(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
2019年1月3日(03.01.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/004447 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2018/024882

(22) 国際出願日： 2018年6月29日(29.06.2018)

(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 2017-128406 2017年6月30日(30.06.2017) JP

(71) 出願人: 興和株式会社 (**KOWA COMPANY, LTD.**) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目６番２９号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 黒岩 祐貴 (**KUROIWA, Yuki**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田３３２－１ 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP). 南園 明人 (**MINAMIZONO, Akito**); 〒4178650 静岡県富士市大野新田３３２－１ 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP).

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

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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 2019/004447 A1

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称： 医薬組成物

(57) **Abstract:** Provided is a pharmaceutical composition which contains pemafibrate or a salt thereof, or a solvate thereof, and which has excellent stability. The pharmaceutical composition contains pemafibrate or a salt thereof, or a solvate thereof, wherein the pH value of a liquid obtained by dissolving or dispersing the pharmaceutical composition in water is not less than 7.

(57) 要約：ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、安定性に優れる医薬組成物を提供すること。 ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上である、医薬組成物。

明　細　書

発明の名称 ： 医薬組成物

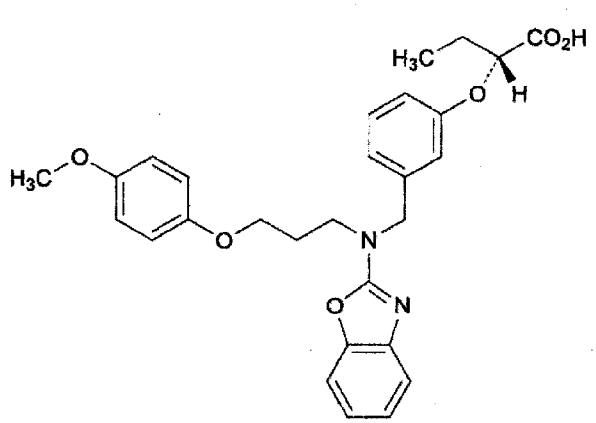
技術分野

[0001]　本発明は、医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002]　以下の構造式：

[0003] [化1]



[0004] で表されるペマフィブラート（化学名：（２Ｒ）－２－［３－（｛１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル［３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル］アミノ｝メチル）フェノキシ］ブタン酸（(2R)-2-[3-([1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino]methyl)phenoxy]butanoic acid）、国際一般名：Pemafibrate）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、優れたＰＰＡＲαアゴニスト活性を有し、血漿トリグリセライド濃度の低下やＨＤＬコレステロールの増加等の作用を示し、脂質異常症（高脂血症）の予防や治療に有用であること（特許文献１、非特許文献１、２）や、ＮＡＦＬＤ（非アルコール性脂肪性肝疾患）の予防や治療に有用であること（特許文献２）が知られている。

[0005]　ところで、医薬品の有効成分として有用な化合物は通常何らかの医薬組成物として製剤化されて投与されることとなるが、医薬組成物が製造されてから投与されるまでに長期間経過することも珍しいことではない。そのため、

期待する薬効の発揮の観点や予期せぬ副作用の回避の観点から、医薬組成物中での有効成分の安定性の確保が極めて重要となる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００５／０２３７７７号パンフレット

特許文献2：国際公開第２０１５／００５３６５号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Yukiyoshi Yamazaki, et al., Synthesis, 2008(7), 1017-1022.

非特許文献2：Fruchart JC., Cardiovasc Diabetol., 2013; 12: 82.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、有効成分の安定性はその物理的・化学的特性に大きく左右されるところ、当該特性はその化学構造等から予め予測出来ないことが多く、医薬組成物を実際に製造して初めて問題が判明することも少なくない。そのため、医薬組成物中での有効成分の安定性を確保する技術の確立には多大な試行錯誤を要するのが通常である。

そして、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物については、上記のような薬理効果を示すということが報告されているのみであり、医薬組成物とすることについてはこれまでに具体的に検討がされておらず、医薬組成物中での安定性についてはこれまでに全く報告されていなかった。

このような背景の下、本発明者らが、安定性に優れるペマフィブラート含有医薬組成物を提供するため、ペマフィブラートの物理的・化学的特性につき鋭意検討したところ、ペマフィブラートそのものは弱酸性の低ｐＨ値を示すものの、その安定性は低ｐＨ環境では極めて不良であり分解物が生じることが判明した。

したがって、本発明の課題は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれ

らの溶媒和物を含有し、安定性に優れる医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] そこで、本発明者らは、ペマフィブラートの安定性について更に検討を進めた結果、ペマフィブラートは、高ｐＨ環境では安定性が極めて良好であり、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上となるように製剤化することによって、安定性に優れるペマフィブラート含有医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上である、医薬組成物を提供するものである。

[0011] また、本発明は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上となるように製剤化する工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法を提供するものである。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、安定性に優れる医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0013] ＜ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物＞

本明細書において「ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ペマフィブラート（化学名：（２Ｒ）－２－［３－（｛１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル［３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル］アミノ｝メチル）フェノキシ］ブタン酸（(2R)-2-[3-([1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino]methyl)phenoxy]butanoic acid）、国際一般名：Pemafibrate）そのもののほか、ペマフィブラートの薬学上許容される塩、さらにはペマフィブラートやその薬学上許容される塩と、水やアルコール（例えば、エタノール）等との溶媒和物も含まれる。薬学上許容さ

れる塩としては特に限定されないが、例えば、酸付加塩や塩基付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような無機酸との酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、コリジン、ルチジン等のアミンとの塩；リシン、アルギニン、シンコニン、シンコニジン等の有機塩基との塩基付加塩等が挙げられる。

[0014] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特許文献１、非特許文献１、米国特許第７，１０９，２２６号明細書に開示の方法により製造することができる。本発明においては、非特許文献１に記載の方法で製造できる、ペマフィブラートの結晶（好適には、第十七改正日本薬局方　融点測定法第１法に従って測定したとき、９５～１０１℃、特に好適には９７～１００℃の融点を示す結晶）を用いるのが好ましい。なお、これらの文献の内容は、参照として本明細書に組み込まれる。

[0015] 医薬組成物におけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができる。例えば、１日あたり、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、ペマフィブラートのフリー体に換算して０．０５～０．８ｍｇ、より好適には０．０７５～０．６ｍｇ、特に好適には０．１～０．４ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。

医薬組成物におけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量としては、医薬組成物全質量に対して、ペマフィブラートのフリ

一体換算で０．０１～５質量％であるのが好ましく、０．０１～１質量％であるのがより好ましく、０．０５～０．５質量％であるのが特に好ましい。

[0016] 本明細書において、医薬組成物を「水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値」とは、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を、ペマフィブラートのフリー体換算の濃度が５μｇ／ｍＬとなるように水に溶解又は分散し、得られた液のｐＨを２５℃で測定して得られる値を意味する。なお、水としては、精製水を用いる。

水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値としては、ペマフィブラートの安定性の観点から、７以上である必要があるが、約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）であるのが好ましく、約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）であるのがより好ましく、約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）であるのが更に好ましく、約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０）であるのが特に好ましい。ここで、上記「７以上」とは、小数点以下１桁目を四捨五入して７になる範囲を包含する概念である。

[0017] 医薬組成物を、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値を前記の範囲に調整する具体的手段は特に限定されず、当業者であれば、ｐＨ値を適宜確認しつつ、製剤添加物等の配合成分の種類及び量を調整する等により適宜調整できるが、具体的には例えば、中性～塩基性の、製薬上許容される担体（製剤添加物）（具体的には例えば、水に溶解又は分散した場合の２５℃でのｐＨ値が前記の範囲を示すもの）を医薬組成物に配合する等の手段を用いることができる。

ここで、中性～塩基性の製剤添加物としては、特に限定されないが、例えばセルロース又はその塩（例えば、結晶セルロース、粉末セルロースなど）、ヒドロキシアルキルセルロース又はその塩（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース（なお、ヒドロキシプロピルセルロースは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度でないヒドロキシプロピルセルロースのいずれでもよい）、メチルセル

ロースなど）、カルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体（架橋重合物）又はそれらの塩（例えば、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウムなど）等のセルロース類；コメデンプン、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、バレイショデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ等のデンプン類；クロスポビドン；ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムゲル・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸一水素ナトリウム、メグルミン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸二カリウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、カオリン、ベントナイト等の制酸剤；ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００等の多価アルコール；Ｌ－アルギニン、Ｌ－ヒスチジン等の塩基性アミノ酸；Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、Ｌ－アスパラギン酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸四ナトリウム四水塩、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、グリチルリチン酸三ナトリウム、グルコン酸カルシウム水和物、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム六水和物、サリチル酸ナトリウム、ＤＬ－酒石酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム、酒石酸ナトリウムカリウム、パントテン酸カルシウム、ポリアクリル酸部分中和物、無水クエン酸ナトリウム等のカルボン酸塩類；５’－イノシン酸二ナトリウム、５’－グアニル酸二ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム等のリン酸塩類；乾燥亜硫酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム等の硫酸塩類；グァ

ーガム等の多糖類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；アセスルファムカリウム等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

[0018] なお、これらの中性～塩基性の製剤添加物はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、アスコルビン酸ナトリウム（ＢＡＳＦジャパン（株））、Ｌ－アスパラギン酸ナトリウム（昭和化工（株））、Ｌ－アルギニン（味の素（株））、ｋｅｌｔｏｎｅ（アイエスピー・ジャパン（株））、５’－イノシン酸二ナトリウム（味の素（株））、エデト酸カルシウム二ナトリウム（第一化学薬品（株））、無水亜硫酸ナトリウム（日産化学工業（株））、キサンタンガム（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、５’－グアニル酸二ナトリウム（味の素（株））、ＥＣＧ－５０５（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、クエン酸ナトリウム水和物（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、グルコン酸カルシウム（富田製薬（株））、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム（味の素（株））、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（旭化成（株））、コリドンＣＬ（ＢＡＳＦジャパン（株））、ノイシリンＡ（富士化学工業（株））、フローライト（（株）トクヤマ）、ケイ酸マグネシウム（富田製薬（株））、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（富田製薬（株））、セオラス（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、合成ケイ酸アルミニウム（富田製薬（株））、合成ヒドロタルサイト（富田製薬（株））、コハク酸二ナトリウム六水和物（上野製薬（株））、コンドロイチン硫酸ナトリウム（日医工（株））、酸化マグネシウム（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、Ｌ－酒石酸ナトリウム（昭和化工（株））、酒石酸ナトリウムカリウム（昭和化工（株））、サナルミン（協和化学工業（株））、水酸化アルミニウム（昭和電工（株））、水酸化アルミニウムゲル（富田製薬（株））、クムライト（協和化学工業（株））、サナルミンＢ（協和化学工業（株））、ＣＡＶＡＭＡＸ　Ｗ６　Ｐｈａｒｍａ（（株）シクロケム）、ＣＡＶＡＭＡＸ　Ｗ７　Ｐｈａｒｍａ（（

株）シクロケム）、水酸化マグネシウム（富田製薬（株））、炭酸カルシウム（キシダ化学（株））、炭酸マグネシウム（富田製薬（株））、沈降炭酸カルシウム（純正化学（株））、Ｌ－ＨＰＣ（信越化学工業（株））、バレイショデンプン（松谷化学工業（株））、パントテン酸カルシウム（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、Ｎａｒｔｒｏｓｏｌ（アイエスピー・ジャパン（株））、ＨＰＳ－１０１（フロイント産業（株））、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株））、アクパーナ（住友精化（株））、クラレポバール（クラレ（株））、ＴＣ－５（信越化学工業（株））、ＡＲＢＯＣＥＬ（レッテンマイヤージャパン（株））、ＮＩＫＫＯＬ　ＨＣＯ－４０（日光ケミカルズ（株））、ＮＩＫＫＯＬ　ＨＣＯ－５０（日光ケミカルズ（株））、ゴーセノール（日本合成化学工業（株））、マクロゴール２００（日本油脂（株））、マクロゴール４０００（日本油脂（株））、マクロゴール６０００（日本油脂（株））、マクロゴール２００００（日本油脂（株））、無水クエン酸ナトリウム（昭和化工（株））、無水リン酸一水素ナトリウム（和光純薬（株））、ノイシリン（富士化学工業（株））、ＭＥＴＯＬＯＳＥ（信越化学工業（株））、リン酸二カリウム（三栄源エフ・エフ・アイ（株））等が挙げられる。

[0019] 本発明の医薬組成物としては、セルロース類、デンプン類、クロスポビドン、制酸剤及びカルボン酸塩類よりなる群から選ばれる１種以上を少なくとも用いて上記ｐＨ値に調整されたものが好ましく、セルロース類、デンプン類及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる１種以上を少なくとも用いて上記ｐＨ値に調整されたものがより好ましい。

[0020] 本明細書において「医薬組成物」の剤形は特に限定されず、固形状、半固形状、又は液状製剤のいずれであってもよく、その利用目的等に応じて選択することができる。医薬組成物の剤形としては、例えば、第十七改正日本薬局方　製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。具体的には例えば、経口投与用の剤形としては、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡

顆粒剤などを含む）、散剤、丸剤等の固形製剤；経口ゼリー剤等の半固形状製剤；経口液剤（例えば、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤などを含む）等の液状製剤等が挙げられる。また、非経口投与用の剤形としては、注射剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、座剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等が挙げられる。

[0021] 医薬組成物の剤形としては、服用のし易さ及び製造のし易さの観点から、固形製剤であるのが好ましく、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡顆粒剤などを含む）、散剤及び丸剤から選ばれる固形製剤が特に好ましい。

[0022] 本発明の医薬組成物は、その剤形に応じて公知の方法により製造することができる。

例えば、医薬組成物が固形製剤である場合には、粉砕、混合、造粒、乾燥、整粒、分級、充填、打錠、コーティング等の単位操作を適宜組み合わせることにより製造することができる。

より具体的には例えば、医薬組成物の剤形が顆粒剤、散剤、丸剤等の粒状の製剤の場合、必要に応じ賦形剤や結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の製剤添加物を用い、これらの成分を混合した後、押出造粒、転動造粒、攪拌造粒、流動層造粒、噴霧造粒、溶融造粒、破砕造粒等の公知の造粒方法により造粒して造粒物を得、さらに必要に応じて分級、整粒等することで製造することができる。なお、得られた造粒物は、公知の方法によりコーティング剤等で被覆することもできる。

また、医薬組成物の剤形が錠剤の場合、必要に応じ賦形剤や結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の適当な製剤添加物を用い、これらの成分を混合して混合物を得、これを直接圧縮（打錠）すること（直接粉末圧縮法）や、上記の造粒物を必要に応じて分級、整粒等したあと圧縮（打錠）すること（半乾式顆粒圧縮法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法など）により製造することができる。なお、得られた圧縮物（錠剤）は、公知の方法によりコーティング剤等で

被覆することもできる。

さらに、医薬組成物の剤形がカプセル剤の場合、上記の造粒物や圧縮物を、カプセルに充填すればよい。

[0023] 医薬組成物には、製薬上許容される担体（製剤添加物）を加えてもよい。こうした製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、可塑剤、フィルム形成剤、粉体、難水溶性高分子物質、抗酸化剤、矯味剤、甘味剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。なお、これらの製剤添加物としては、具体的には例えば、医薬品添加物辞典２０１６（株式会社薬事日報社発行）、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition（Pharmaceutical Press社発行）等に収載されたものを用いればよい。また、製剤添加物としては、上記した中性～塩基性の製剤添加物を用いてもよい。

[0024] 賦形剤としては、具体的には例えば、ケイ酸アルミニウム、無水硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の無機系賦形剤；アメ粉、デンプン（コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等）、果糖、カラメル、カンテン、キシリトール、パラフィン、結晶セルロース、粉末セルロース、ショ糖、麦芽糖、乳糖、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖、プルラン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マルチトール、還元麦芽糖水アメ、粉末還元麦芽糖水アメ、エリスリトール、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、トレハロース、還元パラチノース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、クエン酸カルシウム等の有機系賦形剤等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら賦形剤の中では、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、乳糖水和物、白糖、マンニトールが好ましい。

[0025] 崩壊剤としては、具体的には例えば、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等のスーパー崩壊剤やカルメロース、カルメロースカルシウム、デンプン、ショ糖脂肪酸エステル、ゼラチン、デキストリン、デヒドロ酢酸及びその塩、ポビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら崩壊剤の中では、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウムが好ましい。

[0026] 結合剤としては、具体的には例えば、牛脂硬化油、硬化油、水素添加植物油、ダイズ硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ミツロウ、モクロウ等の油脂類の他、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、デンプン（コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等）、デキストリン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポビドン、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら結合剤の中では、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥが好ましい。

[0027] 滑沢剤としては、具体的には例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら滑沢剤の中では、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウムが好ましい。

[0028] 可塑剤としては、具体的には例えば、クエン酸トリエチル、グリセリン、

ゴマ油、ソルビトール、ヒマシ油、ポリソルベート８０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンオレイン酸エステル）等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら可塑剤の中では、クエン酸トリエチル、グリセリン、ソルビトールが好ましい。

[0029] フィルム形成剤としては、具体的には例えば、メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロース；アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸又はその塩；カラギーナン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；キサンタンガム；ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）等のヒドロキシアルキルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；プルラン；ポリ酢酸ビニル；ポリ酢酸ビニルフタレート；ポリビニルピロリドン等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これらフィルム形成剤の中では、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロースが好ましい。

[0030] 粉体としては、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、法定色素等の有機粉体又は無機粉体が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

これら粉体の中では、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、法定色素が好ましい。

[0031] 難水溶性高分子物質としては、具体的には例えば、カルボキシビニルポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

抗酸化剤としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナト

リウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エリソルビン酸、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、天然ビタミンＥ、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

[0032] 矯味剤としては、具体的には例えば、リモネン、ピネン、カンフェン、サイメン、シネオール、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール、リナロール、メントール、テルピネオール、ロジノール、ボルネオール、イソボルネオール、メントン、カンフル、オイゲノール、シンゼイラノール等のテルペン；トウヒ油、オレンジ油、ハッカ油、樟脳白油、ユーカリ油、テレピン油、レモン油、ショウキョウ油、チョウジ油、ケイヒ油、ラベンダー油、ウイキョウ油、カミツレ油、シソ油、スペアミント油等のテルペンを含有する精油；アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸及びこれらの塩等の酸味剤等が挙げられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせて使用することができる。

[0033] 甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム等が挙げられ、これらの１種又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0034] また、本発明の医薬組成物としては、上記製薬上許容される担体の中でも、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸及びカルナウバロウよりなる群から選ばれる１種以上を含有するものが好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物の適用疾患は何ら限定されず、現時点で公知の、又は将来的に見出される、ペマフィブラートの投与が有効であるとされる疾患の予防又は治療に広く用いることができる。

例えば、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は優れたＰＰＡＲαアゴニスト活性を有し、血漿トリグリセライド濃度の低下やＨＤ

Ｌコレステロールの増加等の作用を有する。従って、本発明の医薬組成物は、好適には、脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）の予防及び／又は治療剤として、さらに好適には高トリグリセライド血症の予防及び／又は治療剤等として使用できる。

また、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、ＮＡＦＬＤ（非アルコール性脂肪性肝疾患）の予防又は治療に有用である。従って、本発明の医薬組成物は、ＮＡＦＬＤ（より好適には、ＮＡＳＨ（非アルコール性脂肪性肝炎））の予防及び／又は治療剤等としても使用できる。

さらに、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、原発性胆汁性肝硬変の治療剤等として使用してもよい。

[0036] 医薬組成物の服用経路は特に限定されず、適用する疾患、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、服用の容易性の観点から、経口投与が好ましい。また、医薬組成物は、１日につき１～４回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

[0037] なお、本明細書は、これらに何ら限定されるものでは無いが、例えば以下の態様を開示する。

［１－１］ ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））である、医薬組成物。

［１－２］ ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０

以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））である、医薬組成物。

［１－３］　製薬上許容される担体としてセルロース類、デンプン類、クロスポビドン、制酸剤及びカルボン酸塩類よりなる群から選ばれる１種以上を少なくとも使用して、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））に調整されたものである、［１－２］記載の医薬組成物。

［１－４］　乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸及びカルナウバロウよりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１－１］～［１－３］のいずれか記載の医薬組成物。

［１－５］　固形製剤である、［１－１］～［１－４］のいずれか記載の医薬組成物。

［１－６］　剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、［１－１］～［１－５］のいずれか記載の医薬組成物。

［１－７］　脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）、ＮＡＦＬＤ（より好適には、ＮＡＳＨ（非アルコール性脂肪性肝炎））及び原発性胆汁性肝硬変から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１－１］～［１－６］のいずれか記載の医薬組成物。

[0038]　［２－１］　ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好

ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））となるように製剤化する工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法。

［２－２］　ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する医薬組成物を、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））となるように製剤化する工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法。

［２－３］　製剤化工程が、製薬上許容される担体としてセルロース類、デンプン類、クロスポビドン、制酸剤及びカルボン酸塩類よりなる群から選ばれる１種以上を少なくとも使用して、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上（好ましくは約７．０以上（より好適には約７．０～約１２．０）、より好ましくは約８．０以上（より好適には約８．０～約１２．０）、更に好ましくは約８．０超（より好適には約８．０超且つ約１２．０以下）、特に好ましくは約９．０以上（より好適には約９．０～約１２．０））となるように製剤化する工程である、［２－２］記載の方法。

［２－４］　医薬組成物が、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸及びカルナウバロウよりなる群から選ばれる１種以上を含有するものである、［２－１］～［２－３］のいずれか記載の方法。

［２－５］　医薬組成物が、固形製剤である、［２－１］～［２－４］のいずれか記載の方法。

［２－６］　医薬組成物の剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は

丸剤である、［２－１］～［２－５］のいずれか記載の方法。

［２－７］　医薬組成物が、脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）、ＮＡＦＬＤ（より好適には、ＮＡＳＨ（非アルコール性脂肪性肝炎））及び原発性胆汁性肝硬変から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［２－１］～［２－６］のいずれか記載の方法。

実施例

[0039]　以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

なお、以下の試験例において、ＨＰＬＣを用いた測定は、カラムとしてＯＤＳカラムを、検出器として紫外吸光光度計をそれぞれ用いて行った。

[0040]［試験例１］ペマフィブラートそのもののｐＨ値と、各種ｐＨ環境下での安定性の検討

まず、ペマフィブラートそのもののｐＨ値の測定を行った。

すなわち、ペマフィブラートのフリー体を５μｇ／ｍＬの濃度で精製水に溶解又は分散させた後、得られた液の２５℃におけるｐＨ値を測定した。その結果を表１に示す。

[0041]　また、別途、ペマフィブラートの各ｐＨ環境下における安定性を評価するため、以下の検討を行った。

すなわち、２０１３年版米国薬局方（Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ）、及び第十七改正日本薬局方の緩衝液に関する記載に準じ、２５℃で以下のｐＨ値を示す緩衝液を調製した。

ｐＨ２．０（塩酸・塩化カリウム緩衝液）；

ｐＨ３．０及び４．０（フタル酸水素カリウム緩衝液）；

ｐＨ６．０及び７．０（リン酸塩緩衝液）；

ｐＨ８．０、９．０及び１０．０（ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液）；

ｐＨ１１．０（アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液）；

ｐＨ１２．０（リン酸塩緩衝液）。

[0042] 得られた各緩衝液に、５μｇ／ｍＬとなる量のペマフィブラートのフリー体を溶解又は分散させて、各種ｐＨ条件の試験液を得た。得られた各種試験液を８０℃にて９６時間保存した。９６時間保存後の各試験液中のペマフィブラート由来の分解物（類縁物質）の量を、以下の方法により評価した。

すなわち、各試験液にアセトニトリルを加えた後、これを、ＨＰＬＣ装置を用いて分析した。クロマトグラム上の類縁物質に由来するピーク面積の合計を、ペマフィブラートとその類縁物質に由来するピークの面積の合計に対する比率（％）として評価し、この比率を「類縁物質総量（％）」とした。

この結果を表２に示す。

[0043] [表1]

水溶液／水分散液中のペマフィブラートの濃度	pH値（25℃）
5μg/mL	5.9

[0044] [表2]

	類縁物質総量（％）									
pH値（25℃）	2.0	3.0	4.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
96時間後	27.1	4.1	1.1	1.3	0.9	0.4	<0.1	0.1	0.1	<0.1

[0045] 表１記載の結果から、ペマフィブラートそのものは酸性物質であり、水に溶解又は分散させた場合にｐＨ５．９程度の弱酸性を示すことが明らかとなった。

一方、表２記載の結果から、ペマフィブラートは、ｐＨ６．０以下で大きく不安定化し、ｐＨ値の低下に伴い類縁物質量が増加することがわかった。これに対し、ｐＨ７．０以上の環境では安定であり、特にｐＨ８．０を超えると類縁物質の生成は殆ど認められなかった。

[0046] 以上の試験結果から、ペマフィブラートそのものの示すｐＨ値の環境ではペマフィブラートの安定性は不十分であり、製剤添加物の添加等の手段により、ペマフィブラートのｐＨ環境を７以上の高ｐＨ環境とすることで、ペマフィブラートの安定性に優れる医薬組成物が得られることが明らかとなった。

[0047] ［試験例２］安定性試験

試験例１の結果を踏まえ、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が、製剤添加物の配合によって７以上に調整されたペマフィブラート含有医薬組成物（錠剤）を製造し、その安定性を確認した。

[0048] ＜実施例１の錠剤の製造＞

ペマフィブラート、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、及び結晶セルロースを混合した後、精製水を用いて練合し、造粒し、乾燥した後、整粒して造粒物を得た。得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを混合した後、打錠し、１錠（１２０ｍｇ）当たりにペマフィブラートをフリー体換算で０．１ｍｇ含有する中心錠を得た。

[0049] 次に、酸化チタン、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース及び軽質無水ケイ酸を精製水に溶解又は分散させ、フィルムコーティング液を得た。通気型コーティング機を用いて、上記中心錠にフィルムコーティング液をコーティングし、さらにカルナウバロウを加えて艶出しを行い、１錠当たり１２５ｍｇのフィルムコーティング錠を得た。

[0050] ＜実施例１の錠剤のｐＨ値の確認＞

実施例１の錠剤をすりつぶし、錠剤末を得た。この錠剤末を精製水に溶解又は分散させ、錠剤の水溶液・水分散液中に含まれるペマフィブラートの濃度が５μｇ／ｍＬとなるよう精製水の量を調整した。

得られた錠剤の水溶液・水分散液のｐＨ値を２５℃にて測定したところ、７．７であった。

[0051] ＜実施例１中の錠剤中のペマフィブラートの安定性＞

実施例１の錠剤をポリエチレン製ボトルに充填し、２５℃、６０％相対湿度の条件下で２４ヶ月間保存した。

保存開始時、及び２４ヶ月間保存後の、錠剤中のペマフィブラート由来の分解物（類縁物質）の量を、以下の方法により評価した。

すなわち、保存開始時、及び２４ヶ月間保存後の錠剤を、ＨＰＬＣ装置を用いて分析した。クロマトグラム上の類縁物質に由来するピーク面積の合計

を、ペマフィブラートに由来するピークの面積に対する比率（％）として評価し、この比率を「類縁物質総量（％）」とした。

結果を表３に示す。

[0052] [表3]

	保存開始時	24ヶ月間保存後
類縁物質総量（％）	<0.05	<0.05

[0053] 表３記載の結果から明らかなように、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７．７である実施例１の錠剤は、安定性に優れ、２４ヶ月間保存後においても類縁物質量の増加は実質的に確認されなかった。

[0054] 以上の結果から、製剤添加物の添加により、ペマフィブラートのｐＨ環境を７以上の高ｐＨ環境とすることで、ペマフィブラートの安定性に優れる医薬組成物が得られることが確認された。

[0055] ［製造例１～６］

表４、５に記載の成分及び分量（ｍｇ）を１錠当りに含有する錠剤を、常法により製造できる。なお、表中の「ｐＨ値」は、各錠剤をすりつぶして錠剤末を得、これを、液中に含まれるペマフィブラートの濃度が５μｇ／ｍＬとなる量の精製水に溶解・分散させて得られる水溶液・水分散液のｐＨ値を２５℃にて測定する場合の値を意味する。

[0056]

[表4]

	製造例 1	製造例 2	製造例 3
ベマフィブラート	0.1	0.4	0.1
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
カルメロースナトリウム	適量		6
クロスカルメロースナトリウム	1		
クロスポビドン	3		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		2	4
デンプングリコール酸ナトリウム		3	
ヒドロキシプロピルスターチ		2	
アルギン酸ナトリウム		適量	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	1		2
ヒドロキシプロピルセルロース	1		
ヒプロメロース		1	
ポリビニルアルコール（部分けん化物）			1
メチルセルロース	1		
L-アスパラギン酸マグネシウム			1
水酸化アルミニウムゲル・炭酸水素ナトリウム共沈生成物			1
沈降炭酸カルシウム			適量
ケイ酸アルミン酸マグネシウム			3
ケイ酸マグネシウムアルミニウム			2
結晶セルロース		5	
α-シクロデキストリン			20
粉末セルロース	50		
水酸化アルミナマグネシウム		3	
アセスルファムカリウム			1
合計	100mg	100mg	100mg
pH値	6.8	7.3	7.5

[0057]

[表5]

	製造例４	製造例５	製造例６
ペマフィブラート	0.2	0.4	0.2
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
カルメロースナトリウム			1
クロスカルメロースナトリウム	2		1
クロスポビドン	20		
デンプングリコール酸ナトリウム		1	
バレイショデンプン		15	
ヒドロキシプロピルスターチ			3
ヒドロキシプロピルセルロース	1		
ヒプロメロース		0.5	
ポリビニルアルコール（完全けん化物）	1		
マクロゴール４０００			4
マクロゴール６０００		6	
メチルセルロース			1
酸化マグネシウム	適量		
水酸化マグネシウム		適量	
水酸化アルミニウムゲル	1		
乾燥水酸化アルミニウムゲル		3	
炭酸水素ナトリウム	0.5		
炭酸マグネシウム		2	
メグルミン			適量
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		1	
クエン酸ナトリウム水和物			3
ケイ酸カルシウム	1		
ケイ酸マグネシウム		5	
結晶セルロース			40
合成ヒドロタルサイト		6	
β-クロデキストリン	40		
リン酸水素カルシウム			20
無水リン酸水素カルシウム		20	
L-アスコルビン酸ナトリウム	5		
塩化カルシウム水和物		5	
ベントナイト			6
合計	100mg	100mg	100mg
pH値	7.9	8.2	9.5

産業上の利用可能性

[0058] 本発明によれば、血漿トリグリセライド濃度の低下やＨＤＬコレステロールの増加等の作用を示すペマフィブラートを含有し、安定性に優れる医薬組成物を提供できるため、例えば医薬品産業等において利用できる。

請求の範囲

[請求項1] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上である、医薬組成物。

[請求項2] 前記ｐＨ値が７．０～１２．０である、請求項１記載の医薬組成物。

[請求項3] 中性～塩基性の製剤添加物を更に含有する、請求項１又は２記載の医薬組成物。

[請求項4] 固形製剤である、請求項１～３のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項5] 剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、請求項１～４のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項6] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を、水に溶解又は分散した場合に得られる液のｐＨ値が７以上となるように製剤化する工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/024882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K31/423(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. A61K31/423, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61P3/06

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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), Japio-GPG/FX, Science Direct, PubMed, 医中誌WEB (Ichushi WEB)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/005365 A1 (KOWA CO., LTD.) 15 January 2015, claims 1-4, paragraphs [0023]-[0031], examples & EP 3020401 A1, claims 1-4, paragraphs [0011]-[0027], examples & US 2016/0136138 A1 & CN 105307652 A	1-6
Y	WO 2016/084950 A1 (KOWA CO., LTD.) 02 June 2016, paragraphs [0042], [0046]-[0053] (Family: none)	1-6

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 August 2018 (02.08.2018)	21 August 2018 (21.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/024882

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FRUCHART, Jean-Charles, "Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARMα) : The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α-agonists", Cardiovascular Diabetology, 2013, vol. 12, no. 82, pp. 1-8, ISSN:1475-2840	1-6
A	HENNUYER, Nathalie et al., "The novel selective PPARα modulator (SPPARMα) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis", Atherosclerosis, 04 March 2016, vol. 249, pp. 200-208, ISSN:0021-9150	1-6
A	WO 2005/023777 A1 (KOWA CO., LTD.) 17 March 2005 & EP 1661890 A1 & US 2005/0101636 A1	1-6
A	JP 2010-13462 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL, LTD.) 21 January 2010 & WO 2004/041250 A2 & US 2003/0224058 A1 & EP 1519715 A2	1-6
A	WO 2014/051024 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 03 April 2014 (Family: none)	1-6
A	WO 2017/082377 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 18 May 2017 (Family: none)	1-6
A	WO 2014/050134 A1 (KOWA CO., LTD.) 03 April 2014 & EP 2902025 A1 & US 2015/0196538 A1	1-6
P, A	ペマフィブラート審議結果報告書, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 03 July 2017, examination report (1), 2. Materials about quality and outline of examination in mechanism, non-official translation (Report on the deliberation results of pemafibrate, Pharmaceutical Evaluation Division of Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare)	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１８／０２４８８２

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/423(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/423, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１８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), Japio-GPG/FX, Science Direct, PubMed, 医中誌 WEB (Ichushi WEB)

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
Y	WO 2015/005365 A1 (興和株式会社) 2015.01.15, 請求項1-4,[0023]-[0031],実施例 & EP 3020401 A1,Claims1-4,[0011]-[0027],Examples & US 2016/0136138 A1 & CN 105307652 A	1-6
Y	WO 2016/084950 A1 (興和株式会社) 2016.06.02, [0042],[0046]-[0053] (ファミリーなし)	1-6

☑　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 ０２．０８．２０１８	国際調査報告の発送日 ２１．０８．２０１８
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）　４Ｕ　２９２７ 横山　敏志 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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
A	FRUCHART, Jean-Charles, Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARMα): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α-agonists, Cardiovascular Diabetology, 2013, Vol.12, No.82, pp.1-8, ISSN:1475-2840	1-6
A	HENNUYER, Nathalie et al., The novel selective PPARα modulator (SPPARMα) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis, Atherosclerosis, 2016.03.04, Vol.249, pp.200-208, ISSN:0021-9150	1-6
A	WO 2005/023777 A1 (興和株式会社) 2005.03.17 & EP 1661890 A1 & US 2005/0101636 A1	1-6
A	JP 2010-13462 A (エラン　ファーマ　インターナショナル, リミティド) 2010.01.21 & WO 2004/041250 A2 & US 2003/0224058 A1 & EP 1519715 A2	1-6
A	WO 2014/051024 A1 (株式会社 三和化学研究所) 2014.04.03 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2017/082377 A1 (国立大学法人大阪大学) 2017.05.18 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2014/050134 A1 (興和株式会社) 2014.04.03 & EP 2902025 A1 & US 2015/0196538 A1	1-6
P, A	ペマフィブラート審議結果報告書, 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 2017.07.03, 審査報告(1), 2.品質に関する資料及び機構における審査の概略	1-6