(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
2017 年 10 月 5 日(05.10.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/170854 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 47/24* (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/013214

(22) 国際出願日: 2017 年 3 月 30 日(30.03.2017)

(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 2016-071408 2016 年 3 月 31 日(31.03.2016) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 的野　光洋 (MATONO, Mitsuhiro); 〒5670878 大阪府茨木市蔵垣内１丁目３番４５号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 葉山　哲也 (HAYAMA, Tetsuya); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町１丁目５番２号神戸キメックセンタービル５Ｆ　大日本住友製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 鮫島　睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2017/170854 A1

(54) **Title**: FILM-COATED TABLET HAVING HIGH CHEMICAL STABILITY OF ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 : 有効成分の化学的安定性に優れたフィルムコーティング錠

(57) **Abstract**: The present invention relates to a film-coated tablet having a high chemical stability of an active ingredient, said film-coated tablet comprising: (a) a tablet core containing obeticholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a coating layer, which is provided on the surface of the tablet core, containing a film base and being substantially free from any plasticizer or containing at least one kind of specific plasticizer.

(57) 要約: 本発明は、（ａ）オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有する素錠および（ｂ）該素錠の表面に、フィルム基剤を含み、可塑剤を実質的に含まないか、もしくは特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有する、有効成分の化学的安定性に優れたフィルムコーティング錠に関する。

明　細　書

発明の名称 ：

有効成分の化学的安定性に優れたフィルムコーティング錠

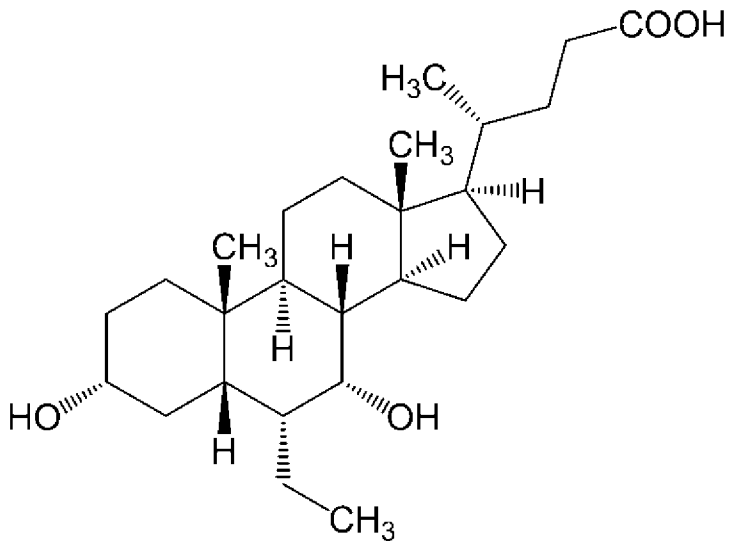
技術分野

[0001] 本発明はＦＸＲに対するアゴニストであるオベチコール酸（Obeticholic acid）またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、易生成不純物であるオベチコール酸二量体の増加を抑制する、有効成分の化学的安定性に優れたフィルムコーティング錠に関する。

背景技術

[0002] 下記の化学式で示されるオベチコール酸（Obeticholic acid；INT-747またはDSP-1747としても知られている）はファルネソイドＸ レセプター（ＦＸＲ）を活性化するリガンド、すなわちＦＸＲアゴニストとしての薬理作用を有する化合物であり、ＮＡＳＨやＰＢＣ等の治療への用途が期待されている（特許文献１、２）。

[化1]



[0003] 特許文献１には、オベチコール酸の化合物について、ＦＸＲが媒介する疾患や症状の予防と治療には経口投与が好ましいとの記載、経口投与に適した製剤として錠剤、カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤の例示記載はあるが、

オベチコール酸を含むフィルムコーティング錠に関する記載はない。

[0004] 特許文献２には、オベチコール酸を１～２５ｍｇ含有する錠剤についての開示があり、１個の錠剤あたり１～２５ｍｇのオベチコール酸、１５７～１８５ｍｇの微結晶セルロース、１２ｍｇのデンプングリコール酸ナトリウム、２ｍｇのステアリン酸マグネシウム、４ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、８ｍｇのコーティング材料（Opadry II（登録商標））を含有する錠剤、すなわち特定のフィルムコーティング錠の開示がある。また、オベチコール酸の原薬の中に、オベチコール酸二量体（特許文献２において、「不純物６」、「３α（３α，７α－ジヒドロキシ－６α－エチル－５β－コラン-２４－オイルオキシ）－７α－ヒドロキシ－６α－エチル－５β－３－コラン－２４－酸」、および「６ＥＣＤＣＡ二量体」と称されている）が、製造プロセスで生じる複数ある不純物の一つとして含まれることが開示されている。

[0005] 近年、病院や調剤薬局等の医療現場では、患者が複数の薬を服用する場合には、患者が薬を呑み忘れたり、呑み間違えたりするのを防ぐために、服用する時間帯ごとに複数の薬を一つのパッケージに納めた、いわゆる、一包化による服薬アドヒアランス改善の取り組みが盛んとなってきており、特に日本国内の医療現場においては重要視されている。このため、薬局での処方において薬剤がパッケージやＰＴＰシートから取り出されてから患者が同薬剤を服用するまでのある一定期間、当該薬剤が、保管条件として最適ではない加湿条件下に曝露されることがある。このような背景と医療ニーズにより、医療現場では、たとえ過度の加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ（相対湿度）、開放条件のような苛酷な試験条件下）で保存しても分解等により薬剤が劣化・変質しない、有効成分の化学的安定性がより優れた経口製剤が強く望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第４０２１３２７号

特許文献2：国際公開第２０１３／１９２０９７号（特表２０１５－５２１６

２）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、当該有効成分の化学的安定性に優れたフィルムコーティング錠を提供することにある。より具体的には、オベチコール酸の易生成不純物であるオベチコール酸二量体の容易な生成及び顕著な増加を抑制する、オベチコール酸を含むフィルムコーティング錠を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討したところ、以下の手段により当該課題を解決することを見出すに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の通りである。

［１］オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有するフィルムコーティング錠であって、

（ａ）オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有する素錠および

（ｂ）該素錠の表面に、フィルム基剤を含み、可塑剤を実質的に含まないか、もしくは、

クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選ばれる特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有するフィルムコーティング錠。

[0010] ［２］可塑剤を実質的に含まない被覆層を有する、［１］に記載のフィルム

コーティング錠。

[0011] ［３］クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選ばれる特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有する、［１］に記載のフィルムコーティング錠。

[0012] ［４］特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン及びソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選ばれるものである、［１］又は［３］に記載のフィルムコーティング錠。

[0013] ［５］ソルビタン脂肪酸エステルがセスキオレイン酸ソルビタンまたはモノラウリン酸ソルビタンである、［１］、［３］及び［４］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0014] ［６］ソルビタン脂肪酸エステルがセスキオレイン酸ソルビタンである、［１］及び［３］～［５］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0015] ［７］特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン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ものである、［１］及び［３］～［６］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0016] ［８］グリセリン脂肪酸エステルがモノステアリン酸グリセリンである、［１］及び［３］～［７］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0017] ［９］特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、トリアセチン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

選ばれるものである、［１］及び［３］～［８］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0018] ［１０］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である、［１］及び［３］～［９］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0019] ［１１］特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、プロピレングリコールおよびトリアセチンからなる群から選ばれるものである、［１］及び［３］～［１０］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0020] ［１２］特定可塑剤がクエン酸トリエチルである、［１］及び［３］～［１１］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0021] ［１３］特定可塑剤の含有量が被覆層中０．１～３０重量％である、［１］及び［３］～［１２］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0022] ［１４］可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリビニルピロリドンおよびメタアクリル酸コポリマーからなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、［１］又は［２］に記載のフィルムコーティング錠。

[0023] ［１５］可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルアルコール系樹脂からなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、［１］、［２］及び［１４］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0024] ［１６］ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体及びポリビニルアルコール共重合体のいずれか又はその混合物である、［１４］または［１５］に記載のフィルムコーティング錠。

[0025] ［１７］ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコールである、［１４］～［１６］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0026] ［１８］可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであるフィルム基剤を含む［１］、［２］、［１４］及び［１５］

のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0027] ［１９］フィルム基剤の含有量が、被覆層中３０～１００重量％である、［１］、［２］及び［１４］～［１８］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0028] ［２０］前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリビニルピロリドンおよびメタアクリル酸コポリマーからなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、［１］及び［３］～［１３］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0029] ［２１］前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルアルコール系樹脂からなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、［１］、［３］～［１３］及び［２０］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0030] ［２２］ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体及びポリビニルアルコール共重合体のいずれか又はその混合物である、［２０］又は［２１］に記載のフィルムコーティング錠。

[0031] ［２３］ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコールである、［２０］～［２２］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0032] ［２４］前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであるフィルム基剤を含む、［１］、［３］～［１３］、［２０］及び［２１］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[0033] ［２５］フィルム基剤の含有量が、被覆層中３０～９８重量％である、［２０］～［２４］のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

発明の効果

[0034] 医療現場で強く望まれている服薬アドヒアランス改善のための可能なニーズである一包化を適用するには、具体的には、加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ（相対湿度）、開放条件、のような苛酷な試験条件下）で保存

しても有効成分の化学的安定性に優れた、経口製剤の設計が要求される。

本発明者が検討した結果、特許文献２に開示されているオベチコール酸を含有する錠剤は、４０℃、７５％ＲＨ、開放条件下での保存中に、原薬由来の不純物の一つとして開示のあるオベチコール酸二量体が、特に容易に生成し、かつ顕著に増加することがわかった。なお、当該オベチコール酸二量体は、同様な条件下、オベチコール酸を原薬のみで保存した場合でさえも、相対的に極微少ながら生成、増加が認められる、非常に易生成の不純物であるとわかった。前記一包化のニーズに確実に対応するためには、製剤中で、この易生成不純物であるオベチコール酸二量体の顕著な増加を抑制する必要がある。すなわち、特許文献２に開示の製剤よりも、オベチコール酸二量体の増加を抑制することが可能な、オベチコール酸の化学的安定性により優れた経口製剤を見出すことが、本願発明の一つの主要な課題となった。

[0035] また、ＩＣＨのガイドライン、Ｑ３Ｂ「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」では、新製剤中の分解生成物に関して、その分解物の安全性の確認が必要とされる閾値は、その新有効成分の最大１日投与量にも依存するが、例えば新有効成分の最大１日投与量が１０ｍｇ～１００ｍｇの場合は、「０．５％あるいは１日総摂取量２００μｇのいずれか低い方」とされている。本ガイドラインに適合するために、分解生成物の生成をでき得る限り低減するのが望ましいことはいうまでもないが、医療現場に供される製剤の実用的な有効使用期限を考慮して、例えば一包化を適用するために、具体的には、加湿条件（例えば、４０℃、７５％ＲＨ（相対湿度）、開放条件（ｏｐｅｎ）のような苛酷な試験条件下、例えば、１か月（１Ｍ）または３か月（３Ｍ））で保存しても、その分解生成物が０．５％を超えないことが現実的かつ実用的な目安として好ましい。すなわち、本願発明では前記オベチコール酸製剤中での主分解生成物であるオベチコール酸二量体の生成を、そのような条件下で０．５％未満に抑制することが、一つの具体的課題であった。

[0036] 本発明者らは課題を解決するために鋭意検討した結果、特許文献２に開示

の製剤において、オベチコール酸二量体の増加を促進する原因が、通常は有効成分を安定化するべきフィルムコーティング剤の或る一般汎用可塑剤（ポリエチレングリコール）にあることを見出した。さらにフィルムコーティング成分についても検討を重ね、特許文献２に開示の製剤とは異なるフィルムコーティング成分の構成、特に可塑剤を実質的に用いない又は特定可塑剤の使用等を特徴とする本願発明の製剤にすることにより、オベチコール酸二量体の生成、増加を抑えることができることを見出した。本発明により、オベチコール酸を有効成分として含み、当該有効成分の化学的安定性により優れた経口製剤、特にフィルムコーティング錠を提供することが可能となった。本願発明の好ましい態様では、加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ、ｏｐｅｎ、１Ｍ及び３Ｍ）で保存しても、オベチコール酸製剤中の易生成不純物（主分解生成物）オベチコール酸二量体の生成を０．５％未満に抑制することができる。

[0037] 本発明のフィルムコーティング錠は、通常の可塑剤を含有するフィルムコーティング錠に比べ、安定性が顕著に優れたものである。従って、本発明のフィルムコーティング錠は、個別に包装（例えば、ＰＴＰ包装など）されていない状態で保存すること、いわゆるバラ包装も可能である。それゆえ、本発明のフィルムコーティング錠は、簡易な形態で包装（例えば、グラシン紙、薬包紙などによる包装）された形で、または服用時毎にひとまとめにする一包化（ワンドースパッケージ）の形でも患者に処方できる。

発明を実施するための形態

[0038] 以下、本発明につき、さらに詳しく説明する。

本発明の第１の態様は、オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有する素錠の表面に、フィルム基剤を含み、可塑剤を実質的に含まない被覆層（以下、フィルムコーティング部、フィルムコーティング膜、フィルムコーティング層、又は単にコーティング層と記載することがある）を有するフィルムコーティング錠である。前記フィルムコーティング錠は、長期保存においてもアルミ包装等の保護包装を施さなくても有効成分であるオベチ

コール酸の分解が抑制され、及び／又は、易生成不純物であるオベチコール酸二量体の生成が抑制される効果を奏するものである。

フィルムコーティングされたフィルムコーティング錠は、通常フィルムコーティング部（被覆層）に一般に汎用される可塑剤を含んでおり、そして当該汎用可塑剤は、通常は有効成分とは反応しにくいと考えられ、またフィルムコーティング部自体が、むしろ一般には有効成分を安定化するものと考えられている。これは、フィルムコーティング錠においては、素錠部に含まれる有効成分がフィルムコーティング部に含まれる汎用可塑剤と、両者間の界面という非常に限られた部分で２次元的に接触しているのみで、素錠部内で両者が３次元的に均一に混合接触しているような状態でないこと、及びフィルムコーティング層が外部に対する保護膜として機能し、素錠部への湿気や光の侵入を遮断しうるためである。しかしながら、本発明者の研究によって、前記のようにオベチコール酸二量体の増加を促進する原因が、意外なことに、通常は有効成分の安定化に寄与するべきフィルムコーティング層中の或る汎用可塑剤、具体的にはポリエチレングリコールであることがわかった。この製剤中のフィルムコーティング部に含まれる汎用可塑剤（ポリエチレングリコール）と、素錠部に含まれるオベチコール酸とが前記のようにその両者間の界面という非常に限られた部分で接触することでさえも、意外なことには、オベチコール酸二量体の生成が特に顕著に促進されることがわかった。具体的には、例えば以下の例（比較例１及び２）において示すように、加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ、ｏｐｅｎ、１Ｍ及び３Ｍ）で本オベチコール酸を素錠部に含有し、かつ上記汎用可塑剤（ポリエチレングリコール）をフィルムコーティング部に含有した製剤はオベチコール酸二量体の生成が基準値（例えば、０．５％）を大きく超えて（例えば、１％以上）促進されることが判明した。

[0039] 本発見に基づき本発明者は、通常は被覆層（フィルムコーティング部）に含まれるべき可塑剤を実質的に含まないコーティング層で被覆すると、長期保存においてもオベチコール酸二量体の生成が抑制されること（第１の態様

）を見出した。具体的には、例えば以下の実施例において示すように、オベチコール酸を含む素錠を、可塑剤を含まないコーティング層で被覆したフィルムコーティング錠は、苛酷な加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ、ｏｐｅｎ、１Ｍ及び３Ｍ）でさえも、オベチコール酸二量体の生成が基準値（例えば、０．５％）未満に抑制される。

また本発明者らは、更なる研究によって、オベチコール酸二量体の生成を抑制する好ましい特定の可塑剤があることも見出した。

[0040] 本発明の第２の態様は、オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有する素錠の表面に、フィルム基剤を含み、特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有するフィルムコーティング錠である。前記フィルムコーティング錠は、被覆層に本発明者らが見出した好ましい特定の可塑剤（本明細書において記載の「特定可塑剤」）を配合することにより、コーティング工程が円滑に進行し、フィルムコーティング膜に可塑性が付与されることでフィルムコーティング錠のフィルムの膜剥がれを抑制でき、かつ、長期保存においてもアルミ包装等の保護包装を施さなくても有効成分であるオベチコール酸の分解が抑制され、及び／又は、易生成不純物であるオベチコール酸二量体の生成が顕著に抑制される効果を奏する。当該有効成分の化学的安定性についてより具体的には、例えば以下の実施例において示すように、オベチコール酸を含む素錠を、特定可塑剤を含むコーティング層で被覆したフィルムコーティング錠は、苛酷な加湿条件下（例えば、４０℃、７５％ＲＨ、ｏｐｅｎ、１Ｍ及び３Ｍ）でさえも、オベチコール酸二量体の生成が基準値（例えば、０．５％）未満に抑制される特徴を有する。

また、上記コーティング工程の円滑化、フィルム膜剥がれの抑制等、製造においても支障を来たすこともない第２の態様は、前述の第１の態様よりもさらに好ましい態様である。

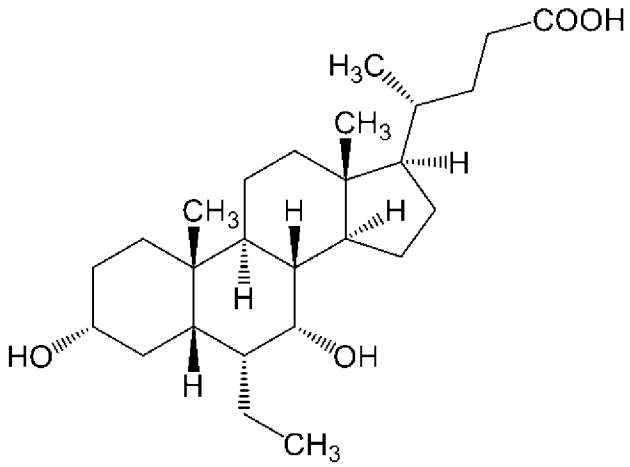
[0041] 有効成分

（ａ）オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩

本明細書中で使用される場合、「オベチコール酸」とは、以下の化学構造

を有する化合物をいう。

[化2]



オベチコール酸の他の化学名、名称または略称としては、６α－エチル－３α，７α－ジヒドロキシ－５β－コラン－２４－酸、３α，７α－ジヒドロキシ－６α－エチル－５β－コラン－２４－酸、６α－エチル－ケノデオキシコール酸、６－エチル－ＣＤＣＡ、６ＥＣＤＣＡ、コラン－２４－酸，６－エチル－３，７－ジヒドロキシ－（３α，５β，６α，７α）－、ＯＣＡ、ＤＳＰ－１７４７、および ＩＮＴ－７４７が挙げられる。オベチコール酸についてのＣＡＳ登録番号は、459789-99-2である。この用語は、オベチコール酸の全ての形態（例えば、非晶質、結晶性、様々な結晶多形など）を包含する。

[0042] 本発明において「オベチコール酸の薬学的に許容される塩」としては、オベチコール酸は酸性化合物として扱われ、無機塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、バリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等）や有機塩（例えば、ピリジニウム塩、ピコリニウム塩、トリエチルアンモニウム塩等）が挙げられる。

また、本発明においてはオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩は、それらの溶媒和物を包含する。当該溶媒和物を形成する溶媒としては、水のほか、薬学的に許容される有機溶媒、例えばエタノール、アセトン、酢酸エチル、ヘキサンなどを用いることができるが、これらに限定されるもの

ではない。

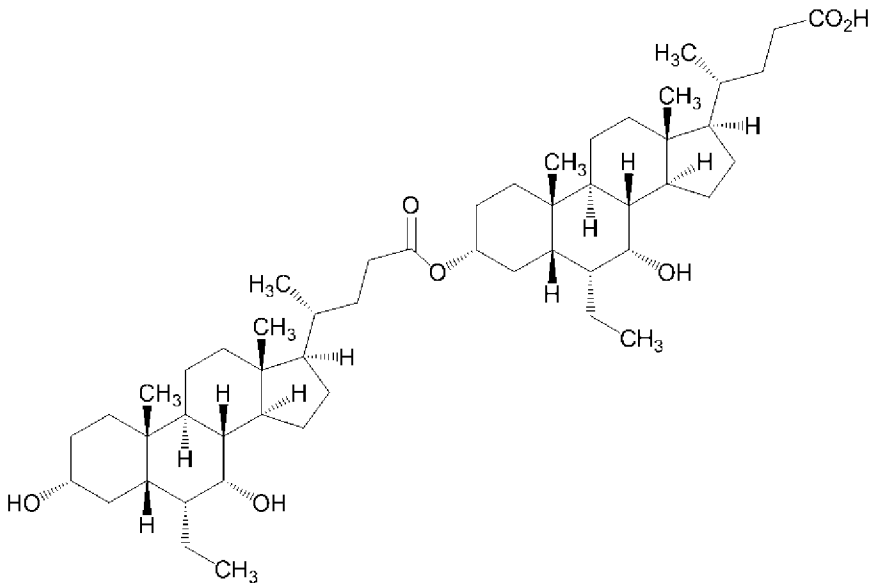
本発明においてオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩としては、オベチコール酸（フリー体）が特に好ましい。また、本発明においてオベチコール酸の形態としては、非晶質（アモルファス、非結晶形態とも称される）のものが特に好ましい。

[0043] 本発明におけるオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩は、必要に応じ、粒子を製造する前に所望の粒子径に粉砕してもよい。粉砕は微粉砕機を用いる粉砕等の慣用法で行われるが、非常に細かい粒子であっても良い。例えば体積比９０％以上の粒子（D90）が１００μｍ以下であり、体積比による平均粒子径（５０％粒子径，D50）としては例えば、０．１～２０μｍの範囲が挙げられ、好ましくは、１～１０μｍの範囲が挙げられる。オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩の配合量としては、本製剤が錠剤の場合、錠剤全質量に基づいて、例えば、０．１～５０重量％の範囲、好ましくは１～３０重量％、特に好ましくは３～２０重量％の範囲から選択される。また例えば、本製剤が錠剤の場合、１錠中に含まれるオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩の含量としては、０．１～１６０ｍｇ、１～８０ｍｇ、好ましくは２．５～４０ｍｇまたは２．５～５０ｍｇ、特に好ましくは２．５～２０ｍｇ、５～２０ｍｇ、２．５～２５ｍｇまたは５～２５ｍｇが挙げられる。あるいは錠剤として、例えば、１ｍｇ錠、１．２５ｍｇ錠、２ｍｇ錠、２．５ｍｇ錠、５ｍｇ錠、１０ｍｇ錠、１２．５ｍｇ錠、２０ｍｇ錠、２５ｍｇ錠、４０ｍｇ錠、５０ｍｇ錠、８０ｍｇ錠または１００ｍｇ錠が挙げられ、２．５ｍｇ錠、５ｍｇ錠、１０ｍｇ錠、２０ｍｇ錠、２５ｍｇ錠、４０ｍｇ錠および５０ｍｇ錠が好ましい。特に２５ｍｇ錠が好ましい。

[0044] 易生成不純物

「オベチコール酸二量体」とは、以下の化学構造を有する化合物をいう。

[化3]



前記特許文献２（特表２０１５－５２１６２）にはオベチコール酸の製造方法の開示があり、同製造方法等で調製されるオベチコール酸の原薬の中に、オベチコール酸二量体（特許文献２において、「不純物６」、「３α（３α，７α－ジヒドロキシ－６α－エチル－５β－コラン-２４－オイルオキシ）－７α－ヒドロキシ－６α－エチル－５β－３－コラン－２４－酸」（3α(3α,7α-dihydroxy-6α-ethyl-5β-cholan-24-oyloxy)-7α-hydroxy-6α-ethyl-5β-cholan-24-oic acid）、および「６ＥＣＤＣＡ二量体」と称されている）が、製造プロセスで生じる６種類の不純物の一つとして含まれることが開示されている。本不純物が、原薬や製剤の保存中及び製剤化工程において、特に生成しやすい（易生成）不純物であることは、これまで開示が無く、本発明者らが本発明の課題として初めて見出した知見である。

[0045] 被覆層（フィルムコーティング部）

フィルムコーティング剤

本発明の錠剤は、特定のフィルムコーティングがなされる、言い換えれば、特定の被覆層が形成されていることが特徴である。当該フィルムコーティングした（被覆層を形成した）錠剤は、フィルムコーティング錠（本願明細書において、ＦＣ錠と記載することもある）と称される。フィルムコーティ

ングに用いるフィルムコーティング剤としては、一般には、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール系樹脂（ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体、ポリビニルアルコール共重合体が含まれる）、メタクリル酸コポリマーＬ、メタクリル酸コポリマーＬＤ、メタクリル酸コポリマーＳ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどのフィルム基材と、一般には、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。

本発明における「可塑剤」とは、材料に塑性を与えることで柔軟性を与える添加剤を意味し、一般に汎用される全ての可塑剤を指す。例えば医薬品添加物辞典２００７の「用途」に「可塑剤」と記載のある添加剤を指し、具体的には、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ポリエステル、エポキシ化ダイズ油、エポキシヘキサヒドロフタル酸ジエステル、カリオン８３、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ゴマ油、酢酸ビニル樹脂、シメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、Ｄ－ソルビトール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、トリアセチン、濃グリセリン、ヒマシ油、フィトステロール、フタル酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジブチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、プロピレングリコール、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、ポリソルベート８０、ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールには、例えば、マクロゴール４００、マクロゴール６００、マクロゴール１５００、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００等が挙げられる）、ミリスチン酸イソプロピル、綿実油・ダイズ油混合物、モノステアリン酸グリセリン、リノール酸イソプロピル、流動パラフィン等が挙げられる。

「可塑剤を含まない」とは、被覆層に上記の可塑剤あるいは下記の特定可

塑剤のいずれも一切含まないことを意味する。

「可塑剤を実質的に含まない」とは、可塑剤を一切含まないか、あるいは一般的に可塑剤として機能しない量、すなわち被覆層に可塑性を付与できない量しか、被覆層中に含まないことを意味する。当該「実質的に含まない」に相当する可塑剤含有量（上限値）は、より具体的には、被覆層中、例えば、１重量％未満、好ましくは、０．１重量％未満である。

本発明では、以下に記載した特定可塑剤を使用することが好ましい特徴となり、また以下に記載のフィルム基材が好ましいものとして挙げられる。

[0046] （ｂ）特定可塑剤

本態様における「特定可塑剤」としては、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。これら化合物は、一般的には可塑剤として製剤に配合されるものである。また、これら化合物の中には、乳化剤、分散剤、光沢化剤、安定化剤、界面活性剤などとして製剤に配合されるものもある。

[0047] 従って、特定可塑剤の少なくとも１種、具体的には、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリンを含む）、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを含む）、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル（セスキオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタンを含む）、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸

アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選ばれる少なくとも１種の成分を被覆層に配合することが好ましい。これにより、オベチコール酸の二量体生成がさらに抑制され、また可塑剤を使用しない場合と比較して、製造時にコーティング工程が円滑に進行し、被覆層に可塑性が付与されることでフィルムコーティング錠のフィルムの膜剥がれを抑制できる。好ましくは、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリンを含む）、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを含む）、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル（セスキオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタンを含む）であり、より好ましくはクエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリンを含む）、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを含む）であり、さらに好ましくは、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを含む）であり、特に好ましくは、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、トリアセチンであり、最も好ましくはクエン酸トリエチルである。

[0048] 前記グリセリン脂肪酸エステルとは、グリセリンの脂肪酸エステルであれば特に限定はされないが、例えば、モノラウリン酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノパルミチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン等が挙げられ、特に、モノステアリン酸グリセリンが好ましい。前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとは、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステルであれば特に限定はされないが、例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノミリスチ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、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等が挙げられ、特に、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート８０とも称される）が好ましい。前期ソルビタン脂肪酸エステルとは、ソルビタンの脂肪酸エステルであれば特に限定はされないが、例えば、セスキオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノミリスチン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられ、セスキオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタンが好ましく、特に、セスキオレイン酸ソルビタンが好ましい。

これら特定可塑剤の含有量は、被覆層中、例えば、０．１～３０重量%、好ましくは１～２５重量%、より好ましくは１～１５重量の範囲から選択される。

[0049] 上記可塑剤を（実質的に）含まない被覆層に含まれる成分、および特定可塑剤以外に被覆層に含まれる成分としては以下のものが挙げられる。

[0050] （ｃ）フィルム基剤

フィルム基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）などのセルロース誘導体、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）系樹脂、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などのビニル高分子類、メタアクリル酸コポリマーなどのアクリル高分子などが例示できる。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルアルコール系樹脂（ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体及びポリビニルアルコール共重合体が含まれる）が例示でき、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルアルコールが例示でき、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースが例示できる。被覆層中のフィルム基剤の濃度としては、可塑剤を含まない被覆層もしくは可塑剤を実質的に含まない被覆層の場合、約５～約１００重量%、好ましくは約３０～約１００重量%、とりわけ、約３０～約９８重量%が好ましい。また、特

定可塑剤を含む被覆層の場合、約５～約９９．９重量％、好ましくは約３０～約９８重量％、とりわけ、約３０～約９３重量％が好ましい。

ポリビニルアルコール系樹脂とは、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルアルコール誘導体およびポリビニルアルコール共重合体を指し、一般に市販されているものを用いることができる。ポリビニルアルコールの具体的な商品として例えば、日本合成化学製のゴーセノール（登録商標）ＥＧ-０３Ｐ、ＥＧ-０５Ｐ、ＥＧ-１８Ｐ、ＥＧ-２２Ｐ、ＥＧ-３０Ｐ、ＥＧ-４０Ｐ、ＥＧ-４８Ｐ、ＥＧ-０５ＰＷ、ＥＧ-３０ＰＷ、ＥＧ-４０ＰＷが挙げられる。ポリビニルアルコールの共重合体の具体的な商品として例えば、ＢＡＳＦ製のポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ(登録商標)ＩＲなどが挙げられる。ポリビニルアルコールの誘導体の具体的な商品として例えば、ポリビニルアルコールコポリマーの大同化成工業製のＰＯＶＡＣＯＡＴ(登録商標)Ｔｙｐｅ Ｆ、Ｔｙｐｅ Ｒ、Ｔｙｐｅ Ｌなどが挙げられる。

[0051] ポリビニルアルコールとは、通常、酢酸ビニルを重合させた後、完全又は部分的にけん化することにより製造される。本発明におけるポリビニルアルコールとしては例えば、医薬品添加物規格に記載されているものを使用することができ、けん化度が９７ｍｏｌ％以上を完全けん化物、けん化度が７９から９６ｍｏｌ％は部分けん化物と呼ばれる。本発明においてポリビニルアルコールのけん化度は特に限定されるものではないが、部分けん化物を用いることが好ましい。また本発明におけるポリビニルアルコールの粘度は特に限定されるものではないが、４重量％水溶液の２０℃における粘度としては、好ましくは２～４０ｍＰａ・ｓ、より好ましくは３～３０ｍＰａ・ｓ、さらに好ましくは４～２０ｍＰａ・ｓ、最も好ましくは４．５～６ｍＰａ・ｓである。粘度は第十六改正日本薬局方 一般試験法２．５３粘度測定法第１法毛細管粘度計法に記載の方法で測定した値である。

[0052] 上記フィルム基剤および上記特定可塑剤以外の被覆層に追加してもよい成分としては、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤（被覆層中の

含有量：約０．１～約５０重量％）、タルクのような固着防止剤（被覆層中の含有量：約０．１～約５０重量％）、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウのような光沢化剤（被覆層中の含有量：約０．０１～約１０重量％）などが挙げられる。その他必要に応じて、適宜可塑剤を配合してもよい。

被覆層の形成工程は、上記記載の一種または二種以上のフィルム基剤（またはフィルム基剤および特定可塑剤）を選択し、これを水またはエタノール等の有機溶媒、好適には、水に溶解もしくは懸濁させて製した液状組成物（コーティング液）を素錠のうえに噴霧することにより実施できる。また、コーティング液には、必要に応じて上記着色剤、固着防止剤あるいは光沢化剤などを配合してもよい。

装置としては、例えば、コーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは、通気式コーティングシステムで分類される装置が挙げられる。

[0053] 素錠

「素錠」はオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩単独であってもよいが、一般的には、他の製剤成分（添加剤）を配合してなる。これら他の製剤成分は、配合しても不都合がなく、且つ、配合の必要性があるものならばいずれでもよい。例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤などがその例として挙げられる。

好ましい例を以下に例示するが、本願発明は前記のとおり被覆層に主な特徴があり、素錠成分（素錠部）は、これらに限定されるものではない。

[0054] （ｄ）賦形剤

賦形剤の具体例としては、糖又は糖アルコール、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウムなどが挙げられ、好ましくは糖又は糖アルコールが挙げられる。これらの賦形剤は単独又は二種以上を組み合わせて使用することができる。

糖又は糖アルコールとしては、特に限定されるものではないが、例えば、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトー

ル、乳糖、白糖、トルハロースなどが挙げられる。好ましくは、マンニトール、エリスリトール、乳糖及びトルハロースであり、さらに好ましくは、マンニトール、エリスリトール及び乳糖であり、さらに好ましくは、マンニトール及び乳糖であり、最も好ましくは乳糖である。

本発明における賦形剤の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば、３０～９０重量％、好ましくは４０～８０重量％、より好ましくは４５～７５重量％が挙げられる。

[0055] （ｅ）結合剤

本発明における結合剤としては通常製剤化において用いられる水溶性高分子結合剤を用いることができる。例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール系樹脂等が挙げられる。より好ましいものとしては、メチルセルロース、ポリビニルアルコール系樹脂が挙げられる。さらに好ましいものとしては、ポリビニルアルコール系樹脂が挙げられる。ポリビニルアルコール系樹脂について、好ましいものとして、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルアルコール誘導体およびポリビニルアルコール共重合体等が挙げられる。特に好ましいものとしてポリビニルアルコールが挙げられる。該結合剤は、これらの１種または同時に２種類以上を用いることができる。結合剤の配合量としては錠剤全重量に基づいて、例えば、０．１～１０重量％の範囲、好ましくは０．２～５重量％、より好ましくは０．５～４重量％、特に好ましくは１～３重量％の範囲から選択される。

[0056] ここでの「ポリビニルアルコール系樹脂」および「ポリビニルアルコール」は、上記フィルム基剤の箇所で定義されたものと同義である。

[0057] 本発明において用いられる「ポリビニルアルコール系樹脂」は、錠剤全重量に基づいて、例えば、０．１～１０重量％、好ましくは０．２～５重量％であり、より好ましくは０．５～４重量％であり、さらに好ましくは１～３重量％である。

[0058] （ｆ）崩壊剤

本発明における崩壊剤としては通常製剤化において用いられる崩壊剤を用いることができ、例えば、デンプン類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウムとも称される）などが挙げられる。崩壊剤としては、好ましくはデンプン類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムであり、さらに好ましくはデンプン類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドンであり、特に好ましくはデンプン類、クロスポビドンである。デンプン類について、さらに好ましくはα化デンプン類であり、特に好ましくは部分α化デンプンである。これらの崩壊剤は単独又は２種以上を組み合わせて使用することもできる。

崩壊剤２種以上を組み合わせる場合は、例えば、好ましくは崩壊剤２種を組み合わせることであり、好ましくは、デンプン類とクロスポビドンの組み合わせ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンの組み合わせが挙げられ、さらに好ましくは、部分α化デンプンとクロスポビドンの組み合わせが挙げられる。

[0059] 本発明において用いられる崩壊剤は、錠剤全重量に基づいて、例えば、５～５０重量％、好ましくは５～４０重量％であり、より好ましくは１０～４０重量％であり、さらに好ましくは１０～３０重量％であり、さらに好ましくは１０～２５重量％である。

本発明の別の態様において、崩壊剤２種以上を組み合わせる場合、特に例えば、崩壊剤２種を組み合わせる場合、用いられる一方の崩壊剤（例えば、デンプン類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分α化デンプンなど）は、錠剤全重量に基づいて、例えば、５～５０重量％、好ましくは５～４０重量％であり、より好ましくは１０～４０重量％であり、さらに好ましくは１０～３０重量％であり、さらに好ましくは１５～２５重量％であり、用いられるもう一方の崩壊剤（例えば、クロスポビドンなど）は、錠剤全重

量に基づいて、例えば、０．１～１０重量％、好ましくは０．５～８重量％であり、より好ましくは１～５重量％である。

[0060] （ｇ）滑沢剤

当該錠剤の製剤化成分として滑沢剤を添加することができる。滑沢剤は、原薬や顆粒の種類により打錠時に杵臼に原薬や顆粒が付着することを防止し、錠剤の効率的な製造が期待される。本発明における滑沢剤の種類は制限されるものではないが、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。好ましくは、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム及びショ糖脂肪酸エステルであり、より好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びフマル酸ステアリルナトリウムであり、さらに好ましくはステアリン酸マグネシウム、及びフマル酸ステアリルナトリウムであり、特に好ましくはステアリン酸マグネシウムである。これらの滑沢剤は単独又は二種以上を組み合わせて使用することができる。滑沢剤は、打錠前にその他の成分と混合してもよいし、打錠時に杵臼に噴霧してもよい。

[0061] 本発明における滑沢剤の配合量としては、内部滑沢法の場合、錠剤全重量に基づいて、例えば、０．２～３重量％、好ましくは０．３～２重量％、より好ましくは０．５～１．５重量％である。外部滑沢法の場合、錠剤全重量に基づいて、例えば、０．０１～１．０重量％、好ましくは０．０５～０．５重量％である。

[0062] 上記以外にも本発明の機能を失わない程度に以下の添加剤を加えることができる。例えば、甘味剤、矯味剤、矯臭剤、香料、流動化剤（例、アエロジル）、帯電防止剤、可塑剤、凝集防止剤等が挙げられる。

[0063] 本願発明はこれらに限定されるわけではないが、以下に、例えば湿式造粒法で、本発明のＦＣ錠を調製する例を挙げる。

[0064] （１）結合剤の水溶液の調製

結合剤を精製水に溶解する。結合剤の量としては、精製水の量に対し、例えば１～２０重量％の範囲、好ましくは２～８重量％の範囲から選択される。

[0065] （２）オベチコール酸含有造粒物の調製

オベチコール酸、水溶性賦形剤、および崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記(１)の工程で調製された結合剤を散布しながら造粒する。

造粒装置としては、例えば、流動層造粒（Fluid Bed Granulation）、高速攪拌造粒（Highshare granulation）、転動型流動層造粒（Roto Fluid Bed Granulation）、二軸スクリュー湿式造粒法等に分類される造粒装置が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

なお、造粒方法として二軸スクリュー湿式造粒法を使用する場合の結合剤の添加方法は、粉末として添加してもよいし、溶液として添加してもよいし、粉末／溶液の両形態で添加してもよい。

[0066] （３）造粒物の乾燥：

上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、３重量％以内、好ましくは１～２重量％以内になるように行う。

[0067] （４）滑沢剤の配合：

上記(３)で乾燥した造粒物に滑沢剤を加えて混合する。混合は、例えば、攪拌ミキサー[タンブル](Diffusion mixers ［Ｔｕｍｂｌｅ］）に分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー（Tumble Blender）、Ｖ ブレンダー（V Blenders）、ダブルコーン（Double Cone）、ビンタンブラー（ビン Tumble）等が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

[0068] （５）打錠：

上記混合物を打錠して錠剤を調製する。打錠装置としては、例えば、錠剤プレス（Tablet Press）に分類される打錠機等が挙げられる。打錠硬度としては、例えば３０～２００Ｎの範囲から選択される。

[0069] （６）フィルムコーティングを施す：

上記錠剤には、上記フィルムコーティング剤によりフィルムコーティングを施す。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは、通気式コーティングシステム（Perforated Coating System）で分類される装置が挙げられる。

[0070] （７）乾燥：

上記のようにして得られた錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、３重量％以内、好ましくは１～２重量％以内になるように行う。

実施例

[0071] 以下、実施例、試験例及び比較例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0072] 本実施例、試験例及び比較例において使用した添加剤は、特に断りがない限り、以下のものを使用した。

マンニトール（パーリトール ５０Ｃ）：ロケットジャパン

結晶セルロース（セオラス ＰＨ１０１）：旭化成ケミカルズ

トウモロコシデンプン（局方松谷コーンスターチ）：松谷化学

乳糖（Pharmatose 200M）：ＤＦＥ Ｐｈａｒｍａ

無水乳糖（Tablettose 80）：ＭＥＧＧＬＥ

部分α化デンプン（ＰＣＳ ＰＣ－１０）：旭化成ケミカルズ

クロスポビドン（Kollidon CL）：ＢＡＳＦ

カルボキシメチルスターチナトリウム（Ｐｒｉｍｏｊｅｌ）：ＤＭＶ

カルボキシメチルセルロース（ＮＳ－３００）：ニチリン

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ ＬＨ－３１）：信越化学

クロスカルメロースナトリウム（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ）：ＦＭＣ

リン酸水素カルシウム（リン酸水素カルシウムＴ）：富田製薬

無水リン酸水素カルシウム（無水リン酸水素カルシウム）：富田製薬

沈降炭酸カルシウム（沈降炭酸カルシウム）：備北粉化工業

軽質無水ケイ酸（アエロジール２００）：日本アエロジル

ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ）：日本曹達

メチルセルロース（ＳＭ－４）：信越化学

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＴＣ－５Ｅ）：信越化学

ポリビニルアルコール（部分けん化物）（ゴーセノール ＥＧ－０５Ｐ）：日本合成化学

ポリビニルピロリドンＫ３０（ＰＶＰ Ｋ－３０）：ＢＡＳＦ

コポリビドン（Kollidon ＶＡ－６４）：ＢＡＳＦ

ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）：日光ケミカルズ

クエン酸トリエチル（Citroflex-2）：森村商事

トリアセチン（トリアセチン）：大八化学工業

濃グリセリン（濃グリセロール－Ｓ）：日油

プロピレングリコール（プロピレングリコール）：ＡＤＥＫＡ

ポリソルベート８０（ポリソルベート８０（ＲＳ））：日油

マクロゴール４００（ポリエチレングリコール４００）：日油

マクロゴール６０００（ポリエチレングリコール６０００）：日油

モノステアリン酸グリセリン（ＭＧＳ－ＢＭＶ）：日光ケミカルズ

セスキオレイン酸ソルビタン（ＳＯ－１５Ｖ）：日光ケミカルズ

カルナウバロウ（ポリシングワックス－１０５）：フロイント産業

またオベチコール酸（インターセプト社より入手）は、フリー体の非晶質の形態のものを使用した。

[0073] 本実施例、試験例及び比較例における試験方法は以下の通りである。

[0074] 比較例１：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠

特許文献２には、オベチコール酸を１～２５ｍｇ含有する錠剤についての開示がある。より具体的には、１個の錠剤あたり１～２５ｍｇのオベチコール酸、１５７～１８５ｍｇの微結晶セルロース、１２ｍｇのデンプングリコール酸ナトリウム、２ｍｇのステアリン酸マグネシウム、４ｍｇのコロイド

状二酸化ケイ素、８ｍｇのコーティング材料を含有する錠剤の開示がある。特許文献２に記載のオベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠の処方を表１に示す。比較例１で用いたオベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠は乾式造粒法で調製されたものであり、Ｏｐａｄｒｙ II（登録商標）白色は可塑剤としてマクロゴール４０００（ポリエチレングリコール４０００）を成分として含有する。

表１：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（特許文献２）	
	比較例１
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）
オベチコール酸	10.0
微結晶セルロース	176.0
デンプングリコール酸ナトリウム	12.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
Ｏｐａｄｒｙ II（登録商標）白色	8.0
合計	208.0

＜保存＞

比較例１のオベチコール酸を１０ｍｇ含有する錠剤を以下の条件で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を試験例１に従い測定した。

・４０℃、７５％ＲＨ 開放条件下（ｏｐｅｎ）で１か月（１Ｍ）及び３か月（３Ｍ）

・５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で４週（４Ｗ）

・６０℃密栓条件下（ｃｌｏｓｅｄ）で４週（４Ｗ）

[0075] 試験例１

＜試料溶液の調製＞

保存から取り出した、１錠あたりオベチコール酸を１０ｍｇ含有する錠剤１錠を２０ｍＬ容メスフラスコに入れた。メスフラスコにアセトニトリル／水＝９／１を加え、超音波処理（１０分）し、錠剤の崩壊を確認した。振とう器にて十分に振とうさせ（３００ｒｐｍ、６０分）、さらに超音波処理（１０分）し、オベチコール酸を抽出した。アセトニトリル／水＝９／１を加えて定容とし、遠心分離し（３０００ｒｐｍ、１０分）、上澄み液をＨＰＬ

Ｃ測定用サンプルとした（オベチコール酸として５００μｇ／ｍＬ）。

＜標準溶液の調製＞

オベチコール酸を１００ｍＬ容メスフラスコに５０ｍｇ秤量し、アセトニトリル／水＝９／１を用いて溶解させた（５００μｇ／ｍＬ）。アセトニトリル／水＝９／１を用いて希釈し、１５．０μｇ／ｍＬ（３．０％）、５．０μｇ／ｍＬ（１．０％）、０．２５μｇ／ｍＬ（０．０５％）の標準溶液を調製した。

＜定量＞

上記、３点の標準溶液を用いて検量線を作成し、試料溶液に含まれるオベチコール酸二量体を定量した。分析条件は以下に示す。

＜分析条件＞

検出器：荷電化粒子検出器

カラム：Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製 ＳＵＰＥＬＣＯ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｃ８（粒径５μｍ、内径４．６ｍｍ、長さ１５ｃｍ）

移動相：アセトニトリル／メタノール／酢酸水溶液（ｐＨ３．０）混液（８／１／１）

分析時間：１５分

流量：１．０ｍＬ／ｍｉｎ．

カラム温度：３０℃

注入量：１００μＬ

サンプルクーラー温度：１０℃

シリンジ洗浄液：アセトニトリル／メタノール／酢酸水溶液（ｐＨ３．０）混液（８／１／１）

試料溶解溶媒：アセトニトリル／水＝９／１

荷電化粒子検出器パラメーター

Ｇａｓ：Ｎｉｔｒｏｇｅｎ

Ｇａｓ ｐｒｅｓｓｕｒｅ：３５ｐｓｉ

Ｒａｎｇｅ：１００ｐＡ

Ｆｉｌｔｅｒ：Ｈｉｇｈ

[0076] ＜結果＞

比較例１の評価結果を表２および表３に示す。前記の各種条件で保存後、オベチコール酸二量体の顕著な増加がみられた。特に、４０℃、７５％ＲＨｏｐｅｎで１Ｍ及び３Ｍの保存後、０．５％を超える二量体の生成が認められた。

表２：オベチコール酸二量体の生成量（%）

	Initial	40℃, 75%RH open		50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
		1M	3M		
比較例１	0.25	0.57	1.55	2.56	2.73

表３：オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）

	40℃, 75%RH open		50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
	1M	3M		
比較例１	0.32	1.30	2.31	2.48

[0077] オベチコール酸二量体増加の原因を究明するために、フィルムコーティング部の処方がオベチコール酸二量体増加に及ぼす影響を評価した。オベチコール酸（添加剤を一切含まない原薬の単品状態、以下、この状態を単に「単品」と記載）を比較対象とした。

[0078] 比較例２：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠

Ａ．オベチコール酸の含量１０ｍｇのＦＣ錠の処方

下記組成からなる素錠およびＦＣ錠を順次調製した。

（ａ）素錠の処方及び仕込み量

表４：素錠の処方及び仕込み量

	比較例２	
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）	仕込み量（ｇ）
オベチコール酸	10.0	50.0
乳糖	100.6	503.0
クロスポビドン	7.0	35.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	21.0	105.0
ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	7.0
小計	140.0	700.0

（ｂ）ＦＣ錠の処方

表５：ＦＣ錠の処方	
	比較例２
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）
素錠	140.0
ポリビニルアルコール	1.6
タルク	0.6
酸化チタン	1.0
ポリエチレングリコール4000	0.8
合計	144.0

[0079] Ｂ．製造方法

（１）混合：

表４に記載の仕込み量に従い、オベチコール酸５０ｇ、乳糖（Dilactose S：Freund）５０３ｇ、クロスポビドン（ポリプラスドンＸＬ－１０：ＢＡＳＦ）３５ｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ ＬＨ－２１：信越化学）１０５ｇをＰＥ袋に仕込み、十分に手混合した。そこにステアリン酸マグネシウム（植物性：太平化学産業株式会社）７．０ｇを加えて混合し、打錠用顆粒を得た。

[0080] （２）打錠：

上記（１）で調製した打錠用顆粒を、ロータリー打錠機（ＶＥＬ２、菊水製作所製）を用いて打錠し、下記条件で打錠を行い、１錠あたり約１４０ｍｇの素錠を得た。

杵：円形Ｒ錠

杵サイズ：φ７ｍｍ、１０Ｒ

回転盤回転数：２０ｒｐｍ

打錠圧縮圧力：錠剤硬度が６０～１４０Ｎになるように調製した。

[0081] （３）コーティング：

＜コーティング液の調製＞

表５に記載の組成の被覆層が形成できるよう、固形分濃度が１５％のコーティング液を調製した。精製水に表５に記載の成分組成を有し、可塑剤としてマクロゴール４０００（ポリエチレングリコール４０００）を含むOpadry

（登録商標）を加え、懸濁分散させた。調製した懸濁液１をナイロンメッシュ（１５０＃）で篩過し、コーティング液を調製した。

＜コーティング＞

上記（２）で調製した素錠を、ハイコーターＨＣＴ３０Ｎ（フロイント産業製）を用い、コーティング剤の皮膜量が約４ｍｇになるように下記条件でコーティングを行い、ＦＣ錠を得た。

＜ＦＣ条件＞

給気温度：８５℃

風量：０．６m^3／分

パン回転数：２４ｒｐｍ

スプレー圧：０．１５ＭＰａ

液速：３－５ｇ／分

ガン距離：１１ｃｍ

[0082] フィルムコーティング用の適切な組成物（コーティング剤）は一般に種々のものが入手可能であり、例えば、ＯｐａｄｒｙおよびＯｐａｄｒｙ IIの商標名でＣｏｌｏｒｃｏｎ，　Ｉｎｃ．から市販されているか、ないしは同社でカスタム調製（ｃｕｓｔｏｍ ｍａｄｅ）されて購入が可能であり、これらの組成物は、前記の各種フィルム基剤や各種可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール等）を適量含みうる、また含まないものがあり、以下の実施例で用いるコーティング剤として適宜選択して、簡便に利用可能である。

実施例１

比較例２で得られた素錠を用い、可塑剤としてレシチンを含む前記の購入可能なコーティング剤を用いた以外は、比較例２と同様の手法でフィルムコーティング錠を得た。

[0083] 実施例２

比較例２で得られた素錠を用い、可塑剤としてモノステアリン酸グリセリンを含む前記の購入可能なコーティング剤を用いた以外は、比較例２と同様

の手法でフィルムコーティング錠を得た。

[0084] 実施例３

比較例２で得られた素錠を用い、可塑剤を含まない前記の購入可能なコーティング剤を用いたこと、コーティング液の固形分濃度を１０％としたこと以外は、比較例２と同様の手法でフィルムコーティング錠を得た。

[0085] 実施例４

比較例２で得られた素錠を用い、可塑剤としてプロピレングリコールを含む前記の購入可能なコーティング剤を用いたこと、コーティング液の固形分濃度を１０％としたこと以外は、比較例２と同様の手法でフィルムコーティング錠を得た。

[0086] 実施例５

ＦＣ成分を変更した以外は、比較例２と同様の手法でＦＣ錠を得た。

＜コーティング液の調製＞

１錠あたり表６に記載の組成の被覆層が形成できるよう、固形分濃度が１０％のコーティング液を調製した。精製水にヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＴＣ－５Ｒ：日本曹達）及び可塑剤としてクエン酸トリエチル（Ｃｉｔｒｏｆｌｅｘ－２：森村商事）を加え、溶解させた（溶液１）。別途、精製水にタルク（タルカンハヤシ：林化成）及び酸化チタン（酸化チタン ＮＡ６１：東邦チタニウム）を加え、懸濁分散させた（懸濁液１）。調製した懸濁液１に溶液１を加えて分散させ、篩（１５０＃）で篩過し、コーティング液を調製した。

表６：ＦＣ錠の処方

	実施例５
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）
素錠	140.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00
タルク	0.35
酸化チタン	0.50
クエン酸トリエチル	0.15
合計	144.0

[0087] 比較例２、実施例１～５で調製したオベチコール酸ＦＣ錠の処方を表７に

示す。

表７（１）：オペチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）				
成分		比較例２	実施例１	実施例２
素錠部	オペチコール酸	10.0	10.0	10.0
	乳糖	100.6	100.6	100.6
	クロスポビドン	7.0	7.0	7.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	21.0	21.0	21.0
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4	1.4
FC部	ポリビニルアルコール	1.60	−	−
	タルク	0.59	−	−
	酸化チタン	1.00	−	−
	ポリエチレングリコール4000（可塑剤）	0.81	−	−
	可塑剤としてレシチンを含むコーティング剤	−	4.00	−
	可塑剤としてモノステアリン酸グリセリンを含むコーティング剤	−	−	4.00
	可塑剤を含まないコーティング剤	−	−	−
	可塑剤としてプロピレングリコールを含むコーティング剤	−	−	−
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	−	−	−
	タルク	−	−	−
	酸化チタン	−	−	−
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	−	−	−
合計		144.0	144.0	144.0

表７（２）：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）				
成分		実施例３	実施例４	実施例５
素錠部	オベチコール酸	10.0	10.0	10.0
	乳糖	100.6	100.6	100.6
	クロスポビドン	7.0	7.0	7.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	21.0	21.0	21.0
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4	1.4
FC部	ポリビニルアルコール	－	－	－
	タルク	－	－	－
	酸化チタン	－	－	－
	ポリエチレングリコール4000（可塑剤）	－	－	－
	可塑剤としてレシチンを含むコーティング剤	－	－	－
	可塑剤としてモノステアリン酸グリセリンを含むコーティング剤	－	－	－
	可塑剤を含まないコーティング剤	4.00	－	－
	可塑剤としてプロピレングリコールを含むコーティング剤	－	4.00	－
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	－	－	3.00
	タルク	－	－	0.35
	酸化チタン	－	－	0.50
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	－	－	0.15
合計		144.0	144.0	144.0

[0088] ＜保存＞

比較例２、実施例１～５で調製したオベチコール酸を１０ｍｇ含有する錠剤を以下の条件で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を試験例１に従い測定した。

・４０℃、７５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で１か月（１Ｍ）及び３か月（３Ｍ）

・５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で４週（４Ｗ）

・６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）で４週（４Ｗ）

[0089] 比較例３：オベチコール酸（単品）の安定性

オベチコール酸（単品）を試験管に評価サンプルとして５ｍｇずつ秤量した。

＜保存＞

実施例１で調製したオベチコール酸（単品）を入れた試験管を以下の条件

で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を試験例２に従い測定した。

・５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で４週（４Ｗ）

・６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）で４週（４Ｗ）

[0090] 試験例２

以下の試料溶液の調製以外は、試験例１と同様の手法でオベチコール酸二量体の生成量を測定した。

＜試料溶液の調製＞

保存から取り出した試験管にアセトニトリル／水＝９／１を１０mL正確に加え、超音波処理し、オベチコール酸を抽出した。遠心分離し（３０００ｒｐｍ、１０分間）、上澄み液をＨＰＬＣ測定用サンプルとした（オベチコール酸として５００μｇ／ｍＬ）。

[0091] ＜結果＞

比較例１～３、実施例１～５の評価結果を表８、９に示す。通常汎用される可塑剤であるポリエチレングリコールを使用した比較例１及び２において、オベチコール酸二量体の増加が顕著に促進された。可塑剤を使用していない実施例３、並びに特定可塑剤としてレシチン、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、及びクエン酸トリエチルを使用した実施例１、２、４、５のフィルムコーティング錠の保存中オベチコール酸二量体の増加は比較例１及び２と比べて顕著に緩やかであり、オベチコール酸（単品）（比較例３）と同程度まで抑制された。特に実施例１～５のＦＣ錠について、４０℃、７５％ＲＨ ｏｐｅｎで１Ｍ～３Ｍの保存後、二量体の生成が０．５％未満に抑制されることは優れた効果である。

表８：オベチコール酸二量体の生成量（%）							
	使用した可塑剤	Initial	40℃75%RH open			50℃85% RH open 4W	60℃ closed 4W
			1M	2M	3M		
比較例１	ポリエチレングリコール	0.25	0.57	-	1.55	2.56	2.73
比較例２	ポリエチレングリコール	0.11	0.44	0.87	1.12	1.28	2.59
比較例３	なし（オベチコール酸の単品）	0.04	-	-	-	0.83	0.81
実施例１	レシチン	0.10	0.18	0.35	0.42	0.66	0.81
実施例２	モノステアリン酸グリセリン	0.11	0.19	0.35	0.41	0.68	0.78
実施例３	なし	0.10	0.19	0.35	0.40	0.62	0.85
実施例４	プロピレングリコール	0.11	0.20	0.32	0.40	0.60	0.82
実施例５	クエン酸トリエチル	0.12	0.19	0.33	0.41	0.58	0.78

表９：オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）						
	使用した可塑剤	40℃ 75%RH open			50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
		1M	2M	3M		
比較例１	ポリエチレングリコール	0.32	-	1.30	2.31	2.48
比較例２	ポリエチレングリコール	0.33	0.76	1.01	1.17	2.48
比較例３	なし（オベチコール酸の単品）	-	-	-	0.79	0.77
実施例１	レシチン	0.08	0.25	0.32	0.56	0.71
実施例２	モノステアリン酸グリセリン	0.08	0.24	0.30	0.57	0.67
実施例３	なし	0.09	0.25	0.30	0.52	0.75
実施例４	プロピレングリコール	0.09	0.21	0.29	0.49	0.71
実施例５	クエン酸トリエチル	0.07	0.21	0.29	0.46	0.66

[0092] 素錠部の処方がオベチコール酸二量体増加に及ぼす影響を評価した。

[0093] 実施例６－（１）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

Ａ．オベチコール酸の含量２０ｍｇのＦＣ錠の処方

下記組成からなる顆粒、素錠およびＦＣ錠を順次調製した。

（ａ）顆粒の処方及び仕込み量

表１０：顆粒の処方及び仕込み量		
	実施例６－（１）	
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）	仕込み量（ｇ）
オペチコール酸	20.0	128.57
乳糖	83.6	537.43
部分α化デンプン	28.0	180.00
クロスポビドン	4.2	27.00
ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	18.00
小計	138.6	891.0

（ｂ）素錠の処方及び仕込み量

表１１：素錠の処方及び仕込み量		
	実施例６－（１）	
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）	仕込み量（ｇ）
顆粒	138.6	792.00
ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	8.00
小計	140.0	800.0

（ｃ）ＦＣ錠の処方

表１２：ＦＣ錠の処方	
	実施例６－（１）
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）
素錠	140.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00
タルク	0.61
酸化チタン	0.24
クエン酸トリエチル（可塑剤）	0.15
カルナウバロウ	微量
合計	144.0

[0094] Ｂ．製造方法

（１）造粒－整粒

＜結合液の調製＞

水溶性高分子結合剤のポリビニルアルコールを、８０℃に加温した精製水に加えて溶解させた。室温に放冷後、精製水を加えて４％結合液を調製した

。

＜造粒＞

表１０に記載の仕込み量に従い、ポリビニルアルコール以外の処方を流動層造粒機（マルチプレックスＭＰ－０１／パウレック製）に仕込み、上記（１）で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒を行い、顆粒を得た。

＜造粒条件＞

給気温度：７５℃

風量：３０－５０m^3／ｈｒ

スプレー速度：８－１２ｇ／分

スプレーノズル径：１．０ｍｍ

スプレー圧力：０．１ＭＰａ

ガン位置：中段

＜整粒＞

得られた顆粒をスクリーンサイズは７１０μｍのメッシュで篩過し、整粒顆粒を得た。

[0095] （２）顆粒と滑沢剤の混合：

表１１に記載の仕込み量に従い、上記（１）で調製した顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、小型Ｖ型混合機（筒井理化学器械製）を用いて、混合（４０ｒｐｍ、５分）し、打錠用顆粒を得た。

[0096] （３）打錠：

上記（２）で調製した打錠用顆粒を、ロータリー打錠機（ＶＥＬ２、菊水製作所製）を用いて打錠し、下記条件で打錠を行い、１錠あたり約１４０ｍｇの素錠を得た。

杵：円形Ｒ錠

杵サイズ：φ７ｍｍ、１０Ｒ

回転盤回転数：２０ｒｐｍ

打錠圧縮圧力：錠剤硬度が６０～１４０Ｎになるように調製した。

[0097] （４）コーティング：

＜コーティング液の調製＞

表１２に記載の組成の被覆層が形成できるよう、固形分濃度が１０％のコーティング液を調製した。精製水にヒドロキシプロピルメチルセルロース及びクエン酸トリエチルを加え、溶解させた（溶液１）。別途、精製水にタルク及び酸化チタンを加え、懸濁分散させた（懸濁液１）。調製した懸濁液１に溶液１を加えて分散させ、ナイロンメッシュ（１５０＃）で篩過し、コーティング液を調製した。

＜コーティング＞

上記（３）で調製した素錠を、ハイコーターＨＣＴ３０Ｎ（フロイント産業製）を用い、コーティング剤の皮膜量が約４ｍｇになるように下記条件でコーティングを行い、ＦＣ錠を得た。カルナウバロウはフィルムコーティング工程の乾燥後に添加した。

＜ＦＣ条件＞

給気温度：８５℃

風量：０．６m^3／分

パン回転数：２４ｒｐｍ

スプレー圧：０．１５ＭＰａ

液速：３－５ｇ／分

ガン距離：１１ｃｍ

[0098] 実施例６－（２）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

部分α化デンプンの１錠あたりの含量を２１ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0099] 実施例６－（３）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

ＦＣ成分を変更した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

＜コーティング液の調製＞

表１３に記載の組成の被覆層が形成できるよう、固形分濃度が１５％のコ

ーティング液を調製した。精製水にポリビニルアルコール及びクエン酸トリエチルを加え、溶解させた（溶液１）。別途、精製水にタルク及び酸化チタンを加え、懸濁分散させた（懸濁液１）。調製した懸濁液１に溶液１を加えて分散させ、ナイロンメッシュ（１５０＃）で篩過し、コーティング液を調製した。

[0100] 実施例６－（４）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

部分α化デンプンの１錠あたりの含量を３５ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0101] 実施例６－（５）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

クロスポビドンを処方中に含有させず、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0102] 実施例６－（６）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

ポリビニルアルコールの１錠あたりの含量を１．４ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0103] 実施例６－（７）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

ポリビニルアルコールの１錠あたりの含量を４．２ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0104] 実施例６－（８）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

ステアリン酸マグネシウムの１錠あたりの含量を０．７ｍｇにし、その分を乳糖で調製した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0105] 実施例６－（９）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

実施例６－（８）で調製した顆粒にステアリン酸マグネシウムを２．１ｍｇ混合し、約１４１．４ｍｇの素錠を調製した。その後は実施例６－（８）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0106] 実施例６－（１０）：オベチコール酸２．５ｍｇＦＣ錠

オベチコール酸の１錠あたりの含量を２．５ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0107] 実施例６－（１１）：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠

部分α化デンプンの代わりに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用し、その１錠あたりの含量を１６．８ｍｇにし、その分を乳糖で調整した以外は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0108] 実施例６－（１）～６－（１１）のオベチコール酸ＦＣ錠の処方を表１３に示す。

表１３（１）：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）

成分		実施例6-(1)	実施例6-(2)	実施例6-(3)	実施例6-(4)
素錠部	オベチコール酸	20.0	20.0	20.0	20.0
	乳糖	83.6	90.6	90.6	76.6
	部分α化デンプン	28.0	21.0	21.0	35.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	-
	クロスポビドン	4.2	4.2	4.2	4.2
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	2.8	2.8	2.8
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4	1.4	1.4
ＦＣ部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00	3.00	-	3.00
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	-	-	1.60	-
	タルク	0.61	0.61	1.93	0.61
	酸化チタン	0.24	0.24	0.32	0.24
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	0.15	0.15	0.15	0.15
	カルナウバロウ	微量	微量	微量	微量
合計		144.0	144.0	144.0	144.0

表１３（２）：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）

成分		実施例6-(5)	実施例6-(6)	実施例6-(7)	実施例6-(8)
素錠部	オベチコール酸	20.0	20.0	20.0	20.0
	乳糖	87.8	85.0	82.2	84.3
	部分α化デンプン	28.0	28.0	28.0	28.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	-
	クロスポビドン	-	4.2	4.2	4.2
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	1.4	4.2	2.8
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4	1.4	0.7
ＦＣ部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00	3.00	3.00	3.00
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	-	-	-	-
	タルク	0.61	0.61	0.61	0.61
	酸化チタン	0.24	0.24	0.24	0.24
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	0.15	0.15	0.15	0.15
	カルナウバロウ	微量	微量	微量	微量
合計		144.0	144.0	144.0	144.0

表１３（３）：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）				
成分		実施例6-(9)	実施例6-(10)	実施例6-(11)
素錠部	オベチコール酸	20.0	2.5	20.0
	乳糖	84.3	101.1	94.8
	部分α化デンプン	28.0	28.0	-
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	16.8
	クロスポビドン	4.2	4.2	4.2
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	2.8	2.8
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	2.1	1.4	1.4
ＦＣ部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00	3.00	3.00
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	-	-	-
	タルク	0.61	0.61	0.61
	酸化チタン	0.24	0.24	0.24
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	0.15	0.15	0.15
	カルナウバロウ	微量	微量	微量
合計		145.4	144.0	144.0

[0109] ＜保存＞

実施例６－（１）～６－（１１）で調製したオベチコール酸を２．５ｍｇまたは２０ｍｇ含有する錠剤を以下の条件で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を以下の試験例３、４の手法で測定した。

・４０℃、７５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で１か月（１Ｍ）及び３か月（３Ｍ）

・５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で４週（４Ｗ）

・６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）で４週（４Ｗ）

[0110] 試験例３：オベチコール酸２．５ｍＦＣ錠の評価

以下の試料溶液の調製以外は、試験例１と同様の手法でオベチコール酸二量体の生成量を測定した。

＜試料溶液の調製＞

保存から取り出した、１錠あたりオベチコール酸を２．５ｍｇ含有する錠剤４錠を２０ｍＬ容メスフラスコに入れた。メスフラスコにアセトニトリル／水＝９／１を加え、超音波処理（１０分）し、錠剤の崩壊を確認した。振とう器にて十分に振とうさせ（３００ｒｐｍ、６０分）、さらに超音波処理

（１０分）し、オベチコール酸を抽出した。アセトニトリル／水＝９／１を加えて定容とし、遠心分離し（３０００ｒｐｍ、１０分）、上澄み液をＨＰＬＣ測定用サンプルとした（オベチコール酸として５００μｇ／ｍＬ）。

[0111] 試験例４：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠の評価

以下の試料溶液の調製以外は、試験例１と同様の手法でオベチコール酸二量体の生成量を測定した。

＜試料溶液の調製＞

保存から取り出した、１錠あたりオベチコール酸を２０ｍｇ含有する錠剤１錠を４０ｍＬ容メスフラスコに入れた。メスフラスコにアセトニトリル／水＝９／１を加え、超音波処理（１０分）し、錠剤の崩壊を確認した。振とう器にて十分に振とうさせ（３００ｒｐｍ、６０分）、さらに超音波処理（１０分）し、オベチコール酸を抽出した。アセトニトリル／水＝９／１を加えて定容とし、遠心分離し（３０００ｒｐｍ、１０分）、上澄み液をＨＰＬＣ測定用サンプルとした（オベチコール酸として５００μｇ／ｍＬ）。

＜結果＞

実施例６－（１）～６－（１１）の評価結果を表１４及び表１５に示す。

比較として比較例１の結果も合わせて示す。結果から明らかなように、前述の特定可塑剤として好ましいクエン酸トリエチルを使用したフィルムコーティング錠においては、素錠部の処方はオベチコール酸二量体の増加に影響は及ぼさず、実施例６－（１）～６－（１１）のオベチコール酸二量体の増加は可塑剤としてポリエチレングリコールが使用された比較例１と比べて顕著に緩やかであった。特に実施例６－（１）、６－（７）、６－（１０）及び６－（１１）で代表されるこれら実施例６のＦＣ錠について、４０℃、７５％ＲＨ ｏｐｅｎで１Ｍ及び／又は３Ｍの保存後、二量体の生成が０．５％未満に抑制されることは優れた効果である。

表１４：オベチコール酸二量体の生成量（%）					
実施例番号	Initial	40℃, 75%RH open		50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
		1M	3M		
比較例１	0.25	0.57	1.55	2.56	2.73
実施例6-(1)	0.08	0.20	0.37	0.71	0.78
実施例6-(2)	0.09	-	-	0.71	0.77
実施例6-(3)	0.08	-	-	0.73	0.88
実施例6-(4)	0.09	-	-	0.69	0.76
実施例6-(5)	0.08	-	-	0.78	0.80
実施例6-(6)	0.08	-	-	0.71	0.78
実施例6-(7)	0.08	0.20	0.38	0.74	0.78
実施例6-(8)	0.08	-	-	0.69	0.77
実施例6-(9)	0.07	-	-	0.70	0.86
実施例6-(10)	0.08	0.18	0.32	0.34	0.76
実施例6-(11)	0.08	-	0.37	0.68	0.81

表１５：オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）				
実施例番号	40℃75%RH open		50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
	1M	3M		
比較例１	0.32	1.30	2.31	2.48
実施例6-(1)	0.12	0.29	0.63	0.70
実施例6-(2)	-	-	0.62	0.68
実施例6-(3)	-	-	0.65	0.80
実施例6-(4)	-	-	0.60	0.67
実施例6-(5)	-	-	0.70	0.72
実施例6-(6)	-	-	0.63	0.70
実施例6-(7)	0.12	0.30	0.66	0.70
実施例6-(8)	-	-	0.61	0.69
実施例6-(9)	-	-	0.63	0.79
実施例6-(10)	0.10	0.24	0.26	0.68
実施例6-(11)	-	0.29	0.60	0.73

[0112] 実施例７：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠

Ａ．オベチコール酸の含量１０ｍｇのフィルムコーティング（ＦＣ）錠の処方

下記組成からなる顆粒、素錠およびＦＣ錠を順次調製した。

（ａ）顆粒の処方及び仕込み量

表１６：顆粒の処方及び仕込み量		
	実施例７	
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）	仕込み量（ｋｇ）
オベチコール酸	10.0	2.00
乳糖	93.6	18.72
部分α化デンプン	28.0	5.60
クロスポビドン	4.2	0.84
ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	0.56
小計	138.6	27.72

（ｂ）素錠の処方及び仕込み量

表１７：素錠の処方及び仕込み量		
	実施例７	
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）	仕込み量（ｋｇ）
顆粒	138.6	25.55
ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	0.26
小計	140.0	25.80

（ｃ）ＦＣ錠の処方

表１８：ＦＣ錠の処方	
	実施例７
成分	１錠あたりの分量（ｍｇ）
素錠	140.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00
酸化チタン	0.60
トリアセチン（可塑剤）	0.40
カルナウバロウ	微量
合計	144.0

[0113] Ｂ．製造方法

（１）造粒－整粒

＜結合液の調製＞

水溶性高分子結合剤のポリビニルアルコールを、８０℃に加温した精製水に加えて溶解させた。室温に放冷後、精製水を加えて４％結合液を調製した。

＜造粒＞

表１６に記載の仕込み量に従い、ポリビニルアルコール以外の処方を流動層造粒機（フローコーター、ＮＦＬＦ－３０ＳＪＣ型／フロイント産業製）に仕込み、上記（１）で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒を行い、顆粒を得た。

＜造粒条件＞

給気温度：７５℃

風量：６－８m^3／分

スプレー速度：１６０ｇ／分

スプレーノズル径：１．８ｍｍ

スプレーエアー圧力：０．４６ＭＰａ

＜整粒＞

得られた顆粒を、サニタリー式振動篩機（５０２ＳＢ型／ダルトン製）を用いて篩過し、整粒顆粒を得た。スクリーンサイズは７１０μｍを用いた。

[0114] （２）顆粒と滑沢剤の混合：

表１７に記載の仕込み量に従い、上記（１）で調製した整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、容器混合機（１１０Ｌ、山崎金属産業製）を用いて、混合（２０ｒｐｍ、５分）し、打錠用顆粒を得た。

[0115] （３）打錠：

上記（２）で調製した打錠用顆粒をロータリー打錠機、ＡＱＵ３０５１８ＳＷ２ＡII（菊水製作所製）を用いて打錠し、下記条件で打錠を行い、１錠あたり約１４０ｍｇの素錠を得た。

杵：円形Ｒ錠

杵サイズ：φ７ｍｍ、１０Ｒ

回転盤回転数：５０ｒｐｍ

打錠圧縮圧力：錠剤硬度が４０～１２０Ｎになるように調製した。

[0116] （４）コーティング：

＜コーティング液の調製＞

表１８に記載の組成の被覆層が形成できるよう、固形分濃度が１０％のコーティング液を調製した。精製水にヒドロキシプロピルメチルセルロース及びトリアセチンを加え、溶解させた（溶液１）。別途、精製水に酸化チタンを加え、懸濁分散させた（懸濁液１）。調製した懸濁液１に溶液１を加えて分散させ、ナイロンメッシュ（１５０＃）で篩過し、コーティング液を調製した。

＜コーティング＞

上記（３）で調製した素錠を、ハイコーターＨＣＴ３０Ｎ（フロイント産業製）を用い、コーティング剤の皮膜量が約４ｍｇになるように下記条件でコーティングを行い、ＦＣ錠を得た。カルナウバロウはフィルムコーティング工程の乾燥後に添加した。

＜ＦＣ条件＞

給気温度：８５℃

風量：０．６m^3／分

パン回転数：２４ｒｐｍ

スプレー圧：０．１５ＭＰａ

液速：３－５ｇ／分

ガン距離：１１ｃｍ

[0117] 実施例８：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠

実施例７で調製した素錠にフィルムコーティングを行い、ＦＣ錠を得た。トリアセチンの代わりにモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート８０）を用いたこと以外は実施例７と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0118] 実施例７及び８のオベチコール酸ＦＣ錠の処方を表１９に示す。

表１９：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（ｍｇ）			
成分		実施例７	実施例８
素錠部	オベチコール酸	10.0	10.0
	乳糖	93.6	93.6
	部分α化デンプン	28.0	28.0
	クロスポビドン	4.2	4.2
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	2.8
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4
ＦＣ部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00	3.00
	酸化チタン	0.60	0.60
	トリアセチン（可塑剤）	0.40	－
	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（可塑剤）	－	0.40
	カルナウバロウ	微量	微量
合計		144.0	144.0

[0119] ＜保存＞

実施例７及び８で調製したオベチコール酸を１０ｍｇ含有する錠剤を以下の条件で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を試験例１の手法で測定した。

・５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で４週（４Ｗ）

・６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）で４週（４Ｗ）

[0120] ＜結果＞

実施例７及び８の評価結果を表２０、２１に示す。

比較として比較例１の結果も合わせて示す。可塑剤として好ましい特定可塑剤であるトリアセチン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート８０）を使用したフィルムコーティング錠の保存中オベチコール酸二量体の増加は、可塑剤としてポリエチレングリコールが使用された比較例１と比べて顕著に緩やかであった。

表２０：オベチコール酸二量体の生成量（%）				
	使用した可塑剤	Initial	50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
比較例１	ポリエチレングリコール	0.25	2.56	2.73
実施例７	トリアセチン	0.19	0.80	0.94
実施例８	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.19	0.73	0.88

表２１：オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）			
	使用した可塑剤	50℃85%RH open 4W	60℃ closed 4W
比較例１	ポリエチレングリコール	2.31	2.48
実施例７	トリアセチン	0.61	0.75
実施例８	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.55	0.69

[0121] 実施例９：オベチコール酸２０ｍｇＦＣ錠（二軸スクリュー湿式造粒法）

オベチコール酸２８５．７ｇ、乳糖水和物１３５４．２９ｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース２４０．０ｇ、クロスポビドン６０．０ｇを秤量し、ポリ袋で混合した。混合末を二軸スクリュー湿式造粒機の粉体供給フィーダーに投入した。混合末を粉体供給フィーダーからチャンバー内に２０ｋｇ／ｈで供給し、そこに８．５重量%のポリビニルアルコール水溶液をペリスタポンプで８０ｇ／ｍｉｎ．で供給しながらスクリュー回転数７００ｒｐｍ、表２２に示すスクリュー構成で４分間連続して造粒を行った。造粒末は流動層乾燥機で乾燥した。乾燥末４５０ｇをとり、整粒機（製品名：クアドロコーミル１９７Ｓ、パウレック製）を用いておろし金タイプのスクリーン（メッシュサイズ１．０６ｍｍ）で圧縮型の羽を使用し、１２００ｒｐｍで整粒した。得られた整粒末３９６ｇにステアリン酸マグネシウム４．０ｇを加えて混合した。打錠以降の工程は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0122]

表２２	
スクリュー構成	XT/6・N/4・60° /1.5T/6・N/4・60° /1.5T/2・N/6・60°

[0123] 実施例１０：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠（二軸スクリュー湿式造粒法）

オベチコール酸５０．０ｇ、乳糖水和物５２４．０ｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース８４．０ｇ、クロスポビドン２１．０ｇを秤量し、ポリ袋で混合した。混合末を二軸スクリュー湿式造粒機の粉体供給フィーダーに投入した。混合末を粉体供給フィーダーからチャンバー内に２０ｋｇ／ｈで供給し、そこに８．５重量％のポリビニルアルコール水溶液をペリスタポンプで８０ｇ／ｍｉｎ．で供給しながらスクリュー回転数７００ｒｐｍ、表２２に示すスクリュー構成で１．５分間連続して造粒を行った。造粒末は流動層乾燥機で乾燥した。乾燥末４５５ｇをとり、整粒機（製品名：クアドロコーミル１９７Ｓ、パウレック製）を用いておろし金タイプのスクリーン（メッシュサイズ１．０６ｍｍ）で圧縮型の羽を使用し、１２００ｒｐｍで整粒した。得られた整粒末３９６ｇにステアリン酸マグネシウム４．０ｇを加えて混合した。打錠以降の工程は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0124] 実施例１１：オベチコール酸１０ｍｇＦＣ錠（二軸スクリュー湿式造粒法）

オベチコール酸５０．０ｇ、乳糖水和物４６８．０ｇ、部分α化デンプン（Ｓｔａｒｃｈ１５００：Ｃｏｌｏｒｃｏｎ製）１４０．０ｇ、クロスポビドン２１．０ｇを秤量し、ポリ袋で混合した。混合末を二軸スクリュー湿式造粒機の粉体供給フィーダーに投入した。混合末を粉体供給フィーダーからチャンバー内に２０ｋｇ／ｈで供給し、そこに１３．８重量％のポリビニルアルコール水溶液をペリスタポンプで５０ｇ／ｍｉｎ．で供給しながらスクリュー回転数７００ｒｐｍ、表２２に示すスクリュー構成で１．５分間連続して造粒を行った。造粒末は流動層乾燥機で乾燥した。乾燥末４８９ｇをとり、整粒機（製品名：クアドロコーミル１９７Ｓ、パウレック製）を用いておろし金タイプのスクリーン（メッシュサイズ１．０６ｍｍ）で圧縮型の羽を使用し、１２００ｒｐｍで整粒した。得られた整粒末３９６ｇにステアリン酸マグネシウム４．０ｇを加えて混合した。打錠以降の工程は実施例６－（１）と同様の手法でＦＣ錠を得た。

[0125] 実施例９～１１のオベチコール酸ＦＣ錠の処方を表２３に示す。

表２３：オベチコール酸ＦＣ錠の処方				
	成分	実施例９	実施例10	実施例11
素錠	オベチコール酸	20.0	10.0	10.0
	乳糖	94.8	104.8	93.6
	部分α化デンプン	－	－	28.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	16.8	16.8	－
	クロスポビドン	4.2	4.2	4.2
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	2.8	2.8	2.8
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	1.4	1.4	1.4
ＦＣ	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00	3.00	3.00
	タルク	0.61	0.61	－
	酸化チタン	0.24	0.24	0.85
	クエン酸トリエチル（可塑剤）	0.15	0.15	0.15
	カルナウバロウ	微量	微量	微量
	合計	144.0	144.0	144.0

[0126] ＜保存＞

実施例９～１１で調製したオベチコール酸を１０ｍｇ、２０ｍｇ含有する錠剤を以下の条件で保存した。保存前（Ｉｎｉｔｉａｌ）、保存後のオベチコール酸二量体の生成量を、それぞれ試験例１及び４の手法で測定した。

・４０℃、７５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）で１か月（１Ｍ）及び３か月（３Ｍ）

[0127] ＜結果＞

実施例９～１１の評価結果を表２４及び表２５に示す。

比較のため比較例１の結果も合わせて示す。前述の特定可塑剤として好ましいクエン酸トリエチルを使用し、二軸スクリュー湿式造粒法で調製したオベチコール酸フィルムコーティング錠の保存中のオベチコール酸二量体の増加は、可塑剤としてポリエチレングリコールを使用した比較例１と比べて顕著に緩やかであった。特に実施例９～１１のＦＣ錠について、４０℃、７５％ＲＨ ｏｐｅｎで１Ｍ及び３Ｍの保存後、二量体の生成が０．５％未満に抑制されることは優れた効果である。

表２４：オベチコール酸二量体の生成量（%）			
	Initial	40℃75%RH open	
		1M	3M
比較例１	0.25	0.57	1.55
実施例９	0.10	0.25	0.40
実施例１０	0.10	0.25	0.39
実施例１１	0.10	0.23	0.39

表２５：オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）		
	40℃75%RH open	
	1M	3M
比較例１	0.32	1.30
実施例９	0.15	0.30
実施例１０	0.15	0.29
実施例１１	0.13	0.29

[0128] 実施例１２

本発明の所望の製剤を設計するための基礎データを得る目的で、下記の配合変化試験により、オベチコール酸と各種添加剤を直接接触することで、易生成不純物であるオベチコール酸二量体の増加を促進させるものがあるかどうかを調べた。

＜配合変化試験：乾式混合＞オベチコール酸／各種添加剤＝１／１９

オベチコール酸／各種添加剤（賦形剤、崩壊剤、流動化剤：全１５種）を１／１９の比率で十分に乾式混合し、得られた混合物を試験管に約１００ｍｇ（オベチコール酸として５ｍｇ相当）ずつ秤量し、保存にかけた。保存は５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）、６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）の２条件とし、保存期間は２週間（２Ｗ）及び４週間（４Ｗ）とした。オベチコール酸二量体の生成量を試験例２に従って測定した。

[0129] 実施例１２の評価結果を表２６、２７に示す。実施例１２－（１）～１２－（１５）、すなわちオベチコール酸と１３種の添加剤（賦形剤、崩壊剤、流動化剤）を混合後のオベチコール酸二量体の増加は、オベチコール酸（単品）（比較例３）と同程度であった。つまり本実施例で試験された各種添加剤において、オベチコール酸二量体の増加を促進するものはなかった。

[0130]

表２６　オベチコール酸一量体の生成量（%）

実施例番号	薬物	添加剤		Initial	50℃ 85%RH open 2W	50℃ 85%RH open 4W	60℃ closed 2W	60℃ closed 4W
比較例3	オベチコール酸	なし（単品）	–	0.04	0.83	0.83		0.81
実施例12-(1)		賦形剤	マンニトール	0.04		0.80		0.80
実施例12-(2)			結晶セルロース	0.04		0.78		0.89
実施例12-(3)			トウモロコシデンプン	0.04	0.35	0.82	0.67	1.14
実施例12-(4)			乳糖	0.04		0.82		0.90
実施例12-(5)			無水乳糖	0.05		0.81		0.92
実施例12-(6)		崩壊剤	部分α化デンプン	0.04		0.77		0.99
実施例12-(7)			クロスポビドン	0.04		0.52		0.86
実施例12-(8)			カルボキシメチルスターチナトリウム	0.04	0.30	0.60	0.79	1.66
実施例12-(9)			カルボキシメチルセルロース	0.03		0.85		0.91
実施例12-(10)			低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.04	0.37	0.80	0.63	1.14
実施例12-(11)			クロスカルメロースナトリウム	0.04		0.79		0.92
実施例12-(12)		賦形剤	リン酸水素カルシウム	0.05	0.42	0.90	1.87	2.73
実施例12-(13)			無水リン酸水素カルシウム	0.04		0.77		0.88
実施例12-(14)			沈降炭酸カルシウム	0.03		0.57		0.68
実施例12-(15)		流動化剤	軽質無水ケイ酸	0.06		0.46		0.85

[0131]

表２７　オベチコール酸一量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）

実施例番号	薬物	添加剤		50℃85%RH open 2W	50℃85%RH open 4W	60℃ closed 2W	60℃ closed 4W
比較例3	オベチコール酸	なし（単品）	－		0.79		0.78
実施例12-(1)		賦形剤	マンニトール		0.77		0.77
実施例12-(2)			結晶セルロース		0.74		0.85
実施例12-(3)			トウモロコシデンプン	0.32	0.78	0.64	1.11
実施例12-(4)			乳糖		0.79		0.86
実施例12-(5)			無水乳糖		0.76		0.88
実施例12-(6)		崩壊剤	部分α化デンプン		0.73		0.96
実施例12-(7)			クロスポビドン		0.49		0.82
実施例12-(8)			カルボキシメチルスターチナトリウム	0.26	0.57	0.75	1.62
実施例12-(9)			カルボキシメチルセルロース		0.81		0.87
実施例12-(10)			低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.32	0.76	0.59	1.10
実施例12-(11)			クロスカルメロースナトリウム		0.75		0.88
実施例12-(12)		滑沢剤	リン酸水素カルシウム	0.38	0.86	1.83	2.68
実施例12-(13)			無水リン酸水素カルシウム		0.73		0.84
実施例12-(14)			沈降炭酸カルシウム		0.54		0.65
実施例12-(15)		流動化剤	軽質無水ケイ酸		0.40		0.79

[0132] 実施例１３

本発明の所望の製剤を設計するための基礎データを得る目的で、下記の配合変化試験により、賦形剤として汎用される乳糖の存在下、オベチコール酸と各種添加剤を直接接触することで、易生成不純物であるオベチコール酸二量体の増加を促進させる添加剤があるかどうかを調べた。

＜配合変化試験：湿式混合＞オベチコール酸／賦形剤（乳糖）／各種添加剤＝１／１９／０．４

オベチコール酸／賦形剤（乳糖）を１／１９の比率で十分に乾式混合し、得られた混合物に、溶液または懸濁液にした各種添加剤（結合剤７種：実施例１３－（２）～１３－（８）、界面活性剤1種：実施例１３－（９）、可塑剤９種：実施例１３－（１０）～１３－（１８））を、オベチコール酸／賦形剤／各種添加剤＝１／１９／０．４の比率になるように湿式混合した。比較として添加剤を加えないサンプルを実施例１３－（１）として実施した。得られた湿式混合物を恒温機（５０℃、４時間）で乾燥させ、試験管に約１０２ｍｇ（オベチコール酸として５ｍｇ相当）ずつ秤量し、保存にかけた。保存は５０℃、８５％ＲＨ（ｏｐｅｎ）、６０℃（ｃｌｏｓｅｄ）の２条件とし、保存期間は２週間（２Ｗ）及び４週間（４Ｗ）とした。オベチコール酸二量体の生成量を試験例２に従って測定した。

[0133] 実施例１３の評価結果を表２８、２９に示す。実施例１３－（２）～１３－（９）、すなわち乳糖の存在下、オベチコール酸と７種の結合剤及び１種の界面活性剤を混合後のオベチコール酸二量体の増加は、添加剤を加えない（つまりオベチコール酸と乳糖のみの）実施例１３－（１）と同程度であった。つまり本実施例で試験された結合剤及び界面活性剤において、賦形剤としての乳糖の存在下、オベチコール酸二量体の増加を促進するものはなかった。

[0134] 一方、実施例１３－（１０）～１３－（１８）、すなわち乳糖の存在下、オベチコール酸と９種の可塑剤を混合後のオベチコール酸二量体の増加速度は、様子が異なった。セスキオレイン酸ソルビタン（実施例１３－（１８）

）は添加剤を加えない（つまりオベチコール酸と乳糖のみの）実施例１３－（１）と同程度であり、賦形剤としての乳糖の存在下、オベチコール酸二量体の増加を促進しなかった。しかしながら、ポリエチレングリコールであるマクロゴール４００及びマクロゴール６０００（実施例１３－（１５）及び１３－（１６））は、添加剤を加えない実施例１３－（１）と比較して、賦形剤としての乳糖の存在下、オベチコール酸二量体の増加を著しく促進した。この増加促進の程度は、本実施例で試験した賦形剤の中で最大のものであり、前記比較例１及び２においてＦＣ錠における被覆層の可塑剤として使用した場合の知見と一致する。そして、興味深いことにトリアセチン（実施例１３－（１１）は、本配合試験においては、ポリエチレングリコール（実施例１３－（１５）及び１３－（１６））ほどではないが、相当程度、オベチコール酸二量体の増加を促進した。しかし、本発明者は（本結果からは意外にも）前記実施例７に述べたとおり、ＦＣ錠における被覆層の可塑剤として使用した場合はオベチコール酸二量体の増加を促進しないことを見出した。そこで発明者は、ＦＣ錠における被覆層の好ましい特定可塑剤として機能する閾値あるいは指標は、本配合試験において、ポリエチレングリコール（実施例１３－（１５）及び１３－（１６））の示す二量体の増加量の数値（例えば、６０℃、ｃｌｏｓｅｄ ４Ｗで１６～１８％）よりは低く、かつトリアセチンの示す二量体の増加量程度の数値（例えば、６０℃、ｃｌｏｓｅｄ ４Ｗで１０～１１％）にあると考えた。そして実際、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリン及び（実施例１３－（１０）、１３－（１３）、１３－（１４）及び１３－（１７））は、本配合試験において、ポリエチレングリコールほど顕著ではなく、かつトリアセチンよりもさらに緩やかであるが、オベチコール酸二量体の増加を促進しており（例えば、６０℃、ｃｌｏｓｅｄ ４Ｗで３～６％）、一方、前記実施例２、４～６及び８等に述べたとおり、ＦＣ錠における被覆層の可塑剤として使用した場合はオベチコール酸二量体の増加を促進することはなく、好ましい特定可塑剤として機能した。

この本発明者により発見され証明された指標に基づき、前記、二量体の増加を促進しないセスキオレイン酸ソルビタン（実施例１３－（１８））は無論、濃グリセリン（実施例１３－（１２））も、本配合試験では非常に緩やかにオベチコール酸二量体の増加を促進しているが（例えば、６０℃、ｃｌｏｓｅｄ ４Ｗで２％）、好ましい特定可塑剤として機能する。また本配合試験で好ましい特定可塑剤と分類可能な可塑剤と構造や性質が類似し、かつポリエチレングリコールとは構造や性質が異なると、当業者によって判断可能な可塑剤も全て、特定可塑剤として機能しうる。

[0135]

表２８　オベチコール酸二量体の生成量（%）

実施例番号	薬物	製形剤	添加剤		Initial	50℃ 85%RH open 2W	50℃ 85%RH open 4W	60℃ closed 2W	60℃ closed 4W
実施例13-(1)	オベチコール酸	乳糖	なし	–	0.05		0.84		0.92
実施例13-(2)			結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース	0.05		0.68		0.79
実施例13-(3)				メチルセルロース	0.06		0.72		0.85
実施例13-(4)				ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.05		0.62		0.79
実施例13-(5)				ポリビニルアルコール（部分けん化物）	0.05		0.79		0.85
実施例13-(6)				ポリビニルピロリドンＫ３０	0.05		0.63		0.91
実施例13-(7)				コポリビドン	0.05		0.54		0.81
実施例13-(8)				トウモロコシデンプン	0.05		0.80		0.88
実施例13-(9)			界面活性剤	ラウリル硫酸ナトリウム	0.04		0.84		0.81
実施例13-(10)			可塑剤	クエン酸トリエチル	0.13	3.67	7.82	1.69	4.09
実施例13-(11)				トリアセチン	0.09	3.08	6.57	7.92	10.49
実施例13-(12)				濃グリセリン	0.05	0.52	1.15	1.41	2.46
実施例13-(13)				プロピレングリコール	0.05	0.42	0.86	1.08	3.37
実施例13-(14)				モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80）	0.04	3.37	6.99	3.53	5.67
実施例13-(15)				マクロゴール400（ポリエチレングリコール400）	0.10	4.23	8.41	10.29	18.34
実施例13-(16)				マクロゴール6000ポリエチレングリコール6000）	0.07	3.17	6.61	6.96	16.07
実施例13-(17)				モノステアリン酸グリセリン	0.06	1.26	2.74	2.48	4.34
実施例13-(18)				セスキオレイン酸ソルビタン	0.13	0.31	0.69	0.32	0.66

[0136]

表２９　オベチコール酸二量体のＩｎｉｔｉａｌからの増加量（%）

実施例番号	薬物	製形剤	添加剤		50℃ 85%RH open 2W	50℃ 85%RH open 4W	60℃ closed 2W	60℃ closed 4W
実施例13-(1)	オベチコール酸	乳糖	-	原薬、単品		0.79		0.87
実施例13-(2)			ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤		0.63		0.74
実施例13-(3)			メチルセルロース			0.67		0.79
実施例13-(4)			ヒドロキシプロピルメチルセルロース			0.58		0.74
実施例13-(5)			ポリビニルアルコール（部分けん化物）			0.73		0.80
実施例13-(6)			ポリビニルピロリドンＫ３０			0.58		0.86
実施例13-(7)			コポリビドン			0.50		0.76
実施例13-(8)			トウモロシデンプン			0.75		0.83
実施例13-(9)			ラウリル硫酸ナトリウム	界面活性剤		0.80		0.77
実施例13-(10)			クエン酸トリエチル	可塑剤	3.54	7.70	1.56	3.97
実施例13-(11)			トリアセチン		2.99	6.48	7.83	10.41
実施例13-(12)			濃グリセリン		0.47	1.10	1.35	2.41
実施例13-(13)			プロピレングリコール		0.37	0.81	1.03	3.32
実施例13-(14)			モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80）		3.32	6.94	3.49	5.62
実施例13-(15)			マクロゴール400（ポリエチレングリコール400）		4.13	8.30	10.18	18.23
実施例13-(16)			マクロゴール6000（ポリエチレングリコール6000）		3.10	6.54	6.89	16.00
実施例13-(17)			モノステアリン酸グリセリン		1.20	2.68	2.42	4.28
実施例13-(18)			セスキオレイン酸ソルビタン		0.18	0.56	0.19	0.53

[0137] 実施例１４～２２

特許文献２に開示されたオベチコール酸を含有する錠剤（特定のフィルムコーティング錠）のコーティング材料を本願発明のものと置換することによ

り、本願発明のフィルムコーティング錠とすることが可能である。例えば、より具体的には、特許文献２に記載の、１個の錠剤あたり２５ｍｇのオベチコール酸、１５７ｍｇの微結晶セルロース、１２ｍｇのデンプングリコール酸ナトリウム、２ｍｇのステアリン酸マグネシウム、４ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、８ｍｇのコーティング材料（Opadry II）を含有する錠剤の開示に基づき、Opadry IIを除くオベチコール酸２５ｍｇ素錠に対して、実施例１～５、７～８、９（又は１０）及び１１各々に示すコーティング成分処方（ただし、オベチコール酸や素錠の量に応じて適宜、量を調整）及び記載された方法でコーティングを行い、実施例１４～２２各々のＦＣ錠を得ることができる。

[0138] 実施例１４～２２の処方を表３０に示す。

表30：オベチコール酸ＦＣ錠の処方（mg）

成分		実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22
素錠部	オベチコール酸	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
	微結晶セルロース	157.0	157.0	157.0	157.0	157.0	157.0	157.0	157.0	157.0
	デンプングリコール酸ナトリウム	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
	コロイド状二酸化ケイ素	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
コーティング部	可塑剤としてレシチンを含むコーティング剤	8.00	—	—	—	—	—	—	—	—
	可塑剤としてモノステアリン酸グリセリンを含むコーティング剤	—	8.00	—	—	—	—	—	—	—
	可塑剤を含まないコーティング剤	—	—	8.00	—	—	—	—	—	—
	可塑剤としてプロピレングリコールを含むコーティング剤	—	—	—	8.00	—	—	—	—	—
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	—	—	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	タルク	—	—	—	—	0.70	—	—	1.22	—
	酸化チタン	—	—	—	—	1.00	1.20	1.20	0.48	1.70
	トリアセチン	—	—	—	—	—	0.80	—	—	—
	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	—	—	—	—	—	—	0.80	—	—
	クエン酸トリエチル	—	—	—	—	0.30	—	—	0.30	0.30
	カルナウバロウ	—	—	—	—	—	微量	微量	微量	微量
合計		208.0	208.0	208.0	208.0	208.0	208.0	208.0	208.0	208.0

[0139] 実施例１４～２２に示すＦＣ錠を実施例１～５及び７～１１のＦＣ錠と同様の方法で評価することで、同等の効果を確認することができる。

請求の範囲

[請求項1] オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有するフィルムコーティング錠であって、

（ａ）オベチコール酸またはその薬学的に許容される塩を含有する素錠および

（ｂ）該素錠の表面に、フィルム基剤を含み、可塑剤を実質的に含まないか、もしくは、

クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選ばれる特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有するフィルムコーティング錠。

[請求項2] 可塑剤を実質的に含まない被覆層を有する、請求項１に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項3] クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセライド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、モノステアリン、フタル酸ジオクチル、ブチルフタリルブチルグリコレートおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選ばれる特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層を有する、請求項１に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項4] 特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、濃グリセリン及びソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選ばれるものである、請求項１又は３に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項5] ソルビタン脂肪酸エステルがセスキオレイン酸ソルビタンまたはモノラウリン酸ソルビタンである、請求項１、３及び４のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項6] ソルビタン脂肪酸エステルがセスキオレイン酸ソルビタンである、請求項１及び３～５のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項7] 特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、トリアセチン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ものである、請求項１及び３～６のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項8] グリセリン脂肪酸エステルがモノステアリン酸グリセリンである、請求項１及び３～７のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項9] 特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、トリアセチン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ものである、請求項１及び３～８のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項10] 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である、請求項１及び３～９のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項11] 特定可塑剤が、クエン酸トリエチル、プロピレングリコールおよびトリアセチンからなる群から選ばれるものである、請求項１及び３～１０のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項12] 特定可塑剤がクエン酸トリエチルである、請求項１及び３～１１のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項13] 特定可塑剤の含有量が被覆層中０．１～３０重量％である、請求項１及び３～１２のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項14] 可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリビニルピロリドンおよびメタアクリル酸コポリマーからなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、請求項１又は２に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項15] 可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルアルコール系樹脂からなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、請求項１、２及び１４のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項16] ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体及びポリビニルアルコール共重合体のいずれか又はその混合物である、請求項１４または１５に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項17] ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコールである、請求項１４～１６のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項18] 可塑剤を実質的に含まない被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであるフィルム基剤を含む、請求項１、２、１４及び１５のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項19] フィルム基剤の含有量が、被覆層中３０～１００重量％である、請求項１、２及び１４～１８のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項20] 前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリビニルピロリドンおよびメタアクリル酸コポリマーからなる群から選ばれる

少なくとも１種のフィルム基剤を含む、請求項１及び３～１３のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項21] 前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルアルコール系樹脂からなる群から選ばれる少なくとも１種のフィルム基剤を含む、請求項１、３～１３及び２０のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項22] ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体及びポリビニルアルコール共重合体のいずれか又はその混合物である、請求項２０又は２１に記載のフィルムコーティング錠。

[請求項23] ポリビニルアルコール系樹脂がポリビニルアルコールである、請求項２０～２２のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項24] 前記特定可塑剤を少なくとも１種含む被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであるフィルム基剤を含む、請求項１、３～１３、２０及び２１のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

[請求項25] フィルム基剤の含有量が、被覆層中３０～９８重量％である、請求項２０～２４のいずれかに記載のフィルムコーティング錠。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/013214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/575(2006.01)i, *A61K9/30*(2006.01)i, *A61K9/36*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/14*(2006.01)i, *A61K47/24*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61K47/34*(2017.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/575, A61K9/30, A61K9/36, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/24, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/38, A61P1/16

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 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2012-509892 A (Satiogen Pharmaceuticals, Inc.), 26 April 2012 (26.04.2012), formula I; paragraphs [0140] to [0143]; example 8 & US 2010/0130426 A1 Formula I; paragraphs [0159] to [0162]; example 8 & US 2013/0190281 A1 & US 2016/0235745 A1 & GB 2465677 A & WO 2010/062863 A2 & EP 2364161 A2 & CA 2744697 A & CN 102316889 A	1-3,13 4-12,14-25

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 April 2017 (24.04.17)	09 May 2017 (09.05.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/013214

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Masaharu MIYAJIMA et al., Chapter 1 Jozai· Capsule-zai ni Shiyo sareru Tenkazai, Formulation Design and Physicochemical Characterization for Pharmaceutical Excipients, 29 January 2016 (29.01.2016), CMC Publishing Co., Ltd., pages 3 to 18, fig. 6, 7, ISBN:978-4-7813-1142-5	4-12,14-25
Y	Hitoshi YAMAUCHI et al., Nyumon Koza Iyakuhin Bun'ya ni Okeru Kaimen Kasseizai, Oleoscience, 2002, vol.2, no.11, pages 697 to 704, tables 1, 2, ISSN:1345-8949	4-12
Y	edited by Shuji KITAGAWA, 8 Hoshutsu Seigyogata Seizai, Basic Yakugaku Kyokasho Series 20 Yakuzaigaku (2nd edition, 2nd print), 2013, pages 169 to 175, 8.3 Johosei Seizai ni Mochiirareru Seizai Genryo no Shurui to Seishitsu, ISBN:978-4-7598-1620-4	14-25
A	JP 2015-521621 A (Intercept Pharmaceuticals, Inc.), 30 July 2015 (30.07.2015), & US 2013/0345188 A1 & US 2016/0074419 A1 & US 2016/0108082 A1 & US 2016/0176913 A1 & US 2016/0215014 A1 & WO 2013/192097 A1 & EP 2861613 A1 & TW 201410699 A & AU 2013277429 A & CA 2877122 A & IL 236231 A & KR 10-2015-0022974 A & AU 2016200832 A & HK 1211296 A & NZ 703072 A & KR 10-2016-0143894 A	1-25
A	JP 2004-519492 A (Pellicciari, Roberto), 02 July 2004 (02.07.2004), & US 2005/0080064 A1 & US 2007/0142340 A1 & US 2010/0022498 A1 & US 2012/0053163 A1 & US 8969330 B2 & US 2015/0166598 A1 & US 2016/0152657 A1 & WO 2002/072598 A1 & EP 1392714 A1 & DE 60205891 D & DE 60205891 T & NO 20034011 A & CA 2440680 A & IL 157816 A & IL 157816 D & AT 303399 T & DK 1392714 T & ES 2248581 T & AU 2002308295 B	1-25
P,A	CN 106046094 A (Fujian Cosunter Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 October 2016 (26.10.2016), (Family: none)	1-25

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０１３２１４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/575(2006.01)i, A61K9/30(2006.01)i, A61K9/36(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/575, A61K9/30, A61K9/36, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/24, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/38, A61P1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１７年

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

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

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	JP 2012-509892 A（サティオゲン　ファーマシューティカルズ，インク）2012.04.26, 式Ｉ, [0140]-[0143], 実施例８ & US 2010/0130426 A1, Formula I, [0159]-[0162], Example 8 & US 2013/0190281 A1 & US 2016/0235745 A1 & GB 2465677 A & WO 2010/062863 A2 & EP 2364161 A2 & CA 2744697 A & CN 102316889 A	1-3,13 4-12,14-25

☑　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	国際調査報告の発送日
２４．０４．２０１７	０９．０５．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
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）　４Ｃ　２９３８
小堀　麻子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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	宮嶋勝春他，第１章　錠剤・カプセル剤に使用される添加剤，医薬品添加剤の処方設計と物性評価，2016.01.29，株式会社シーエムシー出版，p.3-18，図6,7，ISBN:978-4-7813-1142-5	4-12,14-25
Y	山内仁史他，入門講座　医薬品分野における界面活性剤，オレオサイエンス，2002，Vol.2，No.11，p.697-704，Table 1,2，ISSN:1345-8949	4-12
Y	北河修治編，8 放出制御型製剤，ベーシック薬学教科書シリーズ20 薬剤学（第2版第2刷），2013，p.169-175，8.3 徐放性製剤に用いられる製剤原料の種類と性質，ISBN:978-4-7598-1620-4	14-25
A	JP 2015-521621 A（インターセプト　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド）2015.07.30， & US 2013/0345188 A1 & US 2016/0074419 A1 & US 2016/0108082 A1 & US 2016/0176913 A1 & US 2016/0215014 A1 & WO 2013/192097 A1 & EP 2861613 A1 & TW 201410699 A & AU 2013277429 A & CA 2877122 A & IL 236231 A & KR 10-2015-0022974 A & AU 2016200832 A & HK 1211296 A & NZ 703072 A & KR 10-2016-0143894 A	1-25
A	JP 2004-519492 A（ペッリチアリ、　ロベルト）2004.07.02 & US 2005/0080064 A1 & US 2007/0142340 A1 & US 2010/0022498 A1 & US 2012/0053163 A1 & US 8969330 B2 & US 2015/0166598 A1 & US 2016/0152657 A1 & WO 2002/072598 A1 & EP 1392714 A1 & DE 60205891 D & DE 60205891 T & NO 20034011 A & CA 2440680 A & IL 157816 A & IL 157816 D & AT 303399 T & DK 1392714 T & ES 2248581 T & AU 2002308295 B	1-25
PA	CN 106046094 A（福建広生堂薬業股分有限公司）2016.10.26， （ファミリーなし）	1-25