

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-128508

(P2016-128508A)

(43) 公開日 平成28年7月14日(2016.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 C 2 0 6
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 有 請求項の数 36 O L (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-61805 (P2016-61805)	(71) 出願人	000181147 持田製薬株式会社
(22) 出願日	平成28年3月25日 (2016. 3. 25)		東京都新宿区四谷1丁目7番地
(62) 分割の表示	特願2015-143879 (P2015-143879) の分割	(74) 代理人	100080159 弁理士 渡辺 望穂
原出願日	平成22年5月21日 (2010. 5. 21)	(74) 代理人	100090217 弁理士 三和 晴子
(31) 優先権主張番号	特願2009-124444 (P2009-124444)	(72) 発明者	藤井 啓達 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
(32) 優先日	平成21年5月22日 (2009. 5. 22)	(72) 発明者	山縣 基生 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	Fターム(参考)	4B018 MD10 MD12 MD27 ME14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\omega$ 3脂肪酸の自己乳化組成物

## (57) 【要約】

【課題】自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性および吸収性の少なくとも1つに優れ、エタノール非添加または添加濃度の低い自己乳化組成物を提供する。

【解決手段】 3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量50ないし95質量%の範囲、および親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を5ないし50質量%の範囲で含有する自己乳化組成物であって、前記化合物と乳化剤の合計質量に対する質量%でエタノール含有量が4質量%以下である自己乳化組成物。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量50ないし95質量%の範囲、および親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を5ないし50質量%の範囲で含有する自己乳化組成物であって、前記化合物と乳化剤の合計質量に対する質量%でエタノール含有量が4質量%以下である自己乳化組成物。

## 【請求項 2】

エタノールを含有しない請求項1に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 3】

前記乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項1または2に記載の自己乳化組成物。

10

## 【請求項 4】

前記乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも2つである請求項1ないし3のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 5】

前記乳化剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルである請求項1ないし4のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

20

## 【請求項 6】

前記乳化剤が、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、およびショ糖脂肪酸エステルである請求項1ないし5のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 7】

前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が、ポリオキシエチレン(20)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレン(100)硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項3ないし5のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 8】

前記ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが、ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールおよびポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレン(70)グリコールからなる群から選択される少なくとも1つである請求項3、4、6のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

30

40

## 【請求項 9】

前記ショ糖脂肪酸エステルが、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステルおよびショ糖オレイン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項3ないし8のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 10】

前記組成物中にレシチンをさらに含有する請求項1ないし9のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

## 【請求項 11】

50

前記レシチンが大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項10に記載の自己乳化組成物。

【請求項12】

前記組成物中に多価アルコールをさらに含有する請求項1ないし11のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項13】

前記多価アルコールがプロピレングリコールまたはグリセリンである請求項12に記載の自己乳化組成物。

【請求項14】

イコサペント酸、ドコサヘキサエン酸、それらの製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを含有する請求項1ないし13のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項15】

イコサペント酸エチルエステルおよび/またはドコサヘキサエン酸エチルエステルを含有する請求項1ないし14のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項16】

請求項1ないし15のいずれか1項に記載の自己乳化組成物を含有する経口投与される医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを含有する自己乳化組成物、その医薬、その製法およびその使用方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

EPAエチルエステル(以下、EPA-Eと記す)は、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善および高脂血症の経口治療薬として日本で市販されている(商品名エパデール、持田製薬)。EPA-Eを絶食下に経口投与した場合は血漿中EPA濃度の上昇は摂食下に経口投与した場合に比べて低い。これはEPA-Eの吸収には胆汁酸の分泌や食物からの成分が担体として必要であるためと考えられており、そのため、エパデールの用法は1日3回、毎食直後に経口投与するとされている(非特許文献1参照)。

近年のライフスタイルの変化に伴い1日3回の食事を摂らない人や、少量の食事しか摂取できない患者、流動食(牛乳、重湯、葛湯、卵、スープ、果汁、経口栄養剤)しか摂取できない患者、腸管での吸収能が低下した患者(高齢者、腸疾患患者、腸手術後、末期癌患者、リパーゼ阻害剤服用時)あるいは脳梗塞後など食事摂取不可能な患者等への服用法、あるいは服薬コンプライアンスの遵守が課題の一つとなっている。

【0004】

また、空腹時には正常値を示すが、食後に血清トリグリセリド(以下、TGと記す)が異常な増加を示し、あるいはこの状態が遷延するような非空腹時高TG血症と冠動脈疾患との関連が注目されており(非特許文献2参照)、その原因の1つとしてステロール調節エレメント結合タンパク質1c(以下、SREBP1cと記す)の亢進が関与していると

10

20

30

40

50

考えられている。EPA-Eの摂餌下連続経口投与により、膵臓細胞のアルミチン酸負荷による脂肪毒性が予防・改善され、その作用機序としてSREBP1cの抑制を介していることが報告されている（非特許文献3参照）。しかしながら、食前（空腹時）経口投与での有効性に関する報告はなく、食前投与でも速やかに吸収されて食後の血清TG増加を抑制する3PUFA製剤が望まれている。

#### 【0005】

3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルを含有する乳化組成物として、EPA-Eにポリグリセリン中のトリグリセリン含量が60%以上であるポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどの乳化剤を添加した、加工・保存安定性を示し、経口投与後緩やかに吸収され長期的に吸収が持続する乳化組成物（特許文献1参照）などが報告されている。

10

しかしながら、乳剤は、有効成分である3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルの含有量がせいぜい数10質量%未満であり、水分を多量に含む。そのため、有効成分の薬効量を摂取するためには製剤全体の服用容量および水分摂取量が多くなり、透析患者など水分摂取が制限されている患者にとって服用しづらく、水分を多く含むためゼラチンなどのカプセル化が困難であり、また、製造、流通および保管の手間やコストがかかるという課題を有する。

#### 【0006】

製剤自体には水を含まず、水に容易に分散・自己乳化する自己乳化型製剤として、3PUFAとフェノフィブラートの有効成分とエタノールおよび界面活性剤とを含む自己乳化組成物が報告されている（特許文献2および非特許文献4参照）。

20

これらの組成物はエタノールを含有するため、次のような問題点を有していると考えられる。カプセル化製造工程、特に乾燥工程においてエタノールが揮発し、カプセルの変形や気泡の混入リスクが高まる。また、流通過程や保存中にエタノールが揮発し、カプセルの変形やクラック発生等の品質変化のリスクが高まる。また、エタノールの揮発により組成が変わることで、カプセル内容物の白濁や分離等の変性が懸念される。さらに、アルコール分解酵素であるアルデヒド脱水酵素が欠如しているあるいは活性が低いために少量の飲酒で顔面や全身の紅潮、心拍数・呼吸数の増加、また頭痛・嘔吐などが生じるアルコール（エタノール）不耐性の患者にとり服用できないあるいは服用しづらい製剤である。このような遺伝的にアルコール分解酵素が欠如しているあるいは活性の低い人は、日本人を含めた蒙古民族系に高率に認められ、日本人の40～45%に認められることが知られている。エタノールが製剤中に多量含まれると障害を引き起こすことは当該技術分野において明らかであり、例えば医薬品添加物事典には経口投与におけるエタノールの1日最大使用量は3.26mgと記載されている（非特許文献5参照）。

30

#### 【0007】

食事の影響を受けづらく、食事摂取不可能な患者への投与や食前、就寝前などの空腹時での経口投与が可能な製剤、あるいは食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中3PUFA濃度が速やかに上昇し、その薬理作用、例えば食後の血清TG増加抑制、を速やかに、かつ効果的に発揮する製剤、ゼラチンなどのカプセル化が可能であり服用容量も少なく済む3PUFA製剤であり、さらに、エタノール非添加あるいは添加濃度が低く、エタノールによる上記問題点を解決し得る製剤については未だ報告がない。

40

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】特開2008-178341号公報

【特許文献2】特表2008-516890号公報

##### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献1】エパデルS 医薬品インタビューフォーム、持田製薬、2007年3月

50

【非特許文献2】日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」協和企画、2007年4月25日

【非特許文献3】ダイアベテス(Diabetes)、57巻、9号、2382-2392、2008年

【非特許文献4】ヨーロッパジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス(European Journal of Pharmaceutical Sciences)、33巻、351-360、2008年

【非特許文献5】日本医薬品添加剤協会編「医薬品添加物辞典2007」薬事日報社、2007年7月25日)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと親水性親油性バランス(以下、HLBと記す)が10以上の乳化剤を含有する、自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性および吸収性の少なくとも1つに優れ、かつ、エタノール非添加あるいは添加濃度が低く、エタノールによる問題点を解決し得る自己乳化組成物、その医薬、その製法およびその使用方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、上記課題を解決すべく非特許文献4のTable 4記載の自己乳化型組成物のエタノール含量(15質量%)を減量したところ10質量%以下では均一に混和せず白濁することを見出した。次にエタノールの一部を多価アルコールであるプロピレングリコールに置換したところ同様にエタノール11質量%以下では均一に混和せず白濁してしまい上記課題解決には至らなかった。

さらに、鋭意研究を行った結果、3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量が50ないし95質量%の範囲であり、HLBが10以上の乳化剤、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステルおよびレシチンから選択される少なくとも1つの乳化剤の合計量が5ないし50質量%の範囲である組成物は、エタノール非添加あるいは低濃度の添加でも自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性および吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度の少なくとも1つに優れる自己乳化組成物となることを見出し、本発明を完成した。本発明の態様例を以下に示す。

(1) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量が50ないし95質量%の範囲であり、HLBが10以上の乳化剤を5ないし50質量%の範囲で含有する自己乳化組成物であって、前記化合物と乳化剤の合計質量に対する質量%でエタノール含有量が4質量%以下である自己乳化組成物。

(2) エタノール含量が1質量%以下である上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(3) エタノールを含有しない上記(1)または(2)に記載の自己乳化組成物。

(4) 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステルおよびレシチンからなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)ないし(3)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(5) 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油およびシヨ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)ないし(4)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

10

20

30

40

50

(6) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油がポリオキシエチレン(20)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレン(100)硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(7) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリストアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタンおよびモノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタンからなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(8) ショ糖脂肪酸エステルがショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステルおよびショ糖オレイン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(9) 組成中にレシチンを含有する上記(1)ないし(8)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(10) レシチンが大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンからなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(9)に記載の自己乳化組成物。

(11) 組成中に多価アルコールを含有する上記(1)ないし(8)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(12) 多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1、2-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、1、3-ブチレングリコール、2、3-ブチレングリコールおよびペンタメチレングリコール等の2価のアルコール、グリセリン、トリメチロールプロパンおよび1、2、6-ヘキサントリオール等の3価のアルコールおよびジエチレングリコール、ジプロピレングリコールトリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリセリン等の多価アルコール重合体からなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(11)に記載の自己乳化組成物。

(13) 多価アルコールがプロピレングリコールまたはグリセリンである上記(11)に記載の自己乳化組成物。

(14) 組成中にレシチンおよび多価アルコールを含有する上記(1)ないし(13)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(15) 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、多価アルコールがプロピレングリコールである上記(1)ないし(14)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(16) 乳化剤がショ糖脂肪酸エステルであり、多価アルコールがグリセリンである上記(1)ないし(14)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

#### 【0012】

(17) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の含量が55ないし90質量%の範囲である上記(1)ないし(16)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(18) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の含量が60ないし80質量%の範囲である上記(1)ないし(17)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(19) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の含量が65ないし75質量%の範囲である上記(1)ないし(18)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(20) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれ

10

20

30

40

50

る少なくとも1つの化合物100質量部に対するHLB10以上の乳化剤の合計含量が10ないし100質量部である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(21) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対するHLB10以上の乳化剤の合計含量が10ないし80質量部である上記(1)ないし(20)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(22) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対するHLB10以上の乳化剤の合計含量が10ないし50質量部である上記(1)ないし(21)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

10

#### 【0013】

(23) 雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として600mgとなる自己乳化組成物を経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与0から2時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が $50\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(24) 雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として600mgとなる自己乳化組成物を経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与0から2時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が $60\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

20

(25) 雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として600mgとなる自己乳化組成物を経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与0から2時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が $70\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

30

(26) 雄性カニクイザルに12時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として体重1kgあたり45mgとなる自己乳化組成物を経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与0から12時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が $400\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(27) 雄性カニクイザルに12時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として体重1kgあたり45mgとなる自己乳化組成物を経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与0から12時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が $500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

40

(28) ヒトに3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物として1800mgとなる自己乳化組成物を食前に経口投与し、投与前の血中 $\gamma$ 濃度を減じた補正を行なって算出した、3PUFA血中濃度最大値が $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上および/または投与2時間後の3PUFA血中濃度が $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上である上記(1)ないし(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

#### 【0014】

(29) EPA、DHAおよびそれらの製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として含有する上記(1)ないし(28)のい

50

れかに記載の自己乳化組成物。

(30) EPA-Eおよび/またはDHAエチルエステルを有効成分として含有する上記(1)ないし(29)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(31) EPA-Eを有効成分として含有する上記(1)ないし(30)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

【0015】

(32) 第二の有効成分として、ポリエンフォスファチジルコリン、大豆油不けん化物(ソイステロール)、ガンマオリザノール、酪酸リボフラビン、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ18、パンテチン、エラストーゼ、プラスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチン、シンフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、オルリスタット、セチリスタット、コレスチラミン、コレスチミド、エゼチミブ、ビタミンC、ビタミンE、トコフェロールニコチン酸エステル、Nアセチルシステイン、プロブコール、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、カンデサルタンレキセチル、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタンカリウム、アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリル、リシノプリル水和物、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸塩、アラニジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、バルニジピン塩酸塩、フェロジピン、ベニジピン、マニジピン、トラゾリン、フェントラミン、アテノロール、メトプロロール、アセブトロール、プロプラノロール、ピンドロール、カルベジロール、ラベタロール塩酸塩、クロニジン、メチルドパ、エプレレノン、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド、ナテグリニド、ミチグリニド、メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、サクサグリブチン、ピオグリゾン塩酸塩、ロシグリタゾンマレイン酸塩、エクセナチド、リラグルチドシロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、アルプロスタジル、リマプロスト、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩、アルガトロバン、ナフチドロフリル、塩酸イソクスプリン、バトロキソピン、ジヒドロエルゴトキシメシル酸塩、塩酸トラゾリン、ヘプロニカート、四物湯エキス、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、胆汁末、デオキシコール酸、コール酸、胆汁エキス、熊胆、牛黄、デヒドロコール酸、ピオチン、シアノコバラミン、パントテン酸、葉酸、チアミン、ビタミンK、チロシン、ピロドキシニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、カルシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウム、大豆たんぱく質、キトサン、低分子アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮由来の食物繊維、リン脂質結合大豆ペプチド、植物ステロールエステル、植物スタノールエステル、ジアシルグリセロール、グロビン蛋白分解物、および茶カテキンからなる群から選ばれる少なくとも1つをさらに含有する上記(1)ないし(31)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(33) 水分含量が10質量%以下である上記(1)ないし(32)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

【0016】

(34) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量が50ないし95質量%の範囲であり、HLBが10以上の乳化剤を5ないし50質量%の範囲で含有する自己乳化組成物であって、前記化合物と乳化剤の合計質量に対する質量%でエタノール含有量が4質量%以下である自己乳化組成物である医薬。

(35) エタノール含量が1質量%以下である上記(34)に記載の医薬。

(36) エタノールを含有しない上記(34)または(35)に記載の医薬。

(37) 上記(1)ないし(33)のいずれかに記載の自己乳化組成物である医薬。

(38) 脂質異常症治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、

10

20

30

40

50

末梢循環不全治療剤、炎症性疾患治療剤、抗癌剤および中枢性疾患治療剤からなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(34)ないし(37)のいずれかに記載の医薬。

【0017】

(39) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量100質量部に対してHLBが10以上の乳化剤を10質量部以上混合し、次いで均一にすることを特徴とする上記(1)ないし(33)のいずれかに記載の自己乳化組成物の製法。ここで均一にすることは溶解または分散することにより3PUFAと乳化剤とが均質な組成物になることを意味し、行程としては、加熱または攪拌などの行程で全体が均質になることを指す。

(40) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量100質量部に対してHLBが10以上の乳化剤を10質量部以上、添加、混合して、空腹時または就寝前に3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を経口投与する方法。

(41) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物の合計量100質量部に対してHLBが10以上の乳化剤を10質量部以上、添加、混合して、空腹時または就寝前に3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を経口投与して、血漿中の3PUFA濃度を上げる方法。

【発明の効果】

【0018】

3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つに、HLBが10以上の乳化剤を添加して溶解することにより自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性あるいは吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度の少なくとも1つに優れ、かつ、エタノール非添加または添加濃度が低く、エタノールによる問題点を解決し得る自己乳化組成物、その医薬、その製法およびその使用方法を提供することができる。

既存の組成物に比べて空腹時経口投与においても速やかに吸収され、3PUFAの有する各種疾患に対する予防・改善あるいは治療効果を示すことが期待される。具体的には、1日3回食直後投与の用法の制約なく1日1ないし3回随時投与で有効性を示すことによる患者利便性の向上および服薬コンプライアンスをより高めることで更に有効性を高めることができること、食直後投与以外の投与用法の他剤との組み合わせや配合剤化が可能となること、食前経口投与による食後の血清TG増加抑制作用を示すこと、あるいは就寝前投与によりリパーゼ阻害剤服用時の必須脂肪酸欠乏を予防すること、等の臨床における効果を示すことが期待される。

乳剤に比べ、製造、流通および保管等の手間やコストが少ないこと、また、水分を含まず有効成分を高濃度で含有でき製剤容量を少なくできるため、水分摂取が制限されている患者にも使用できること、ゼラチン等のカプセル化が可能であり服用利便性および服用コンプライアンスを向上させることが期待される。

エタノール非添加または添加濃度が低いため、カプセル化製造工程、特に乾燥工程におけるエタノール揮発によるカプセル変形や気泡混入リスクが低く、流通過程や保存中におけるエタノール揮発によるカプセル変形やクラック発生等の品質変化のリスクが低い。また、エタノールの揮発によるカプセル内容物の白濁や分離等の変性のリスクが低い。さらに、アルコール(エタノール)不耐性の患者でもエタノールによる副作用がないまたは軽減され、安心して長期服用し得ることが期待される。

【0019】

3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルのうちEPA-Eは安全性の高い医薬品有効成分として知られているが、ごく稀に悪心(0.21%)、嘔気(0.23%)あるいは胃不快感(0.23%)の副作用が起こることがある。本発明により3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも

10

20

30

40

50

1つの服薬量および/または投与回数を低減することができ、副作用をより軽減することにより服薬コンプライアンスを高めること、また、副作用のために投与を中断せざるを得なかった患者において治療を継続することが期待される。

また、脂質異常症などの慢性疾患の改善または治療薬は、長期間にわたり連続して服用することが基本的な用法であるところ、本発明により、できる限り少ない投与量・投与回数で改善または治療効果が得ることが期待される。

#### 【0020】

日米欧などの先進諸国において補完代替医療が増加しており、特別用途食品、保健機能食品（特定保健用食品および栄養機能食品）や健康食品（サプリメント）などが利用されている。3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれた少なくとも1つとHLBが10以上の乳化剤を含有する自己乳化組成物は、3PUFAを必要としているヒト用の保健機能食品として提供することができる。例えば、脂質異常症、末梢循環不全やメタボリックシンドロームあるいはその予備軍のヒトが更なる心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行することを抑制でき、生活の質を保つことができる。

10

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0021】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明は、3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれた少なくとも1つの化合物の合計量が50ないし95質量%の範囲であり、HLBが10以上の乳化剤を5ないし50質量%の範囲で含有し、エタノール非添加または添加濃度が低い自己乳化組成物、その医薬、その製法およびその使用方法である。

20

#### 【0022】

本発明において、「3PUFA」とは、分子内に複数の炭素-炭素の二重結合を有し、メチル基側から数えて3番目の位置に最初の二重結合がある脂肪酸である。代表的なものとして、 $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA、エイコサトリエン酸、ステアリドン酸、エイコサテトラエン酸、イワシ酸、テトラコサペンタエン酸およびニシン酸などが例示される。本発明における「3PUFA類」の語は、特に断らない限りは、3PUFAだけでなく、その製薬学上許容される塩、あるいはエステルなども含む意味で用いられる。

#### 【0023】

本発明で用いられる3PUFA類は、合成品、半合成品または天然品のいずれでもよく、これら含有する天然油の形態でもよい。ここで、天然品とは、3PUFA類含有する天然油から公知の方法によって抽出されたもの、粗精製されたもの、あるいはそれらを更に高度に精製したものを意味する。半合成品は、微生物などにより産生された3PUFA類を含み、また該3PUFA類あるいは天然の3PUFA類にエステル化、エステル交換等の化学処理を施したものも含まれる。本発明では、3PUFA類として、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせ用いることができる。

30

#### 【0024】

本発明では、3PUFA類としてEPAおよびDHAが好ましい例として挙げられ、EPAが更に好ましい例として挙げられる。また、3PUFAの製薬学上許容しうる塩としてナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基、ベンジルアミン塩、ジエチルアミン塩などの有機塩基、アルギニン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸との塩およびエステルとしてエチルエステル等のアルキルエステルやモノ-、ジ-およびTG等のエステルが例示される。好ましくはエチルエステルまたはTGエステルが挙げられ、エチルエステルが更に好ましい例として挙げられる。すなわち、EPA-E、EPAのTGエステル、DHAエチルエステル（以下、DHA-Eと記す）、およびDHAのTGエステルが好ましい例として挙げられ、EPA-EおよびDHA-Eが更に好ましい例として挙げられ、EPA-Eがより好ましい例として挙げられる。

40

#### 【0025】

本発明の自己乳化組成物に用いる原料の3PUFA類の純度は特に限定されないが、

50

通常、本組成物の全脂肪酸中の 3 P U F A 類の含量として、好ましくは 5 0 質量%以上、さらに好ましくは 7 0 質量%以上、さらに好ましくは 8 0 質量%以上、より好ましくは 9 0 質量%以上、とりわけ好ましくは 9 6 . 5 質量%以上である。E P A - E + D H A - E が高純度のもの、例えば、3 P U F A 類中の E P A - E + D H A - E 含量比が 5 0 質量%以上のものが好ましく、6 0 質量%以上のものがさらに好ましく、9 0 質量%以上のものがさらに好ましく、9 8 質量%以上のものが更に好ましい。すなわち、本剤組成物は、全脂肪酸中の 3 P U F A 類純度が高いことが好ましく、3 P U F A 類である E P A + D H A 純度が高いことが更に好ましく、E P A の純度が高いことがより好ましい。

例えば、E P A - E と D H A - E を用いる場合、E P A の本剤組成物の純度が上記であれば、E P A - E / D H A - E の組成比および全脂肪酸中の E P A - E + D H A - E の含量比は特に問わないが、好ましい組成比として、E P A - E / D H A - E は、0 . 8 以上であることが好ましく、更に好ましくは、1 . 0 以上、より好ましくは、1 . 2 以上である。

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

#### 【0026】

本発明の自己乳化組成物中の 3 P U F A 類の含量は、5 0 ないし 9 5 質量%、好ましくは 5 5 ないし 9 0 質量%、さらに好ましくは 6 0 ないし 8 0 質量%、より好ましくは 6 5 ないし 7 5 質量%である。

#### 【0027】

本発明の組成物または治療薬に用いられる 3 P U F A 類は、魚油あるいは魚油の濃縮物に比べ、飽和脂肪酸やアラキドン酸等の心血管イベントに対して好ましくない不純物が少なく、栄養過多やビタミン A 過剰摂取の問題もなく作用効果を発揮することが可能である。また、エステル体の場合、主に T G 体である魚油等に比べて酸化安定性が高く、通常の酸化防止剤添加により十分安定な組成物を得ることが可能である。

#### 【0028】

この 3 P U F A 類は、日本において、A S O および高脂血症治療薬として入手可能な高純度 E P A - E ( 9 6 . 5 質量%以上) 含有軟カプセル剤 ( 商品名エパデル：持田製薬社製) を用いることができる。また、E P A - E と D H A - E の混合物は、たとえば、米国で高 T G 血症治療薬として市販されているロバザ ( L o v a z a ( 登録商標) : グラクソ・スミス・クライン : E P A - E 約 4 6 . 5 質量%、D H A - E 約 3 7 . 5 質量%含有する軟カプセル剤) を使用することもできる。

3 P U F A 類として、精製魚油も使用できる。また、3 P U F A 類のモノグリセリド、ジグリセリド、T G 誘導体またはこれらの組合せなども好ましい態様の一つである。例えばインクロメガ ( Incroomega ) F 2 2 5 0、F 2 6 2 8、E 2 2 5 1、F 2 5 7 3、T G 2 1 6 2、T G 2 7 7 9、T G 2 9 2 8、T G 3 5 2 5 および E 5 0 1 5 ( クロダ インターナショナル ピーエルシー ( Croda International PLC, Yorkshire, England ) )、および E P A X 6 0 0 0 F A、E P A X 5 0 0 0 T G、E P A X 4 5 1 0 T G、E P A X 2 0 5 0 T G、E P A X 7 0 1 0 E E、K 8 5 T G、K 8 5 E E および K 8 0 E E ( プロノバ バイオファーマ ( Pronova Biopharma, Lysaker, Norway ) ) などの種々の 3 P U F A 類を含有する製品が市販されており、これらを手入手して使用することもできる。

#### 【0029】

本発明において、「ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油」は、ヒマシ油に水素を添加した硬化ヒマシ油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン ( 2 0 ) 硬化ヒマシ油 ( N I K K O L H C O - 2 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン ( 4 0 ) 硬化ヒマシ油 ( N I K K O L H C O - 4 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン ( 5 0 )

10

20

30

40

50

硬化ヒマシ油 (NIKKOL HCO - 50、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 (NIKKOL HCO - 60、日光ケミカルズ) およびポリオキシエチレン (100) 硬化ヒマシ油 (NIKKOL HCO - 100、日光ケミカルズ) が例示され、好ましくはポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油が例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

#### 【0030】

本発明において、「ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル」は無水ソルビトールの水酸基の一部が脂肪酸でエステル化された脂肪酸エステルのポリオキシエチレンエーテルである。エステル化する脂肪酸により種々の化合物が市販されており、例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TL - 10、日光ケミカルズ)、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TP - 10V、日光ケミカルズ)、モノステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TS - 10V、日光ケミカルズ)、トリステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TS - 30V、日光ケミカルズ)、モノイソステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TI - 10V、日光ケミカルズ)、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TO - 10V、日光ケミカルズ)、トリオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (NIKKOL TO - 30V、日光ケミカルズ) 等が例示され、好ましくは、モノラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンおよびモノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンが例示され、更に好ましくはモノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

#### 【0031】

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

#### 【0032】

本発明において、「ポリエチレングリコール脂肪酸エステル」は、脂肪酸に酸化エチレンが重合したポリエチレングリコールの脂肪酸エステルである。エステル化する脂肪酸により種々の化合物が市販されており、例えば、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (NIKKOL MYL - 10、日光ケミカルズ)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール (NIKKOL MYS - 10V、MYS - 25V、MYS - 40V、MYS - 45V および MYS - 55V、日光ケミカルズ)、モノオレイン酸ポリエチレングリコール (NIKKOL MYO - 6 および MYO - 10、日光ケミカルズ)、ジステアリン酸ポリエチレングリコール (NIKKOL CDS - 6000P、日光ケミカルズ) およびジイソステアリン酸ポリエチレングリコール (NIKKOL CDIS - 400、日光ケミカルズ) が例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリエチレングリコール脂肪酸エステルとは、

特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

【0033】

本発明において、「ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール」は、酸化プロピレンが重合したポリプロピレングリコールに酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化プロピレンおよび酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール(アデカブルロニックL-31、アデカ)、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール(アデカブルロニックL-44、アデカ)、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール(アデカブルロニックP-123、アデカ)、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール(ニューデットPE-85、三洋化成工業)、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール(PEP101、三洋化成工業)、ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール(アデカブルロニックF-87、アデカ)、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール(アデカブルロニックF-68、アデカ)、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール(ルトロールF127、BASFジャパン)およびポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレン(70)グリコールが例示され、好ましくはポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

10

20

【0034】

本発明において、「シヨ糖脂肪酸エステル」は、シヨ糖と脂肪酸のエステルである。エステル化する脂肪酸の種類やエステル化度により種々の化合物が市販されており、例えば、脂肪酸中にラウリン酸が95%含まれるサーフホープSEPHARMAJ-1216(三菱化学フーズ)、脂肪酸中にミリスチン酸が95%含まれるサーフホープSEPHARMAJ-1416(三菱化学フーズ)、脂肪酸中にパルミチン酸が80%含まれるサーフホープSEPHARMAJ-1615およびJ-1616(三菱化学フーズ)、脂肪酸中にステアリン酸が70%含まれるサーフホープSEPHARMAJ-1811、J-1815およびJ-1816(三菱化学フーズ)および脂肪酸中にオレイン酸が70%含まれるサーフホープSEPHARMAJ-1715等が例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてシヨ糖脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

30

【0035】

本発明の自己乳化組成物に添加する乳化剤のHLBは10以上であり、11以上が好ましく、12以上が更に好ましい。

【0036】

本発明の自己乳化組成物におけるHLBが10以上の乳化剤の合計含量は3PUFA類100質量部に対して10質量部以上であれば特に限定されないが、通常、3PUFA類100質量部に対して10ないし100質量部、好ましくは10ないし80質量部、さらに好ましくは10ないし50質量部である。

40

【0037】

本発明において、「レシチン」はグリセロリン脂質の1種であり、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加リン脂質、牛乳由来リン脂質、リゾレシチン、ホスファチジルコリンおよびホスファチジルセリンが例示される。好ましくは、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンが例示され、更に好ましくは大豆レシチンが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてレシチンとは、特に断らない限りは、上記のようなグリセロリン脂質をすべて含む意味で

50

用いられる。

精製大豆レシチン（日清オイリオ）、精製卵黄レシチン（旭化成ファーマ）、卵黄レシチン PL-100M（キューピー）などの種々の製品が市販されており、これらを手に入れて使用することもできる。

#### 【0038】

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

10

#### 【0039】

本発明の自己乳化組成物に添加するレシチンおよび多価アルコールの合計含量は特に限定されないが、3PUFA類100質量部に対して、通常、0ないし50質量部、好ましくは3ないし40質量部、さらに好ましくは5ないし30質量部である。

20

#### 【0040】

本発明の自己乳化組成物に含有されるエタノールはカプセル化製造工程や流通・保存中に品質変化を生じさせず、かつ、カプセル内容物の変性を生じさせない範囲が望ましく、また、1日投与量として医薬品使用実績を超えない範囲が望ましく、例えば10質量%以下、好ましくは4質量%以下、さらに好ましくは1質量%以下、より好ましくは0.5質量%以下、0.2質量%以下、0.1質量%以下、特に好ましくはエタノール非添加（0質量%）である。

好ましいエタノール濃度は、自己乳化型組成物中の3PUFA濃度と1日投与量により適宜定めることができる。本発明の自己乳化組成物を3PUFAとして1日1800mg経口投与する場合、例えば、3PUFAが75質量%の製剤とするとエタノールは0.135質量%以下であれば医薬品添加物辞典に記載された1日最大使用量である3.26mgを超えないことになる。

30

#### 【0041】

上記のような3PUFA類と乳化剤とを含有する本発明の自己乳化組成物において、好ましい態様はEPA-Eおよび/またはDHA-Eとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ショ糖脂肪酸エステルおよびレシチンからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤との組合せである。特別用途食品、保健機能食品や健康食品などの食品として使用する場合は、EPA-Eおよび/またはDHA-Eと食品添加剤としての実績を有するショ糖脂肪酸エステルおよび/またはレシチンとの組合せが好ましい。ショ糖脂肪酸エステルを使用する場合の好適量は自己乳化組成物中1質量%~20質量%、より好ましくは4質量%~20質量%、特に4質量%~10質量%になる。特に好ましい態様は、EPA-Eとポリオキシエチレン（50）硬化ヒマシ油またはポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油との組合せ、EPA-Eとモノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンとの組合せ、EPA-Eとポリオキシエチレンヒマシ油との組合せあるいはEPA-Eとショ糖脂肪酸エステルJ-1216またはJ-1816との組合せである。

40

また、さらに大豆レシチン等のレシチンおよび/またはプロピレングリコール等の多価アルコールを組合せることも好ましい。

乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも1つの場合は、多

50

価アルコールは2価アルコールが好ましく、プロピレングリコールがさらに好ましい。また、乳化剤がシヨ糖脂肪酸エステルの場合は、多価アルコールは3価アルコールが好ましく、グリセリンがさらに好ましい。

【0042】

本発明の組成物および医薬は実質的に水分を含まないことが好ましい。実質的に水分を含まないとは、例えば水分含量が10質量%以下、好ましくは5質量%以下、さらに好ましくは3質量%以下である。

【0043】

本発明の自己乳化組成物に用いられる3PUFA類の投与量および投与期間は対象となる作用を現すのに十分な量および期間とされるが、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。

10

【0044】

経口投与する場合は、例えばEPA-Eとして0.1~5g/日、好ましくは0.2~3g/日、より好ましくは0.4~1.8g/日、さらに好ましくは0.6~0.9g/日を1ないし3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。EPA-Eの吸収は食事が影響するため、投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後(30分以内)投与が更に好ましいとされているが、本発明の自己乳化組成物は空腹時でも吸収性に優れるため、食中、食後あるいは食直後以外の時間、例えば食前、食直前、就寝前に投与した場合、腸管での吸収能が低下した患者(高齢者、腸疾患患者、腸手術後、末期癌患者、リパーゼ阻害剤服用時)に投与した場合あるいは、投与量を減量した場合も本発明の効果を発現させることができる。

20

【0045】

上記投与量を経口投与する場合、投与期間は対象疾患および症状の程度に応じて任意に設定することができる。例えば、対象疾患が脂質異常症の場合、脂質異常症に関連する生化学的マーカーや病態の改善または治療効果あるいはメタボリックシンドロームや心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行抑制であれば特に限定されないが、例えば、血漿中の脂質マーカー(総コレステロール(以下、Cholと記す)、TG、食後TG、低比重リポ蛋白Chol、高比重リポ蛋白Chol、超低比重リポ蛋白Chol、非高比重リポ蛋白Chol、中間比重リポ蛋白Chol、超高比重リポ蛋白Chol、遊離脂肪酸、リン脂質、カイロミクロン、ApoB、リポプロテイン(a)、レムナント様蛋白Chol、小型高密度低比重リポ蛋白Chol等)の濃度改善、サーモグラフィーなどで測定できる四肢末梢の皮膚温度上昇、歩行距離の延長、血清CPK上昇などの検査値、あるいはしびれ、冷感、疼痛、安静時疼痛、かゆみ、チアノーゼ、発赤、しもやけ、肩こり、貧血、血色不良、掻痒および蟻走感などの諸症状の改善が例示される。その他の脂質異常症や末梢血行障害に関連する生化学的・病理学的あるいは病態パラメータにより改善または治療効果をモニタリングしてもよい。血症脂質濃度など生化学的指標の異常値や病態の異常が継続している間は投与を継続することが望ましい。また、例えば1日おきに投与する、1週間に2~3日投与する態様や、場合により1日~3ヵ月程度、好ましくは1週間~1ヵ月程度の休薬期間を設けることもできる。

30

【0046】

医師の指示によっては、投与開始日に、1日の3PUFA類推奨投与用量よりも低い用量を経口投与し、その後、維持量として、1日の最高投与量まで漸増して経口投与してもよい。また、患者の状態に応じて減量することも可能である。副作用軽減の観点で1日投与量をできるだけ減量し、服薬コンプライアンスの観点で1日1ないし2回投与とすることがより好ましい。

40

【0047】

本発明の自己乳化組成物に、乳化補助剤、安定化剤、防腐剤、界面活性剤、抗酸化剤などを含有させることもできる。乳化補助剤としては、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などの炭素数12ないし22の酸脂肪酸またはそれらの塩などが例示される。安定化剤としては、フォスファチジン酸、アスコル

50

ピン酸、グリセリン、セタノール等が例示される。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが例示される。界面活性剤としては、HLBが10未満である、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルなどが例示される。抗酸化剤としては、ブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル、医薬として許容されうるキノン、アスタキサンチンおよび $\alpha$ -トコフェロールなどの油溶性の抗酸化剤が例示される。

10

**【0048】**

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

**【0049】**

特に、3PUFA類は高度に不飽和であるため、油溶性の酸化防止剤、例えばブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル、医薬として許容されうるキノン、アスタキサンチンおよび $\alpha$ -トコフェロールなどから選ばれる少なくとも1種を酸化防止剤として有効量含有させることが望ましい。保存温度は、室温が好ましく、凍結すると自己乳化性、組成物分散性あるいは乳化安定性が悪くなる恐れがあるため、冷凍保存は避けることが好ましい。

20

**【0050】**

本発明の自己乳化組成物は、経口、直腸内あるいは腔内を問わず患者に投与されるが、経口服用できる患者に対しては、簡便な経口用製剤が望ましく、透析患者や嚥下困難な患者などにはゼラチン等でゼリー化したゼリー剤として投与することもできる。

**【0051】**

本発明の自己乳化組成物は、3PUFA類、HLBが10以上の乳化剤、必要によりレシチン、多価アルコールおよび抗酸化剤などの他の添加剤を混合し、必要により加温して、溶解することにより製造することができる。

30

**【0052】**

本発明の乳剤組成物に第二の有効成分を組み合わせることもできる。第二の有効成分は対象疾患および症状の程度に応じて任意に選択することができ、3PUFA類の効果を減弱しないことが好ましく、例えば、高脂血症治療薬、降圧薬、抗糖尿病薬、抗酸化剤、血流改善剤、胆汁酸誘導体などが例示される。

**【0053】**

好ましい第二の有効成分としては、高脂血症治療薬のうち、例えば、ポリエチルコリン、大豆油不けん化物（ソイステロール）、ガンマオリザノール、酪酸リボフラビン、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ18、パンテチン、エラスターゼが挙げられる。また、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチンのようなスタチンやシンフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラートのようなフィブラート系薬剤、あるいはオルリスタット、セチリスタットのような脂肪分解酵素阻害剤、コレステラミンやコレステミドのようなレジン、エゼチミブなども挙げられる。

40

**【0054】**

降圧薬としては、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、カンデサルタンレキセチル、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタンカリウムのようなアンジオテンシンII受容体拮抗剤、アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩

50

酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリル、リシノプリル水和物のようなアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸塩、アラニジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、バルニジピン塩酸塩、フェロジピン、ベニジピン、マニジピンのようなカルシウム拮抗薬、トラゾリン、フェントラミンのような受容体遮断薬、アテノロール、メトプロロール、アセプトロール、プロプラノロール、ピンドロール、カルベジロール、ラベタロール塩酸塩のような受容体遮断薬、クロニジン、メチルドパなどの受容体刺激薬、エプレレノン、ヒドロクロロチアジド、フロセミドのような利尿薬なども挙げられる。

【0055】

抗糖尿病薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトールのような - グルコシダーゼ阻害剤、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミドのようなスルホニルウレア系血糖降下薬、ナテグリニド、ミチグリニドのような速効型インスリン分泌促進薬、メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩のようなビグアナイド系血糖降下薬、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、サクサグリブチンのようなジペプチジルホスファターゼ4阻害薬、ピオグリゾン塩酸塩、ロシグリタゾンマレイン酸塩のようなチアゾリジン系薬、エクセナチド、リラグルチドのようなグルカゴン様ペプチド1誘導体薬、なども挙げられる。

10

【0056】

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸（ビタミンC）やトコフェロール（ビタミンE）、トコフェロールニコチン酸エステル等のビタミン類、Nアセチルシステイン、プロボコールなどが挙げられる。

20

【0057】

血流改善剤としては、例えば、シロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、アルプロスタジル、リマプロスト、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、アルガトロバン、ナフチドロフリル、塩酸イソクスプリン、パトロキソピン、ジヒドロエルゴトキシメシル酸塩、塩酸トラゾリン、ヘプロニカート、四物湯エキスなどが挙げられる。

【0058】

胆汁酸誘導体としては、例えば、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、胆汁末、デオキシコール酸、コール酸、胆汁エキス、熊胆、牛黄やデヒドロコール酸などが挙げられる。また、ピオチン（ビタミンB7）、シアノコバラミン（ビタミンB12）、パントテン酸（ビタミンB5）、葉酸（ビタミンB9）、チアミン（ビタミンB1）、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンK、チロシン、ピロドキシニン（ビタミンB6）、ロイシン・イソロイシン・バリンなどの分岐鎖アミノ酸類、カルシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウムなどが好ましい例として挙げられる。また、大豆たんぱく質、キトサン、低分子アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮由来の食物繊維、リン脂質結合大豆ペプチド、植物ステロールエステル、植物スタノールエステル、ジアシルグリセロール、グロビン蛋白分解物、茶カテキンなどの特定保健用食品や栄養機能食品の成分が挙げられる。

30

【0059】

本発明の自己乳化組成物は、3PUFA類の薬理作用を発現できるように、自己乳化性に優れる、組成物分散性に優れる、乳化安定性に優れる、保存安定性に優れる、吸収性、特に空腹時の吸収性・吸収速度に優れる、患者の服用利便性、あるいはコンプライアンスに優れる製剤の少なくともいずれか1以上の効果を持つことが望ましい。

40

【0060】

本発明の自己乳化組成物は、動物とりわけ哺乳動物の各種疾患治療剤、例えば、脂質異常症治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、炎症性疾患治療剤、抗癌剤および中枢性疾患治療剤として使用することができる。特に、脂質異常症、食後高TG血症の改善または治療、再発予防あるいはメタボリックシンドロームや心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行抑制に有効である。哺乳動物とは、例えば、ヒトやウシ、ウマ、ブタなどの家畜動物やイヌ、ネコ、ウサギ、

50

ラット、マウスなどの家庭用動物等があげられ、好ましくはヒトである。特に、メタボリックシンドローム患者など、血中脂質が増加している、インスリン抵抗性を発現している、あるいは血圧が上昇している脂質異常症患者において脂質異常症や食後高TG血症の改善または治療効果を示すことが期待される。また、投与量や1日投与回数を減少することで、患者の服薬の負担を軽減し、服薬コンプライアンスを高めることで更に改善または治療効果を高めることができる。

【実施例】

【0061】

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

(実施例1)

大豆レシチン0.5g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油1.0g、プロピレングリコール0.4g、EPA-E3.1gを量り取り、約70℃に加熱しながら混合し、自己乳化組成物を調製した。調製した自己乳化組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。表1に自己乳化組成物の処方を示す。

【表1】

成分	処方(質量%)
EPA-E	62.0
大豆レシチン	10.0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	20.0
プロピレングリコール	8.0
合計	100.0

【0062】

(実施例2)

大豆レシチン0.5g、ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油1.0g、プロピレングリコール0.4g、EPA-E3.1gを量り取り、以下、実施例1と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表2に自己乳化組成物の処方を示す。

【表2】

成分	処方(質量%)
EPA-E	62.0
大豆レシチン	10.0
ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油	20.0
プロピレングリコール	8.0
合計	100.0

【0063】

(実施例3)

大豆レシチン0.5g、ポリオキシエチレンヒマシ油0.9g、プロピレングリコール0.6g、EPA-E3.0gを量り取り、以下、実施例1と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表3に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 3】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	60.0
大豆レシチン	10.0
ポリオキシエチレンヒマシ油	18.0
プロピレングリコール	12.0
合計	100.0

10

## 【0064】

(実施例 4)

大豆レシチン 0.6 g、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 0.6 g、プロピレングリコール 0.5 g、EPA-E 3.3 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 4 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 4】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	66.0
大豆レシチン	12.0
ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	12.0
プロピレングリコール	10.0
合計	100.0

20

## 【0065】

(実施例 5)

大豆レシチン 0.5 g、ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油 0.5 g、プロピレングリコール 0.5 g、EPA-E 3.5 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 5 に自己乳化組成物の処方を示す。

30

【表 5】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	70.0
大豆レシチン	10.0
ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油	10.0
プロピレングリコール	10.0
合計	100.0

40

## 【0066】

(実施例 6)

大豆レシチン 0.3 g、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン 0.3 g、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 0.9 g、プロピレングリコール 0.4 g、EPA-E 3.1 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 6 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 6】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	62.0
大豆レシチン	6.0
モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	6.0
ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	18.0
プロピレングリコール	8.0
合計	100.0

10

## 【0067】

(実施例 7)

モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン 2.0 g、セスキオレイン酸ソルビタン 0.35 g、EPA-E 2.65 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 7 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 7】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	53.0
モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	40.0
セスキオレイン酸ソルビタン	7.0
合計	100.0

20

## 【0068】

(実施例 8)

大豆レシチン 0.5 g、ポリオキシエチレン (40) 硬化ヒマシ油 0.9 g、プロピレングリコール 0.6 g、EPA-E 3.0 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 8 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 8】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	60.0
大豆レシチン	10.0
ポリオキシエチレン (40) 硬化ヒマシ油	18.0
プロピレングリコール	12.0
合計	100.0

30

40

## 【0069】

(実施例 9)

大豆レシチン 27.0 g、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン 21.0 g、ポリオキシエチレンヒマシ油 30.0 g、プロピレングリコール 27.0 g、EPA-E 195.0 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 9 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 9】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	65.0
大豆レシチン	9.0
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20) ソルビタン	7.0
ポリオキシエチレンヒマシ油	10.0
プロピレングリコール	9.0
合計	100.0

10

## 【0070】

(実施例10)

酵素分解大豆レシチン1.2g、サーフホープ SE PHARMA J-1216 (三菱化学フーズ) 1.2g、濃グリセリン5.1gを量り取り、約80℃に加温しながら均一になるまで混合した。次に、前記の混合物を攪拌しながら、EPA-E 22.5gを少しずつ加え、自己乳化組成物を調製した。調製した自己乳化組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。

20

【表 10】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	75.0
酵素分解大豆レシチン	4.0
サーフホープ SE PHARMA J-1216	4.0
濃グリセリン	17.0
合計	100.0

30

## 【0071】

(実施例11)

サーフホープ SE PHARMA J-1216 24.0g、濃グリセリン51.0gを量り取り、約80℃に加温しながら均一になるまで混合した。次に、前記の混合物を攪拌しながら、EPA-E 225.0gを少しずつ加え、自己乳化組成物を調製した。調製した自己乳化組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。表11に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 11】

40

成分	処方 (質量%)
EPA-E	75.0
サーフホープ SE PHARMA J-1216	8.0
濃グリセリン	17.0
合計	100.0

## 【0072】

50

## (実施例 12)

サーフホープ SE PHARMA J-1816 (三菱化学フーズ) 24.0 g、濃グリセリン 51.0 g を量り取り、約 80 に加温しながら均一になるまで混合した。以下、実施例 11 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 12 に自己乳化組成物の処方を示す。

【表 12】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	75.0
サーフホープ SE PHARMA J-1816	8.0
濃グリセリン	17.0
合計	100.0

10

## 【0073】

## (実施例 13)

大豆レシチン 15.0 g、サーフホープ SE PHARMA J-1216 21.0 g、濃グリセリン 39.0 g を量り取り、約 80 に加温しながら均一になるまで混合した。以下、実施例 11 と同様に自己乳化組成物を調製および保存した。表 13 に自己乳化組成物の処方を示す。

20

【表 13】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	75.0
大豆レシチン	5.0
サーフホープ SE PHARMA J-1216	7.0
濃グリセリン	13.0
合計	100.0

30

## 【0074】

## (比較例 1)

大豆レシチン 1.5 g、プロピレングリコール 0.4 g、EPA-E 3.1 g を量り取り、以下、実施例 1 と同様に組成物を調製および保存した。表 14 に組成物の処方を示す。

【表 14】

成分	処方 (質量%)
EPA-E	62.0
大豆レシチン	30.0
プロピレングリコール	8.0
合計	100.0

40

## 【0075】

## (比較例 2)

50

大豆レシチン 0.13 g、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン 0.3 g、無水エタノール 0.22 g、EPA-E 4.35 gを量り取り、組成物を調製した。調製した組成物は窒素置換して密封し、評価を実施するまで室温にて保存した。表15に組成物の処方を示す。

【表15】

成分	処方(質量%)
EPA-E	87.0
大豆レシチン	2.6
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20) ソルビタン	6.0
無水エタノール	4.4
合計	100.0

10

## 【0076】

(実験例1)

自己乳化性の評価

実施例1~8、10~13の自己乳化組成物、比較例1および2の組成物について、試験管内の37℃の精製水7mLに各組成物を0.05g滴下し、自己乳化性について評価した。滴下しただけで乳化した場合を良好とし、滴下しただけでは自然に乳化しなかった場合を不良とした。次いで、均一条件にて軽く攪拌した後、その性状を評価した。組成物分散性について、組成物が分散した場合を良好とし、組成物の一部が分散しないで塊として残った場合を不良とした。乳化安定性について、油の分離がなかった場合を良好とし、油の分離があった場合を不良とした。なお、比較例1は乳化しなかったため乳化安定性の評価は行わなかった。表16に評価結果を示す。

20

## 【0077】

【表16】

	自己乳化性	組成物分散性	乳化安定性
実施例1	良好	良好	良好
実施例2	良好	良好	良好
実施例3	良好	良好	良好
実施例4	良好	良好	良好
実施例5	良好	良好	良好
実施例6	良好	良好	良好
実施例7	良好	良好	良好
実施例8	良好	良好	良好
実施例10	良好	良好	良好
実施例11	良好	良好	良好
実施例12	良好	良好	良好
実施例13	良好	良好	良好
比較例1	不良	不良	評価せず
比較例2	良好	良好	不良

30

40

50

実施例 1 ~ 8、10 ~ 13 の自己乳化組成物は、自己乳化性、組成物分散性および乳化安定性のいずれも良好であった。比較例 1 の組成物は乳化せず、比較例 2 の組成物は自己乳化性および組成物分散性は良好であったものの、乳化安定性が不良であった。本発明の自己乳化組成物は自己乳化型製剤として使用し得、乳化安定性も有すことから、経口投与による吸収性が改善されることが期待された。また、実施例 1 ~ 13 の組成物はエタノール非添加であるため、エタノールによる問題点を解決した製剤として使用されることが期待された。

## 【0078】

(実験例 2)

ビーグル犬における薬物動態

実施例 6、7、9、10、13 および比較例 2 の組成物を各々雄性ビーグル犬 (34 ~ 45 月齢、体重 11 ~ 17 kg、北山ラベス) 3 ~ 8 例に絶食条件下で経口投与し、EPA の血中濃度の推移を評価した。なお、各被験動物は投与の 18 時間以上前より絶食とし、各動物には EPA-E として 600 mg となる量の組成物を投与した。投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、4、6、8 および 24 時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中の EPA 濃度を LC/MS/MS により測定した。また、対照群としてカプセルに充填した EPA-E 原液も投与した。表 17 には試験結果より算出した血中濃度最大値 (Cmax)、0 時間から 2 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC<sub>0-2</sub>)、0 時間から 24 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC<sub>0-24</sub>) を示す。なお、各パラメータの算出の際には各血中濃度より投与前の血中 EPA 濃度を減じた補正を行っている。

## 【0079】

【表 17】

	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-2</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h r}$ )	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h r}$ )
実施例 6	73.7	90.8	522.8
実施例 7	78.8	84.7	559.0
実施例 9	64.7	63.7	542.4
実施例 10	82.6	79.5	496.5
実施例 13	67.5	54.3	471.6
比較例 2	26.8	21.0	358.1
EPA-E 原液 (対照)	16.6	14.4	188.0

## 【0080】

実施例 6、7、9、10 および 13 の自己乳化組成物を投与した動物では対照群あるいは比較例の組成物を投与した動物よりも吸収速度のパラメータである Cmax および AUC<sub>0-2</sub> 値が高くなった。特に、投与直後の血中濃度上昇のパラメータとなる AUC<sub>0-2</sub> は、各実施例の組成物を投与した動物では対照群の約 3.8 ないし 6.3 倍、比較例 2 の組成物を投与した動物の約 2.6 ないし 4.3 倍となった。同様に Cmax 値は、対照群の約 3.9 ないし 5.0 倍、比較例 2 の組成物を投与した動物の約 2.4 ないし 3.1 倍となった。一方、吸収量のパラメータである AUC<sub>0-24</sub> 値については、各実施例の自己乳化組成物を投与した動物では、対照群の約 2.5 ないし 3.0 倍、比較例 2 の組成物を投与した動物の約 1.3 ないし 1.6 倍となった。すなわち、実施例の自己乳化組成物を投与した場合、対照群および比較例に比べて経口投与 24 時間後までの EPA 吸収量が増加するのみならず、特に経口投与後速やかに EPA が吸収されることが確認された。従って、本発明の自己乳化組成物は、食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中 EPA 濃度が速やかに、かつより上昇し、その薬理作用を速やかに、かつより効果

的に発揮する自己乳化型製剤として使用し得ることが期待される。

【0081】

(実験例3)

カニクイザルにおける薬物動態

実施例6の組成物をカニクイザル(2~5歳、体重2.70~4.65kg、ハムリー)6例に絶食条件下で経口投与し、EPAの血中濃度の推移を評価した。なお、各被験動物は投与の12時間以上前より絶食とし、各動物にはEPA-Eとして4.5mg/kgとなる量の自己乳化組成物を投与した。また、対照群としてカプセルに充填したEPA-E原液も投与した。投与前、投与後1、2、4、6、8、10、12、24、48および72時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中のEPAをLC/MS/MSにより測定した。表18には試験結果より算出した血中濃度最大値(Cmax)、0時間から12時間までの血中濃度曲線下面積(AUC<sub>0-12</sub>)、0時間から72時間までの血中濃度曲線下面積(AUC<sub>0-72</sub>)を示す。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与前の血中EPA濃度を減じた補正を行っている。

10

【表18】

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ )	AUC <sub>0-72</sub> ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ )
実施例6	71.4	510.4	1688.8
EPA-E原液(対照群)	7.4	46.5	284.5

20

【0082】

実施例6の組成物を投与した動物は、対照群と比較して、全ての血中濃度パラメーターの上昇を認め、特にCmaxおよびAUC<sub>0-12</sub>は約10倍となった。すなわち、実施例6の自己乳化組成物を投与した場合、吸収量が増加するのみならず、経口投与後速やかにEPAが吸収されることが確認された。従って、本発明の自己乳化組成物は、食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中EPA濃度が速やかに、かつより上昇し、その薬理作用を速やかに、かつより効果的に発揮する自己乳化型製剤として使用し得ることが期待される。

30

【0083】

(実験例4)

絶食後糖負荷モデルラットにおける有効性

雄性Sprague Dawleyラット(10週齢、日本チャールス・リバー)を体重および血清TG値に差がないように各群10例ずつ4群に分ける。対照群にはオリーブ油を、EPA-E投与群にはEPA-E原液を、実施例群には実施例6の自己乳化組成物を、および比較群には比較例2の組成物を各々ゼラチンカプセルに充填して経口投与する。なお、各被験動物は投与の24時間以上前より絶食とし、各動物にはそれぞれオリーブ油またはEPA-Eとして100mg/kgの量の組成物を投与する。投与30分後に、生理食塩水に溶解したグルコース溶液を2g/kgの割合で経口投与する。経時的に尾静脈より採血し、血漿中TG濃度および遊離脂肪酸濃度を市販の測定キットを用いて測定する。各指標について、糖負荷前値からの変化量を算出する。

40

対照群において、血漿中TG濃度は糖負荷後上昇し、EPA-E投与群ではこの上昇の抑制効果を示さない。実施例群および比較例群では糖負荷後の血漿中TG濃度、並びに、遊離脂肪酸濃度の上昇を抑制し、抑制効果は実施例群の方が比較例群に比べ優れている。

従って、本発明の自己乳剤組成物は、食前投与にて食後高TG血症および食後高遊離脂肪酸血症の改善または治療に有用である。

【0084】

(製剤例1)自己乳化型カプセル製剤

実施例1ないし7で得た自己乳化組成物を各々EPA-E量として200mgとなるよ

50

うにソフトゼラチンカプセルあるいはハードゼラチンカプセルに封入して自己乳化型カプセル製剤を得る。また、実施例1ないし7で得た自己乳化組成物にトコフェロールを最終濃度0.2%となるように添加して、以下同様にして自己乳化型カプセル製剤を得る。

【0085】

(製剤例2) 自己乳化型カプセル製剤

実施例1ないし7において、EPA-Eの代わりに3PUFA類(Lovaza(登録商標)(K85EE): 3PUFA類約90%、EPA-E+DHA-E約84%含有、EPA-E:DHA-E=約1.2:1)を用いた他は同様にして自己乳化組成物を得る。この自己乳化組成物を3PUFA類約200mgとなるようにソフトゼラチンカプセルあるいはハードゼラチンカプセルに封入して自己乳化型カプセル製剤を得る。また、この自己乳化組成物にトコフェロールを最終濃度0.2%となるように添加して、以下同様にして自己乳化型カプセル製剤を得る。

10

【0086】

(製剤例3) 配合自己乳化型カプセル製剤

実施例6の組成物にさらにトコフェロールニコチン酸エステル1.0gおよび/またはウルソデオキシコール酸0.4gを添加し、実施例6記載の方法と同様にして自己乳化組成物を得る。これらの自己乳化組成物をEPA-E量として200mgとなるようにソフトゼラチンカプセルあるいはハードゼラチンカプセルに封入して自己乳化型カプセル製剤を得る。

20

(製剤例4) 自己乳化型カプセル製剤

実施例9で得た自己乳化組成物200mgを充てんしたソフトゼラチンカプセルを、ロータリー法により製造した。本法により製造した自己乳化型カプセル製剤は、EPA-Eを単独で充てんしたソフトゼラチンカプセルと同様の形状となり、カプセル皮膜の変形等は認められなかった。

【産業上の利用可能性】

【0087】

本発明の自己乳化組成物は、3PUFA類から選ばれる少なくとも1つに、HLBが10以上の乳化剤を添加して均一にすることにより、エタノール非添加あるいは低濃度の添加でも自己乳化性、組成物分散性、乳化安定性あるいは吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度のいずれかに優れる自己乳化組成物、その医薬、その製法およびその使用方法を提供することができる。

30

既存の組成物に比べて空腹時経口投与においても速やかに吸収され、3PUFA類が有する予防あるいは治療効果を示すことが期待される。具体的には、1日3回食直後投与の用法の制約なく1日1ないし2回随時投与で有効性を示すことによる患者利便性の向上および服薬コンプライアンスをより高めることで更に有効性を高めることができること、食直後投与以外の投与用法の他剤との組合せや配合剤化が可能となること、食前経口投与による食後の血清TG増加抑制作用を示すこと、あるいは就寝前投与によりリパーゼ阻害剤服用時の必須脂肪酸欠乏を予防すること、等の臨床における効果を示すことができる。

乳剤に比べ、製造、流通および保管等の手間やコストが少ないこと、また、水分を含まず有効成分を高濃度で含有でき製剤容量を少なくできるため、水分摂取が制限されている患者にも使用できること、ゼラチン等のカプセル化が可能であり服用利便性および服用コンプライアンスを向上させることが期待される。

40

本発明の自己乳化組成物は、エタノール非添加または添加濃度が低いため、カプセル化製造工程、特に乾燥工程におけるエタノール揮発によるカプセル変形や気泡混入リスクが低く、流通過程や保存中におけるエタノール揮発によるカプセル変形やクラック発生等の品質変化のリスクが低い。また、エタノールの揮発によるカプセル内容物の白濁や分離等の変性のリスクが低い。さらに、アルコール(エタノール)不耐性の患者でもエタノールによる副作用がないまたは軽減され、安心して長期服用し得ることが期待される。

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月28日(2016.3.28)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも2つの乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 2】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも2つの乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 3】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 4】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも2つの乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である

自己乳化組成物。

【請求項 5】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

ポリオキシエチレンヒマシ油、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 6】

前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンである請求項1ないし5のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項 7】

3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよびポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を含む乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 8】

3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含有する自己乳化組成物であって、

60～80質量%の、3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む乳化剤とを含み、

前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である自己乳化組成物。

【請求項 9】

組成物合計量の60～80質量%のEPAエチルエステル、および、EPAエチルエステル100質量部に対して10～50質量部の親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を含有する自己乳化組成物であって、

EPAエチルエステルとポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、およびEPAエチルエステルとモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンを含む、自己乳化組成物。

【請求項 10】

組成物合計量の60～80質量%のEPAエチルエステル、および、EPAエチルエステル100質量部に対して10～50質量部の親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を含有する自己乳化組成物であって、

EPAエチルエステルとモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、およ

びEPAエチルエステルとポリオキシエチレンヒマシ油とを含む、自己乳化組成物。

【請求項11】

組成物合計量の60～80質量%のEPAエチルエステル、および、EPAエチルエステル100質量部に対して10～50質量部の親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を含有する自己乳化組成物であって、

乳化剤がポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油およびモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンを含む自己乳化組成物。

【請求項12】

組成物合計量の60～80質量%のEPAエチルエステル、および、EPAエチルエステル100質量部に対して10～50質量部の親水性親油性バランスが10以上の乳化剤を含有する自己乳化組成物であって、

乳化剤がモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む自己乳化組成物。

【請求項13】

前記3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルが、EPA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルである請求項1ないし8のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項14】

前記EPA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルが、EPAエチルエステルである請求項13に記載の自己乳化組成物。

【請求項15】

前記自己乳化組成物の全脂肪酸中のEPAエチルエステルの純度が96.5%以上である請求項1ないし14のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

【請求項16】

前記請求項1ないし15のいずれか1項に記載の自己乳化組成物が、カプセルに充填された経口製剤。

【請求項17】

前記カプセルが、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセルである請求項16に記載の経口製剤。

【請求項18】

前記経口製剤が、保健機能食品、健康食品または医薬である請求項16または17に記載の経口製剤。

【請求項19】

前記経口製剤が、医薬である請求項16ないし18のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項20】

自己乳化組成物を含んでなる、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセルの形態の医薬である経口製剤であって、

前記自己乳化組成物が、自己乳化組成物の合計量の60～80質量%の3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよびポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を含む親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含み、前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10～50質量部である、経口製剤。

【請求項21】

自己乳化組成物を含んでなる、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセルの形態の医薬である経口製剤であって、

前記自己乳化組成物が、自己乳化組成物の合計量の60～80質量%の3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物と、

モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性親油性バランスが10以上の乳化剤とを含み、前記乳化剤が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して10~50質量部である、経口製剤。

【請求項22】

前記経口製剤がソフトゼラチンカプセルの形態である請求項16ないし21のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項23】

前記自己乳化組成物のレシチン含量が3多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して0~40質量部である請求項16ないし22のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項24】

前記自己乳化組成物のエタノール含量が4質量%以下である請求項16ないし23のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項25】

前記自己乳化組成物のエタノール含量が1質量%以下である請求項16ないし23のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項26】

前記自己乳化組成物の水分含量が10質量%以下である請求項16ないし25のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項27】

前記自己乳化組成物の水分含量が5質量%以下である請求項16ないし25のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項28】

前記自己乳化組成物の水分含量が3質量%以下である請求項16ないし25のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項29】

EPAエチルエステルを用いることができる疾患、病態に対する、予防、改善または治療のための、請求項16ないし28のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項30】

脂質異常症、食後高TG血症、動脈硬化、血小板凝集、末梢循環不全、炎症性疾患、癌、中枢性疾患および心・脳血管イベントからなる群から選ばれる少なくとも1つの治療剤である請求項16ないし29のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項31】

請求項16ないし30のいずれか1項に記載の経口製剤であって、EPAエチルエステルの吸収速度および/または吸収量を、EPAエチルエステルの投与後の吸収速度および/または吸収量と比較して増加させるための、経口製剤。

【請求項32】

前記自己乳化製剤を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのAUC<sub>0-2</sub>が、EPAエチルエステル原液を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのAUC<sub>0-2</sub>の3.8~6.3倍である請求項16ないし31のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項33】

前記自己乳化製剤を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのAUC<sub>0-2</sub>が、EPAエチルエステル原液を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのAUC<sub>0-2</sub>の5.9~6.3倍である請求項16ないし31のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項34】

前記自己乳化製剤を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのC<sub>max</sub>が、EPAエチルエステル原液を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエス

テルのCmaxの3.9～5.0倍である請求項16ないし33のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項35】

前記自己乳化製剤を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのCmaxが、EPAエチルエステル原液を絶食条件下の個体に投与した場合のEPAエチルエステルのCmaxの4.4～4.7倍である請求項16ないし33のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項36】

1日あたり0.1g～5gのEPAエチルエステルを投与されるように用いるための、請求項16ないし35のいずれか1項に記載の経口製剤。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 2 3 L	33/12	(2016.01)	A 2 3 L	33/12	

Fターム(参考) 4C076 AA54 AA56 BB01 CC01 CC04 CC11 CC21 CC27 CC40 DD09  
DD37 DD38 DD46 DD63 EE23 EE42 FF32 FF43  
4C206 AA01 AA02 AA10 DA05 DB09 MA02 MA05 MA57 MA72 ZA02  
ZA36 ZA45 ZA51 ZB11 ZB26 ZC33