物としては、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルス

ターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

[0139] また、上記塩基性有機化合物において、アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性有機化合物としては、例えば、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物、パントテン酸カルシウム等が挙げられる。

また、アルカリ金属系塩基性有機化合物としては、例えば、クエン酸ナトリウム水和物、コハク酸二ナトリウム六水和物、DL-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム、銅クロロフィリンナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、5'-リボヌクレオチド二ナトリウム、銅クロロフィリンカリウム等が挙げられる。

また、アミン系塩基性有機化合物としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、メグルミン等が挙げられる。

[0140] 本発明において、酸中和能を有する塩基性有機化合物としては、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物が好ましい。

[0141] なお、本発明においては、前記塩基性化合物として、烏賊骨、石決明、ボレイ（牡蠣）等の塩基性化合物を含有する生薬を用いてもよい。

[0142] 本発明において、前記酸中和能を有する塩基性化合物の好適な具体例としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる1種以上が挙げられ、特に好ましくは、相互作用抑制の点で、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マ

グネシウム、ケイ酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる１種以上が挙げられる。

なお、前記塩基性化合物は単独でもよく、２種以上を組み合わせてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0143] また、前記酸中和能を有する塩基性化合物としては、制酸剤として用いられ得るものが好ましい具体例として挙げられる。制酸剤として用いられ得る酸中和能を有する塩基性化合物としては、具体的には例えば、アミノ酢酸、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、烏賊骨、石決明、ボレイ等が挙げられる。制酸剤は、その性質から吸収性制酸剤と局所性制酸剤とに大別されるが、本発明においては、アルカローシス予防の観点で、局所性制酸剤が好ましい。

[0144] 本発明の医薬組成物における酸中和能を有する塩基性化合物の含有量は特に限定されず、ロキソプロフェンと相互作用性成分との相互作用の抑制効果に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、１～２００００ｍｇ服用する量が好ましく、１０～１００００ｍｇ服用する量がより好ましく、２０～５０００ｍｇ服用する量が特に好ましい。本発明においては、酸中和能を有する塩基性化合物を医薬組成物全質量に対して０．０４～９９．９質量％含有するのが好ましく、０．４～９９．９質量％含有するのが

より好ましく、0.8～99.9質量%含有するのがより好ましく、25～75質量%含有するのが特に好ましい。

[0145] なお、酸中和能を有する塩基性化合物として、アルジオキサを用いる場合、1日あたり10～800mg服用する量が好ましく、30～400mg服用する量がより好ましい。

烏賊骨を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

乾燥水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸カルシウムを用いる場合、1日あたり1～600mg服用する量が好ましく、30～300mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～12000mg服用する量が好ましく、30～6000mg服用する量がより好ましい。

ケイ酸マグネシウムアルミニウムを用いる場合、1日あたり1～500mg服用する量が好ましく、20～225mg服用する量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウムを用いる場合、1日あたり10～20000mg服用する量が好ましく、30～10000mg服用する量がより好ましい。

合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースを用いる場合、1日あたり10～3500mg服用する量が好ましく、30～1800mg服用する量がより好ましい。

[0146] 合成ヒドロタルサイトを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～2000mg服用する量が好ましく、30～1000mg服用する量がより好ましい。

ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートを用いる場合、1日あたり1

0～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量により好ましい。

水酸化アルミナマグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量により好ましい。

水酸化アルミニウムゲルを用いる場合、乾燥水酸化アルミニウムゲル換算で1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量により好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量により好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲルを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量により好ましい。

水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量により好ましい。

水酸化マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用する量が好ましく、30～2400mg服用する量により好ましい。

水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物を用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量により好ましい。

[0147] スクラルフアート水和物を用いる場合、1日あたり10～6500mg服用する量が好ましく、30～3250mg服用する量により好ましい。

石決明を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量により好ましい。

炭酸水素ナトリウムを用いる場合、1日あたり10～10000mg服用する量が好ましく、30～5000mg服用する量により好ましい。

炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～1500mg服用する量

が好ましく、30～700mg服用する量がより好ましい。

炭酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～4000mg服用する量が好ましく、30～2000mg服用する量がより好ましい。

沈降炭酸カルシウムを用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

ベントナイトを用いる場合、1日あたり1～200mg服用する量が好ましく、10～100mg服用する量がより好ましい。

ボレイ（牡蠣）を用いる場合、1日あたり10～6000mg服用する量が好ましく、30～3000mg服用する量がより好ましい。

[0148] 無水リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～5000mg服用する量が好ましく、30～2400mg服用する量がより好ましい。

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いる場合、1日あたり10～8000mg服用する量が好ましく、30～4000mg服用する量がより好ましい。

リン酸水素カルシウムを用いる場合、1日あたり10～9000mg服用する量が好ましく、30～4500mg服用する量がより好ましい。

[0149] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び酸中和能を有する塩基性化合物の含有比は特に限定されず、ロキソプロフェンと相互作用性成分の相互作用の抑制効果に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、酸中和能を有する塩基性化合物を0.003～2000質量部含有するものが好ましく、0.01～100質量部含有するものがより好ましく、0.02～30質量部含有するものがさらに好ましく、0.04～10質量部含有するものが特に好ましい。

[0150] 本発明の医薬組成物としては、次の成分（A）、（B）及び（C）：

（A）ロキソプロフェン又はその塩；

（B）次の成分（B-1-1）～（B-10-1）からなる群より選ばれる1種又は2種以上；

(B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルビノキサミン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、(B-3-1) グアヤコール誘導体又はその塩、(B-3-2) クレゾール誘導体又はその塩、(B-4) リゾチーム又はその塩、(B-5-1) コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる1種以上、(B-6-1) エフェドリン、ノルエフェドリン及びメチルエフェドリン並びにこれらの塩からなる群より選ばれる1種以上、(B-7) デキストロメトルファン又はその塩、(B-8-1) カフェイン、(B-9-1) ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素からなる群より選ばれる1種以上、(B-10-1) ダツラエキス、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナエキス、ロートコン総アルカロイドクエン酸塩、ロートエキス及びブチルスコポラミン臭化物からなる群より選ばれる1種以上

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物；

を含有する医薬組成物が好ましく、

[0151] 次の成分(A)、(B)及び(C)：

(A) ロキソプロフェン又はその塩；

(B) 次の成分(B-1-1)～(B-10-1-1)からなる群より選ばれる1種又は2種以上；

(B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルビノキサミン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、(B-3-1-1) グアイフェネシン又はその塩、(B-3-1-2) グアヤコールスルホン酸又はその塩、(B-3-2-1) クレゾールスルホン酸又はその塩、(B-4) リゾチーム又はその塩、(B-5-1-1) ジヒドロコデイン又はその塩

、（Ｂ－６－１－１）メチルエフェドリン又はその塩、（Ｂ－７）デキストロメトルフアン又はその塩、（Ｂ－８－１）カフェイン、（Ｂ－９－１－１）ブロムワレリル尿素、（Ｂ－１０－１－１）ブチルスコポラミン臭化物（Ｃ）酸中和能を有する塩基性化合物；
を含有する医薬組成物が特に好ましい。

[0152] 本発明の医薬組成物は、例えば、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造することができる。また、剤形は、特に限定されるものではなく、固形状、半固形状、液状のいずれの形状であってもよく、その利用目的等に応じて医薬品において通常利用される形状とすることができる。当該剤形としては、具体的には例えば、錠剤（チュアブル錠、発泡錠、口腔内崩壊錠などを含む）、トローチ剤、ドロップ剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、丸剤、ドライシロップ剤、坐剤、パップ剤、プラスター剤などの固形製剤；舐剤、チューインガム剤、ゼリー剤、ゼリー状ドロップ剤、ホイップ剤、軟膏剤、クリーム剤、フォーム剤、インヘラー剤、ナザールジェル剤などの半固形製剤；シロップ剤、ドリンク剤、懸濁剤、酒精剤、液剤、点眼剤、エアゾール剤、噴霧剤、スプレー剤などの液状製剤などの、第十五改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。これらの中でも、固形製剤が好ましく、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤及び細粒剤からなる群より選ばれる固形製剤がより好ましく、錠剤又はカプセル剤がさらに好ましく、錠剤が特に好ましい。この点に関し、固形製剤は一般的に服用の簡便性や薬物服用量の管理等の点で有利であるのみならず、下記試験例１５に具体的に記載されているとおり、本発明の医薬組成物が固形製剤である場合、その経時的な膨張が抑制されることが明らかとなった。従って、本発明によれば、コーティングや糖衣を施した場合や、カプセルへの充填等をした場合に、コーティング、糖衣やカプセルの割れや欠けが生じにくい、安定性に優れた固形製剤を提供できる。

[0153] 本発明の医薬組成物が固形製剤である場合においては、相互作用抑制の点で、固形製剤中のロキソプロフェン又はその塩及び相互作用性成分を実質的

に互いに接触しないように含有せしめ、製造、製剤化したものがより好ましい。当該実質的に互いに接触しないように含有せしめて製した製剤とは、一般の製剤技術研究者であれば、容易に理解されうるものであり、公知の方法に基づき、適宜製剤添加物を用いて製造、製剤化できる。具体的には、固形製剤の形態としては、以下の（I）－（VI）を例示することができ、これらは公知の方法により製造、製剤化できる。

[0154] （I）ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方を造粒せずに含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、本発明で用いられる酸中和能を有する塩基性化合物は粒状物中に含有させてもよいし、粒状物とは別に含有させてもよい。

（II）ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分をそれぞれ適当な方法で別個に造粒して粒状物とし、これらを含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、本発明で用いられる酸中和能を有する塩基性化合物はいずれか一方の粒状物中に含有させてもよいし、両方の粒状物中に含有させてもよいし、また、これら粒状物とは別に含有させてもよい。

（III）上記（I）又は（II）で製した散剤や顆粒剤等をカプセルに充填したカプセル剤。

（IV）上記（I）又は（II）で製した粒状物等を製錠して得た錠剤。

（V）ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が互いに接触しないように製した多層錠、並びに当該多層錠を更に適当な方法で被覆した製剤。当該多層錠としては、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を、互いに異なる層に位置させたものが好ましく、三層以上の多層錠として、ロキソプロフェン又はその塩を含む層と相互作用性成分を含む層が互いに接しないように位置させたものがより好ましい。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記（I）や（II）で製した粒状物を用いることができる。多層錠において、酸中和能を有する塩基性化合物は

ロキソプロフェン又はその塩を含む層か、相互作用性成分を含む層のいずれかに位置させてもよいし、分けて、両方の層に位置させてもよい。さらに、いずれかの層の中間層に位置させてもよい。

(VI) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を核錠に配置した有核錠、並びに当該有核錠を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記(I)や(II)で製した粒状物を用いることができる。有核錠において、酸中和能を有する塩基性化合物は核錠に位置させてもよいし、外殻に位置させてもよいし、分けて、核錠と外殻のいずれにも位置させてもよい。

上述の固形製剤は、公知の方法により、糖衣やフィルムコーティング等により、被覆されていてもよい。

[0155] 本発明の医薬組成物の服用経路としては、経口及び経直腸や経膣等の非経口が挙げられ、本発明においては、経口投与製剤が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、1日につき1～4回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

[0156] 本発明の医薬組成物には、医薬成分として、ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分、及び酸中和能を有する塩基性化合物以外の薬物、例えば、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、ノスカピン類、気管支拡張剤、去痰剤、ビタミン類、抗炎症剤、胃粘膜保護剤、抗コリン剤、生薬類、漢方処方等からなる群より選ばれる1種又は2種以上を含んでいても良い。これら成分は、上記固形製剤中に配合するのが好ましい。

[0157] 解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、チアラミド塩酸塩、ラクチルフェネチジン等が挙げられる。

[0158] 抗ヒスタミン剤としては、例えば、アゼラスチン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、イソチペンジル塩酸塩、イプロヘプチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、トリプロリジン塩

酸塩、トリペレナミン塩酸塩、トンジルアミン塩酸塩、フェネタジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、メキタジン、メトジラジン塩酸塩、メブヒドロリンナパジシル酸塩等が挙げられる。

[0159] 鎮咳剤としては、例えば、アロクラミド塩酸塩、エプラジノン塩酸塩、カルベタペンタンクエン酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、ジブナートナトリウム、ジメモルファンリン酸塩、チペピジンクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩等が挙げられる。

[0160] ノスカピン類としては、例えば、ノスカピン塩酸塩、ノスカピン等が挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えば、トリメトキノール塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩等が挙げられる。

[0161] 去痰剤としては、例えば、アンモニア・ウイキョウ精、エチルシステイン塩酸塩、塩化アンモニウム、カルボシステイン、メチルシステイン塩酸塩、ローメントール等が挙げられる。

[0162] ビタミン類としては、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₅、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類等（例えば、チアミン、チアミン塩化物塩酸塩、チアミン硝化物、ジセチアミン塩酸塩、セトチアミン塩酸塩、フルスルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩、オクトチアミン、シコチアミン、チアミンジスルフィド、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステル、リボフラビン酪酸エステル、リン酸リボフラビンナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキサルリン酸エステル、シアノコバラミン、メコバラミン、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、ヘスペリジン等）が挙げられる。

[0163] 抗炎症剤としては、グリチルリチン酸及びその誘導体並びにそれらの塩類（例えば、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）、セアプローゼ、セミアルカリプロティナーゼ、セラペプターゼ、ト

ラネキサム酸、プロクターゼ、プロナーゼ、ブロメライン等が挙げられる。

[0164] 胃粘膜保護剤としては、ゲファルナート、セトラキサート塩酸塩、ソファルコン、テプレノン、メチルメチオニンスルホニウムクロリド等が挙げられる。

[0165] 抗コリン薬としては、オキシフェンサイクリミン塩酸塩、ジサイクロミン塩酸塩、メチキセン塩酸塩、チペピジウム臭化物、メチルベナクチジウム臭化物、ピレンゼピン塩酸塩、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルピペリジノメチルジオキソラン等が挙げられる。

[0166] 生薬類としては、アカメガシワ（赤芽柏）、アセンヤク（阿仙薬）、インヨウカク（淫羊藿）、ウイキョウ（茴香）、エンゴサク（延胡索）、オウゴン（黄芩）、オウセイ（黄精）、オウバク（黄柏）、オウヒ（桜皮）、オウレン（黄連）、オンジ（遠志）、ガジュツ（我朮）、カノコソウ（鹿子草）、カミツレ、カロニン（か楼仁）、キキョウ（桔梗）、キョウニン（杏仁）、クコシ（枸杞子）、クコヨウ（枸杞葉）、ケイガイ（荊芥）、ケイヒ（桂皮）、ケツメイシ（決明子）、ゲンチアナ、ゲンノショウコ（現証拠）、コウブシ（香附子）、ゴオウ（牛黄）、ゴミシ（五味子）、サイシン（細辛）、サンショウ（山椒）、シオン（紫苑）、ジコッピ（地骨皮）、シャクヤク（芍薬）、ジャコウ（麝香）、シャジン（沙参）、シャゼンシ（車前子）、シャゼンソウ（車前草）、獣胆（ユウタン（熊胆）を含む）、ショウキョウ（生姜）、ジリュウ（地竜）、シンイ（辛夷）、セキサン（石蒜）、セネガ、センキュウ（川きゅう）、ゼンコ（前胡）、センブリ（千振）、ソウジュツ（蒼朮）、ソウハクヒ（桑白皮）、ソヨウ（蘇葉）、タイサン（大蒜）、チクセツニンジン（竹節人参）、チョウジ（丁子）、チンピ（陳皮）、トウキ（当帰）、トコン（吐根）、ナンテンジツ（南天実）、ニンジン（人参）、バイモ（貝母）、バクモンドウ（麦門冬）、ハンゲ（半夏）、バンコウカ（番紅花）、ハンピ（反鼻）、ビャクシ（白し）、ビャクジュツ（白朮）、ブクリョウ（茯苓）、ボタンピ（牡丹皮）、ロクジョウ（鹿茸）等の生薬及びこれらの抽出物（エキス、チンキ、乾燥エキス等）等が挙げられる。

[0167] 漢方処方としては、ケイシトウ（桂枝湯）、コウソサン（香蘇散）、サイコケイシトウ（柴胡桂枝湯）、ショウサイコトウ（小柴胡湯）、バクモンドウトウ（麦門冬湯）、ハンゲコウボクトウ（半夏厚朴湯）等が挙げられる。

[0168] なお、本発明の医薬組成物としては、以下の（a）～（l）以外のものが好ましい。

（a）1錠当たりロキソプロフェンナトリウム2水和物 45 mg（無水物として換算）、エテンザミド 125 mg、無水カフェイン 80 mg、 β -シクロデキストリン 254 mg、アスパルテーム 30 mg、クエン酸 965 mg、炭酸水素ナトリウム 813 mg、乳糖 38 mg 及びステアリン酸マグネシウム 50 mg を含有する、2400 mg の発泡錠。

（b）1錠当たりロキソプロフェンナトリウム2水和物 60 mg（無水物として換算）、マレイン酸カルビノキサミン 4 mg、d l -塩酸メチルエフェドリン 20 mg、セラペプターゼ 10 mg、 β -シクロデキストリン 254 mg、アスパルテーム 30 mg、クエン酸 965 mg、炭酸水素ナトリウム 813 mg、乳糖 194 mg 及びステアリン酸マグネシウム 50 mg を含有する、2400 mg の発泡錠。

（c）6錠（合計1400 mg）中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、酸化マグネシウム 400 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140 mg、結晶セルロース 120 mg、コーンスターチ 140 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg、クロスカルメロースナトリウム 15 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg、トリアセチン 6 mg 及び乳糖 適量を含有する錠剤。

（d）6錠（合計1400 mg）中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 90 mg、イブプロフェン 225 mg、酸化マグネシウム 350 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140 mg、結晶セルロース 120 mg、コーンスターチ 140 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg、クロスカルメロースナトリウム

15 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg、トリアセチン 6 mg 及び乳糖 適量を含有する錠剤。

(e) 3包 (合計4500 mg) 中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、酸化マグネシウム 400 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140 mg、精製白糖 1400 mg、ステビア抽出生成物 15 mg、トウモロコシデンプン 1200 mg、ポリソルベート80 80 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg 及び乳糖 適量を含有する細粒剤。

(f) 3包 (合計4500 mg) 中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 90 mg、イブプロフェン 225 mg、酸化マグネシウム 400 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 140 mg、精製白糖 1400 mg、ステビア抽出生成物 15 mg、トウモロコシデンプン 1100 mg、ポリソルベート80 80 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg 及び乳糖 適量を含有する細粒剤。

(g) 6カプセル (合計2500 mg) 中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 180 mg、酸化マグネシウム 400 mg、トウモロコシデンプン 600 mg、ポリソルベート80 50 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg、乳糖 適量及びカプセル 480 mg を含有する硬カプセル剤。

(h) 6カプセル (合計2500 mg) 中に塩酸プソイドエフェドリン 180 mg、ロキソプロフェンナトリウム 90 mg、イブプロフェン 225 mg、酸化マグネシウム 400 mg、トウモロコシデンプン 500 mg、ポリソルベート80 50 mg、ステアリン酸マグネシウム 25 mg、乳糖 適量及びカプセル 480 mg を含有する硬カプセル剤。

(i) 1乃至2錠中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60 mg、酸化マグネシウム 240 mg、カフェイン又はテオフィリン 30 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50 mg 及びステアリン酸マグネシウム 適量を含有する錠剤。

(j) 1包中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マグネシウム 240mg、カフェイン又はテオフィリン 30mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 適量を含む細粒剤。

(k) 1乃至2カプセル中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マグネシウム 240mg、カフェイン又はテオフィリン 30mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50mg、ステアリン酸マグネシウム 10mg、ポリソルベート80 15mg及びトウモロコシデンプン 適量を含むカプセル剤。

(l) 60mL中にロキソプロフェンナトリウム・2水和物 60mg、酸化マグネシウム 240mg、カフェイン又はテオフィリン 30mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50mg、安息香酸ナトリウム 140mg、クエン酸 80mg、濃グリセリン 530mg、ポリビニルアルコール 100mg、エタノール(95%) 220mg及び精製水 残部を含むシロップ剤。

[0169] 本発明の医薬組成物は、相互作用抑制の点から、さらに乾燥剤存在下で保存してもよい。以下、本発明の医薬組成物及び乾燥剤を容器中に含むものを、本発明の「医薬製剤」ということもある。

[0170] <医薬製剤>

次に、上記医薬製剤について説明する。

本発明の医薬製剤において、乾燥剤は特に限定されるものではない。当然にその形状も限定されず、例えば、板状や袋状のシート型、円柱状（錠剤型）に成形されたもの等が挙げられ、円柱状のものにペーパーラッピングやフィルムコーティングを施したものでよい。

[0171] 乾燥剤としては、具体的には例えば、シリカゲル、シリカアルミナゲル（アロフェン）、天然ゼオライト、合成ゼオライト（モレキュラーシーブ）、塩化カルシウム、生石灰（酸化カルシウム）、ベントナイトクレイ（モンモリロナイト）、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられ、これら

と活性炭を混合したものであってもよい。これらのうち、シリカゲル、シリカアルミナゲル（アロフェン）、合成ゼオライト（モレキュラーシーブ）、及び塩化カルシウムからなる群より選ばれる１種以上がより好ましい。

[0172] 乾燥剤としては市販品を用いることができ、市販品としては例えば、株式会社東海化学工業所製のシブレット、MS-タブレット、MS-セラムW、トーカイゲル、デシカイト25、アルプシート、山仁薬品株式会社製のドライヤーン（登録商標）分包品、ドライヤーン（登録商標）タブレット、ドライヤーン（登録商標）シート、品川化成株式会社製のセカード、アロシート、ゼオシート、株式会社OZO化学技研製のOZO、株式会社アイディ製のアイディシート、アイディパッキング乾燥剤等が挙げられる。

[0173] 本発明の医薬製剤において、乾燥剤の含有量は適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩１質量部に対して、0.05～35質量部が好ましく、0.15～17質量部がより好ましい。

また、本発明の医薬組成物１質量部に対しては、0.001～1質量部が好ましく、0.004～0.4質量部がより好ましい。

[0174] 本発明の医薬製剤に用いられる容器は、食品、サプリメント、医薬品や健康食品等の容器として使用可能なものであれば特に限定されないが、定形容器、不定形容器のいずれも用いることができ、密閉可能なものが好ましい。当該定形容器としては、例えば、瓶、缶、箱等が挙げられる。不定形容器としては、例えば、袋（ピロー包装、スティック包装、PTP包装、SP包装等）等が挙げられる。これら容器のうち、具体的には瓶、袋が好ましい。

[0175] 容器の形成部材は、特に限定されるものではなく、例えば、紙、ガラス、樹脂若しくは樹脂フィルム、又は金属若しくは金属フィルム等の部材を挙げることができ、これら部材を適宜組み合わせた複合構造や多層構造としたものでもよい。また、紙などの透湿性を有する部材については透湿防止処理が施されていることが好ましい。

当該容器は透明、半透明、不透明のいずれでもよい。

[0176] 本発明の医薬組成物と乾燥剤を容器中へ収納する方法は、特に限定される

ものではなく、いずれをも容器内へ投入等の適当な手段により配置することで達成できる。

[0177] 容器内への収納は、例えば、容器が瓶の場合、乾燥剤（好ましくは、円柱状（錠剤型））を瓶内に配置、又は瓶蓋の裏側（内キャップ）に格納するとともに、本発明の医薬組成物を瓶内に格納する等により達成できる。瓶内に格納するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

[0178] また、容器が袋の場合は、乾燥剤（好ましくは、板状や袋状のシート型）と本発明の医薬組成物を袋内に格納する等により達成できる。袋内に格納するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

[0179] さらに、本発明の医薬組成物をＳＰ包装、ＰＴＰ包装や袋により一旦包装し、次いで包装された医薬組成物と乾燥剤を袋に同封した形態とすることもできる。より具体的には、ＳＰ包装又はＰＴＰ包装した医薬組成物と、板状や袋状のシート型乾燥剤とを併せてピロー包装する形態等が挙げられる。さらに当該ピロー包装形態のものは箱等に格納されてもよい。医薬組成物をＳＰ包装、ＰＴＰ包装や袋により一旦包装するに際して、本発明の医薬組成物の剤形としては、固形製剤であるのが好ましい。

[0180] 本発明の医薬組成物は、ＮＳＡＩＤの一種であるロキソプロフェン又はその塩を含有することから、頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽頭痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛、悪寒・発熱時の解熱、かぜの諸症状（のどの痛み、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）等に効能又は効果を有し、総合感冒薬（かぜ薬）や解熱鎮痛薬として有用である。

実施例

[0181] 以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

〔試験例１〕ロキソプロフェンナトリウム水和物とクロルフェニラミンマレ

イン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物 1-A ~ 1-E をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ 60℃ で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、2 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 1 に示す。

[0182] [混合物 1-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）491.6 mg 及び d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）8.4 mg を混合し、混合物 1-A を得た。

[混合物 1-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）491.6 mg、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）8.4 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物 1-B を得た。

[0183] [混合物 1-C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 1-B と同様の方法により、混合物 1-C を得た。

[混合物 1-D]

水酸化マグネシウムの代わりに無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）500 mg を用いたほかは混合物 1-B と同様の方法により、混合物 1-D を得た。

[混合物 1-E]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 1-B と同様の方法により、混合物 1-E を得た。

[0184] [表1]

混合物の種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	2日後	1週間後
1-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
1-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-D	無水リン酸水素 カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1-E	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0185] 表1に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラミンマレイン酸塩のみを混合した混合物1-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物1-B、1-C、1-D及び1-Eにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、1-B～1-Eで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、クロルフェニラミン又はその塩を包含する一般式(1)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0186] [試験例2] ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物2-A～2-Fをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表2に示す。

[0187] [混合物2-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）496.7 mg 及びクレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）3.3 mg を混合し、混合物2-Aを得た。

〔混合物2-B〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）496.7 mg、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）3.3 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物2-Bを得た。

〔混合物2-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物2-Bと同様の方法により、混合物2-Cを得た。

[0188] 〔混合物2-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物2-Bと同様の方法により、混合物2-Dを得た。

〔混合物2-E〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）500 mg を用いたほかは混合物2-Bと同様の方法により、混合物2-Eを得た。

〔混合物2-F〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500 mg を用いたほかは混合物2-Bと同様の方法により、混合物2-Fを得た。

[0189]

[表2]

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	2日後	1週間後
2-A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
2-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2-E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
2-F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0190] 表2に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩のみを混合した混合物2-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム、クレマスチンフマル酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物2-B、2-C、2-D、2-E及び2-Fにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、2-B～2-Fで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、クレマスチン又はその塩を包含する一般式(1)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0191] [試験例3] ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物3-A～3-Eをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表3に

示す。

[0192] 〔混合物 3-A〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）482.3mg 及びカルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）17.7mg を混合し、混合物 3-A を得た。

〔混合物 3-B〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）482.3mg、カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）17.7mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mg を混合し、混合物 3-B を得た。

[0193] 〔混合物 3-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mg を用いたほかは混合物 3-B と同様の方法により、混合物 3-C を得た。

〔混合物 3-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mg を用いたほかは混合物 3-B と同様の方法により、混合物 3-D を得た。

〔混合物 3-E〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL2）500mg を用いたほかは混合物 3-B と同様の方法により、混合物 3-E を得た。

[0194]

[表3]

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	2日後	1週間後
3-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
3-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
3-E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0195] 表3に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩のみを混合した混合物3-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、カルビノキサミンマレイン酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物3-B、3-C、3-D及び3-Eにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、3-B～3-Eで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、カルビノキサミン又はその塩を包含する一般式(1)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0196] [試験例4] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物4-A～4-Eをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表4に示す。

[0197] [混合物 4-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）490.4 mg 及びジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）9.6 mg を混合し、混合物 4-A を得た。

[混合物 4-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）490.4 mg、ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）9.6 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーフスイマグ）500 mg を混合し、混合物 4-B を得た。

[0198] [混合物 4-C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 4-B と同様の方法により、混合物 4-C を得た。

[混合物 4-D]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 4-B と同様の方法により、混合物 4-D を得た。

[混合物 4-E]

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500 mg を用いたほかは混合物 4-B と同様の方法により、混合物 4-E を得た。

[0199]

[表4]

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	3日後	1週間後
4-A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	微黄色粉体 湿潤
4-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
4-E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0200] 表4に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩のみを混合した混合物4-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が湿潤し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジフェニルピラリン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物4-B、4-C、4-D及び4-Eにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、4-B～4-Eで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、ジフェニルピラリン又はその塩を包含する一般式(1)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0201] [試験例5] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物5-A～5-Dをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表5に示す。

[0202] [混合物5-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）472.3mg及びブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）27.7mgを混合し、混合物5-Aを得た。

〔混合物5-B〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）472.3mg、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）27.7mg及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mgを混合し、混合物5-Bを得た。

[0203] 〔混合物5-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物5-Bと同様の方法により、混合物5-Cを得た。

〔混合物5-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物5-Bと同様の方法により、混合物5-Dを得た。

[0204] [表5]

混合物の種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	2日後	1週間後
5-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
5-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
5-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
5-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0205] 表5に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩のみを混合した混合物5-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブロムヘキシン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物5-B、5-C及び5-Dにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、5-B～5-Dで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、ブロムヘキシン又はその塩を包含する一般式(2)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0206] [試験例6] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンブロキシール塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物6-A～6-Cをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表6に示す。

[0207] [混合物6-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製:商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物)409.8mg及びアンブロキシール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンブロキシール)90.2mgを混合し、混合物6-Aを得た。

[混合物6-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製:商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物)409.8mg、アンブロキシール塩酸塩(静岡カフェイン工業所製:商品名 塩酸アンブロキシール)90.2mg及びケイ酸アルミン酸マグネシウム(富田製薬製:商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム)500mgを混合し、混合物6-Bを得た。

〔混合物 6－C〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物 6－Bと同様の方法により、混合物 6－Cを得た。

〔0208〕〔表6〕

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
6－A	無し	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	微黄褐色粉体湿潤
6－B	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
6－C	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

〔0209〕 表 6 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキシール塩酸塩のみを混合した混合物 6－Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が強度に湿潤し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アンプロキシール塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 6－B及び 6－Cにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、6－B及び 6－Cで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、アンプロキシール又はその塩を包含する一般式（2）で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

〔0210〕〔試験例 7〕 ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムの相互作用の検討

以下に示す混合物 7－A～7－Eをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて 60℃で 1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び 1

週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 7 に示す。

[0211] 〔混合物 7-A〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）224.9 mg 及びグアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）275.1 mg を混合し、混合物 7-A を得た。

〔混合物 7-B〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）224.9 mg、グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）275.1 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物 7-B を得た。

[0212] 〔混合物 7-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 7-B と同様の方法により、混合物 7-C を得た。

〔混合物 7-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 7-B と同様の方法により、混合物 7-D を得た。

〔混合物 7-E〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 CA）500 mg を用いたほかは混合物 7-B と同様の方法により、混合物 7-E を得た。

[0213]

[表7]

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	3日後	1週間後
7-A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
7-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
7-E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0214] 表7に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムのみを混合した混合物7-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、グアヤコールスルホン酸カリウムに、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物7-B、7-C、7-D及び7-Eにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、7-B～7-Eで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、グアヤコールスルホン酸又はその塩を包含する一般式(3)で表される化合物又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0215] [試験例8] ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物8-A～8-Fをそれぞれ調製後、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表8に示す。

[0216] [混合物 8-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）347.1 mg 及びリゾチーム塩酸塩（エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム）152.9 mg を混合し、混合物 8-A を得た。

[混合物 8-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）347.1 mg、リゾチーム塩酸塩（エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム）152.9 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物 8-B を得た。

[混合物 8-C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 8-B と同様の方法により、混合物 8-C を得た。

[0217] [混合物 8-D]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 8-B と同様の方法により、混合物 8-D を得た。

[混合物 8-E]

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500 mg を用いたほかは混合物 8-B と同様の方法により、混合物 8-E を得た。

[混合物 8-F]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸マグネシウム（軽質））500 mg を用いたほかは混合物 8-B と同様の方法により、混合物 8-F を得た。

[0218]

[表8]

混合物の 種類	酸中和能を有する 塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始 直後	1日後	3日後	1週間後
8-A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 固化	白色粉体 固化
8-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8-E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
8-F	ケイ酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0219] 表8に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩のみを混合した混合物8-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が湿潤し、その後固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リゾチーム塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物8-B、8-C、8-D、8-E及び8-Fにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、8-B～8-Fで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とリゾチーム又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0220] [試験例9] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩の相互作用の検討

以下に示す混合物9-A～9-Cをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れて60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表9に示す。

[0221] [混合物9-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）447.4 mg 及びジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）52.6 mg を混合し、混合物9-Aを得た。

〔混合物9-B〕

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）447.4 mg、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）52.6 mg 及びケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を混合し、混合物9-Bを得た。

〔混合物9-C〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物9-Bと同様の方法により、混合物9-Cを得た。

[0222] [表9]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	2日後	1週間後
9-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	微黄色粉体 固化
9-B	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
9-C	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0223] 表9に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩のみを混合した混合物9-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化し、その後変色することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジヒドロコデインリン酸塩に

、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 9-B 及び 9-C においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、9-B 及び 9-C で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とコデイン類との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0224] [試験例 10] ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l-メチルエフェドリン塩酸塩の相互作用の検討

以下に示すサンプル 10-A ~ 10-G をそれぞれ調製後、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れて 50℃ で 6 日間保存し、保存開始直後、1 日後、2 日後及び 6 日後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 10 に示す。

[0225] [混合物 10-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 225 mg 及び d l-メチルエフェドリン塩酸塩 (アルプス薬品工業製: 商品名 日本薬局方 d l-塩酸メチルエフェドリン末) 25 mg を混合し、混合物 10-A を得た。

[混合物 10-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 225 mg、d l-メチルエフェドリン塩酸塩 (アルプス薬品工業製: 商品名 日本薬局方 d l-塩酸メチルエフェドリン末) 25 mg 及び水酸化マグネシウム (協和化学工業製: 商品名 キョーワスイマグ) 500 mg を混合し、混合物 10-B を得た。

[混合物 10-C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製: 商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム) 500 mg を用いたほかは混合物 10-B と同様の方法により、混合物 10-C を得た。

[0226] [混合物 10-D]

水酸化マグネシウムの代わりに無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）500mgを用いたほかは混合物10-Bと同様の方法により、混合物10-Dを得た。

〔混合物10-E〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物10-Bと同様の方法により、混合物10-Eを得た。

〔混合物10-F〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500mgを用いたほかは混合物10-Bと同様の方法により、混合物10-Fを得た。

〔混合物10-G〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）500mgを用いたほかは混合物10-Bと同様の方法により、混合物10-Gを得た。

[0227] [表10]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	2日後	6日後
10-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
10-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10-D	無水リン酸水素 カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10-E	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10-F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
10-G	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0228] 表 10 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l -メチルエフェドリン塩酸塩のみを混合した混合物 10-A においては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、d l -メチルエフェドリン塩酸塩に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 10-B、10-C、10-D、10-E、10-F 及び 10-G においては、6 日間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、10-B～10-G で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、エフェドリン類との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0229] [試験例 11] ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の相互作用の検討

以下に示す混合物 11-A～11-E をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れて 60℃ で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 11 に示す。

[0230] [混合物 11-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）404.9 mg 及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）95.1 mg を混合し、混合物 11-A を得た。

[混合物 11-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）404.9 mg、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）95.1 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学

工業製：商品名 キョーワスイマグ）500mgを混合し、混合物11-Bを得た。

〔混合物11-C〕

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Cを得た。

[0231] 〔混合物11-D〕

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Dを得た。

〔混合物11-E〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500mgを用いたほかは混合物11-Bと同様の方法により、混合物11-Eを得た。

[0232] [表11]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
11-A	無し	白色粉体	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤	白色粉体 湿潤
11-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
11-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
11-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
11-E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0233] 表11に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のみを混合した混合物11-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が湿潤することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、デキストロメトルファン臭化

水素酸塩水和物に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 11-B、11-C、11-D 及び 11-E においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、11-B～11-E で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とデキストロメトルファン又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0234] [試験例 12] ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインの相互作用の検討

以下に示す混合物 12-A～12-F をそれぞれ調製後、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ 60℃ で 1 週間保存し、保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表 12 に示す。

[0235] [混合物 12-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）202.6 mg 及び安息香酸ナトリウムカフェイン（静岡カフェイン製：商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン）297.4 mg を混合し、混合物 12-A を得た。

[混合物 12-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）202.6 mg、安息香酸ナトリウムカフェイン（静岡カフェイン製：商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン）297.4 mg 及び水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）500 mg を混合し、混合物 12-B を得た。

[混合物 12-C]

水酸化マグネシウムの代わりにケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500 mg を用いたほかは混合物 12-B と同様の方法により、混合物 12-C を得た。

[0236] [混合物 12-D]

水酸化マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）500mgを用いたほかは混合物12-Bと同様の方法により、混合物12-Dを得た。

〔混合物12-E〕

水酸化マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）500mgを用いたほかは混合物12-Bと同様の方法により、混合物12-Eを得た。

〔混合物12-F〕

水酸化マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA）500mgを用いたほかは混合物12-Bと同様の方法により、混合物12-Fを得た。

[0237] [表12]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
12-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
12-B	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12-C	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12-D	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12-E	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
12-F	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0238] 表12に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインのみを混合した混合物12-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインに、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物12-B、1

2-C、12-D、12-E及び12-Fにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、12-B～12-Fで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0239] [試験例13] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素の相互作用の検討

以下に示す混合物13-A～13-Dをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表13に示す。

[0240] [混合物13-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）127mg及びブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P）373mgを混合し、混合物13-Aを得た。

[混合物13-B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）127mg、ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P）373mg及びケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）500mgを混合し、混合物13-Bを得た。

[混合物13-C]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）500mgを用いたほかは混合物13-Bと同様の方法により、混合物13-Cを得た。

[混合物13-D]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにケイ酸マグネシウム（富田製薬

製：商品名 ケイ酸マグネシウム（軽質））500mgを用いたほかは混合物13-Bと同様の方法により、混合物13-Dを得た。

[0241] [表13]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
13-A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
13-B	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
13-C	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
13-D	ケイ酸マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0242] 表13に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素のみを混合した混合物13-Aにおいては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブロムワレリル尿素に、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物13-B、13-C及び13-Dにおいては、1週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、13-B～13-Dで用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩とイソバレリル尿素誘導体との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0243] [試験例14] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物の相互作用の検討

以下に示す混合物14-A～14-Hをそれぞれ調製後、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ60℃で1週間保存し、保存開始直後、1日後、2日後及び1週間後の混合物の状態を評価し、相互作用の有無を確認した。結果を表1

4 に示す。

[0244] [混合物 1 4 - A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）204.3 質量部及びブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物）30 質量部を混合し、混合物 1 4 - A を得た。

[混合物 1 4 - B]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）204.3 質量部、ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物）30 質量部及びケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム）234.3 質量部を混合し、混合物 1 4 - B を得た。

[混合物 1 4 - C]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL 2）234.3 質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - C を得た。

[混合物 1 4 - D]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりにケイ酸カルシウム（トクヤマ製：商品名 フローライト RE）234.3 質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - D を得た。

[0245] [混合物 1 4 - E]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 CA）234.3 質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - E を得た。

[混合物 1 4 - F]

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H）234.3

質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - F を得た。

〔混合物 1 4 - G〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）2 3 4. 3 質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - G を得た。

〔混合物 1 4 - H〕

ケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム）2 3 4. 3 質量部を用いたほかは混合物 1 4 - B と同様の方法により、混合物 1 4 - H を得た。

[0246] [表14]

混合物の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	混合物の状態			
		保存開始直後	1 日後	2 日後	1 週間後
1 4 - A	無し	白色粉体	白色粉体 固化	白色粉体 固化	白色粉体 固化
1 4 - B	ケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - C	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - D	ケイ酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - E	沈降炭酸カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - F	無水リン酸水素 カルシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - G	水酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
1 4 - H	酸化マグネシウム	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0247] 表 1 4 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物のみを混合した混合物 1 4 - A においては、相互作用が生じ、混合物が固化することが判明した。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブチルスコポラミン臭化物に

、さらに酸中和能を有する塩基性化合物を加えて混合した混合物 14-B、14-C、14-D、14-E、14-F、14-G 及び 14-H においては、1 週間保存後も保存開始直後と同様に白色粉体の状態が保たれることが判明した。

以上の試験結果から、14-B～14-H で用いた酸中和能を有する塩基性化合物が、ロキソプロフェン又はその塩と、ブチルスコポラミン又はその塩との相互作用を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0248] [試験例 15] ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有する錠剤の膨張の検討

試験例 1～14 で確認されたロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との間の相互作用（固化、湿潤等の状態変化）が固形製剤に与える影響を確認するため、ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有する錠剤を製造し、その経時的な膨張の有無を確認した。

具体的には、以下に示す錠剤 15-A～15-C をそれぞれ調製後、60℃で1ヶ月間保存し、調製直後及び1ヶ月保存後の錠剤の厚みを測定し、さらに下記式に従って膨張率（％）を算出した。結果（各種錠剤当たり3錠の膨張率の平均値）を表 15 に示す。

[0249] 膨張率（％）＝{（1ヶ月保存後の錠剤の厚み）－（調製直後の錠剤の厚み）}／（調製直後の錠剤の厚み）×100

[0250] [錠剤 15-A]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）340.5 g、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）5.8 g、d-1-メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d-1-塩酸メチルエフェドリン末）100.0 g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）416.7 g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）66.7 g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製

：商品名 H P C - L) 1 2 1 . 5 g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5) 4 0 5 g、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖 2 0 0 M) 4 9 4 . 3 g、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H - 1 0 1) 1 9 1 7 . 0 g を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 2 3 0 g を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 3 8 6 7 . 5 g 及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））1 8 2 . 5 g を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0251] [錠剤 1 5 - B]

結晶セルロースの代わりに酸中和能を有する塩基性化合物である無水リン酸水素カルシウムを用いたほかは錠剤 1 5 - A と同様の方法により、錠剤 1 5 - B を得た。

具体的には、ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）3 4 0 . 5 g、d - クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D - マレイン酸クロルフェニラミン）5 . 8 g、d l - メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l - 塩酸メチルエフェドリン末）1 0 0 . 0 g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）4 1 6 . 7 g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）6 6 . 7 g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L) 1 2 1 . 5 g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5) 4 0 5 g、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖 2 0 0 M) 4 9 4 . 3 g、及び無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム G S - H) 1 9 1 7

． 0 g を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－2 5 型）に投入して混合後、精製水 3 0 0 g を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 3 8 6 7．5 g 及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））1 8 2．5 g を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8．5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0252] [錠剤 1 5－C]

結晶セルロースの代わりに酸中和能を有する塩基性化合物である無水リン酸水素カルシウムとメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの組み合わせを用いたほかは錠剤 1 5－A と同様の方法により、錠剤 1 5－C を得た。

具体的には、ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）3 4 0．5 g、d－クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D－マレイン酸クロルフェニラミン）5．8 g、d l－メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l－塩酸メチルエフェドリン末）1 0 0．0 g、グアイフェネシン（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 グアイフェネシン）4 1 6．7 g、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）6 6．7 g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C－L）1 2 1．5 g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 0 5 g、乳糖水和物（D M V 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）4 9 4．3 g、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム G S－H）1 4 3 3．7 g、及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン U F L 2）4 8 3．3 g を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－2 5 型）に投入して混合後、精製水 1 5 0 0 g を添加して練合し、造粒物を

得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－５型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－１０型）を用いて整粒した。この整粒物 3 8 6 7．５ g 及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性）） 1 8 2．５ g を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8．５ m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、１錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0253] [表15]

錠剤の種類	酸中和能を有する塩基性化合物の種類	膨張率（％）
1 5－A	無し	2．５
1 5－B	無水リン酸水素カルシウム	－ 0． 6
1 5－C	無水リン酸水素カルシウム ＋ メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	－ 0． 9

[0254] 表 1 5 に示す試験結果から、ロキソプロフェンナトリウム水和物と相互作用性成分を含有するが、酸中和能を有する塩基性化合物を含有しない錠剤 1 5－A においては、時間の経過に伴い錠剤が膨張することが明らかとなった。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物、相互作用性成分及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する錠剤 1 5－B、1 5－C においては、錠剤の膨張が抑制されることが明らかとなった。

以上の試験結果から、ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分及び酸中和能を有する塩基性化合物を含有する固形製剤は、経時的な膨張が抑制された、安定性に優れたものであることが明らかとなった。

[0255] [実施例 1]

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 4 0 8． 6 g、d－クロルフェニ

ラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）7 g、水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）400 g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 g、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 g、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）3364 gを高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水1972.6 gを添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLOW-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4 g及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 gを混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5 mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270 mgの錠剤18000錠を得た。

[0256] [実施例2]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1682 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0257] [実施例3]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1682 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0258] [実施例4]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1682 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0259] [実施例5]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

クレマスチンフマル酸塩 (ダイト製: 商品名 クレマスチンフマル酸塩)

1.34 mg

無水リン酸水素カルシウム (協和化学工業製: 商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1684.16 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0260] [実施例6]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 7.5 mg

無水リン酸水素カルシウム (協和化学工業製: 商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1678 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0261] [実施例7]

9錠(1日量)中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビ

ノキサミン) 7.5 mg

沈降炭酸カルシウム (三共精粉製: 商品名 沈降炭酸CA) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1678 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0262] [実施例8]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 7.5 mg

酸化マグネシウム (富田製薬製: 商品名 重質酸化マグネシウム) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1678 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0263] [実施例9]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 4 mg

無水リン酸水素カルシウム (協和化学工業製: 商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1681.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0264] [実施例 10]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン） 4 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1681.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0265] [実施例 11]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 12 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1673.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0266] [実施例 12]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 12 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1673.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0267] [実施例 13]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 12 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1673.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0268] [実施例 14]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 45mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1640.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0269] [実施例15]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 45mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1640.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0270] [実施例16]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アンプロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプ
ロキソール） 45 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1640.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0271] [実施例17]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250
mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 2
00 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0272] [実施例18]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）250

m g

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸
マグネシウム） 200 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 m g

カルメロースカルシウム 243 m g

結晶セルロース 1435.5 m g

ステアリン酸マグネシウム 24.3 m g

[0273] [実施例19]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 250
m g

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カ
ルシウム GS-H） 200 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 m g

カルメロースカルシウム 243 m g

結晶セルロース 1435.5 m g

ステアリン酸マグネシウム 24.3 m g

[0274] [実施例20]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 250
m g

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 20

0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 m g

カルメロースカルシウム 243 m g

結晶セルロース 1435.5 m g

ステアリン酸マグネシウム 24.3 m g

[0275] [実施例 2 1]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 250 m g

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL 2） 200 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 m g

カルメロースカルシウム 243 m g

結晶セルロース 1435.5 m g

ステアリン酸マグネシウム 24.3 m g

[0276] [実施例 2 2]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 m g

グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン） 250 m g

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸 C A） 200 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 m g

カルメロースカルシウム 243 m g

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0277] [実施例23]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーフスイマグ） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0278] [実施例24]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250 mg

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0279] [実施例 25]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0280] [実施例 26]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1435.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0281] [実施例 27]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法

により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤ
コールスルホン酸カリウム） 250 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリ
ンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0282] [実施例28]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤ
コールスルホン酸カリウム） 250 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1435.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0283] [実施例29]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1661.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0284] [実施例30]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1661.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0285] [実施例31]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリ
ンUFL2） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0286] [実施例32]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデ
イン「シオノギ」） 24mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1661.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0287] [実施例33]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデ
イン「シオノギ」） 24mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1661.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0288] [実施例34]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーフスイマグ） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0289] [実施例35]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0290] [実施例 36]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0291] [実施例 37]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0292] [実施例 38]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例4と同様の方法

により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬
局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 20
0 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1625.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0293] [実施例39]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）
150 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 2
00 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0294] [実施例40]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン)

150 mg

ケイ酸アルミン酸マグネシウム (富田製薬製: 商品名 ケイ酸アルミン酸
マグネシウム) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0295] [実施例 4 1]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン)

150 mg

無水リン酸水素カルシウム (協和化学工業製: 商品名 無水リン酸水素カ
ルシウム GS-H) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0296] [実施例 4 2]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 1

50 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 20

0 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0297] [実施例43]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0298] [実施例44]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0299] [実施例 4 5]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業製：商品名 乾燥水酸化アルミニウムゲル） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0300] [実施例 4 6]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

合成ヒドロタルサイト（富田製薬製：商品名 合成ヒドロタルサイト） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1535.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0301] [実施例47]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1085.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0302] [実施例48]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1085.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0303] [実施例 4 9]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業製：商品名 乾燥水酸化アルミニウムゲル） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1085.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0304] [実施例 5 0]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600mg

合成ヒドロタルサイト（富田製薬製：商品名 合成ヒドロタルサイト） 200mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

結晶セルロース 1085.5mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0305] [実施例 5 1]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法

により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素（金剛化学製：商品名 アリプロナール
「コンゴー」） 180 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 20
0 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1505.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0306] [実施例52]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素（金剛化学製：商品名 アリプロナール
「コンゴー」） 180 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリ
ンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1505.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0307] [実施例53]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素 (金剛化学製: 商品名 アリプロナール
「コンゴー」) 180 mg

乾燥水酸化アルミニウムゲル (協和化学工業製: 商品名 乾燥水酸化アル
ミニウムゲル) 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1505.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0308] [実施例 5 4]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法
により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局
方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素 (金剛化学製: 商品名 アリプロナール
「コンゴー」) 180 mg

合成ヒドロタルサイト (富田製薬製: 商品名 合成ヒドロタルサイト)
200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1505.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0309] [実施例 5 5]

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 と同様の方法
により製造した。

クレマスチンフマル酸塩 (ダイト製: 商品名 クレマスチンフマル酸塩)
1.34 mg

リゾチーム塩酸塩 (エーザイ製: 商品名 塩化リゾチーム) 90 mg

ベラドンナ総アルカロイド 0.3 mg

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

ノスカピン 48 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 75 mg

ベンフォチアミン（ビタミンB1誘導体） 24 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1362.86 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0310] [実施例56]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 45 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末） 60 mg

d l - クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸クロルフェニラミン） 7.5 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）
75 mg

チアミン硝化物（ビタミンB1 硝酸塩） 24 mg

リボフラビン（ビタミンB2） 12 mg

アスコルビン酸（ビタミンC） 500 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 938 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0311] [実施例57]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

エテンザミド 252 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 150 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 883.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0312] [実施例58]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素（金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」） 180 mg

無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 240 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 300 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

結晶セルロース 1165.5 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0313] [実施例59]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

アリルイソプロピルアセチル尿素（金剛化学製：商品名 アリプロナール「コンゴー」） 180 mg

ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物） 30 mg

ケイ酸カルシウム（トクヤマ製：商品名 フローライトRE） 8.1 mg

トラネキサム酸 420 mg

結晶セルロース 25.2 mg

乳糖水和物 25.2 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 32.4 mg

カルメロースカルシウム 24.3 mg

クロスポビドン 24.3 mg

ステアリン酸マグネシウム 16.2 mg

[0314] [実施例60]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物） 30 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 100 mg

結晶セルロース 194.7 mg

乳糖水和物 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 32.4 mg

クロスカルメロースナトリウム 24.3 mg

含水二酸化ケイ素 8.1 mg

ステアリン酸マグネシウム 16.2 mg

[0315] [実施例61]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物） 30 mg

ケイ酸カルシウム（トクヤマ製：商品名 フローライトRE） 8.1 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 100 mg

結晶セルロース 170.4 mg

乳糖水和物 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 32.4 mg

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 24.3 mg

クロスポビドン 24.3 mg

ステアリン酸マグネシウム 16.2 mg

[0316] [実施例62]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ベラドンナエキス（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ベラドンナエキス） 30 mg

ケイ酸カルシウム（トクヤマ製：商品名 フローライトRE） 8.1 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 100 mg

結晶セルロース 170.4 mg

乳糖水和物 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 32.4 mg

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 24.3 mg

クロスポビドン 24.3 mg

ステアリン酸マグネシウム 16.2 mg

[0317] [実施例63]

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例1と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ロートエクス（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロートエクス） 30 mg メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 100 mg

結晶セルロース 194.7 mg

乳糖水和物 200 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 32.4 mg

クロスカルメロースナトリウム 24.3 mg

含水二酸化ケイ素 8.1 mg

ステアリン酸マグネシウム 16.2 mg

[0318] [実施例64]

実施例1で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0319] [実施例65]

実施例2で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0320] [実施例66]

実施例3で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0321] [実施例67]

実施例4で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0322] [実施例68]

実施例 5 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0323] [実施例 69]

実施例 6 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0324] [実施例 70]

実施例 7 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0325] [実施例 71]

実施例 8 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0326] [実施例 72]

実施例 9 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0327] [実施例 73]

実施例 10 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0328] [実施例 74]

実施例 11 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0329] [実施例 75]

実施例 1 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0330] [実施例 7 6]

実施例 1 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0331] [実施例 7 7]

実施例 1 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0332] [実施例 7 8]

実施例 1 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0333] [実施例 7 9]

実施例 1 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0334] [実施例 8 0]

実施例 1 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0335] [実施例 8 1]

実施例 1 8 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0336] [実施例 8 2]

実施例 19 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0337] [実施例 83]

実施例 20 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0338] [実施例 84]

実施例 21 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0339] [実施例 85]

実施例 22 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0340] [実施例 86]

実施例 23 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0341] [実施例 87]

実施例 24 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0342] [実施例 88]

実施例 25 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0343] [実施例 89]

実施例 26 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0344] [実施例 90]

実施例 27 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0345] [実施例 91]

実施例 28 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0346] [実施例 92]

実施例 29 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0347] [実施例 93]

実施例 30 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0348] [実施例 94]

実施例 31 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0349] [実施例 95]

実施例 32 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0350] [実施例 96]

実施例 33 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0351] [実施例 97]

実施例 34 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0352] [実施例 98]

実施例 35 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0353] [実施例 99]

実施例 36 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0354] [実施例 100]

実施例 37 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0355] [実施例 101]

実施例 38 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0356] [実施例 102]

実施例 39 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0357] [実施例 103]

実施例 40 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0358] [実施例 104]

実施例 41 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0359] [実施例 105]

実施例 42 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0360] [実施例 106]

実施例 43 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0361] [実施例 107]

実施例 44 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0362] [実施例 108]

実施例 45 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0363] [実施例 109]

実施例 46 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0364] [実施例 110]

実施例 47 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0365] [実施例 111]

実施例 48 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0366] [実施例 112]

実施例 49 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0367] [実施例 113]

実施例 50 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0368] [実施例 114]

実施例 51 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0369] [実施例 115]

実施例 52 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0370] [実施例 116]

実施例 53 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0371] [実施例 117]

実施例 54 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0372] [実施例 118]

実施例 55 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0373] [実施例 119]

実施例 56 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0374] [実施例 120]

実施例 57 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0375] [実施例 121]

実施例 58 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0376] [実施例 122]

実施例 59 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0377] [実施例 123]

実施例 60 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0378] [実施例 124]

実施例 6 1 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0379] [実施例 1 2 5]

実施例 6 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0380] [実施例 1 2 6]

実施例 6 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0381] [実施例 1 2 7] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物 6 8. 1 g（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）、2 9. 2 g のマクロゴール 6 0 0 0（日本油脂製：商品名 マクロゴール 6 0 0 0 P）及びトウモロコシデンプン 2 4. 3 g（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン S T - C）を 6 5 °C 湯浴上のガラスビーカー中にて攪拌し、次いで冷却した後、1 8 号篩で篩過して、造粒物を得た。得られた造粒物にジヒドロコデインリン酸塩 8 g（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）、カルメロースカルシウム 8 1 g（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）、乳糖水和物 5 2 4. 6 g（DMV 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）、水酸化マグネシウム 6 6. 7 g（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ）及びステアリン酸マグネシウム 8. 1 g（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））を混合した後、直径 8. 5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0382] [実施例 1 2 8] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリ

ン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24mg

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1573.9mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2） 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0383] [実施例129] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24mg

硬化油（川研ファインケミカル製：商品名 K-3ワックス-200） 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1573.9mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カル

シウム GS-H) 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0384] [実施例130] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0385] [実施例131] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200
mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0386] [実施例 132] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例 117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方
ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」） 24 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1573.9 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200
mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0387] [実施例 133] ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例 117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方
ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1594.4 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン
UFL2） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0388] [実施例134] ロキソプロフェンナトリウム水和物とd-クロルフェニラ
ミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠中に以下の成分・分量を有する錠剤を、実施例117と同様の方法に
より製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン
酸クロルフェニラミン） 3.5 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1594.4 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200
mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0389] [実施例135] ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル
酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の
方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）

1.34 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1596.6 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0390] [実施例136] ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 7.5 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1590.4 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0391] [実施例137] ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 7.5 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1590.4 mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0392] [実施例138] ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 7.5 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1590.4 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0393] [実施例139] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg
ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン)
4 mg
マクロゴール6000 87.6 mg
トウモロコシデンプン 72.9 mg
カルメロースカルシウム 243 mg
乳糖水和物 1593.9 mg
無水リン酸水素カルシウム (協和化学工業製: 商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H) 200 mg
ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0394] [実施例140] ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方
ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg
ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン)
4 mg
硬化油 87.6 mg
トウモロコシデンプン 72.9 mg
カルメロースカルシウム 243 mg
乳糖水和物 1593.9 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学工業製: 商品名 ノイシリン
UFL2) 200 mg
ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0395] [実施例141] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠 (1日量) 中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の

方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 1
2 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1585.9 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カル
シウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0396] [実施例142] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸
塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の
方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 1
2 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1585.9 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン
UFL2） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0397] [実施例143] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸

塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩） 12mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1585.9mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0398] [実施例144] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンブロキソール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

アンブロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンブロキソール） 45mg

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1552.9mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム） 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0399] [実施例 1 4 5] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキシール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 1 7と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 45mg

硬化油 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1552.9mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリン UFL2） 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3mg

[0400] [実施例 1 4 6] ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキシール塩酸塩とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例 1 1 7と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3mg

アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール） 45mg

マクロゴール6000 87.6mg

トウモロコシデンプン 72.9mg

カルメロースカルシウム 243mg

乳糖水和物 1552.9mg

沈降炭酸カルシウム（三共精粉製：商品名 沈降炭酸CA） 200mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0401] [実施例147] ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムとが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1347.9 mg

水酸化マグネシウム（協和化学工業製：商品名 キョーワスイマグ） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0402] [実施例148] ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムとが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方

ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム） 250 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1347.9 mg

ケイ酸アルミン酸マグネシウム（富田製薬製：商品名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0403] [実施例149] ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインとが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方
ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

安息香酸ナトリウムカフェイン（静岡カフェイン製：商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン） 300 mg

マクロゴール6000 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 1297.9 mg

無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製：商品名 無水リン酸水素カルシウム GS-H） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0404] [実施例150] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムワレリル尿素とが実質的に接しない製剤

9錠（1日量）中に以下の成分を含有する錠剤を、実施例117と同様の方法により製造した。

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方
ロキソプロフェンナトリウム水和物） 204.3 mg

ブロムワレリル尿素（八代製薬製：商品名 日本薬局方 ブロモバレリル尿素P） 600 mg

硬化油 87.6 mg

トウモロコシデンプン 72.9 mg

カルメロースカルシウム 243 mg

乳糖水和物 997.9 mg

酸化マグネシウム（富田製薬製：商品名 重質酸化マグネシウム） 200 mg

ステアリン酸マグネシウム 24.3 mg

[0405] [実施例151] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物とが実質的に接しない製剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）204.3質量部、ケイ酸カルシウム（トクヤマ製：商品名 フローライトRE）8.1質量部、ヒドロキシプロピルセルロース16.2質量部、カルボキシメチルスターチナトリウム24.3質量部及び結晶セルロース50.4質量部を混合し、精製水を用いて練合し、造粒した後、整粒して造粒物を得た。一方、ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 ブチルスコポラミン臭化物）30質量部、トラネキサム酸750質量部、ヒドロキシプロピルセルロース16.2質量部、カルメロースカルシウム24.3質量部及び乳糖水和物60質量部を混合し、エタノールを用いて練合し、造粒した後、整粒して造粒物を得た。得られた2種類の造粒物にステアリン酸マグネシウム16.2質量部を加えて混合し、打錠用顆粒を得た。

得られた打錠用顆粒を打錠し、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物とが実質的に接しない錠剤を得た。

[0406] [実施例152] ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物とが実質的に接しない製剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）204.3質量部、ヒドロキシプロピルセルロース16.2質量部、クロスカルメロースナトリウム24.3質量部、軽質無水ケイ酸8.1質量部及び結晶セルロース65.2質量部を混合し、精製水を用いて練合し、造粒した後、整粒して造粒物を得た。一方

、ブチルスコポラミン臭化物（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方ブチルスコポラミン臭化物）30質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業製：商品名 ノイシリンUFL2）100質量部、トラネキサム酸750質量部、ヒドロキシプロピルセルロース16.2質量部、クロスカルメロースナトリウム24.3質量部及び乳糖水和物6質量部を混合し、エタノールを用いて練合し、造粒した後、整粒して造粒物を得た。得られた2種類の造粒物にステアリン酸マグネシウム16.2質量部を加えて混合し、打錠用顆粒を得た。

得られた打錠用顆粒を打錠し、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブチルスコポラミン臭化物とが実質的に接しない錠剤を得た。

産業上の利用可能性

[0407] 本発明によれば、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含む医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

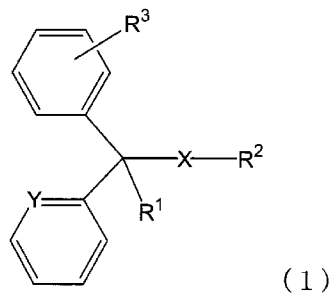
[請求項1] 次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) ロキソプロフェン又はその塩

(B) 次の成分 (B-1) ~ (B-10) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上

(B-1) 下記一般式 (1)

[化1]

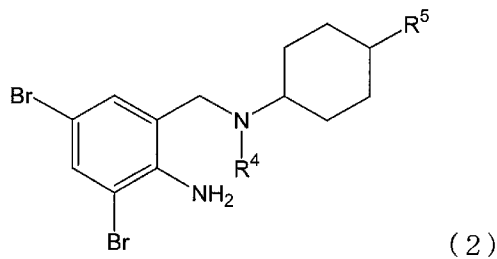


[式 (1) 中、X は単結合又は酸素原子を示し、Y はメチン基又は窒素原子を示し、R¹ は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R² は置換基を有していてもよい環状アミノ基、又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩

(B-2) 下記一般式 (2)

[化2]

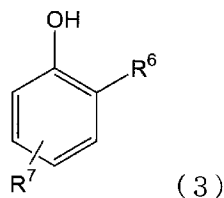


[式 (2) 中、R⁴ は水素原子又はメチル基を示し、R⁵ は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩

(B-3) 下記一般式 (3)

[化3]



[式 (3) 中、 R^6 はアルキル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子又はスルホ基を示す。なお、式 (3) 中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

(B-4) リゾチーム又はその塩

(B-5) コデイン類

(B-6) エフェドリン類

(B-7) デキストロメトर्फアン又はその塩

(B-8) キサンチン誘導体

(B-9) イソバレリル尿素誘導体

(B-10) トロパンアルカロイド類

(C) 酸中和能を有する塩基性化合物

を含有する医薬組成物。

[請求項2]

成分 (B) が、次の成分からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上
 (B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルビノキサミン又はその塩、
 (B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、
 (B-3-1) グアヤコール誘導体又はその塩、(B-3-2) クレゾール誘導体又はその塩、(B-4) リゾチーム又はその塩、(B-5) コデイン類、(B-6-1) エフェドリン、ノルエフェドリン

及びメチルエフェドリン並びにこれらの塩からなる群より選ばれる 1 種以上、(B-7) デキストロメトルフアン又はその塩、(B-8-1) カフェイン、(B-9-1) ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素からなる群より選ばれる 1 種以上、(B-10-1) ダツラエキス、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド、ベラドンナエキス、ロートコン総アルカロイドクエン酸塩、ロートエキス及びブチルスコポラミン臭化物からなる群より選ばれる 1 種以上

である、請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項3]

成分 (B) が、次の成分からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上 (B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、(B-3-1) グアヤコール誘導体又はその塩、(B-3-2) クレゾール誘導体又はその塩、(B-4) リゾチーム又はその塩、(B-5) コデイン類、(B-7) デキストロメトルフアン又はその塩、(B-9-1) ブロムワレリル尿素及びアリルイソプロピルアセチル尿素からなる群より選ばれる 1 種以上、(B-10-1-1) ブチルスコポラミン臭化物

である、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

[請求項4]

成分 (B) が、コデイン類である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[請求項5]

成分 (C) が、アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性無機化合物、アルカリ金属系塩基性無機化合物、アミン系塩基性無機化合物、アルカリ土類金属及び／又は土類金属系塩基性有機化合物、アルカリ金属系塩基性有機化合物並びにアミン系塩基性有機化合物からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[請求項6] 成分（C）が、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、ベントナイト、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルジオキサ、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、スクラルファート水和物、烏賊骨、石決明及びボレイからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、請求項1～5のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項7] 成分（C）が、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、請求項1～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項8] 次の成分（A）、（B）及び（C）：

（A）ロキソプロフェン又はその塩

（B）コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる1種以上

（C）ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネ

シウムからなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上
を含有する医薬組成物。

[請求項9] 固形製剤である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[請求項10] 剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は細粒剤である
、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

A61K31/192, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/05, A61K31/085, A61K31/137, A61K31/17, A61K31/40, A61K31/435, A61K31/4402, A61K31/445, A61K31/46, A61K31/485, A61K31/522, A61K38/46, A61K47/02

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-270019 A (LION CORP., JP), 02 December 2010 (02.12.2010), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1, 2, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-132210 A (KOWA CO., LTD., JP), 07 July 2011 (07.07.2011), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2010-215611 A (KOWA CO., LTD., JP), 30 September 2010 (30.09.2010), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3, 5-7, 9, 10

☒ 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
03 September, 2012 (03.09.12)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2012 (18.09.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069353

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-006407 A (KOWA CO., LTD., JP), 13 January 2011 (13.01.2011), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-116733 A (KOWA CO., LTD., JP), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10
Y	JP 2010-235599 A (KOWA CO., LTD., JP), 21 October 2010 (21.10.2010), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-046692 A (KOWA CO., LTD., JP), 10 March 2011 (10.03.2011), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 10-279476 A (YOSHITOMI PHARM IND KABUSHIKI KAISHA), 20 October 1998 (20.10.1998), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10
Y	JP 62-242616 A (SANKYO CO., LTD.), 23 October 1987 (23.10.1987), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10
Y	Rikogaku Jiten, Kabushiki Kaisha Nikkan Kogyo Shinbunsha, 1996, page 315, particularly, paragraph of 'Kansozai'	1-10
Y	Shin Yakuzaigaku Soron (revised 3rd edition), Nankodo Co., Ltd., 1987, pages 355 to 357, entire text	1-10
P, X	JP 2012-106973 A (KOWA CO., LTD., JP), 07 June 2012 (07.06.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10
P, X	JP 2012-106977 A (KOWA CO., LTD., JP), 07 June 2012 (07.06.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10
P, X	JP 2012-097002 A (KOWA CO., LTD., JP), 24 May 2012 (24.05.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069353

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	JP 2012-067095 A (KOWA CO., LTD., JP), 05 April 2012 (05.04.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1,2,5-7,9,10
P,X	JP 2012-031131 A (KOWA CO., LTD., JP), 16 February 2012 (16.02.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3,5,6,9,10
P,Y	JP 2011-225508 A (KOWA CO., LTD., JP), 10 November 2011 (10.11.2011), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-3,5-7,9,10
P,Y	JP 2012-006922 A (KOWA CO., LTD., JP), 12 January 2012 (12.01.2012), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1,2,5-7,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069353

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K31/192(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i,
A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i,
A61K31/085(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/17(2006.01)i,
A61K31/40(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i,
A61K31/445(2006.01)i, A61K31/46(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i,
A61K31/522(2006.01)i, A61K38/46(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K31/192, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/05, A61K31/085, A61K31/137, A61K31/17, A61K31/40, A61K31/435, A61K31/4402, A61K31/445, A61K31/46, A61K31/485, A61K31/522, A61K38/46, A61K47/02

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 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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 (STN)

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	JP 2010-270019 A (LION CORP, JP) 2010. 12. 02, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-132210 A (KOWA CO LTD, JP) 2011. 07. 07, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10

☒ 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 3 . 0 9 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 9 . 2 0 1 2

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)

小堀 麻子

4 C

2 9 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2010-215611 A (KOWA CO LTD, JP) 2010.09.30, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-006407 A (KOWA CO LTD, JP) 2011.01.13, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-116733 A (KOWA CO LTD, JP) 2011.06.16, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2010-235599 A (KOWA CO LTD, JP) 2010.10.21, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 2011-046692 A (KOWA CO LTD, JP) 2011.03.10, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10
Y	JP 10-279476 A (YOSHITOMI PHARM IND KK) 1998.10.20, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 62-242616 A (SANKYO CO LTD) 1987.10.23, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
Y	理工学辞典, 株式会社日刊工業新聞社, 1996, p. 315, 特に「乾燥剤」の項	1-10
Y	新・薬剤学総論 (改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987, p. 355-357, 全文	1-10
P X	JP 2012-106973 A (KOWA CO LTD, JP) 2012.06.07, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
P X	JP 2012-106977 A (KOWA CO LTD, JP) 2012.06.07, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10

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	JP 2012-097002 A (KOWA CO LTD, JP) 2012. 05. 24, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
P X	JP 2012-067095 A (KOWA CO LTD, JP) 2012. 04. 05, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 9, 10
P X	JP 2012-031131 A (KOWA CO LTD, JP) 2012. 02. 16, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5, 6, 9, 10
P Y	JP 2011-225508 A (KOWA CO LTD, JP) 2011. 11. 10, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 10
P Y	JP 2012-006922 A (KOWA CO LTD, JP) 2012. 01. 12, 全文, 特に請求項, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 9, 10

発明の属する分野の分類

A61K31/192(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i,
A61K9/48(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/085(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i,
A61K31/17(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i,
A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/46(2006.01)i,
A61K31/485(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61K38/46(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i