

(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2018-172392

(P2018-172392A)

(43) 公開日 平成30年11月8日(2018.11.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-106602 (P2018-106602)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(22) 出願日	平成30年6月4日(2018.6.4)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(62) 分割の表示	特願2016-119018 (P2016-119018) の分割	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
原出願日	平成18年6月8日(2006.6.8)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	60/689, 719	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成17年6月10日(2005.6.10)	(74) 代理人	100162617 弁理士 大賀 沙央里
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(31) 優先権主張番号	60/690, 309		
(32) 優先日	平成17年6月14日(2005.6.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

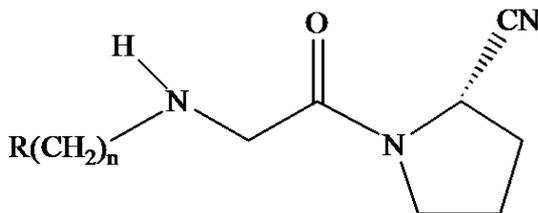
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放出が改良された1-[(3-ヒドロキシ-アダマンチル-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリル製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 十分な硬度/破砕性、許容される崩壊時間、低い水分感受性、向上した安定性、許容される溶解パターンおよび処置される患者における向上した薬物動態特性を有する錠剤へと圧縮、好ましくは直接圧縮され得る医薬錠剤製剤の提供。

【解決手段】 単位投与形、例えば錠剤当たり以下に以下の成分を含む医薬錠剤製剤。(a) 有効成分としての下式の化合物またはその医薬上許容される塩、



(式中、Rは置換アダマンチル；nは0～3の整数)(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000～120,000cPであるヒドロキシプロピルメチルセルロース、(c) 微晶質セルロース、および(d) ステアリン酸マグネシウム。

【選択図】 なし

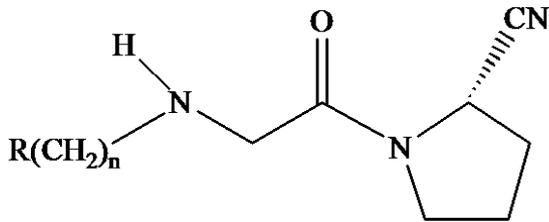
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a) 有効成分としての、式：

## 【化 1 1】



10

(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 微晶質セルロース、および

(d) ステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

## 【請求項 2】

20

製剤の重量に対し、

(a) 化合物が20重量%～30重量%の量で存在し、

(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロースが30重量%～50重量%の量で存在し、

(c) 微晶質セルロースが25重量%～35重量%の量で存在し、かつ

(d) ステアリン酸マグネシウムが0.1重量%～3重量%の量で存在する、

請求項1に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 3】

製剤の重量に対し、

(a) 化合物が約25重量%の量で存在し、

(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約40重量%の量で存在し、

(c) 微晶質セルロースが約30重量%の量で存在し、かつ

(d) ステアリン酸マグネシウムが約1重量%の量で存在する、

請求項1または2に記載の医薬錠剤製剤。

30

## 【請求項 4】

ラクトースをさらに含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 5】

ラクトースが1重量%～8重量%の量で存在する、請求項4に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 6】

約4重量%量のラクトースをさらに含む、請求項3に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 7】

40

化合物が1-[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ(5)-ピロリドンまたはその医薬上許容される塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 8】

化合物がビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 9】

化合物がビルダグリプチンの結晶形、好ましくは、結晶形「A」、またはその医薬上許容される塩である、請求項8に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 10】

50

400mg錠剤当たりにより下記の成分：

- (a) ビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩
  - (b) 約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するときに80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、
  - (c) 120mg量の微晶質セルロース、
  - (d) 約16mg量のラクトース、および
  - (e) 4mg量のステアリン酸マグネシウム
- を含む医薬錠剤製剤。

【請求項11】

各請求項で挙げられた量の成分を組み合わせることを含む、請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の製造方法。

【請求項12】

対象においてジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法であって、対象においてジペプチジルペプチダーゼIVの活性を阻害するのに有効な請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の量を対象に投与することを含む、方法。

【請求項13】

対象がヒトである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な用量の請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤を投与することを含む、方法。

【請求項15】

症状が非インスリン依存性真性糖尿病である、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

症状が肥満、関節炎または骨粗鬆症である、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

対象がヒトである、請求項14~16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な量の請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤を、治療上有効な用量の抗糖尿病薬または関節炎薬と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項19】

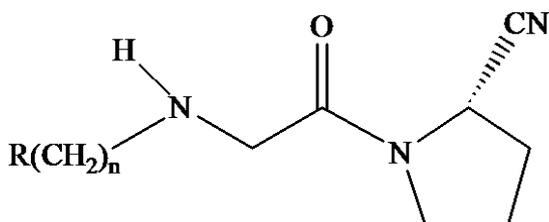
対象がヒトである、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

単位投与形当たり、例えば錠剤当たりにより下記の成分：

(a) 式：

【化12】



(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0~3の整数である)

を有する、有効成分としての化合物またはその医薬上許容される塩と

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロースとを

10

20

30

40

50

含む医薬錠剤製剤。

【請求項 2 1】

増量剤もまた含む、請求項 2 0 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 2】

増量剤がラクトースである、請求項 2 1 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 3】

増量剤が微晶質セルロースである、請求項 2 1 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 4】

滑沢剤もまた含む、請求項 2 0 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 5】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 2 4 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 6】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが製剤の重量に対して 3 0 重量% ~ 5 0 重量% の量で存在する、請求項 2 0 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 7】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 3 4 重量% ~ 4 6 %、好ましくは 3 8 重量% ~ 4 2 重量% の量で存在する、請求項 2 0 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 2 8】

単位投与形当たり、例えば錠剤当たり下記成分：

(d) 有効成分としてのビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(e) 1 % 溶液で存在するときに見かけの粘度が 8 0, 0 0 0 c P ~ 1 2 0, 0 0 0 c P (公称値 1 0 0, 0 0 0 c P) であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(f) 所望により増量剤および / または滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤。

【請求項 2 9】

単位投与形において、ビルダグリブチン重量とヒドロキシプロピルメチルセルロース重量の比が 0 . 1 6 ~ 2 . 5、好ましくは 0 . 3 ~ 1 . 1 6 または 0 . 4 ~ 1 である、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 3 0】

(a) 乾燥重量に対して 1 5 ~ 5 5 重量%、好ましくは 2 5 ~ 4 5 重量% の医薬上許容される増量剤 ; および所望により

(b) 乾燥重量に対して 0 . 1 ~ 1 0 重量%、好ましくは 0 . 1 ~ 3 重量% の医薬上許容される滑沢剤

を含む、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 3 1】

(c) 乾燥重量に対して 1 5 ~ 5 5 重量%、好ましくは 2 5 ~ 4 5 重量% の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される 1 または 2 種類の医薬上許容される増量剤 ; および所望により

(b) 乾燥重量に対して 0 . 1 ~ 1 0 重量%、好ましくは 0 . 1 ~ 3 重量% の医薬上許容される滑沢剤

を含む、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 3 2】

単位投与形当たり、

(a) 有効成分としての、乾燥重量に対して 1 0 ~ 5 0 重量%、好ましくは 1 5 ~ 3 5 重量% のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1 % 溶液で存在するときに見かけの粘度が 8 0, 0 0 0 c P ~ 1 2 0, 0 0 0 c P (公称値 1 0 0, 0 0 0 c P) である、乾燥重量に対して 2 0 ~ 6 0 重量%、好ましくは 3 0 ~ 5 0 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース

ならびに所望により増量剤および / または滑沢剤を含む、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 3】

単位投与形当たりに、

(a) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP) である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 増量剤、および

(d) 滑沢剤

を含む、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

10

## 【請求項 3 4】

単位投与形当たりに、

(c) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(d) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP) である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(e) 乾燥重量に対して 15 ~ 55 重量%、好ましくは 25 ~ 45 重量%の医薬上許容される増量剤、および所望により

(f) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

20

## 【請求項 3 5】

単位投与形当たりに、

(c) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(d) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP) である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(e) 乾燥重量に対して 15 ~ 55 重量%、好ましくは 25 ~ 45 重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される 1 または 2 種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(f) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

30

## 【請求項 3 6】

単位投与形当たりに、

(a) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP) である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 乾燥重量に対して 25 ~ 40 重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される 1 または 2 種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(d) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、請求項 2 8 に記載の医薬錠剤製剤。

40

## 【請求項 3 7】

増量剤がラクトースおよび微晶質セルロースから選択される、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

50

## 【請求項 38】

少なくとも2種類の増量剤を含む、請求項28～37のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 39】

増量剤(filers)がラクトースおよび微晶質セルロースである、請求項38に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 40】

ラクトースが1～8重量%、好ましくは1～5重量%の量で存在し、微晶質セルロースが25～35重量%の量で存在する、請求項39に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 41】

乾燥重量に対して20～30重量%のビルダグリブチンが製剤に含まれる、請求項28～40のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

10

## 【請求項 42】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが34～46重量%、好ましくは38～42重量%の量で存在する、請求項28～41のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 43】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項28～42のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 44】

単位投与形において、ビルダグリブチンが100mg～200mgの量またはそのいずれかの塩の相当量で存在する、請求項1～43のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

20

## 【請求項 45】

単位投与形において、ビルダグリブチンが100mg、150mgまたは200mgの量またはそのいずれかの塩の相当量で存在する、請求項1～44のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

## 【請求項 46】

600mg錠剤当たり下記成分：

(a)約150mg量の1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(5)-カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、

(b)約240mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するときに80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

30

(c)180mg量の微晶質セルロース、および

(d)6mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

## 【請求項 47】

400mg錠剤当たり下記成分：

(a)約100mg量の1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(5)-カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、

(b)約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するときに80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

40

(c)120mg量の微晶質セルロース、および

(d)16mg量のラクトース、

(e)4mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

## 【請求項 48】

請求項28～47のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤が錠剤層の1つに相当する、医薬多層錠剤。

## 【請求項 49】

50

さらなる層がグリタゾン(例えば、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン)またはメトホルミンを含む、請求項 4 8 に記載の医薬多層錠剤。

【請求項 5 0】

さらなる層が、グリタゾン(例えば、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン)またはメトホルミンを含む即放製剤である、請求項 4 8 に記載の医薬多層錠剤。

【請求項 5 1】

請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

【請求項 5 2】

医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

10

【請求項 5 3】

1 0 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が 1 0 ~ 1 3 K p の間である、請求項 5 2 に記載の医薬錠剤。

【請求項 5 4】

1 5 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が 1 1 ~ 2 5 K p の間である、請求項 5 2 に記載の医薬錠剤。

【請求項 5 5】

1 0 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0 . 5 時間後に 1 0 % ~ 1 6 % の間、好ましくは 1 1 % ~ 1 5 % の間のビルダグリブチンが放出され、

20

1 時間後に 1 8 % ~ 2 4 % の間、好ましくは 1 9 % ~ 2 3 % の間のビルダグリブチンが放出され、

2 時間後に 3 0 % ~ 3 6 % の間、好ましくは 3 1 % ~ 3 5 % の間のビルダグリブチンが放出され、

4 時間後に 4 6 % ~ 5 2 % の間、好ましくは 4 7 % ~ 5 1 % の間のビルダグリブチンが放出され、

6 時間後に 5 8 % ~ 6 4 % の間、好ましくは 5 9 % ~ 6 3 % の間のビルダグリブチンが放出され、

8 時間後に 6 7 % ~ 7 3 % の間、好ましくは 6 8 % ~ 7 2 % の間のビルダグリブチンが放出され、

30

1 0 時間後に 7 4 % ~ 8 0 % の間、好ましくは 7 5 % ~ 7 9 % の間のビルダグリブチンが放出され、

1 2 時間後に 8 0 % ~ 8 6 % の間、好ましくは 8 1 % ~ 8 5 % の間のビルダグリブチンが放出され、

1 8 時間後に 9 1 % ~ 9 7 % の間、好ましくは 9 2 % ~ 9 6 % の間のビルダグリブチンが放出され、

2 4 時間後に 9 5 % ~ 1 0 0 % の間、好ましくは 9 6 % ~ 1 0 0 % の間のビルダグリブチンが放出される、

医薬錠剤製剤。

40

【請求項 5 6】

1 5 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0 . 2 5 時間後に 3 . 8 % ~ 9 . 8 % の間、好ましくは 4 . 8 % ~ 8 . 8 % の間のビルダグリブチンが放出され、

0 . 5 時間後に 8 . 1 % ~ 1 4 . 1 % の間、好ましくは 9 . 1 % ~ 1 3 . 1 % の間のビルダグリブチンが放出され、

1 時間後の 1 4 . 7 % ~ 2 0 . 7 % の間、好ましくは 1 5 . 7 % ~ 1 9 . 7 % の間のビルダグリブチンが放出され、

2 時間後に 2 5 . 3 % ~ 3 1 . 3 % の間、好ましくは 2 6 . 3 % ~ 3 0 . 3 % の間のビルダ

50

グリブチンが放出され、

6時間後に40.9%~46.9%の間、好ましくは41.9%~45.9%の間のビルダグリブチンが放出され、

8時間後に62.1%~68.1%の間、好ましくは63.1%~67.1%の間のビルダグリブチンが放出され、

10時間後に76.5%~82.5%の間、好ましくは77.5%~81.5%の間のビルダグリブチンが放出され、

12時間後に83.5%~89.5%の間、好ましくは84.5%~88.5%の間のビルダグリブチンが放出され、

18時間後に88.5%~94.5%の間、好ましくは89.5%~93.5%の間のビルダグリブチンが放出される、

医薬錠剤製剤。

【請求項57】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項55または56に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項58】

1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、または30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項55または56に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項59】

請求項1~47のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤である、請求項55~56のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項60】

請求項55~59のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

【請求項61】

請求項1~47または55~59のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られ、医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける、請求項60に記載の医薬錠剤。

【請求項62】

100mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が10~13Kpの間の範囲である、請求項60または請求項61に記載の医薬錠剤。

【請求項63】

150mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が11~25Kpの間の範囲である、請求項60または請求項61に記載の医薬錠剤。

【請求項64】

請求項1~47または55~59のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤を含む、医薬カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤。

【請求項65】

分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリブチンを含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が250μm未満または好ましくは10~250μmの間である、請求項1~64のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項66】

分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリブチンを含む粒子を含有し、その錠剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が10μmより大きい、請求項1~64のいずれか一項に記載の医薬錠

10

20

30

40

50

剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 67】

分散物が遊離型または酸付加塩型の DPP-IV 阻害剤、好ましくは LAF237 を含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも 25%、好ましくは 35%、最も好ましくは 45% が 50 ~ 150 μm の間である、請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 68】

少なくとも 1 種類のさらなる治療薬を含む、請求項 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 69】

抗糖尿病薬、アンジオテンシン II アンタゴニストまたはスタチンから選択される少なくとも 1 種類のさらなる治療薬を含む、請求項 68 に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 70】

抗糖尿病薬がピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはメトホルミンから選択される、請求項 68 ~ 69 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 71】

医薬錠剤製剤が多層または二層錠剤の層の形態である、請求項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

【請求項 72】

非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、IGT (耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患などの症状の処置のため、高脂血症の調節のため、高脂血症関連症状の調節のため、または VLDL、LDL および Lp(a) レベルの低下させるため、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、系球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得るため、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答の減弱のため、心筋梗塞後の死亡率および罹患率の軽減のため、GLP-1 および/または GLP-2 レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状の処置のための薬剤の製造を目的とした、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤の使用。

【請求項 73】

非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、IGT (耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患などの症状を処置する、高脂血症を調節する、高脂血症関連症状を調節する、または VLDL、LDL および Lp(a) レベルを低下させる、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、系球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得る、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答を減弱する、心筋梗塞後の死亡率および罹患率を軽減する、GLP-1 および/または GLP-2 レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状を処置する方法であって、それを必要とする温血動物に治療上有効な量の、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤を投与することを含む、方法。

【請求項 74】

単位投与形の錠剤を製造する方法であって、  
 (a) 請求項 1 ~ 73 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、  
 (b) ステップ (a) で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む、方法。

【請求項 75】

単位投与形の錠剤を製造する方法であって、  
 (a) 請求項 1 ~ 74 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、

10

20

30

40

50

(b)ステップ(a)で製造された製剤をローラー圧密すること、  
 (c)ステップ(b)で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成すること  
 を含む、方法。

【請求項76】

単位投与形の錠剤を製造する方法であって、

(a)前記請求項のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、  
 (b)ステップ(a)で製造された製剤を、10～16kNの間の圧密力でローラー圧密する  
 こと、  
 (c)ステップ(b)で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成すること  
 を含む、方法。

10

【請求項77】

i - 1)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプ  
 チンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後約0  
 .5～約16時間の間に約15.8ng/mL±6.85ng/mL～約173ng/mL±52ng/mL  
 の範囲のビルダグリプチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - 2)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与  
 形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9  
 日目に該投与形を投与した後約0.5～約16時間の間に約26.3ng/mL±13.1ng/mL  
 L～約175ng/mL±62.5ng/mLの範囲のビルダグリプチン相加平均最大血漿濃度をも  
 たらす)、および/または

20

i - 3)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与  
 形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を投与した後約0.  
 5～約16時間の間に約26.9ng/mL±14.1ng/mL～約186ng/mL±80.6ng/mL  
 Lの範囲のビルダグリプチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

ii - 1)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプ  
 チンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、約10  
 73～約1825ng·h/mL、すなわち、1449ng·h/mL±376ng·h/mLの範囲  
 のビルダグリプチン相加平均AUC<sub>(0-i n f)</sub>をもたらす)、および/または

30

ii - 2)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形  
 で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日  
 目に該投与形を経口投与した後、約1001～約1977ng·h/mL、すなわち、1489  
 ng·h/mL±488ng·h/mLの範囲のビルダグリプチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をも  
 たらす)、および/または

ii - 3)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形  
 で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約1  
 103～約2173ng·h/mL、すなわち、1638ng·h/mL±535ng·h/mLの範  
 囲のビルダグリプチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

40

iii - 1)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプ  
 チンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、3.6  
 1時間±1.44時間のビルダグリプチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - 2)約100mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容さ  
 れる塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形  
 で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目

50

に該投与形を経口投与した後、2.59時間±1.4時間のビルダグリブチン相加平均 $t_{max}$ をもたらす)、および/または

iii - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、3.74時間±1.44時間のビルダグリブチン相加平均 $t_{max}$ をもたらす)、および/または

iv - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、205 ng/mL±47 ng/mLのビルダグリブチン相加平均 $C_{max}$ をもたらす)、および/または

iv - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、200 ng/mL±64 ng/mLのビルダグリブチン相加平均 $C_{max}$ をもたらす)、および/または

iv - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、245 ng/mL±68 ng/mLのビルダグリブチン相加平均 $C_{max}$ をもたらす)、および/または

v - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、85.64%±12.76%の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、87.78%±16.37%の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、90.20%±7.35%の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

vi - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、実質的に図24に示されるような薬物動態特性をもたらす)、および/または

vi - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図25に示されるような薬物動態特性をもたらす)および/または

vi - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図26に示されるような薬物動態特性をもたらす)

である、徐放性固体経口医薬投与形。

10

20

30

40

50

## 【請求項 78】

請求項 1 ~ 77 のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤を含む、請求項 77 に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

## 【請求項 79】

i - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約  $30.7 \text{ ng/mL} \pm 21.9 \text{ ng/mL}$  ~ 約  $223 \text{ ng/mL} \pm 77.3 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内に ADA 朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約  $48.7 \text{ ng/mL} \pm 25.8 \text{ ng/mL}$  ~ 約  $223 \text{ ng/mL} \pm 99.7 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約  $44.6 \text{ ng/mL} \pm 28.5 \text{ ng/mL}$  ~ 約  $263 \text{ ng/mL} \pm 84.4 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

ii - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、約 1346 ~ 約 3196  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、すなわち、 $2271 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \pm 925 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均  $AUC_{(0-i n f)}$  をもたらす)、および/または

ii - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内に ADA 朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、約 1277 ~ 約 3207  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、すなわち、 $2232 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \pm 965 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均  $AUC_{(0-24)}$  をもたらす)、および/または

ii - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約 1643 ~ 約 3273  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、すなわち、 $2458 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \pm 815 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均  $AUC_{(0-24)}$  をもたらす)、および/または

iii - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、3.57時間  $\pm$  1.17時間のビルダグリブチン相加平均  $t_{max}$  をもたらす)、および/または

iii - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内に ADA 朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、2.87時間  $\pm$  1.59時間のビルダグリブチン相加平均  $t_{max}$  をもたらす)、および/または

iii - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、4.13時間  $\pm$  1.24時間のビルダグリブチン相加平均  $t_{max}$  をもたらす)、および/または

iv - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、 $257 \text{ ng/mL} \pm 59 \text{ ng/mL}$  のビルダグリブチン相加平均  $C_{m a x}$  をもたらす)、および/または

iv - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にA D A朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $272 \text{ ng/mL} \pm 111 \text{ ng/mL}$  のビルダグリブチン相加平均  $C_{m a x}$  をもたらす)、および/または

iv - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $308 \text{ ng/mL} \pm 91 \text{ ng/mL}$  のビルダグリブチン相加平均  $C_{m a x}$  をもたらす)、および/または

v - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、 $90.04\% \pm 11.91\%$  の24時間D P P - IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にA D A朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $90.4\% \pm 17.50\%$  の24時間D P P - IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $91.64\% \pm 8.47\%$  の24時間D P P - IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

vi - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、実質的に図24に示されるような薬物動態特性をもたらす)、および/または

vi - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にA D A朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図25に示されるような薬物動態特性をもたらす)および/または

vi - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図26に示されるような薬物動態特性をもたらす)

である、徐放性固体経口医薬投与形。

【請求項80】

請求項1～79のいずれか一項に記載の医薬錠剤製剤を含む、請求項79に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

【請求項81】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%～60重量%の間、30重量%～50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項79または請求項77に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8 2】

1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値100,000 cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値100,000 cP)である、乾燥重量に対して20重量% ~ 60重量%の間、または30重量% ~ 50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項79または請求項77に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

## 【請求項 8 3】

i) 製剤が、ビルダグリプチンの遅延拡散が可能な医薬上許容される親水性ポリマーを含有するマトリックス製剤であり、  
 ii) 固体経口医薬投与形が圧縮錠剤であり、かつ、所望により、  
 iii) パドル法を行うとき、試験開始30分後のビルダグリプチンの溶出速度が30%未満である、  
 請求項79または請求項77に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、真性糖尿病、非インスリン依存性真性糖尿病、肥満、関節炎、骨粗鬆症および他の疾病を予防または処置するのに有用なジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(DPP-IV)を含有する徐放性製剤に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

DPP-IVは、血漿中のグルカゴン様ペプチド-I(GLP-I)の不活性化を阻害し、その内分泌作用を増強することから、真性糖尿病、非インスリン依存性真性糖尿病、肥満、関節炎、骨粗鬆症および他の疾病を処置するのに有用な薬剤である(WO02/062,764、WO01/55105、WO02/02560)。

## 【0003】

しかしながら、詳細に後述するように、生体におけるDPP-IV活性の強い阻害がいつも好ましいわけではない。

30

## 【0004】

例えば、DPP-IV阻害剤がサブスタンスOによる血管拡張(vasodilation)作用を増強すること、および慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜のDPP-IV活性と鼻粘膜上の炎症細胞の密度の間には逆の関係があるので、慢性副鼻腔炎を処置する際にはDPP-IV活性が上昇したことが報告されている(例えば、FASEB J., 2002, 16:1132-1134)。よって、慢性炎症を併発している糖尿病患者においてDPP-IV活性を強力に阻害するのは、炎症の悪化を招くことから望ましくないと考えられる。

## 【0005】

DPP-IVによるGLP-Iからの代謝産物であるGLP-I(9-36)アミドは血糖レベルを低下させることから、選択的DPP-IV活性はグルコースホメオスタシスに重要であることが報告されている(Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2002, 282:E873-E879)。

40

## 【0006】

さらに、インターフェロン- $\gamma$ を用いたC型肝炎患者の治療では、重篤な鬱病および不安症が血清DPP-IV活性の低下に関係することが報告されている(例えば、Mol. Psychiatry, 2001, 6:475-480)。

## 【0007】

イン・ビボDPP-IV活性の強力な阻害は生体にいつも好ましいわけではないという現状から、本発明者らはDPP-IV活性を適宜阻害し、優れた利便性またはコンプライアンスも得られる製剤を開発する必要があると考えた。

50

## 【 0 0 0 8 】

本発明者らは本明細書で、これらのことを目的に、放出改良型 / 徐放性 1 - [(3 - ヒドロキシ - アダマント - 1 - イルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボニトリル (L A F 2 3 7 またはビルダグリブチン (I N N) としても知られる) 製剤を開示する。処置される患者の治療の質を高めるためには、ビルダグリブチンを含む放出改良型 / 徐放性 (M R) 製剤の開発が必要である。ビルダグリブチンは、II 型糖尿病の血糖制御の改善を目的に指示される、経口活性のあるジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤である。

## 【 0 0 0 9 】

L A F 2 3 7 は、W O 0 0 / 3 4 2 4 1 の実施例 1 に具体的に開示されている。L A F 2 3 7 は W O 0 0 / 3 4 2 4 1 または国際特許出願 E P 2 0 0 5 / 0 0 0 4 0 0 (出願番号) に記載のようにして製剤することができる。

10

## 【 0 0 1 0 】

ビルダグリブチンは水分に敏感なので、市販製剤 (Market Formulation, MF) の開発の際には製品の安定性に重点が置かれる。加水分解がビルダグリブチンの主な分解経路である。ビルダグリブチンの安定性は錠剤の初期水分含量、水分内在率の高い賦形剤および錠剤中に存在する賦形剤の量 (薬剤含有率 %) に左右されることが知られている。現在有効とされているビルダグリブチン製剤は、薬剤含有率 2 5 % の D C (直接圧縮) 錠剤である。

## 【 0 0 1 1 】

ビルダグリブチンが水に敏感であることを考慮して、臨床提供型 (Clinical service form, CSF) および市販製剤 (M F) の開発は、直接圧縮法など、水を使用する必要のない技術を中心に企図されてきた。

20

## 【 0 0 1 2 】

ビルダグリブチンはカテゴリ II に分類されていることから、特殊な取扱い手腕は必要としない。

ビルダグリブチン原体 (drug substance, DS) は、水分に敏感であり、厳重な包装が必要である。現在の再試験データでは、2 5 で 3 0 か月の保存である。

## 【 0 0 1 3 】

患者の薬剤計画への遵守は投与頻度に間接的に関係する、すなわち、1 日 2 回 (B I D) 投与計画よりも 1 日 1 回 (O D) 投与計画でより良い遵守が見られることがよく知られている。ビルダグリブチンに関して現在入手可能なデータの大多数は、B I D で与えられたビルダグリブチンの即放 (I R) 製剤に基づく試験から得られたものである。

30

## 【 0 0 1 4 】

5 0 mg I R B I D 用量を O D 型改変放出用量に代えると、患者にとっての投与の便宜性と患者の処置のための革新的 (inovative) O D 製剤という二重の利点を得られる。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、十分な硬度 / 破砕性、許容される崩壊時間、低い水分感受性、向上した安定性、許容される溶解パターンおよび処置される患者における向上した薬物動態特性を有する錠剤へと圧縮、好ましくは直接圧縮され得る医薬錠剤製剤を提供する。医薬錠剤製剤はまた、例えば、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤に使用することもできる。

40

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 1 6 】

【 特許文献 1 】 W O 0 2 / 0 6 2 , 7 6 4

【 特許文献 2 】 W O 0 1 / 5 5 1 0 5

【 特許文献 3 】 W O 0 2 / 0 2 5 6 0

【 特許文献 4 】 W O 0 0 / 3 4 2 4 1

【 特許文献 5 】 国際特許出願 E P 2 0 0 5 / 0 0 0 4 0 0

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 1 7 】

50

【非特許文献 1】FASEB J., 2002, 16:1132-1134

【非特許文献 2】Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2002, 282:E873-E879

【非特許文献 3】Mol. Psychiatry, 2001, 6:475-480

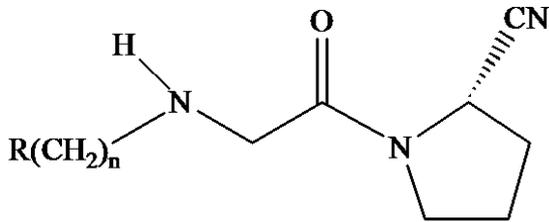
【発明の概要】

【0018】

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当りに下記の成分：

(a)式：

【化 1】



10

(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する、有効成分としての化合物またはその医薬上許容される塩、

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP～120,000 cP(公称値100,000 cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 微晶質セルロース、および

(d) ステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤を提供する。

20

【0019】

本発明はまた、400mg錠剤当りに下記の成分：

(a) 約100mg量のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩

(b) 約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するとき80,000 cP～120,000 cP(公称値100,000 cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 120mg量の微晶質セルロース、

(d) 約16mg量のラクトース、および

(e) 約4mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤を提供する。

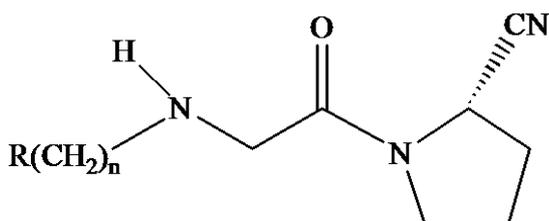
30

【0020】

本発明はまた、単位投与形当たり、例えば錠剤当りに下記の成分：

(a)式：

【化 2】



40

(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する、有効成分としての化合物またはその医薬上許容される塩、および

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP～120,000 cP(公称値100,000 cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース

を含む医薬錠剤製剤を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

50

- 【図1】プロセスフロー。この図面は選択された製造プロセスを示す。
- 【図2】即放および徐放の溶解特性
- 【図3】40%HPMCを含有するCSF製剤のビルダグリブチンMR 100mg錠剤圧縮特性
- 【図4】40%HPMCを含有するCSF製剤のビルダグリブチンMR 100mg錠剤破碎性
- 【図5】ローラー圧密と滞留時間の効果(30%HPMC、100mg錠剤)。圧縮特性を改良するため、30%HPMCを評価した。同時に、錠剤滞留時間の効果を40~80rpmの速度で評価した。
- 【図6】100mg錠剤硬度に対するローラー圧密の効果。Fitzpatrick(Chilsonator,モデルIR220)を、ステアリン酸マグネシウムを添加しない中間粉末ブレンドで、圧密力を上昇させて評価した。 10
- 【図7】150mg錠剤硬度に対するローラー圧密の効果。Fitzpatrick(Chilsonator,モデルIR220)を、ステアリン酸マグネシウムを添加しない中間粉末ブレンドで、圧密力を増強して評価した。
- 【図8】100mgMR溶解特性に対するローラー圧密の効果。溶解特性に対するローラー圧密の効果は40%HPMC K100Mで検討し、臨床バッチの溶解特性と比較した。
- 【図9】150mgMR溶解特性に対するローラー圧密の効果。溶解特性に対するローラー圧密の効果は40%HPMC K100Mで検討し、臨床バッチの溶解特性と比較した。 20
- 【図10】Bepexローラーコンパクターを用いたビルダグリブチン100mgの硬度に対するローラー圧密の効果。圧密力増強の効果を検討した。
- 【図11】Bepexローラーコンパクターを用いたビルダグリブチン100mg錠剤に対するローラー圧密の効果。圧密力増強の効果を検討した。
- 【図12】100mg錠剤に対するローラー圧密の効果。40%HPMCを含有する粉末ブレンドに対する圧密力500~10,000lb/inでのFitzpatrick(Chilsonator,モデルIR220)ローラーコンパクターの効果。
- 【図13】150mg錠剤に対するローラー圧密の効果。40%HPMCを含有する粉末ブレンドに対する圧密力500~10,000lb/inでのFitzpatrick(Chilsonator,モデルIR220)ローラーコンパクターの効果。 30
- 【図14】100mg錠剤破碎性に対するローラー圧密の効果。ローラー圧密力が5,000lb/in(または43.75KN)より大きいと、ローラー圧密または予備圧縮なしのCSFよりも圧縮特性の悪い錠剤となった。
- 【図15】100mg錠剤の場合のHPMC濃度および滞留時間に対するローラー圧密の効果。
- 【図16】150mg錠剤の場合のHPMC濃度および滞留時間に対するローラー圧密の効果。
- 【図17】100mg錠剤の溶解特性。
- 【図18】150mg錠剤の溶解特性。 40
- 【図19】ふるい分け分析に対するローラー圧密の効果。
- 【図20】ふるい分け分析に対するローラー圧密の効果。
- 【図21】LAF237放出改良型製剤の薬力学的結果。
- 【図22】LAF237放出改良型製剤の薬力学的結果。
- 【図23】LAF237放出改良型製剤の薬力学的結果。
- 【図24】LAF237放出改良型製剤の薬物動態学的結果。
- 【図25】LAF237放出改良型製剤の薬物動態学的結果。
- 【図26】LAF237放出改良型製剤の薬物動態学的結果。
- 【0022】

## 用語

「DPP-IV阻害剤」とは、DPP-IV[IUBMBによる分類；EC3.4.14.5]の酵素活性を阻害する化合物を意味する。この化合物はペプチジルまたは非ペプチジルのいずれかであり得る。DPP-IV阻害剤がその阻害活性を保持している限り、この形態は生体に投与した前後で異なってもよい。すなわち、DPP-IV阻害剤は、生体内で代謝により構造変化を受けた後にDPP-IV阻害活性を有する「活性代謝物」であってもよい。さらに、DPP-IV阻害剤は、イン・ビボ生理条件下で酵素、胃酸などとの反応により活性型へ変化される「プロドラッグ」であってもよい。また、DPP-IV阻害活性は、例えば、Raymond et al. (Diabetics, 1998, 47:1253-1258)の方法を用いることで確認することができる。

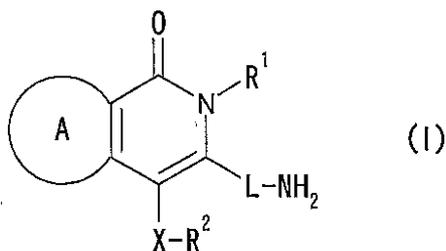
10

## 【0023】

DPP-IV阻害剤の具体例としては、次のようなものが挙げられる。

(1)式：

## 【化3】



20

(式中、環Aは置換されていてもよい5～10員芳香環であり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ同じであっても異なってもよく、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環式基であり；Xは結合、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または-NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基である)；LはWO02/062764に記載されている二価炭化水素基である)

の化合物である。

式(I)で表される化合物は、無水または水和物質、ならびにプロドラッグであり得る。

30

## 【0024】

式(I)で表される化合物の好適な例としては、次の化合物がある。

化合物I - a

環Aが、

1)シアノ基；

2)それぞれカルバモイル基またはカルボキシル基で置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基(好ましくは、エチル)またはC<sub>2-10</sub>アルケニル基(好ましくは、エテニル)；

3)置換されていてもよいヒドロキシル基(好ましくは、カルボモイル基、カルボキシル基および2-5Cアルコキシカルボニル基(好ましくは、メトキシカルボニル)；ヒドロキシル基；7-13Cアラルキルオキシ基(好ましくは、ベンジルオキシ)から選択される1-3個の置換基を有し得る1-10Cアルコキシ基(好ましくは、メトキシ、イソプロポキシ))(より好ましくは、カルバモイルメトキシ)；

40

4)アシル基(好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(好ましくは、アセチル)、カルバモイル、モノ-もしくはジ-(ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルから選択される1-3個の置換基を有し得るC<sub>1-6</sub>アルキル)-カルバモイル(好ましくは、メチルカルバモイル(methylcarbamoyl)、エチルカルバモイル(ethylcarbamoyl)、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルなど)C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-カルバモイル(好ましくは、シクロプロピルカルバモイル)、C<sub>7-13</sub>アラルキル-カルバモイル(好ましくは、

50

ベンジルカルバモイル)、ヒドロキシルで置換されていてもよい窒素含有複素環 - カルボニル(好ましくは、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(好ましくは、メチルスルホニル)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル(好ましくは、メチルスルフィニル)、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル)、およびチオカルバモイル);

5) 置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、カルバモイルアミノ(carbamoylamino));

6) チオール基(好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい1 - 10 Cアルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ));

7) 置換されていてもよい複素環式基(芳香族複素環式(theterocyclic)基(好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル(tetra solyl)、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル)または非芳香族複素環式基(好ましくは、ジオキソイソインドール、5 - オキソオキサジアゾール - 3 - イル、5 - オキソチアキシアロール(5-oxothiazialole) 3 - イル)、これらはそれぞれ、1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、メチル、トリフルオロメチル)、カルボキシル基、2 - 8カルコキシ(calcoxy)カルボニル(好ましくは、エトキシカルボニル)、シアノ基、カルボアモイル(carboamoyl)基、アミノ基、モノ - またはジ -  $C_{2-10}$ アルカノイルアミノ(alkanoylamino)基(例えば、アセチルアミノ(acetylamino)、イソペンタノイルアミノ(isopentanoylamino)、 $C_{1-10}$ アルコキシ - カルボニルアミノ(carbonylamino)基(例えば、メトキシカルボニルアミノ(methoxycarbonylamino))、カルバモイルアミノ基、モノ - またはジ -  $C_{1-10}$ アルキル - カルバモイルアミノ(carbamoylamino)基(例えば、メチルカルバモイルアミノ(methylcarbamoylamino)、ジメチルカルバモイルアミノ(dimethylcarbamoylamino))、 $C_{6-14}$ アリール - カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノ(benzoylamino))、 $C_{3-10}$ シクロアルキル - カルボニルアミノ(carbonylamino)基、 $C_{7-13}$ アラールキルオキシ - シクロアルキル - カルボニルアミノ(carbonylamino)、ジメチルスルホニルアミノ(dimethylsulfonylamino))、モノ - またはジ -  $C_{1-10}$ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、ジメチル(diemthyl)スルホニルアミノ)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ(arylsulfonylamino)基および $C_{1-6}$ アルコキシ - カルバモイルアミノ(carbanoylamino)基(例えば、メトキシカルバモイルアミノ(methoxycarbamoylamino))から好ましく選択される1または2個の置換基を有し得る);

8) アミジノ基から選択される1または2個の置換基を有し得るベンゼン環から選択される1または2個の置換を有し得るベンゼン環であり;  $R_1$ が、4 - 10 Cアルキル基(好ましくは、イソブチル、ネオペンチル)または4 - 10シクロアルキルアルキル基(好ましくは、シクロプロピルメチル)であり;  $R^2$ が、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素)および $C_{1-6}$ アルキル(好ましくは、メチル)から選択される1または2個の置換基を有し得る6 - 14 Cアリール基(好ましくは、フェニル)であり; Xが結合であり; Lが $C_{1-10}$ アルキレン(好ましくは、 $-CH_2-$ )である、化合物。

【0025】

化合物 I - b

環 A が、

1) それぞれ2 - 8 Cアルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)またはカルバモイル基で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基(好ましくは、エチル)または $C_{2-10}$ アルケニル基(好ましくは、エテニル);

2) 置換されていてもよいヒドロキシル基(好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい、1 - 10 Cアルコキシ基(好ましくは、メトキシ); より好ましくは、カルバモイルメトキシ);

3) アシル基(好ましくは、カルバモイル、チオカルバモイル、カルボキシル);

4) 置換されていてもよい複素環式基(芳香族複素環式基(好ましくは、フリル、チエニル(rhiényl)、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル(tetrasolyl)

10

20

30

40

50

)、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル)または非芳香族複素環式基(好ましくは、5 - オキソオキサジアゾール - 3 - イル、これらは、 $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、メチル)、カルボキシル基、2 - 8 Cアルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ(amnio)基、モノ - またはジ -  $C_{2-10}$ アルカノイルアミノ(alkanoylamnio)基(例えば、アセチルアミノ(acetylamnio)、イソペンタノイルアミノ)、 $C_{1-10}$ アルコキシ - カルボニルアミノ(carboxylamnio)基(例えば、メトキシカルボニルアミノ(methoxycarbonylamnio))、カルバモイルアミノ(carbamoylamnio)基、モノ - またはジ -  $C_{1-10}$ アルキル - カルバモイルアミノ(carbamoylamnio)基(例えば、メチルカルバモイルアミノ(methylcarbamoylamnio)、ジメチルカルバモイルアミノ基)、 $C_{6-14}$ アリール - カルボニルアミノ(carboxylamnio)基(例えば、ベンゾイルアミノ)、 $C_{3-10}$ シクロアルキル - カルボニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ(arylsulfonylamnio)基および $C_{1-6}$ アルコキシ - カルバモイルアミノ基(例えば、メトキシカルバモイルアミノ(methoxycarbamoylamino))

から選択される1または2個の置換を有し得るベンゼン環であり;  $R_1$ が、4 - 10 Cアルキル基(好ましくは、イソブチル、ネオペンチル)または4 - 10 Cシクロアルキルアルキル基(好ましくは、シクロプロピルメチル)であり;  $R^2$ が、1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい1 - 10 Cアリール基(好ましくは、ブチル)であり; Xが - o - であり; Lが $C_{1-10}$ アルキレン(好ましくは、-  $CH_2$  -)である、化合物。

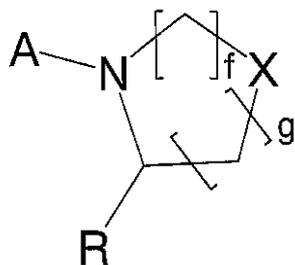
【0026】

式(I)で表されるA化合物の中でも、特に1 - [2 - [(5 - シアノピリジン - 2 - イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル - 2 - シアノ(S) - ピロリドン; 1 - [(3 - ヒドロキシ - アダマント - 1 - イルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2(S) - カルボニトリル; 2 - [3 - (アミノメチル) - 4 - ブトキシ - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル[ - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル; 2 - [3 - (アミノメチル) - 4 - ブトキシ - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸; 2 - [3 - (アミノメチル) - 4 - ブトキシ - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド; 2 - [3 - (アミノメチル) - 4 - ブトキシ - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル] - 2 - プロペンアミド; (E) - 3 - [3 - (アミノメチル) - 2 - イソブチル - 4 - フェニル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル] - 2 - プロペンアミド; 3 - (アミノメチル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリンカルボキサミド; 2 - {[3 - (アミノメチル) - 2 - イソブチル - 4 - フェニル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル]オキシ}アセタミドが好ましい。

【0027】

(2)WO95/15309などに記載されている、式

【化4】



(II)

(式中、fは1または2であり; gは0、1または2であり; Xは -  $CH_2$  - 、 - O - 、

- S -、- SO -、- SO<sub>2</sub> - または - NR<sub>3</sub> - (R<sup>3</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である) であり；R は水素原子、シアノ基、- CHO、- B(OH)<sub>2</sub>、P(O)(O - R<sup>3</sup>)、CC - R<sup>4</sup>、または CH = N - R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup> は水素原子、フッ素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、シアノ基、ニトロ基、- OR<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または - COR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は上記のものと同じ意味を示す) であり、R<sup>5</sup> はフェニル基、ヒドロキシル基、- OR<sup>3</sup>、- OCOOR<sup>3</sup>、またはベンジルオキシ基 (R<sup>3</sup> は上記のものと同じ意味を示す) である) であり；A は置換されていてもよいアミノ酸残基を示す)

で表される化合物。

【0028】

式中、R<sup>3</sup> で表される C<sub>1</sub> - 6 アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1 - ジメチル、2, 2 - ジメチルブチル(dimethylbutyl)、3, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチルなどが挙げられる。

10

【0029】

A で示される「置換されていてもよいアミノ酸残基」のアミノ酸残基は、これらのアミノ酸から - または - アミノ酸を構成するカルボキシル基の OH が除かれている基を含む。

【0030】

ここで、- アミノ酸としては、例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン(lysine)、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、パリン、シトルリン、オルニチン、ホモシステインなどが挙げられる。

20

【0031】

- アミノ酸としては、例えば、- アラニン、- アミノシクロプロパン酸、- アミノシクロ酪酸、- アミノシクロペンタン酸、- アミノシクロヘキサ酸、- アミノシクロヘプタン酸、- アミノシクロオクタン酸が挙げられる。- アミノ酸は、アミノ酸を構成する炭素鎖に不飽和結合を有していてもよい。

【0032】

上記のような - および - アミノ酸は D 型、L 型および DL 型のいずれであってもよいが、天然種の L 型が好ましい。

30

前記アミノ酸残基はアミノ酸を構成するアミノ基に、またはアミノ酸の側鎖に 1 または 2 個の置換基を有していてもよい。

前記「アミノ基上で置換されている」とは、好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよいピペリジニル基を含む。

【0033】

「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> シクロアルキル基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> シクロアルケニル基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>4</sub> - 1<sub>2</sub> シクロアルカジエニル基、C<sub>6</sub> - 1<sub>4</sub> アリール基(好ましくは、フェニル基)、C<sub>7</sub> - 1<sub>5</sub> アラルキル基(好ましくは、ベンジル基、フェネチル基)、およびアダマントリル基、二環式[2, 2, 1]ヘプチル基、ビスクロ[3, 1, 1]ヘプチル基などが挙げられる。

40

【0034】

この炭化水素基は置換可能な位置に 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換としては、例えば、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素)；シアノ基；アシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基；ヒドロキシメチル基；1 ~ 3 個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素)で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基；および置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 1<sub>4</sub> アリール基または置換されていてもよい複素環式基で一置換または二置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

50

## 【0035】

ここで、「アシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基」上のアシル基としては、例えば、前記の化合物 I - a の環 A 上の置換基(substituent)として例示されているものが挙げられる。

## 【0036】

「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」の $C_{6-14}$ アリール基としては、例えば、フェニル基またはナフチル基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環式基」の複素環式基としては、例えば、ピリジイル(pyridiyl)基、ピリミジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基などが挙げられる。

10

## 【0037】

この $C_{6-14}$ アリール基および複素環式基は置換可能な位置に1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素);シアノ基;ニトロ基; $C_{1-6}$ アルキル基;1~3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基;カルボキシル基;カルバモイル基; $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(好ましくは、メタンスルホニル基);および $C_{1-6}$ アルキル基で一置換または二置換されていてもよいアミノスルホニル基(好ましくは、ジメチルアミノスルホニル(dimethylaminosulfonyl)基)が挙げられる。

## 【0038】

前記「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基(substituent)としては、5-ニトロ-2-ピリジルアミノ基、5-シアノ-2-ピリジルアミノ基、2-ピリミジルアミノ基、2-ピラジルアミノ基などが特に好ましい。

20

## 【0039】

前記「置換されていてもよいピペリジニル基」の置換基(substituent)としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基;ヒドロキシメチル基;前記「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基または置換されていてもよい複素環式基で一置換または二置換されていてもよいアミノ基」で例示されている「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」および「置換されていてもよい複素環式基」が挙げられる。この置換基の数は、例えば、1~3個である。

## 【0040】

前記「アミノ酸の側鎖上の置換基」としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシル基、1~3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素)で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基、アシル基、および置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

30

## 【0041】

ここで、前記「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素としては、例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-12}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル基などが挙げられる。

## 【0042】

この炭化水素基は置換可能な位置に1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(好ましくは、アセチルアミノ基)、ヒドロキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、複素環式基(好ましくは、ピリジル基)などが挙げられる。

40

## 【0043】

前記「アシル基」は好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環式カルボニル基である。「置換されていてもよい窒素含有複素環式」としては、窒素含有複素環(例えば、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)から選択される1~3個の置換基を有していてもよい、(好ましくは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾールなど)、シアノ基、ニトロ基、1~3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素)で置換されて

50

いてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、トリフルオロメチル基)、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル基で一置換または二置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基および  $C_{1-6}$  アルキル - オキシカルボニル基である。

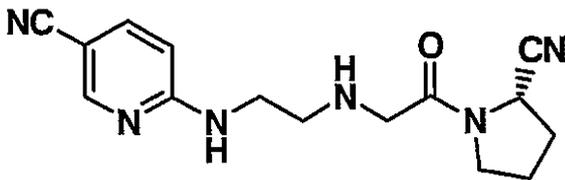
【0044】

前記「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、例えばカルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル - オキシカルボニル基および窒素含有複素環式基 (好ましくは、ピリジル) から選択される 1 ~ 3 個の (1 to 3) 置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などが挙げられる。これらの置換基は、アミノ酸の側鎖上にあるヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基と結合していてもよい。

【0045】

式(11)で示される化合物の好適な例としては、式：

【化5】

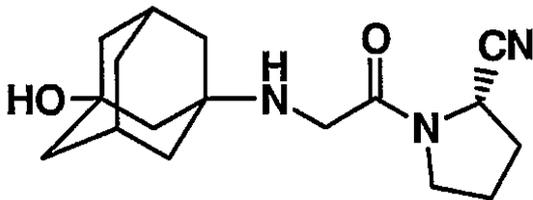


10

20

で表される (2S) - 1 - {{{2 - [(5 - シアノピリジン - 2 - イル)アミノ]エチル}アミノ}アセチル} - 2 - シアノ - ピロリジン (DPP - 728) (WO 98 / 19998 に記載)、式：

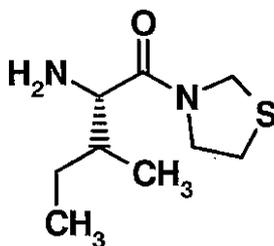
【化6】



30

で表される (2S) - 1 - {[ (3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル)アミノ]アセチル} - 2 - シアノ - ピロリジン (1 - [(3 - ヒドロキシ - アダマンチル)アミノ] - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボニトリル (LAF 237 または ビルダグリプチンとしても知られる) (WO 00 / 34241 に記載)、(2S) - 1 - {{{2 - [(ピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル]アミノ}アセチル} - 2 - シアノ - ピロリジン (WO 02 / 30890 に記載)、(2S) - 1 - {{{2 - [(ピリジン - 2 - イル)アミノ]エチル}アミノ}アセチル} - 2 - シアノ - ピロリジン および (S) - 1 - {1 - [5 - (N, N' - ジメチルアミノ)スルホニル] - 2 - ピリジルアミノ} - 2 - メチル - プロピルアミノ}アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (K - 361) (WO 02 / 51836 に記載) などの N - (N' - 置換グリシル) - 2 - シアノ - ピロリジン誘導体；式

【化7】



50

で表される L - トレオ - イソロイシルチアゾリン(P 3 2 / 9 8)、L - アロ - イソロイシルチアゾリン、L - トレオ - イソロイシルピロリジン(isoeuculpryrrolidine)、L - アロ - イソロイシルピロリジンおよび L - パリルピロリジン(W O 0 1 / 7 2 2 9 0 に記載)などのチアゾリンまたはピロリジン誘導体が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

(3) W O 0 1 / 5 5 1 0 5 に記載されている N - 置換 2 - シアノピロールおよび 2 - シアノピロリン誘導体。好ましくは、(S, S) - 1 - (2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル。

(4) W O 0 2 / 0 2 5 6 0 に記載されている複素環式化合物。好ましくは、7 - ベンジル - 8 - [6 - ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジアゼパム - 1 - イル] - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン。

(5) W O 0 1 / 6 8 6 0 3 に記載されている、シクロプロパンとの縮合環のピロリジン誘導体。好ましくは、(1 S, 3 S, 5 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル] - 3 - シアノ - 2 - アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサン。

(6) W O 0 2 / 1 4 2 7 1 に記載されているプロリン誘導体。好ましくは、(2 S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン。

【 0 0 4 7 】

(7) W O 0 2 / 3 8 5 4 1 に記載されているシアノピロリジン誘導体。好ましくは、(2 S, 4 S) - 1 - [(2 S, 3 S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタノイル] - 2 - シアノ - 4 - フルオロピロリジン、(2 S, 4 S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [(1 - ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ]アセチルピロリジン、および(2 S, 4 S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [(1 - ヒドロキシ - 3 - アダマニル(adamanyl)アミノ]アセチルピロリジン。

(8) W O 0 2 / 0 2 5 6 0、W O 0 3 / 0 5 5 8 8 1、W O 0 3 / 0 4 0 1 7 4、W O 0 3 / 0 3 7 3 2 7、W O 0 3 / 0 3 5 0 5 7、W O 0 3 / 0 3 5 0 6 7、W O 0 3 / 0 2 4 9 4 2、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 5、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 6、W O 0 3 / 0 0 0 2 5 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1、W O 0 3 / 0 0 2 5 5 3、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 0、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 1、E P 1 2 5 8 4 7 6、W O 0 2 / 5 1 8 3 6、W O 0 2 / 6 8 4 2 0、米国特許第 6, 4 3 2, 9 6 9 号などに記載されている P 9 3 / 0 1 などの化合物。

【 0 0 4 8 】

(9) もう一つの好ましい DPP - 4 阻害剤として、W O 2 0 0 1 0 6 8 6 0 3 または米国特許第 6, 3 9 5, 7 6 7 号(実施例 6 0 の化合物)に記載されている化合物 B M S - 4 7 7 1 1 8 があり、これはまた、特許出願 W O 2 0 0 4 / 0 5 2 8 5 0 の第 2 頁の式 M で表される(1 S, 3 S, 5 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デク - 1 - イル) - 1 - オキシエチル] - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボニトリル、安息香酸塩(1 : 1)と、対応する遊離酸としての、特許出願 W O 2 0 0 4 / 0 5 2 8 5 0 の第 3 頁の式 M で表される(1 S, 3 S, 5 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デク - 1 - イル) - 1 - オキシエチル] - 2 - アザビシクロ - [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボニトリル(M')およびその一水和物(M'')としても知られる。この化合物 B M S - 4 7 7 1 1 8 は、サキサグリプチン(saxagliptin)としても知られる。

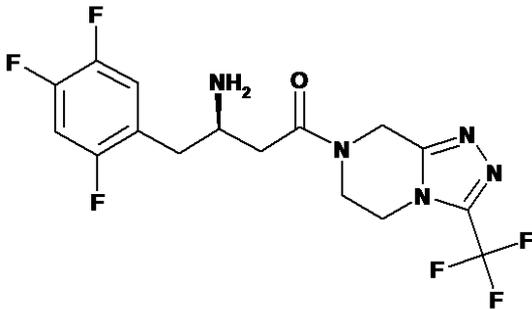
(10) もう一つの好ましい阻害剤として、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1 (実施例 9)に開示されている化合物 G S K 2 3 A があり、これはまた、(2 S, 4 S) - 1 - ((2 R) - 2 - アミノ - 3 - [(4 - メトキシベンジル)スルホニル] - 3 - メチルブタノイル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル塩酸塩としても知られる。

【 0 0 4 9 】

(11) 他の好ましい DPP - IV 阻害剤は、特許出願 W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8 の特に実施

例 1 ~ 33 に記載され、最も好ましくは、実施例 7 で示されている式

【化 8】



**MK-0431**

の化合物であり、これはまた、MK - 0431 またはシタグリプチン(Sitagliptin)(INN)としても知られる。

【0050】

(12)他の好ましいDPP-IV阻害剤は特許出願WO2004/037169(特に実施例1~48に記載されているもの)およびWO02/062764(特に実施例1~293に記載されているもの)に記載され、いっそう好ましいのは、第7頁に記載され、また、特許出願WO2004/024184の、特に参照例1~4にも記載されている化合物

【0051】

3 - (アミノメチル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリンカルボキサミドおよび 2 - {[3 - (アミノメチル) - 2 - イソブチル - 4 - フェニル - 1 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル]オキシ}アセトアミドである。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの具体例としては、メトロース(Metholose)S B - 4 (商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約4mPa・s)、TC - 5 RW(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約6mPa・s)、TC - 5 S(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約15mPa・s)、メト

30 30 40 40 50 50

ロース60SH - 50(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約50mPa・s)、メトロース65SH - 50(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約50mPa・s)、メトロース90SH - 100(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約100mPa・s)、メトロース90SH - 100SR(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約100mPa・s)、メトロース65SH - 400(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は400mPa・s)、メトロース65SH - 1500(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約1500mPa・s)、メトロース65SH - 4000(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約1000mPa・s)、メトロース65SH - 10000(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約1000mPa・s)、メトロース90SH - 10000(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は4000mPa・s)、メトロース90SH - 10000SR(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約4000mPa・s)、メトロース90SH - 30000(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約30000mPa・s)、メトロース90SH - 100000(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約100000mPa・s)、およびメトロース90SH - 100000SR(商標、Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約100000mPa・s)。

l Industry Co. Ltd. 製)(20 における2重量%水溶液の粘度は約100000mPa・s)が挙げられる。

【0052】

本明細書で「徐放性製剤」または「放出改良型製剤」とは、「試験開始30分後の薬剤の溶出速度」が、例えば、適当な試験溶液900mLを用い、日本薬局方溶出試験法の第二法(パドル法)を、その試験溶液中に100%溶出される製剤中の薬物の回転数を薬剤の飽和溶解度の1/3未満として行った場合に、80%未満であることを意味する。また、製薬技術分野で通例の試験溶液、例えば、水、緩衝溶液などを用いる。「製剤」とは、医薬製剤または、例えば錠剤、顆粒剤などの単位投与形を意味する。

【0053】

さらに、上記と同様の条件下で日本薬局方溶出試験法の第二法(パドル法)を行った場合に、試験開始30分後の薬剤の溶出速度が85%以上である製剤を本明細書では即放製剤と呼ぶ。

【0054】

本徐放性製剤の投与形または単位投与形としては、例えば、錠剤、カプセル剤(マイクロカプセル剤を含む)、顆粒剤または散剤などの経口用製剤;および坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤など)などの非経口製剤が挙げられ、これらはそれぞれ安全に経口投与または非経口投与することができる。これらの形態のうち、錠剤、カプセル剤または顆粒剤などの経口製剤が好ましい。

【0055】

本発明の徐放性製剤は、DPP-IV阻害剤と親水性ポリマーを混合し、それらを成形することにより製造することができる。ここで、この混合および成形は通常の製薬法に従って行われる。また、この混合および成形を実施する際には、薬理学上許容される担体も使用可能である。

【0056】

ここで、薬理学上許容される担体は、製剤の基剤としての、様々な種の通常の有機または無機担体物質、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。さらに、保存剤、抗酸化剤、着色剤および甘味剤などの製剤用添加剤を必要に応じて使用してもよい。

【0057】

本発明の徐放性製剤で用いられるDPP-IV阻害剤が塩基性である場合、有機酸を添加して徐放性製剤の溶出挙動を調節することができる。一般に、塩基性薬剤の溶解度は中性条件よりも酸性条件で大きいことから、徐放性製剤からの薬剤の溶出は周囲のpHによって異なることがある。このような場合、周囲のpHに基づく薬剤の溶出特性の変化を有機酸の使用により軽減することができる。体内のpHは患者毎に異なるので、周囲のpHによる薬剤溶出の変化を軽減することは、様々な患者で均一な薬剤効果を得るために極めて重要である。

【0058】

有機酸としては、例えば、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが挙げられる。これらのうち、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸などが好ましい。

【0059】

本発明の徐放性製剤は毒性が低く、副作用が少ないことから、種々の疾病の予防薬および治療薬として哺乳類(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウスおよびラット)に投与することができる。

【0060】

本発明の徐放性製剤は、例えば、糖尿病(例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠性糖尿病)、高脂血症(例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症)、動脈硬化、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖障害(IFG)、空腹時血糖症(IFG)、および糖尿病性合併症(例えば、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管の血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧性昏睡、感染性疾患(例えば、呼吸器系感染

10

20

30

40

50

、尿路感染、消化器系感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚減退、脳血管疾患、末梢循環障害)などの疾病の予防薬および治療薬として、また、血糖降下薬などとして使用することができる。

【0061】

本発明の徐放性製剤は、耐糖能異常、空腹時血糖障害(IFG)または空腹時血糖症(IFG)が糖尿病へ進展しないように予防することができる。

さらに、本発明の徐放性製剤は、膵臓(細胞)機能、膵臓(細胞)再生、膵臓(細胞)再生の加速化を増進するために使用することもできる。

【0062】

このDPP-IV阻害剤は、高血糖患者(例えば、空腹時血糖値が126mg/dL以上であるか、75g経口糖負荷試験(75g OGTT)の2時間後の値が140mg/dL以上である患者)においてインスリン分泌に対して選択的加速化作用を示す、グルコース依存性インスリン分泌加速化剤である。本発明の徐放性製剤は、インスリンの有害作用である血管合併症、低血糖の誘発の危険性が少ない、糖尿病の安全な予防薬および治療薬として有用である。

10

【0063】

成人糖尿病患者に経口投与するための本発明の徐放性製剤の投与量は、対象、投与経路、標的疾患などによって異なるが、例えば有効成分であるDPP-IV阻害剤の1回量は通常には約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、より好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、理想的には1日1回または2回投与される。好ましくは、この徐放性製剤は、体内でDPP-IV阻害作用を持続的に得るためには、食前から食後少なくとも2時間(好ましくは、食後4時間)に投与しなければならない。

20

【0064】

生体内における「徐放性製剤」のDPP-IV阻害剤放出時間は、好ましくは1~24時間、より好ましくは2~14時間でなければならない。

【0065】

通常、糖尿病の予防または治療にDPP-IV阻害剤を用いる場合、毎食前にDPP-IV阻害剤を摂取する必要があり、これはDPP-IVの基質であるGLP-1が食物摂取時に分泌されるためである。しかし、本発明の徐放性製剤は長時間DPP-IV阻害剤を放出することができるので、1日1回の摂取であっても十分なDPP-IV阻害効果を示す。

30

【0066】

本発明の徐放性製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症の治療薬、抗高脂血症薬、降圧薬、および抗肥満薬、利尿薬、および抗血栓薬(antithrombotic agent)などの薬剤(以下、併用薬と呼ぶ)と組み合わせて使用することができる。この場合、本発明の徐放性製剤と併用薬の投薬時間は限定されない。よって、これらは対象に同時に投与してもよいし、あるいはそれぞれ異なる時間に投与してもよい。さらに、本発明の徐放性製剤と併用薬は、それぞれ有効成分を含有する2つの製剤として投与してもよいし、あるいは両有効成分を含有する単一の製剤として投与してもよい。

【0067】

併用薬の投与量は臨床使用量に基づいて適宜選択することができる。本発明の徐放性製剤と併用薬との比率は、対象、投与経路、標的疾患、症状、組合せなどに基づいて適宜選択することができる。例えば、対象がヒトである場合、徐放性製剤の有効成分であるDPP-IV阻害剤に対して0.01~100重量部~1重量部の併用薬を用いることができる。

40

【0068】

前記糖尿病治療薬(抗糖尿病薬)としては、例えば、インスリン製剤(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤; 遺伝子工学sing大腸菌または酵母)で合成されたヒトインスリン製剤; 亜鉛インスリン; 亜鉛プロタミンインスリン; インスリンの断片または誘導體(例えば、INS-1など)、インスリン抵抗性改善薬(例えば、塩酸ピオグリタゾン(Pioglitazone)、ロシグリタゾン(Lociglytazone)(マレイン酸塩)、G

50

I - 2 6 2 5 7 0、レグリキサシ(Reglixane)(J T T - 5 0 1)、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(M C C - 5 5 5)、Y M - 4 4 0、K R P - 2 9 7、C S - 0 1 1、F K - 6 1 4、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(N N - 6 2 2)、テサグリタザール(Tesaglitazar)(A Z - 2 4 2)、D M S - 2 9 8 5 8 5、E M L - 1 6 3 3 6、W O 9 9 / 5 8 5 1 0 に記載の化合物(例えば、(E) - 4 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ(-oxazolylmethoxy)ベンジルオキシイミノ] - 4 - フェニル酪酸))、P P A R アゴニスト、P P A R アンタゴニスト、P P A R / 二重アゴニスト、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボース(Voglibose)、アカルボース(Acarbose)、ミグリトール(Migritol)、エミグリテート(Emiglytate)、ピグアニド薬(例えば、フェンホルミン(Phenformin)、メトホルミン(Metformin)、ブホルミン(Buformine)またはそれらの塩)(例えば、塩酸塩、フマル酸塩(fumarate)、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤薬(スルホニル尿素剤(例えば、トルブタミド(Tolbutamide)、グリベンクラミド(Glibenclamide)、グリクラジド(Gliclazide)、クロルプロパミド(Chlorpropamide)、トラザミド(Tolazamide)、アセトヘキサミド(Acetoexamide)、グリクロピラミド(Glyclopamide)、グリメピリド(Glymepiride)、グリピジド(Glypizide)、グリブゾール(Glybuzole)など)、レパグリニド(Repaglinide)、セナグリニド(Senaglinide)、ナテグリニド(Nateglinide)、ミチグリニド(Mitiglinide)またはそれらのカルシウム塩水和物)、G L P - 1 受容体アゴニスト(例えば、G L P - 1、N N - 2 2 1 1、A C - 2 9 9 3 (エキセジン(exedin) - 4)、B I M - 5 1 0 7 7、A l b ( 8 , 3 5 ) h G L P - 1 ( 7 , 3 7 ) N H <sub>2</sub> )、アミリンアゴニスト(例えば、プラムリンチド(Plamlintide)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例えば、パナジン酸)、 $\beta$ 3アゴニスト(例えば、C L - 3 1 6 2 4 3、S R - 5 8 6 1 1 - A、U L - T G - 3 0 7、S B - 2 2 6 5 5 2、A J - 9 6 7 7、B M S - 1 9 6 0 8 5、A Z 4 0 1 4 0)、ネオシュガーの阻害剤(例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤(inhhibitor)、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、ソマトスタチン受容体アゴニスト)、ナトリウム - グルコース共輸送体(S G L T)阻害剤(例えば、T - 1 0 9 5)などが挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 6 9 】

糖尿病性合併症の治療薬としては、アルドースレダクターゼの阻害剤(例えば、トルレストアット(Tolrestat)、エパルレストアット(Epalrestat)、ゼナレストアット(Zenarestat)、ゾポルレストアット(Zopolrestat)、ミナルレストアット(Minalrestat)、フィダレストアット(Phydarestat)、S N K - 8 6 0、C T - 1 1 2)、神経栄養因子およびその増強剤(例えば、N G F、N T - 3、B D N F、W O 0 1 / 1 4 3 7 2)に記載のニューロトロフィン産生 / 分泌促進剤(例えば、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 5 - [3 - (2 - メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)、A C E 阻害剤(例えば、A L T 9 4 6、ピマゲジン(Pimagedine)、臭化N - フェナシルチアゾリウム(A L T 7 6 6)、(E X O - 2 2 6)、活性酸素破壊薬(例えば、チオシチン酸(thiocitic acid))、脳血管拡張薬(例えば、チアプリド(Tiapride)、メキシレチン(Mexiletine))が挙げられる。

#### 【 0 0 7 0 】

抗高脂血症(anti-hyperlipidemia)薬としては、コレステロール合成の阻害剤であるスタチン化合物(例えば、セリバスタチン(Cerivastatin)、プラバスタチン(Pravastatin)、シンバスタチン(Simvastatin)、ロバスタチン(Rovastatin)、アトルバスタチン(Atorvastatin)、フルバスタチン(Fluevastatin)、イタバスタチン(Itavastatin)またはそれらの塩(例えば、ナトリウム塩))、阻害剤またはスクアレンシンターゼ(例えば、W O 9 7 / 1 0 2 2 4 に記載の化合物、例えば、N - [[(3 R, 5 S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキシアゼピン - 3 - イル]アセチル]ピペリジン - 4 - アセチン酸など)、フィブラート化合物(例えば、ベンザフィブラート(Benzafibrate)、クロフィブラート(Clofibrate)、シンフィブラート(Simfibrate)、クロノフィブラート(Clinofibrate))、A C A T 阻害剤(例えば、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(

Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例えば、コレステラミン(Cholestyramine))、プロブコール(Probucol)、ニコチン酸薬(例えば、ニコモール(nicomol)、ニセリトール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(ソイステロール)、オリザノール(oryzanol)などが挙げられる。

【0071】

降圧薬としては、アンギオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、カプトロプリル(Captopril)、エナラプリル(Enalapril)、デラプリル(Delapril))、アンギオテンシンIIアンタゴニスト(例えば、カンデサルタン(Candesartan)、シレキセチル(Cilexetil)、ロサルタン(Losartan)、エプロサルタン(Eprosartan)、バルサルタン(Valsartan)、テルミサルタン(Telmisartan)、イルベサルタン(Irbesartan)、タソサルチン(Tasosartin))、カルシウムアンタゴニスト(例えば、マニジピン(Manidipine)、ニフェジピン(Nifedipine)、アムロジピン(Amlodipine)、エホニジピン(Efonidipine)、ニカルジピン(Nifedipine))、カリウムチャンネル開口薬(例えば、レブシクロセリン(Levcromakalim)、L-27152、AL671、NIP-121)、クロニジン(Clonidine)などが挙げられる。

10

【0072】

抗肥満薬としては、例えば、中枢的抗肥満薬(例えば、デクスフェンフルラミン(Dexphenfluramine)、フェンフルラミン(Phenfluramine)、フェンテルミン(Phentelmine)、シブトラミン(Sibutramine)、アンフェプラモン(Anfepramone)、デクスアンフェタミン(Dexanfetamine)、マジンドール(Mazindol)、フェニルプロパノールアミン、コベンゾレックス(Kobenzorex)、膵臓リパーゼ阻害剤(例えば、オルリスタット(Orlistat))、3アゴニスト(例えば、CL316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140)、ペプチジル食欲抑制薬(例えば、レプチン、繊毛様神経栄養因子(CNTF))、コレシストキニンアゴニスト(例えば、FPL-15849)などが挙げられる。

20

【0073】

利尿薬としては、例えば、キサンチン誘導体(例えば、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン)、チアジド製剤(例えば、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド(benthylhydrochlorothiazide)、ペンフルチアジド、ポリチアジド(polythiaside)、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例えば、スピロノアセトン、トリメテレン(trimetellen))、炭酸脱水酵素阻害剤(例えば、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド製剤(例えば、クロルタリドン(chlortalidone)、メフルシド(meflucide)、イダパミド(idapamide)、アゾセルニド(azocernide)、イソソルビド(isosorbide)、エタクリン酸、ピルクラドニド(pyrcladnide)、プロメタニド(bromethanide)、フロセミド(flocemide)などが挙げられる。

30

【0074】

抗血栓薬としては、例えば、ヘパリン(例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリン(dalteparin)ナトリウム)、ワーファリン(warfarin)(例えば、ワーファリンカリウム)、抗トロンピン薬(例えば、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例えば、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例えば、塩酸フロロピジン(flolopidine hydrochloride)、クロスタゾール(clostopazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))などが挙げられる。

40

【0075】

併用薬として、好ましくは、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善薬、グルコシダーゼ阻害剤、ピグアニド薬、インスリン分泌促進剤(好ましくは、スルホニル尿素(sulfonyl urea))などがある。

さらに、本発明は、「DPP-IV阻害剤を含み、DPP-IV阻害剤の放出速度が異なる2種類以上の製剤の組合せを含む薬剤」に関する。

50

## 【0076】

ここで、「DPP-IV阻害剤含有製剤」は、徐放性製剤または即放性製剤のいずれかの、DPP-IV阻害剤を含有する製剤であり得る。さらに、「DPP-IV阻害剤含有製剤」のDPP-IV阻害剤の放出制御機構には特に制限はなく、製剤は、製剤の分解を伴う受動拡散によるか、周囲pHの変化に応答することによるか、周囲の水の取り込みにより起こる製剤内部の膨潤の内圧によりDPP-IV阻害剤を放出する、または製剤の崩壊もしくは溶解により即放出するなどのいずれであってもよい。

## 【0077】

ここで、「受動拡散によりDPP-IV阻害剤を放出する製剤」としては、例えば、本発明の徐放性製剤、好ましくは、親水性(hydrophilic)ポリマー(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(hydroxypropylmethylcellulose)、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリエチレンオキシド(polyethyleneoxide)を用いたマトリックス錠剤、親油性塩基剤(例えば、カルナウバろう、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル)を用いたマトリックス錠剤、徐放性基剤(例えば、エチルセルロースなどのセルロースポリマー、メタクリル酸アミノアルキル共重合体RS(Eudragit RS(商標、Rohm Pharma Co. Ltd.製)、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液(Eudragit NE(商標、Rohm Pharma Co. Ltd.製)などのアクリル酸ポリマーでコーティングされた錠剤または顆粒剤が挙げられる。

10

## 【0078】

「製剤の分解により製剤からDPP-IV阻害剤を放出する製剤」としては、例えば、ポリグリコール化グリセリド(例えば、Gelucire 10/13(商標、GATTEFOSSE Co. Ltd.製))を含有するカプセル剤が挙げられる。

20

## 【0079】

「周囲のpHの変化に応答してDPP-IV阻害剤を放出する製剤」としては、例えば、腸溶製基剤(メタクリレート共重合体(Eudragit L(商標、Rohm Pharma Co. Ltd.製))、メタクリレート共重合体LD(Eudragit L-30D55(商標、Rohm Pharma Co. Ltd.製))、メタクリレート共重合体S(Eudragit S(商標、Rohm Pharma Co. Ltd.製))などのアクリル酸ポリマー)でコーティングされた錠剤または顆粒剤などが挙げられる。

## 【0080】

「周囲の水の取り込みにより起こる製剤内部の膨潤の内圧によりDPP-IV阻害剤を放出する製剤」としては、例えば、浸透圧系、すなわち、Concerta(商標)(Alza Co. Ltd., Fort Washington, PA)などが挙げられる。

30

## 【0081】

「製剤の崩壊もしくは溶解によりDPP-IV阻害剤を即放出する製剤」としては、DPP-IV阻害剤と薬理学上許容される担体とを混合した後、成形を行うことにより得られるものが挙げられる。ここで、薬理学上許容される担体としては、本発明の徐放性製剤と類似のものが挙げられる。また、混合および成形は従来製の製薬技術に従って実施することができる。

## 【0082】

本発明の薬剤を構成する「2種類以上DPP-IV阻害剤含有製剤」の放出制御機構は、互いに同じであっても異なってもよい。「2種類以上のDPP-IV阻害剤含有製剤」は単一の製剤であっても、互いに独立な複数の製剤であってもよい。単一製剤としては、DPP-IV阻害剤を含有する2種類以上の製剤を含む単一のカプセル、複数の放出制御部分を有する多層錠剤(好ましくは、2層錠剤)または有核錠剤などが挙げられる。

40

## 【0083】

本発明の薬剤は好ましくは、DPP-IV阻害剤含有徐放性製剤とDPP-IV阻害剤含有即放性製剤の組合せからなるべきであり、このような組合せを採用することにより、優れたDPP-IV阻害作用が投与後すぐに得られ、かつ、長時間持続する。

## 【0084】

50

D P P - IV阻害剤を含有する徐放性製剤のD P P - IV阻害剤の含量はD P P - IV阻害剤の種類、製剤の量などによって異なるが、含量は例えば20～30重量%、好ましくは25～35重量%、理想的には25重量%である。

D P P - IV阻害剤含有製剤の投与形は、本発明の徐放性製剤の場合と同様である。

【0085】

本発明の薬剤は毒性が低く、副作用も少ないことから、本発明の徐放性製剤と同様の種々の疾病の予防薬または治療薬として哺乳類(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウスおよびラット)に投与することができる。

【0086】

本発明の薬剤の投与形は、投与時に2種類以上のD P P - IV阻害剤含有製剤を組み合わせたものであってよい。このような投与形としては、例えば、1)2種類以上のD P P - IV阻害剤含有製剤の、単一製剤としての投与、2)2種類以上のD P P - IV阻害剤含有製剤の、複数製剤としての投与、3)2種類以上のD P P - IV阻害剤含有製剤の複数製剤の時間差投与などが挙げられる。

【0087】

本発明の薬剤の用量は対象、投与経路、標的疾患などによって異なるが、例えば、成人糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分であるD P P - IV阻害剤の通常用量は約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.5mg/kg体重、より好ましくは.1～10mg/kg体重であるべきであり、これらの量を1日に1回または2回投与するのが理想的である。好ましくは、本発明の薬剤は、食前から食後少なくとも2時間まで、好ましくは食後4時間まで生体内でD P P - IV阻害剤作用を持続的に得られるように投与すべきである。

【0088】

本発明の薬剤は、本発明の徐放性製剤の場合と同様の併用薬と組み合わせて使用することができる。

【0089】

本発明はさらに、「投与1時間後に血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下させ得るD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤」、「投与8時間後に血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下させ得るD P P - IV阻害剤含有徐放出制御製剤」、「投与12時間後に血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下させ得るD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤」、「投与1～8時間に血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下させ得るD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤」、「投与1～12時間に血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下させ得るD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤」などに関する。

【0090】

ここで、「血漿のD P P - IV活性」とは、末梢静脈血漿を意味する。D P P - IV活性およびその低下率は結晶の種類(例えば、静脈、動脈または部分血漿)によって異なるが、「D P P - IV阻害剤含有放出制御製剤」は、末梢静脈血漿のD P P - IV活性を10～90%(好ましくは10～85%)低下することができる限り、本発明のD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤に属す。

【0091】

本発明のD P P - IV阻害剤含有放出制御製剤は血漿のD P P - IV活性を10～90%、好ましくは10～85%、より好ましくは10～80%、最も好ましくは15～75%低下することができる。

【0092】

血漿のD P P - IV活性は、例えば、“the method of Raymond et al., Diabetes, Vol. 47, p. 1253-1258, 1998.”に従って測定することができる。血漿のD P P - IV活性の低下率が通常誤差内である限り、前記の値(10、15、75、80、85、90%)と異なってもよい。さらに、血漿のD P P - IV活性の低下率は、血漿のD P P - IV活性を測定する方法によっても前記の値と異なる場合がある。例えば、血漿のD P P - IV活性の基質種

10

20

30

40

50

、基質濃度、反応時間、血漿の希釈倍率などの測定条件が上記の文献に記載されている方法と異なれば、血漿のDPP-IV活性の低下率は上記のものより大きくなる場合があり、例えば、90%の値は95%を超える場合がある。

【0093】

本発明のDPP-IV阻害剤含有製剤の中でも、本発明の「DPP-IV阻害剤含有放出制御製剤」は、DPP-IV阻害剤の放出が制御される製剤である。

【0094】

このような製剤は好ましくは本発明の徐放性製剤である。また、本発明の薬剤の中でも、「DPP-IV阻害剤含有徐放性製剤とDPP-IV阻害剤含有即放性製剤の組合せを含む薬剤」が好ましい。

10

【0095】

本発明のDPP-IV阻害剤含有徐放性製剤は毒性が低く、副作用も少ないことから、本発明の徐放性製剤と同様の種々の疾病の予防薬および治療薬として哺乳類(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウスおよびラット)に投与することができる。

【0096】

本発明のDPP-IV阻害剤含有制御放出製剤の用量は対象、投与経路、標的疾患などによって異なるが、例えば、成人糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分であるDPP-IV阻害剤の通常用量は約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、より好ましくは0.1~10mg/kg体重であるべきであり、1日に1回または2回投与するのが理想的である。好ましくは、本発明のDPP-IV阻害剤含有制御放出製剤は、食前から食後少なくとも2時間まで(好ましくは食後4時間まで)生体内でDPP-IV阻害剤作用を持続的に得られるように投与すべきである。

20

【0097】

本発明のDPP-IV阻害剤含有制御放出製剤は、本発明の徐放性製剤の場合と同様、併用薬と組み合わせて使用することができる。

【0098】

微晶質セルロースの具体例としては、例えば、Avicel(登録商標)PH102および101(FMC Biopolymer, Philadelphia, PA)が挙げられる。

【0099】

ステアリン酸マグネシウムの具体例としては、例えば、Synpro(登録商標)ステアリン酸マグネシウムNF-植物級(Ferro Corp., Walton Hills, OH)が挙げられる。

30

【0100】

ラクトースの具体例としては、例えば、ラクトースDTおよびラクトースSDが挙げられる。

【0101】

さらに、錠剤は希釈剤または増量剤を含む場合が多く、これらはブレンドのかさを増し、圧縮に実用的なサイズを得るために添加される。1種類、2種類、3種類またはそれを超える希釈剤および/または増量剤が選択できる。医薬上許容される増量剤および医薬上許容される希釈剤の例としては、限定されるものではないが、精製糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微晶質セルロース、粉末セルロース、ソルビトール、スクロースおよびタルクが挙げられる。増量剤および/または希釈剤、例えば組成物の約15重量%~約55重量%、または約15重量%~約45重量%の量で存在し得る。最も好ましくは、上記組成物は、Avicel PH 102などの微晶質セルロースおよびラクトースから選択される1種類または2種類の増量剤を含む。

40

【0102】

滑沢剤は一般に、打錠材料がパンチに粘着するのを防ぎ、錠剤圧縮中の摩擦を最小限にし、圧縮された錠剤が金型から除去可能なように添加される。このような滑沢剤は一般に、最終錠剤混合物に約または1重量%未満の量で含まれる。滑沢剤成分は疎水性であっても親水性であってもよい。このような滑沢剤の例としては、ステアリン酸、タルクおよび

50

ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムは、圧縮および錠剤の取り出しの際に金型壁と錠剤混合物の間の摩擦を軽減する。ステアリン酸マグネシウムはパンチおよび金型への錠剤の付着を防ぐ助けとなる。ステアリン酸マグネシウムはまた、ホッパー内、そして金型への粉末の流動の助けともなる。ステアリン酸マグネシウムの粒径は450~550ミクロンであり、濃度範囲は1.00~1.80g/mLである。ステアリン酸マグネシウムは安定であり、打錠混合物内で重合することはない。この好ましい滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムはまた、製剤にも使用される。好ましくは、滑沢剤は錠剤製剤中に約0.25%~約6%の量で存在し、約0.5%~約4重量%のレベルが好ましく、最も好ましくは約0.1%~約1重量%である。他のあり得る滑沢剤としてはタルク、ポリエチレングリコール、シリカおよび硬化植物油が挙げられる。本発明の任意選択の実施形態では、滑沢剤は製剤中には存在しないが、製剤に直接添加するのではなく、金型またはパンチに噴霧する。

10

**【0103】**

本発明を次の実験詳細でさらに詳しく記載するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の使用はその範囲を超えない限り変更可能である。

**【0104】**

## 発明の実施形態

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としてのDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチン、またはその医薬上許容される塩、

20

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに

(c)所望により増量剤および/または滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤C)を提供する。

**【0105】**

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10~50重量%、好ましくは15~35重量%のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチン、またはその医薬上許容される塩、

30

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20~60重量%、好ましくは30~50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに

(c)所望により増量剤および/または滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤D)を提供する。

**【0106】**

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10~50重量%、好ましくは15~35重量%のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチン、またはその医薬上許容される塩、

40

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20~60重量%、好ましくは30~50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c)増量剤、および

(d)滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤E)を提供する。

**【0107】**

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10~50重量%、好ましくは15~35重量%のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩、

50

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(

公称値 100,000 cP)である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 乾燥重量に対して 15 ~ 55 重量%、好ましくは 25 ~ 45 重量%の医薬上許容される増量剤、および所望により

(d) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤 F)を提供する。

#### 【0108】

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%の DPP-IV 阻害剤、好ましくはビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP)である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 乾燥重量に対して 15 ~ 55 重量%、好ましくは 25 ~ 45 重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される 1 または 2 種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(d) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%のステアリン酸マグネシウムなどの医薬上許容される滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤 G)を提供する。

#### 【0109】

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a) 有効成分としての、乾燥重量に対して 10 ~ 50 重量%、好ましくは 15 ~ 35 重量%の DPP-IV 阻害剤、好ましくはビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1% 溶液で存在するときに見かけの粘度が 80,000 cP ~ 120,000 cP (公称値 100,000 cP)である、乾燥重量に対して 20 ~ 60 重量%、好ましくは 30 ~ 50 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 乾燥重量に対して 25 ~ 40 重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される 1 または 2 種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(d) 乾燥重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 3 重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、医薬錠剤製剤(製剤 H)を提供する。

#### 【0110】

増量剤がラクトースおよび微晶質セルロースから選択される、本明細書に記載の医薬錠剤製剤。

#### 【0111】

少なくとも 2 種類の増量剤、好ましくはラクトースおよび微晶質セルロースを含む、本明細書に記載の医薬錠剤製剤(製剤 I)。一実施形態では、ラクトースは 1 ~ 8 重量%、好ましくは 1 ~ 5 重量%の量で存在し、微晶質セルロースは 25 ~ 35 重量%の量で存在する。

#### 【0112】

乾燥重量に対して 20 ~ 30 重量%の DPP-IV 阻害剤、特に LAF 237 が製剤に含まれる、本明細書に記載の医薬錠剤製剤(製剤 J)。

#### 【0113】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 34 重量% ~ 46 重量%、好ましくは 38 重量% ~ 42 重量%の量で存在する、本明細書に記載の医薬錠剤製剤(製剤 K)。

#### 【0114】

化合物(DPP-IV 阻害剤)が 1 - [(3 - ヒドロキシ - アダマンタ - 1 - イルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2(S) - カルボニトリル(LAF 237 またはビルダグリブチン)である、本明細書に記載の製剤。

10

20

30

40

50

## 【0115】

ビルダグリプチン(LAF237)が、約16.6°、17.1°、17.2°±0.3°2θにピークを有するX線回折パターンを特徴とするか、または約12.0°、13.5°、16.6°、17.1°、17.2°、20.1°、22.5°、27.4°、28.1°±0.3°2θにピークを有するX線回折パターンを特徴とする、本明細書に記載の製剤(製剤L)、カプセル剤、顆粒剤または錠剤。このような結晶形は国際特許出願PCT/US2006/001473に記載されている。

## 【0116】

「ビルダグリプチン」とは、ビルダグリプチンのいずれの結晶型も含み、好ましくは結晶形「A」である。

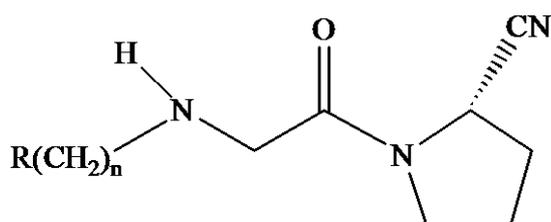
10

## 【0117】

本発明は、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としての式：

## 【化9】



20

(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する化合物、好ましくはビルダグリプチン、またはその医薬上許容される塩、

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c)微晶質セルロース、および

(d)ステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤を提供する。

## 【0118】

一実施形態では、製剤の重量に対し、

30

(a)化合物、例えば、ビルダグリプチンが20重量%～30重量%の量で存在し、

(b)ヒドロキシプロピルメチルセルロースが30重量%～50重量%の量で存在し、

(c)微晶質セルロースが25重量%～35重量%の量で存在し、かつ

(d)ステアリン酸マグネシウムが0.1重量%～3重量%の量で存在する。

## 【0119】

もう1つの実施形態では、製剤の重量に対し、

(a)化合物、例えば、ビルダグリプチンが約25重量%の量で存在し、

(b)ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約40重量%の量で存在し、

(c)微晶質セルロースが約30重量%の量で存在し、かつ

(d)ステアリン酸マグネシウムが約1重量%の量で存在する。

40

## 【0120】

さらなる実施形態では、この錠剤製剤はラクトースをさらに含む。一実施形態では、このラクトースは1重量%～8重量%の量で存在する。さらなる実施形態では、ラクトースは約4重量%の量である。

## 【0121】

一実施形態では、DPP-IV阻害剤は、[S]-1-[2-(5-シアノ-2-ピリジニルアミノ)エチルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル塩酸塩、ビルダグリプチン、L-トレオ-イソロイシルチアゾリジン、シタグリプチン(Sitagliptin)、Sサキサグリプチン(Saxagliptin)、3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミドおよび2-{[3-(アミノメ

50

チル) - 2 - イソブチル - 4 - フェニル - 1 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - イソキノリル]オキシ}アセトアミドおよび所望により、その医薬塩から選択される。

【0122】

一実施形態では、化合物(DPP-IV阻害剤)は1-[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ(S)-ピロリドンまたはその医薬上許容される塩である。

【0123】

好ましい実施形態では、本発明は、化合物(DPP-IV阻害剤)がビルダグリプチンまたはその塩である、本明細書に記載の組成物または単位投与形に関する。

さらにもう1つの実施形態では、化合物ビルダグリプチンは製剤中に存在するか、またはその医薬上許容される塩である。

10

【0124】

本発明または、400mg錠剤当たり下記成分：

(a) 約100mg量のビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩

(b) 約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するときに80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 120mg量の微晶質セルロース、

(d) 約16mg量のラクトース、および

(e) 4mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤(製剤A)を提供する。

20

【0125】

本発明または、600mg錠剤当たり下記成分：

(a) 約150mg量のビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩

(b) 約240mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するときに80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 180mg量の微晶質セルロース、

(d) 約24mg量のラクトース、および

(e) 6mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤(製剤B)を提供する。

30

【0126】

一実施形態では、医薬錠剤製剤は、上記で挙げられた量の成分を組み合わせることを含む。

【0127】

本発明はまた、対象においてジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法であって、対象においてジペプチジルペプチダーゼIVの活性を阻害するのに有効な上記医薬錠剤製剤の量を対象に投与することを含む方法を提供する。

一実施形態では、対象はヒトである。

【0128】

本発明はまた、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な用量の上記医薬錠剤製剤、単位投与形、例えば、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤のいずれかを投与することを含む方法を提供する。

40

【0129】

本発明はまた、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置すること(その対象に治療上有効な用量の上記医薬錠剤製剤を投与することを含む)を目的とした薬剤の製造のための、本明細書に記載の医薬錠剤製剤、単位投与形、例えば、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤のいずれかの使用を包含する。

50

## 【0130】

本発明はまた、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する(その対象に治療上有効な用量の上記医薬錠剤製剤のいずれかを投与することを含む)を目的とした、本明細書に記載の医薬錠剤製剤、単位投与形、例えば、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤のいずれかの使用を包含する。

## 【0131】

好ましくは、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害のより軽減される症状は、非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、IGT(耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患、高脂血症の調節のため、高脂血症関連症状の調節のため、またはVLDL、LDLおよびLp(a)レベルの低下させるため、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、糸球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得るため、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答の減弱のため、心筋梗塞後の死亡率および罹患率の軽減のため、GLP-1および/またはGLP-2レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状の処置から選択される。

10

## 【0132】

一実施形態では、症状は非インスリン依存性真性糖尿病である。

もう一つの実施形態では、症状は肥満、関節炎または骨粗鬆症である。さらなる実施形態では、対象はヒトである。

20

## 【0133】

本発明はさらに、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な量の上記医薬錠剤製剤のいずれかを、治療上有効な用量の抗糖尿病薬または関節炎薬と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

一実施形態では、対象はヒトである。

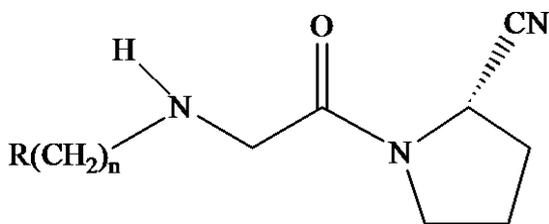
## 【0134】

本発明はまた、単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)式：

30

## 【化10】



(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する、有効成分としての化合物またはその医薬上許容される塩と

40

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む医薬錠剤製剤で提供する。

## 【0135】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬錠剤製剤は増量剤も含む。一実施形態では、増量剤はラクトースである。もう一つの実施形態では、増量剤は微晶質セルロースである。さらなる実施形態では、増量剤は微晶質セルロースおよびラクトースである。

## 【0136】

もう一つの実施形態では、本明細書に記載の医薬錠剤製剤は滑沢剤も含む。一実施形態では、滑沢剤は好ましくはステアリン酸マグネシウムである。

50

## 【0137】

さらにもう1つの実施形態では、製剤の重量に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは本明細書に記載の製剤中に30重量%~50重量%の量で存在する。

## 【0138】

一実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは本明細書に記載の製剤中に34重量%~46重量%、好ましくは38重量%~42重量%の量で存在する。

## 【0139】

さらなる実施形態では、本発明はまた、単位投与形中のヒドロキシプロピルメチルセルロース重量に対するビルダグリブチン重量の比が0.16~2.5、好ましくは0.3~1.16または0.4~1である、本明細書に記載の医薬錠剤製剤に関する。

10

好ましくは、本明細書に記載の比または%は乾燥重量に対して表される。

## 【0140】

さらなる実施形態では、本発明はまた、単位投与形中にビルダグリブチンが100mg~200mg、好ましくは100mg、150mgもしくは200mgの量で、または相当量のそのいずれかの塩として存在する本明細書に記載の医薬錠剤製剤に関する。

## 【0141】

本明細書に記載の医薬錠剤製剤はまた、例えば、錠剤(多層錠剤を含む)、カプセル剤(マイクロカプセル、数個、例えば2つのコンパートメントを含むカプセルを含む)、顆粒剤または散剤などの経口製剤、あるいは坐剤または他の医薬送達系などの非経口製剤などいずれの単位投与形で用いてもよい。好ましくは、本明細書に記載の医薬錠剤製剤はカプセル剤、顆粒剤または錠剤の形態で使用される。

20

## 【0142】

さらなる実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載の医薬錠剤製剤が錠剤層の1つに相当する医薬多層錠剤に関する。これは多層錠剤(他の層の上にある層)として達成することもできるし、あるいはある層を他の層の周囲にコーティングして達成することもできる。

## 【0143】

好ましくは、本発明はまた、本明細書に記載の医薬錠剤製剤が第一層に相当し、さらなる有効成分を含む製剤が第二層および/または第三層に相当する医薬多層錠剤に関する。好ましくは、このさらなる有効成分はグリタゾン(例えば、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン)またはメトホルミンである。好ましくは、このさらなる層または第二層は即放性製剤である。本明細書に記載の医薬錠剤製剤は中層に相当してもよく、さらなる有効成分を含む即放性製剤は2つの外層に相当しなくてもよい。本明細書に記載の医薬錠剤製剤は中央層に相当してもよく、さらなる有効成分を含む即放性製剤は周囲のコーティング層に相当してもよい。

30

## 【0144】

さらなる実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤に関する。

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書に記載の医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける、本明細書に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる上記医薬錠剤に関する。

40

## 【0145】

さらなる実施形態では、本発明はまた、硬度範囲が100mgのビルダグリブチン錠では10~13Kpの間であり、150mgのビルダグリブチン錠では11~25Kpである上記医薬錠剤に関する。

## 【0146】

本明細書に記載の医薬組成物の開発において、本出願者らは、圧縮錠剤、特に直接圧縮錠剤は、DPP-IV阻害剤、特にLAF237を含む粒子が250μm未満、好ましくは10~250μmの粒径分布を有すれば、特に有利であることを見出した。

## 【0147】

50

よって、さらなる実施形態では、本発明は、分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはLAF237を含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が250 $\mu$ m未満または好ましくは10~250 $\mu$ mの間である本明細書に記載の医薬錠剤製剤に関する。

【0148】

本発明は、分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはLAF237を含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が10 $\mu$ mより大きい、本明細書に記載の医薬錠剤製剤に関する。

【0149】

「少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%」とは、少なくとも60%、好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%を意味する。

【0150】

「少なくとも少なくとも25%、好ましくは35%、最も好ましくは45%」とは、少なくとも25%、好ましくは少なくとも35%、最も好ましくは少なくとも45%を意味する。

【0151】

特に本発明は、分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはLAF237を含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも25%、好ましくは35%、最も好ましくは45%が50~150 $\mu$ mの間である、本明細書に記載の医薬錠剤製剤に関する。

【0152】

選択された粒径分布は、許容される溶解特性、ならびに許容される硬度、破砕性、錠剤崩壊強度、分散の質、チップング抵抗性、ならびに適性崩壊時間、必要な流動性、および許容される固体投与形を得るのに必要な粘着性、改良された製造堅牢性、必要な圧密性を提供する。

【0153】

薬剤の粒径、例えば、LAF237の粒径は、結晶化、乾燥および/または粉碎/ふるい(非限定例が以下に記載されている)により制御される。粒径はまた、ローラー圧密および粉碎/ふるいを用いて細分することもできる。正確な粒径の製造については公知であり、"Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)" など、当技術分野で記載されている。

【0154】

いくつもの粒径が検討され、本明細書に記載の特定の粒径範囲が直接圧縮に予期しない好結果をもたらすことが見出されている。

【0155】

分析的ふるいによる粒径分布の評価:

粒径分布は、ふるい分け分析、光子相関分光法またはレーザー回折(国際標準ISO 13320-1)、または電子感知領域(electronic sensing zone)、遮光、沈降または顕微鏡を用いて測定され、これらは当業者に公知の手法である。ふるい分けは、粒径分布により粉末を分類する最も古い方法の1つである。このような方法は公知であり、分析化学の教本や、米国食品医薬品局(FDA)遵守基準に記載している米国薬局方(USP)公報USP-NF(2004第786章(The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD))など、当技術分野で記載されている。使用した技術は例えばPharmaceutical dosage forms: 第2巻第2版、H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz編に記載されており、良い例である。そこでは(187頁)また、さらなる方法: 電子感知領域、遮光、空気透過、気相または液相中での沈降も記載されている。

【0156】

粒径のエアジェットふるい分け測定では、ふるい上の材料が流動化するように、回転ス

10

20

30

40

50

リットからふるいを上に向かって空気が抜ける。同時に、ふるいの下方に陰圧をかけ、微細粒子を回収装置に取り出す。粒径分析および平均粒径の測定は、各ふるいを連続的に用いて粒径分布の細端から粒子を取り出すことにより行う。これに関する詳細は、“Particle Size Measurement”，第5編178頁第1巻；T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997もまた参照。よって、当業者にとっては粒径測定はそれ自体、通例の特性である。

【0157】

本明細書に記載の製剤はまた、多層錠剤または二層錠剤の層の形態とすることもできる。

本明細書に記載の製剤はまた、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤の形態とすることもできる。

10

【0158】

本発明において有用なDPP-IV阻害化合物、特にビルダグリプチンは吸湿性であり、安定性の問題をもたらす、本質的に圧縮できない。結論として、許容される*in vitro*溶解性、薬物動態特性および薬力学特性を備えた強固な錠剤へ圧縮可能な、好ましくは直接圧縮可能な流動性かつ粘着性の組成物を提供する必要がある。

【0159】

薬剤溶解速度(放出率%)を測定するためのパドル法は、0.01NのHCl 1000 mlとともに用いる。このような方法は公知であり、分析化学の教本や、米国食品医薬品局(FDA)遵守基準に記載している米国薬局方(USP)公報USP-NF(2004第7

20

【0160】

さらなる実施形態では、本発明は、それぞれ100mgまたは150mgのビルダグリプチンを含み、改良された薬物動態特性を示すように特に採用されたビルダグリプチン放出特性をもたらす2つの医薬錠剤製剤に関する。

【0161】

よって、本発明は、

1) 100mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0.5時間後に10%~16%の間、好ましくは11%~15%の間のビルダグリプチンが放出され、

30

1時間後に18%~24%の間、好ましくは19%~23%の間のビルダグリプチンが放出され、

2時間後に30%~36%の間、好ましくは31%~35%の間のビルダグリプチンが放出され、

4時間後に46%~52%の間、好ましくは47%~51%の間のビルダグリプチンが放出され、

6時間後に58%~64%の間、好ましくは59%~63%の間のビルダグリプチンが放出され、

8時間後に67%~73%の間、好ましくは68%~72%の間のビルダグリプチンが放出され、

40

10時間後に74%~80%の間、好ましくは75%~79%の間のビルダグリプチンが放出され、

12時間後に80%~86%の間、好ましくは81%~85%の間のビルダグリプチンが放出され、

18時間後に91%~97%の間、好ましくは92%~96%の間のビルダグリプチンが放出され、

24時間後に95%~100%の間、好ましくは96%~100%の間のビルダグリプチンが放出される、医薬錠剤製剤

【0162】

50

2) 150 mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0.25時間後に3.8%~9.8%の間、好ましくは4.8%~8.8%の間のビルダグリプチンが放出され、

0.5時間後に8.1%~14.1%の間、好ましくは9.1%~13.1%の間のビルダグリプチンが放出され、

1時間後の14.7%~20.7%の間、好ましくは15.7%~19.7%の間のビルダグリプチンが放出され、

2時間後に25.3%~31.3%の間、好ましくは26.3%~30.3%の間のビルダグリプチンが放出され、

6時間後に40.9%~46.9%の間、好ましくは41.9%~45.9%の間のビルダグリプチンが放出され、

8時間後に62.1%~68.1%の間、好ましくは63.1%~67.1%の間のビルダグリプチンが放出され、

10時間後に76.5%~82.5%の間、好ましくは77.5%~81.5%の間のビルダグリプチンが放出され、

12時間後に83.5%~89.5%の間、好ましくは84.5%~88.5%の間のビルダグリプチンが放出され、

18時間後に88.5%~94.5%の間、好ましくは89.5%~93.5%の間のビルダグリプチンが放出される、医薬錠剤製剤に関する。

#### 【0163】

上記2つの医薬錠剤製剤に関しては、薬剤溶解速度(放出率%)を測定するパドル法が用いられた。

#### 【0164】

好ましくは、上記2つの医薬錠剤製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

#### 【0165】

好ましくは、上記2つの医薬錠剤製剤は、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP~120,000 cP(公称値100,000 cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP~120,000 cP(公称値100,000 cP)である、乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、または30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

#### 【0166】

好ましくは、150 mgまたは100 mgのビルダグリプチンを含む上記2つの医薬錠剤製剤は、錠剤または多層錠剤の形態である。

#### 【0167】

好ましくは、150 mgまたは100 mgのビルダグリプチンを含む上記2つの医薬錠剤製剤は、本明細書に記載の医薬錠剤製剤のいずれかを含む。

#### 【0168】

好ましくは、上記2つの医薬錠剤製剤は、本明細書に記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる錠剤の形態であり、医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける。

#### 【0169】

好ましくは、上記医薬上剤は100 mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲は10~13 Kpの間である。

#### 【0170】

好ましくは、上記医薬上剤は150 mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲は11~25 Kpの間である。

10

20

30

40

50

## 【0171】

さらなる態様において、本発明は、非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、I G T (耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患などの症状の処置のため、高脂血症の調節のため、高脂血症関連症状の調節のため、またはV L D L、L D LおよびL p ( a )レベルの低下させるため、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、糸球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得るため、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答の減弱のため、心筋梗塞後の死亡率および罹患率の軽減のため、G L P - 1および/またはG L P - 2レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状の処置のための薬剤の製造を目的とした、本明細書に記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤の使用に関する。

10

## 【0172】

さらなる態様において、本発明は、非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、I G T (耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患などの症状を処置する、高脂血症を調節する、高脂血症関連症状を調節する、またはV L D L、L D LおよびL p ( a )レベルを低下させる、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、糸球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得る、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答を減弱する、心筋梗塞後の死亡率および罹患率を軽減する、G L P - 1および/またはG L P - 2レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状を処置する方法であって、それを必要とする温血動物に治療上有効な量の、本明細書に記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤を投与することを含む方法に関する。

20

## 【0173】

好ましくは、症状は、非インスリン依存性真性糖尿病、肥満、カルシトニン - 骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、I G T (耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患、高脂血症を調節、高脂血症関連症状の調節、またはV L D L、L D LおよびL p ( a )レベルの低下などから選択される。

30

## 【0174】

さらなる態様において、本発明は、単位投与形の錠剤を製造する方法であって、  
( a )本明細書で上記されている医薬錠剤製剤をブレンドすること、  
( b )ステップ( a )で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む方法に関する。

## 【0175】

さらなる態様において、本発明は、単位投与形の錠剤を製造する方法であって、  
( a )本明細書で上記されている医薬錠剤製剤をブレンドすること、  
( b )ステップ( a )で製造された製剤をローラー圧密すること、  
( c )ステップ( b )で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む方法に関する。

40

## 【0176】

さらなる態様において、本発明は、単位投与形の錠剤を製造する方法であって、  
( a )本明細書で上記されている医薬錠剤製剤をブレンドすること、  
( b )ステップ( a )で製造された製剤を、10 ~ 16 KNの間、または本明細書に記載されている好ましい圧密力のいずれかでローラー圧密すること、  
( c )ステップ( b )で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む方法に関する。

## 【0177】

もう1つの実施形態では、本発明は、

50

i - 1) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約 15.8 ng/mL ± 6.85 ng/mL ~ 約 17.3 ng/mL ± 5.2 ng/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - 2) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約 26.3 ng/mL ± 13.1 ng/mL ~ 約 17.5 ng/mL ± 6.25 ng/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - 3) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を投与した後約 0.5 ~ 約 16 時間の間に約 26.9 ng/mL ± 14.1 ng/mL ~ 約 18.6 ng/mL ± 8.06 ng/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

【0178】

ii - 1) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、約 107.3 ~ 約 182.5 ng · h/mL、すなわち、144.9 ng · h/mL ± 37.6 ng · h/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均 AUC(0 - inf)をもたらす)、および/または

ii - 2) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、約 100.1 ~ 約 197.7 ng · h/mL、すなわち、148.9 ng · h/mL ± 48.8 ng · h/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均 AUC(0 - 24)をもたらす)、および/または

ii - 3) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約 110.3 ~ 約 217.3 ng · h/mL、すなわち、163.8 ng · h/mL ± 53.5 ng · h/mL の範囲のビルダグリブチン相加平均 AUC(0 - 24)をもたらす)、および/または

【0179】

iii - 1) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、3.61時間 ± 1.44時間のビルダグリブチン相加平均 tmax をもたらす)、および/または

iii - 2) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、2.59時間 ± 1.4時間のビルダグリブチン相加平均 tmax をもたらす)、および/または

iii - 3) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で

10

20

30

40

50

処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $3.74 \text{ 時間} \pm 1.44 \text{ 時間}$ のビルダグリブチン相加平均  $t_{max}$  をもたらず)、および/または

iv - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、 $205 \text{ ng/mL} \pm 47 \text{ ng/mL}$ のビルダグリブチン相加平均  $C_{max}$  をもたらず)、および/または

【0180】

iv - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $200 \text{ ng/mL} \pm 64 \text{ ng/mL}$ のビルダグリブチン相加平均  $C_{max}$  をもたらず)、および/または

10

iv - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $245 \text{ ng/mL} \pm 68 \text{ ng/mL}$ のビルダグリブチン相加平均  $C_{max}$  をもたらず)、および/または

【0181】

20

v - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、 $85.64\% \pm 12.76\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらず)、および/または

v - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $87.78\% \pm 16.37\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらず)、および/または

30

v - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $90.20\% \pm 7.35\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらず)、および/または

【0182】

vi - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、実質的に図24に示されるような薬物動態特性をもたらず)、および/または

40

vi - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図25に示されるような薬物動態特性をもたらず)および/または

vi - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図26に示されるような薬物動態特性をもたらず)

50

である、

100mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形を提供する。

【0183】

好ましくは、この100mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%～60重量%の間、30重量%～50重量%の間、または34重量%～46重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0184】

好ましくは、この100mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20重量%～60重量%の間、または30重量%～50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【0185】

好ましくは、この100mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、上記の医薬錠剤製剤のいずれかを含む。

【0186】

好ましくは、この100mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、本明細書に記載の製剤A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、KまたはLから選択される医薬錠剤製剤を含む。

20

【0187】

もう1つの実施形態では、本発明は、

i - a) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後約0.5～約16時間の間に約30.7ng/mL±21.9ng/mL～約223ng/mL±77.3ng/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - b) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を投与した後約0.5～約16時間の間に約48.7ng/mL±25.8ng/mL～約223ng/mL±99.7ng/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

30

i - c) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を投与した後約0.5～約16時間の間に約44.6ng/mL±28.5ng/mL～約263ng/mL±84.4ng/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

40

【0188】

ii - a) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、約1346～約3196ng·h/mL、すなわち、2271ng·h/mL±925ng·h/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-i n f)</sub>をもたらす)、および/または

ii - b) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で

50

処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、約1277~約3207 ng・h/mL、すなわち、 $2232 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 965 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の範囲のビルダグリプチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

ii - c) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約1643~約3273 ng・h/mL、すなわち、 $2458 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 815 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の範囲のビルダグリプチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

【0189】

iii - a) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、3.57時間±1.17時間のビルダグリプチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - b) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、2.87時間±1.59時間のビルダグリプチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - c) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、4.13時間±1.24時間のビルダグリプチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

【0190】

iv - a) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、 $257 \text{ ng} / \text{mL} \pm 59 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリプチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - b) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $272 \text{ ng} / \text{mL} \pm 111 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリプチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - c) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $308 \text{ ng} / \text{mL} \pm 91 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリプチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

【0191】

v - a) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、 $90.04\% \pm 11.91\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - b) 約150 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で

10

20

30

40

50

処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $90.4\% \pm 17.50\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - c) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $91.64\% \pm 8.47\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

【0192】

vi - a) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある(上記試験の1日目)患者において、該投与形を経口投与した後、実質的に図24に示されるような薬物動態特性をもたらす)、および/または

vi - b) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った(上記試験の9日目)患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図25に示されるような薬物動態特性をもたらす)および/または

vi - c) 約150mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある(上記試験の10日目)患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図26に示されるような薬物動態特性をもたらす)である、徐放性固体経口医薬投与形。

【0193】

好ましくは、この150mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、30重量%~50重量%の間、または34重量%~46重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0194】

好ましくは、この150mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が $80,000\text{ cP} \sim 120,000\text{ cP}$ (公称値 $100,000\text{ cP}$ )であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が $80,000\text{ cP} \sim 120,000\text{ cP}$ (公称値 $100,000\text{ cP}$ )である、乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、または30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0195】

好ましくは、この150mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、上記の医薬錠剤製剤のいずれかを含む。

【0196】

好ましくは、この150mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形は、本明細書に記載の製剤A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、KまたはLから選択される医薬錠剤製剤を含む。

【0197】

i) 製剤が、ビルダグリブチンの遅延拡散が可能な医薬上許容される親水性ポリマーを含有するマトリックス製剤であり、

ii) 固体経口医薬投与形が圧縮錠剤であり、かつ、所望により、

iii) パドル法を行うとき、試験開始30分後のビルダグリブチンの溶出速度が30%未満である、

上記いずれかの100mgまたは150mgビルダグリブチン徐放性固体経口医薬投与形。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 8 】

「有効成分の遅延拡散が可能な医薬上許容される親水性ポリマー」は当技術分野で公知であり、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

## 【 実施例 】

## 【 0 1 9 9 】

## 実験詳細

## I. 創薬および製造

## A. 選択製剤および方法

## 組成

工程フロー図(図1)に示されているように、直接圧縮のための、ローラー圧密を伴う乾式ブレンド法を開発した。2つの投与量100mgと150mgビルダグリプチンをさらなる開発のため選択し、表2-1および2-2に示す。この方法では2つの強度の一般乾燥ブレンドを用いる。

10

## 【 0 2 0 0 】

## 【 表 1 】

表2-1 40%HPMC K100Mを含有する市販製剤の100mg単位投与形当たりの組成

総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	100	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、P H102	120	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	16	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	160	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	4	Ph. Eur., NF	錠剤 滑沢剤
総重量		400		

20

30

## 【表 2】

表 2-2 40%HPMC K100Mを含有する市販製剤の150mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリプチン錠150mg				
基本番号／バリエーション：6001732.001				
形状／大きさ／色／押印：17×6.7mm卵形／白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	150	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	180	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	24	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	240	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	6	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		600		

10

20

## 【0201】

## 方法

選択された製造法は図 2 - 1 に示されている。

## 【0202】

## B. 製剤および選択的バリエーション

求められる放出率特性を提供するため、可能性のある臨床提供形態(CSF)としていくつかの製剤バリエーションを評価した。臨床提供形態(CSF)とは、患者に投与するために採用される製剤を意味する。数種の放出速度特性、特に遅いものと速いものを調べた。速度特性は選択されたポリマーの量と種類および／または錠剤技術によって決定した。選択された市販製剤(MF)は、1日1回投与計画および圧縮錠剤向けに特に適合された特定の徐放性特性である(第I.A.節参照)。即放性製剤の例は表 2 - 3 ~ 2 - 7 に示され、徐放性を有する選択的製剤は表 2 - 8 ~ 2 - 10 に示されている。

30

## 【0203】

## 【表3】

表2-3 20%HPMC K100LVを含有する即放性向けの100mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリブチン錠100mg				
基本番号/バリエーション：3768652.001				
形状/大きさ/色/押印：/白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリブチン	100	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH 102	170	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	46	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100L VP	80	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	4	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		400		

10

20

## 【表4】

表2-4 20%HPMC K100LVを含有する即放性向けの200mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリブチン錠200mg				
基本番号/バリエーション：3768660.002				
形状/大きさ/色/押印：/白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリブチン	200	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH 102	340	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	92	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100L VP	160	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	8	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		800		

30

40

【0204】

## 【表5】

表2-5 20%HPMC E10Mを含有する即放性向けの200mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリプチン錠200mg

基本番号/バリエーション:

形状/大きさ/色/押印: /白色~灰白色

総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	200	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	242	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	32	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロース、E10M	120	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	6	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		600		

10

## 【0205】

HPMC E10Mの濃度は、目的とする放出速度特性に見合うように20%~35%まで変更した。HPMC E10(15%)とHPMC K100M(10%)の組合せの放出速度も評価した。

## 【表6】

表2-6 X%ポリオックスを含有する即放性向けの100mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリプチン錠100mg

基本番号/バリエーション:

形状/大きさ/色/押印: /白色~灰白色

総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	100	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	170	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT ポリオックス??	46	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤 制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	4	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		400		

20

## 【0206】

二層錠剤技術を、表2-7に示すように、一層に50mg即放性(IR)錠剤を、また、第二層として150mg MRを用いて評価した。

30

【表7】

表2-7 HPMC K100Mを含有する二層錠剤向けの200mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリブチン錠200mg				
基本番号/バリエーション：NA				
形状/大きさ/色/押印：/白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
第一層(IR)				
146082	ビルダグリブチン	50	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	96	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	48	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
	Explotab	4	Ph. Eur., NF	崩壊剤
	ステアリン酸マグネシウム	2	Ph. Eur., NF	滑沢剤
合計		200		
第二層(MR)				
146082	1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリル	150	Novartis	薬剤物質
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	130	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
103266	微晶質セルロース、PH102	120	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	46	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
100217	ステアリン酸マグネシウム	4	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		450		

10

20

【0207】

好適な放出速度特性を得るため、各層においてビルダグリブチンDSおよびHPMC K100Mの量を変更した。例えば、DSは25mgから50mgまで(即放性層)、また、150mgから175mgまで(放出改良層)変化させた。HPMC K100Mの量は、29%から40%まで(放出改良層)変化させた。

【0208】

別の検討の徐放性バリエーションは、表2-8と2-9に示されているように、ローラー圧密を伴って、また伴わずにHPMC濃度を30%まで引き下げたものであった。この変化は溶解特性に作用を示さなかった。しかし、30%HPMC K100Mは、40%HPMC K100Mに比べ、ローラー圧密を行わなかった材料とローラー圧密を行った材料でそれぞれ0.21および0.37といったように低い流動性を示した。30%HPMC K100Mを用いた圧縮の際、薄膜化も見られた。

30

【表8】

表2-8 30%HPMCを用いた100mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリブチン錠100mg				
基本番号/バリエーション：NA				
形状/大きさ/色/押印：11mm FFBE(丸)/白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリブチン	100	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	120	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	58	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	120	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	4	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		400		

40

50

【 0 2 0 9 】

【 表 9 】

表 2-9 30%HPMCを用いた150mg単位投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリプチン錠150mg				
基本番号／バリエーション：NA				
形状／大きさ／色／押印：17×6.7mm卵形／白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	150	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	180	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	24	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	180	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	6	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤

10

【 表 1 0 】

表 2-10 40%HPMC K100MCを含有する徐放性向けの200mg投与形当たりの組成

製品名：ビルダグリプチン錠200mg				
基本番号／バリエーション：3768660.003				
形状／大きさ／色／押印：／白色～灰白色				
総物質番号	成分	単位量当たりの組成(mg)	試験論文	機能
146082	ビルダグリプチン	200	Novartis	薬剤物質
103266	微晶質セルロース、PH102	240	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
103282	ラクトース、無水DT	32	Ph. Eur., NF	錠剤増量剤
151580	ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	320	Ph. Eur., NF	制御放出ポリマー
100217	ステアリン酸マグネシウム	8	Ph. Eur., NF	錠剤滑沢剤
総重量		800		

20

30

【 0 2 1 0 】

臨床バリエーションの製造のための製剤の選択

さらなる臨床評価のために選択した4つの製剤は、2種の投与量(100mgと200mg)で両放出性(徐放性と即放性)からなった。バッチサイズは4,000錠(または3.1kg)とした。硬度および/または破碎性の要求を満たすためには予備圧縮が必要であった。徐放性製剤は、表2-1および2-10に示されるように40%HPMC K100Mを含んだ。即放性製剤は、表2-3および2-4に示されるように20%HPMC K100を含んだ。

40

## 【表 1 1】

表 2-1 1 臨床バッチの概要

速度特性	強度	ポリマー	組成	KN番号/バリ アント	バッチ番号
徐放性	100mg	40% HPMC K100M	表2-1	3768652.002	AEUS20020081
徐放性	200mg	40% HPMC K100M	表2-10	3768660.003	AEUS20020083
即放性	100mg	20% HPMC K100LVP	表2-3	3768652.001	AEUS20020080
即放性	200mg	20% HPMC K100LVP	表2-4	3768660.002	AEUS20020082

10

## 【0 2 1 1】

## 配合原理

1 - [(3 - ヒドロキシ - アダマント - 1 - イルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボニトリル、すなわち、ビルダグリプチン D S (薬剤物質) は水溶性が高く (125 mg/mL まで)、従って、薬剤の溶解と拡散を劇的に低下させるためには、実質的な拡散障壁として働き得るポリマーを必要とする。1日1回のMR投与形は、薬剤の拡散を遅延させるために有意なレベルのポリマー添加を必要とする可能性がある。開発の際、本出願者は、用量ダンプのリスクが少ないモノリシック製剤を選択し、マトリックス製剤に好ましくコーティング技術を排除した。適合性、遅延拡散能、薬物動態および薬力学研究、ならびに調節受容要件に関して包括的に研究した後、本出願者は、ポリマーの選択を親水性ポリマー、特にヒドロキシプロピル(hydroxypropyl)メチルセルロース(HPMC)に絞った。

20

## 【0 2 1 2】

## 製剤開発時の主要かつ重要な知見

決定的な賦形剤は、K100M級としての制御放出ポリマー HPMC である。CSF 開発の際、所望の放出特性を達成するため、様々な制御放出ポリマーを単独または組合せて評価した。HPMC、K100M級は、所望の放出特性との裁量の適合を示した。ヒトで評価した後、「徐放性」製剤を選択した。

## 【0 2 1 3】

すでに述べたように、臨床バッチの製造時には予備圧縮を用いた。CSF 製剤および予備圧縮の必要性をさらに評価するため、試験を行った。

30

40% HPMC を含有する CSF 製剤の圧縮特性を図 3 および 4 に示す。

このデータは、圧縮特性と破砕性が予備圧縮により改善され得ることを示した。圧縮特性を改善し、予備圧縮の用いなくてもよいようにするため、さらなる試験を行った。

## 【0 2 1 4】

図 5 に示されるように、圧縮特性を改善するため、30% HPMC K100M を評価した。同時に、40 ~ 80 rpm の速度で錠剤滞留時間の効果を評価した。

圧縮特性の改善はローラー圧密を用いて達成されたものと判定された。図 6 および 7 に示されるように、ステアリン酸マグネシウムを添加せずに、圧縮力を高めつつ、暫定粉末ブレンドで Fitzpatrick (Chilsonator (登録商標)、モデル IR 220) を評価した。

40

## 【0 2 1 5】

図 8 および 9 に示されるように、溶解特性に対するローラー圧密の効果を 40% HPMC K100M で調べ、臨床バッチの溶解特性と比較した。ローラー圧密は溶解特性に影響しなかったと結論付けられた。

## 【0 2 1 6】

ローラー圧密法は、50mm Fitzpatrick ローラーコンパクター (lb/in ユニット、モデル IR 520) および 50mm Bepex (KN ユニット) ローラーコンパクターに対して作製した直線関係を用い、50mm Bepex ローラーコンパクターに対して尺度化した。図 10 および 11 に示されるように、圧密力を高める効果を評価した。この方法は、Bepex ローラーコンパクターに対して尺度化可能であり、錠剤硬度はローラー圧密力を高めても (13 ~

50

3 1KN)、ローラーコンパクター回転速度を増しても(4 ~ 8 rpm)有意な影響を受けなかったと結論付けられた。

【0217】

臨床試験におけるCSFを含む組成の概要

「B.製剤および選択的バリエーション」の節を参照。

【0218】

C.製造方法

バリエーションは全て、ローラー圧密を行わなかったバリエーションを除き、図1に示したプロセスフローチャートに詳説されているように製造した。12Kgまでのバッチサイズを用いた。全ての製造バッチに、ロット0223007、0223008、0223009からの薬剤物質を用いた。

10

【0219】

試験プロセスの説明と評価

ローラー圧密の効果を30%と40%のHPMCで評価した。ローラー圧密は圧縮前に粉末ブレンドを緻密にするために用いた。40%HPMCを含有する粉末ブレンドでの、圧密力500 ~ 10,000 lb/inでFitzpatrick(Chilsonator(登録商標)、モデルIR220)ローラーコンパクターの効果を図12および13に示す。

【0220】

このデータは、ローラー圧密力を高めると錠剤硬度の低下が起こることを示した。図14に示されるように、ローラー圧密力が5,000 lb/in(または43.75KN)より大きい

20

と、ローラー圧密または予備圧縮を行わないCSFよりも圧縮特性の劣る錠剤となった。

錠剤破砕性に対するローラー圧密の効果を図14に示す。

【0221】

最終工程の重要な区分基準と原理

最終工程の重要な基準は溶解特性に基づくものであった。100mg、150mgおよび200mg錠剤を用いてイン・ビボにてPK/安全性試験を行ったところ、40%HPMC K100Mを含有する製剤が望ましかった。圧縮特性を改良するため、プロセスにローラー圧密を加えた。図17および18に示されるように、ローラー圧密した材料の溶解特性は、CSFの溶解特性と違いがなかった。日本厚生労働省は、HPMC K100Mの1日摂取制限量を40mg/kgとしている。この1日摂取制限量では、1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリルMF

30

【0222】

様々な粉末ブレンドの物理特性を表2-12および2-13に示す。

## 【表 1 2】

表 2-12 ローラー圧密粉末ブレンド(Fitzpatrick)の物理特性

サンプル	ローラー圧密力 (lb/in) [算出KN]	粉末流動の質 (Sotax)	かさ密度/タップ密度 (g/mL)
TRD-1926-78 4 0% HPMC	NA	0.38	0.38/0.576
TRD-1971-53 4 0% HPMC	NA	0.33	0.38/0.66
TRD-1971-55 4 0% HPMC	NA	0.36	0.36/ 0.59
TRD-1926-79 3 0% HPMC	NA	0.21	0.385/ 0.60
TRD-1926-79 3 0% HPMC	1,000 [8.75]	0.37	0.432/ 0.645
TRD-1926-01 4 0% HPMC	500 [4.37]	0.25	0.398/ 0.588
TRD-1926-78 4 0% HPMC	1,000 [8.75]	0.49	0.448/ 0.652
TRD-1926-01 4 0% HPMC	1,500 [13.1]	0.53	0.448/ 0.666
TRD-1771-123B 40% HPMC	5,000 [43.75]	0.76	0.526/ 0.714
TRD-1771-123C 40% HPMC	10,000 [87.5]	ND(錠剤にならず)	0.566/ 0.732
Avicel PH102	NA	0.64	0.29/ 0.35

10

20

## 【 0 2 2 3 】

## 【表 1 3】

表 2-1 3 ローラー圧密粉末ブレンド(Bepex)の物理特性

サンプル	ローラー圧密力 (Kn)[算出lb/in]	回転速度 (rpm)	粉末流動の質 (Sotax)	かさ密度/タップ密度 (g/mL)
TRD-1926-78 4 0% HPMC	NA	NA	0.38	0.38/0.576
TRD-1971-53 4 0% HPMC	NA	NA	0.33	0.38/0.66
TRD-1971-55 4 0% HPMC	NA	NA	0.36	0.36/ 0.59
TRD-1971-53C 40% HPMC	13 [1500 lb/in]	4	0.25	0.398/ 0.588
TRD-1971-53A 40% HPMC	22 [2500 lb/in]	4	0.49	0.448/ 0.652
TRD-1971-53B2 40% HPMC	31 [3500 lb/in]	4	0.53	0.448/ 0.666
TRD-1971-55A 40% HPMC	13	4	0.76	0.526/ 0.714
TRD-1971-55B 40% HPMC	13	6	ND(錠剤になら ず)	0.566/ 0.732
TRD-1971-55C 40% HPMC	13	8		
Avicel PH102	NA	NA	0.64	0.29/ 0.35

10

20

## 【 0 2 2 4】

ローラー圧密の使用は、粉末流動の質の向上とかさ密度の増大を示した。これはローラー圧密力により制限され、5,000 lb/inから10,000 lb/inの力から得られた錠剤は、それぞれ0.6%および>10%という不十分な破碎性を示した(100mg錠剤)。

## 【 0 2 2 5】

ふるい分け分析に対するローラー圧密の効果を図19および20に示す。全てのローラー圧密材料を、18メッシュのスクリーンを用いてふるい分けした。粒径制御の手段としてのスクリーンサイズを選択を行い、研究室段階のFMI中にさらなる評価を行う。

30

## 【 0 2 2 6】

使用装置

## 【表 1 4】

表 2-1 4 処理装置

種類	モデル
ピンブレンダー	LB Bohle、10L、25L、40L
振動ミル	Ferwitt
ローラーコンパクター	Fitzpatrick、Chilsonator、IR220
ローラーコンパクター	Bepex、50mm
錠剤プレス	Manesty Beta Press、16 sta.

40

## 【 0 2 2 7】

スケールアップの可能性と最終プロセスの堅牢性に関する記載

## 【表 15】

表 2-15 ローラー圧密を行った 40%HPMC を含有するビルダグリプチン 100mg MR の IPC 概要(錠剤重 400mg、11mm FFBE)

サンプル	厚さ(mm) IPC: 2.8-4.2mm	硬度(Kp)	%破碎性 (100滴)
TRD-1926-78 1,000 lb/in RC (FP)	3.95 - 3.72	40 rpm: 11.5 - 13.2 60 rpm: 9.76 - 12.69 80 rpm: 9.76 - 12.84	40 rpm: < 0.5 60 rpm: < 0.5 80 rpm: < 0.5
TRD-1771-123A 1,000 lb/in RC (FP)	4.07 - 3.68	40 rpm: 8 - 18.3	40 rpm: < 0.5
TRD-1926-01A 500 lb/in RC (FP)	4.0 - 3.81	40 rpm: 9.3 - 14.8	40 rpm: 0.1
TRD-1926-01B 1,500 lb/in RC (FP)	4.02 - 3.66	40 rpm: 7.6 - 19.9	40 rpm: 0.1
TRD-1771-31 Not RC	4.13 - 3.94	40 rpm: 5.1 - 7.75	40 rpm: 6.3、キャッピング

10

## 【0228】

## 【表 16】

表 2-16 ローラー圧密を行った 40%HPMC を含有するビルダグリプチン 150mg MR の IPC 概要(錠剤重 600mg、17×6.7mm 卵形)

サンプル	厚さ(mm) IPC: 2.8-4.2mm	硬度(Kp)	%破碎性 (100滴)
TRD-1926-78 1,000 lb/in RC (FP)	40 rpm: 6.5 - 6.08 60 rpm: 6.4 - 6.03 80 rpm: 6.6 - 6.07	40 rpm: 17.5 - 25.9 60 rpm: 15.5 - 24.8 80 rpm: 11.2 - 24.4	40 rpm: < 0.2 60 rpm: < 0.2 80 rpm: < 0.2
TRD-1771-123A 1,000 lb/in RC (FP)	6.4 - 5.84	40 rpm: 12.3 - 30.4	40 rpm: < 0.25
TRD-1926-01A 500 lb/in RC (FP)	6.56 - 5.99	40 rpm: 14.6 - 30.3	40 rpm: 0.5、1 錠剤は 20Kn でキャッピング
TRD-1926-01B 1,500 lb/in RC (FP)	6.5 - 5.84	40 rpm: 13.9 - 32	40 rpm: 0.25
TRD-1771-33 Not RC	6.59 - 5.97	40 rpm: 18.3 - 27.2	40 rpm: 0.6、20Kn で ラミネーション

30

## 【0229】

ローラー圧密は、バルク粉末の流動性と、予備圧縮の使用を用いなくても圧縮特性を改善した。許容される硬度範囲は、100mg 錠剤と 150mg 錠剤でそれぞれ 10 ~ 13 Kp と 11 ~ 25 Kp であった。150mg 錠剤では、圧縮力が 18KN より大きい場合にラミネーションが見られた。この製剤は滞留時間に敏感であるとは思われなかった。100mg 強度についての FMI 錠剤の形状および大きさを確定すべく、研究室段階の FMI の取り組みが始まろうとしている。

## 【0230】

## II. バリエーションの応力試験に関する分析的検討

## A. 分析法の詳細

40

50

### アッセイと関連物質

ビルダグリプチンのアッセイおよびビルダグリプチンの分解産物の定量は、勾配HPLC法[AM54001B(AS6105)]により行った。サンプルをメタノールで抽出し、10:90メタノール/アセトニトリルを用いて目的の濃度に希釈した後、逆相HPLC法を210nmでのUV検出とともに用いてクロマトグラフィーに付した。

#### 【0231】

#### 薬剤の放出

100mgのビルダグリプチン錠6個からのビルダグリプチンの溶解を、表3-1に詳説されている試験条件下で測定した。得られたサンプルを一様な逆相HPLC法[AM50161A(AS6105)]を2010nmでのUV検出とともに用いて分析した。150mg錠剤および200mg錠剤についても同じ試験を行った。

10

#### 【0232】

#### B.分析結果

#### 安定性プロトコール

CSFの徐放性および即放性製剤の技術的バッチ、臨床的バッチを安定性試験下に置き、12か月まで安定性をモニタリングした。MFバリエーション100mgおよび150mgの技術的バッチの安定性試験は、プロトコール、表3-2に示されている通り現在進行中である。

#### 【表17】

表3-2 薬剤製品の安定性—保存条件および試験期間バッチTRD-1926-078A(100mg)、およびTRD-1926-078B(150mg); [パッケージング: HDPE、CR cap、1g乾燥剤]

20

保存条件	時間(か月)
5°C	[24]
25°C/60%RH	3、6、9、12、24
30°C/65%RH	[3]、[6]、[9]、[12]
40°C/75%RH	1.5、3、6

[ ]任意試験

30

#### 【0233】

#### 安定性結果

【表 1 8】

表 3-3 ビルダグリプテン100mg錠剤TRD-0739-0113の安定性の概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド %	%Cycli c	%Diket	退化、分解産物			水分 %	
							%Unk. (RRT = 0.26)	%Unk. (RRT = 0.7 ?)	%Unk. (RRT = 1.1)		全 %
25°C/60%RH	最初	準拠	100.8	<LOQ	<LOD	ND	ND	<LOQ	<LOQ	-	3.52
	3M	準拠	102.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	-	2.40
	6M	準拠	101.0	0.06	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.11	2.66
	9M	準拠	100.1	0.08	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.13	2.74
30°C/60%RH	12M	準拠	102.5	0.11	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.16	3.16
	3M	準拠	102.3	0.06	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.06	2.51
	6M	準拠	104.3	0.12	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.17	2.79
	9M	準拠	100.3	0.17	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.22	3.07
40°C/75%RH	12M	準拠	100.7	0.21	0.05	0.07	ND	<LOQ	<LOQ	0.33	3.59
	6W	準拠	101.4	0.10	0.05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0.15	2.73
	3M	準拠	103.3	0.20	0.05	0.07	ND	<LOQ	<LOQ	0.32	2.90
	6M	準拠	100.7	0.39	0.05	0.12	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.56	3.35

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic, diketoおよびアミドでは0.05%、ビルダグリプテンでは0.06%; LOD = 0.02%; ND = 検出されず

10  
20  
30  
40  
50

【 0 2 3 4 】  
【 表 1 9 】

表 3-4 ビルダグリブチン100mg錠剤TRD-0739-0113の溶解データの概要

条件	放出率%											
	時間 最初	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間	
25°C/60%RH	3M	NT	36	56	82	95	102	104	104	104	102	
	6M	NT										
	9M	NT										
	12M	NT										
30°C/60%RH	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
40°C/75%RH	12M	24		57		94				100		
	6M	NT										
	3M	23	38	57	84	98	103	103	104	102	101	
	6M	24	-	57	-	-	-	-	-	100	-	

NT = 試験せず

注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

10

20

30

40

【 0 2 3 5 】

【表 20】

表 3-5 ビルダグリプテン100mg錠剤TRD-0739-0121の安定性の概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド %	分解産物			%Unk. (RRT= 0.26)	%Unk. (RRT= 0.77)	%Unk. (RRT= 1.10)	全%	水分%
					%Cyclic	%Diket.	%Unk. (RRT=)					
25°C/60%RH	最初	準拠	103.1	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0.07	0.07	3.19
	3M	準拠	103.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.00	2.53
	6M	準拠	104.3	0.05	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	2.70
	9M	準拠	102.2	0.07	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.07	3.03
30°C/60%RH	12M	準拠	101.4	0.08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.08	3.31
	3M	準拠	104.7	0.05	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	2.61
	6M	準拠	103.9	0.09	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.09	2.88
	9M	準拠	100.8	0.11	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.11	3.33
40°C/75%RH	12M	準拠	102.4	0.14	<LOQ	0.05	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.19	3.65
	6W	準拠	102.1	0.08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.08	2.81
	3M	準拠	104.8	0.13	<LOQ	0.05	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.18	2.97
	6M	準拠	102.9	0.25	<LOQ	0.08	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.33	3.52

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic, diketooおよびアミドでは0.05%、ビルダグリプテンでは0.06%；LOD = 0.02%；ND = 検出されず

【 0 2 3 6 】  
【 表 2 1 】

表 3-6 ビルダグリブチン100mg錠剤TRD-0739-0121の溶解データの概要

条件	時間	放出率%										
		0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間	
25°C/60%RH	最初	12	20	30	45	56	65	72	78	89	95	
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
30°C/60%RH	12M	NT										
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
40°C/75%RH	12M	13	-	32	-	60	-	-	-	84		
	6M	NT										
	3M	13	21	32	49	59	70	77	83	93	98	
	6M	13	-	33	-	61	-	-	-	95	-	

NT = 試験せず

注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

## 【表 2 2】

表 3-7 表 3-3 から表 3-6 の安定性データの参照

	アッセイおよび純度	水分含量%	溶解
最初	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	WS18431
6W	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	NA
3M	TRD0983/082 (XG)	TRD0978/110 (MZ)	WS20247
6M	TRD1514/110 (XG)	TRD1514/110 (XG)	WS21349
9M	TRD1645/129 (MZ)	TRD1645/101 (MZ)	NA
12M	TRD1642/069 (JT)	TRD1642/145 (JT)	WS22591

## 【 0 2 3 8 】

【表 2 3】

表 3-8 ビルダグリブチン100mg錠剤A EUS/2002-0080の安定性の概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド %	%Cycli c	%Diket .	分解産物			水分%	
							%Unk. (RRT 6)	%Unk. (RRT 7)	%Unk. (RRT = 1.1 0)		
最初	0	準拠	102.0	ND	ND	ND	-	-	-	2.62	
5°C	3M	準拠	104.3	0.02	0.02	ND	ND	0.04	0.03	0.00	2.17
	6M	準拠	101.8	0.02	0.02	ND	ND	0.05	0.03	0.00	2.32
	9M	準拠	102.3	0.02	0.03	ND	ND	0.04	ND	0.00	2.39
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	準拠	101.1	0.04	0.05	ND	ND	0.04	0.03	0.05	2.06
	6M	準拠	103.0	0.07	0.06	0.02	ND	0.04	0.04	0.13	2.34
	9M	準拠	100.8	0.08	0.06	0.02	ND	0.04	ND	0.14	2.43
	12M	準拠	101.9	0.09	0.05	0.02	ND	0.03	0.02	0.14	2.72
25°C/60%RH (綿を伴う)	3M	準拠	101.4	0.04	0.05	ND	ND	0.04	0.03	0.05	2.22
	6M	準拠	102.0	0.06	0.06	ND	ND	0.04	0.05	0.12	2.67
	9M	準拠	102.2	0.09	0.07	ND	ND	0.04	ND	0.16	2.69
	12M	準拠	101.7	0.11	0.07	0.03	0.02	0.04	0.02	0.18	2.85
°C/60%RH	3M	準拠	102.6	0.06	0.06	ND	ND	0.04	0.04	0.12	2.12
	6M	準拠	102.7	0.11	0.06	0.03	ND	0.04	0.05	0.17	2.60
	9M	準拠	101.7	0.15	0.07	0.03	ND	0.03	ND	0.22	2.78
	12M	準拠	101.3	0.19	0.06	0.05	ND	0.03	0.02	0.30	2.80
40°C/75%RH	6M	準拠	101.7	0.10	0.06	0.03	ND	0.04	0.06	0.22	2.28
	3M	準拠	101.9	0.20	0.07	0.05	ND	0.03	0.05	0.32	2.59
	6M	準拠	102.5	0.40	0.07	0.11	0.03	0.04	0.06	0.64	3.41

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、Loq = cyclic, diketoおよびアミドでは0.05%、ビルダグリブチンでは0.06%； LOD = 0.02%； ND = 検出されず

【表 2 4】

表 3-9 ビルダグリプチン100mg錠剤A E U S / 2002-0080の溶解データの概要

条件	時間	放出率%										
		0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間	
25°C/60%RH	最初	24	37	55	79	92	99	101	101	100	99	
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
25°C/60%RH (綿を伴う)	12M	NT										
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
30°C/60%RH	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	22		53		90			102			
	12M	NT										
40°C/75%RH	6M	NT										
	3M	23		54		92			101			
	6M	24		56		93			104			

NT = 試験せず

注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

【 0 2 4 0】

10

20

30

40

【表 2 5】

表 3-10 ビルダグリプレン100mg錠剤A EUS/2002-0081の安定性の概要

条件	時間	外観	分解産物							水分%		
			アッセイ %	アミド %	%Cycli c	%Dike t	%Unk. (RRT = 0.2 6)	%Unk. (RRT = 0.7 7)	%Unk. (RRT = 1.1 0)		全%	
最初	0	準拠	102.5	ND	ND	ND	-	-	-	-	2.45	
5°C	3M	準拠	103.4	0.02	0.01	ND	ND	0.04	0.04	0.04	0.00	2.35
	6M	準拠	102.7	0.02	0.02	ND	ND	0.04	0.04	0.05	0.00	2.19
	9M	準拠	101.4	0.02	ND	ND	ND	0.04	0.04	0.02	0.00	2.24
	12M	NT										
25°C/60%RH	3M	準拠	103.1	0.03	0.03	ND	ND	0.04	0.04	0.05	0.00	2.01
	6M	準拠	102.9	0.05	0.03	ND	ND	0.05	0.07	0.07	0.12	2.33
	9M	準拠	100.8	0.06	0.03	ND	ND	0.04	ND	ND	0.06	2.44
	12M	準拠	101.7	0.07	0.03	0.02	0.02	0.04	0.04	0.04	0.07	2.57
25°C/60%RH (綿を伴う)	3M	準拠	101.8	0.03	0.03	ND	ND	0.04	0.04	0.04	0.00	2.14
	6M	準拠	104.1	0.05	0.04	ND	ND	0.04	0.04	0.06	0.11	2.61
	9M	準拠	102.9	0.06	0.04	ND	ND	0.04	0.04	ND	0.06	2.58
	12M	準拠	104.9	0.08	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.08	2.57
30°C/60%RH	3M	準拠	101.0	0.05	0.03	0.01	ND	0.04	0.04	0.05	0.05	2.08
	6M	準拠	103.4	0.08	0.04	0.03	ND	0.04	0.04	0.07	0.15	2.64
	9M	準拠	102.3	0.10	0.04	0.03	ND	0.03	0.03	ND	0.10	2.75
	12M	準拠	101.0	0.13	0.04	0.04	0.04	0.02	0.04	0.03	0.13	2.62
40°C/75%RH	6M	準拠	102.8	0.07	0.03	0.03	ND	0.04	0.04	0.07	0.14	2.24
	3M	準拠	102.6	0.13	0.04	0.03	ND	0.04	0.04	0.05	0.13	2.63
	6M	準拠	103.1	0.25	0.05	0.08	0.02	0.04	0.04	0.07	0.45	3.58

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジクトピペラジン、L00 = cyclic, diketoおよびアミドでは0.05%、ビルダグリプレンでは0.06%； LOD = 0.02%； ND = 検出されず

【表 2 6】

表 3-1-1 ビルダグリプザン100mg錠剤A EUS / 2002-0081、30HDP E90の溶解データの概要

放出率%		1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間	
条件	時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間
	最初	13	21	33	49	61	70	77	83	94	98
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH (綿を伴う)	3M	NT									
	6M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	13	33		62				95		
	12M	NT									
40°C/75%RH	6M	NT									
	3M	12	31		57				89		
	6M	12	30		56				89		

NT = 試験せず 注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

【表 27】

表 3-12 ビルダグリプチン200mg錠剤A EUS/2002-0082の安定性の概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド%	%Cycli c	%Diket .	分解産物			水分%
							%Unkn (RRT 6)	%Unk (RRT 7)	%Unk (RRT 0)	
最初	0	準拠	100.6	ND	ND	ND	-	-	-	2.61
5°C	3M	準拠	100.7	0.02	0.02	ND	ND	0.04	0.02	0.00
	6M	準拠	100.3	0.02	0.02	ND	ND	0.04	0.03	0.00
	9M	準拠	99.9	0.02	0.02	ND	ND	0.04	ND	0.00
	12M	NT								
25°C/60%RH	3M	準拠	100.6	0.04	0.04	ND	ND	0.04	0.02	0.00
	6M	準拠	100.1	0.06	0.05	ND	ND	0.04	0.04	0.11
	9M	準拠	99.9	0.08	0.06	0.02	ND	0.03	ND	0.14
	12M	準拠	99.9	0.09	0.05	0.03	0.02	0.03	0.02	0.14
25°C/60%RH (綿を伴う)	3M	準拠	100.8	0.04	0.05	ND	ND	0.04	0.02	0.05
	6M	準拠	99.3	0.06	0.05	ND	ND	0.04	0.04	0.11
	9M	準拠	99.1	0.08	0.05	0.02	ND	0.03	ND	0.14
	12M	準拠	100.3	0.10	0.06	0.03	0.02	0.03	0.02	0.16
30°C/60%RH	3M	準拠	99.5	0.06	0.06	ND	ND	0.04	0.03	0.12
	6M	準拠	100.8	0.11	0.05	0.03	ND	0.04	0.04	0.16
	9M	準拠	100.4	0.16	0.06	0.03	ND	0.03	ND	0.22
	12M	準拠	99.2	0.19	0.05	0.05	0.02	0.03	0.02	0.29
40°C/75%RH	6M	準拠	101.2	0.11	0.05	0.03	ND	0.03	0.06	0.22
	3M	準拠	99.3	0.20	0.05	0.05	ND	0.03	0.03	0.30
	6M	準拠	99.5	0.36	0.05	0.10	0.02	0.04	0.05	0.51
		準拠								

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic, diketoneおよびアミドでは0.05%、ビルダグリプチンでは0.06%; LOD = 0.02%; ND = 検出されず

【表 2 8】

表3-13 200mg錠剤AEUS/2002-0082の溶解データの概要

条件	時間	放出率%										
		最初	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間
5°C	最初	24	36	52	73	86	93	98	99	99	99	97
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
25°C/60%RH	12M	NT										
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
25°C/60%RH (綿を伴う)	12M	NT										
	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	NT										
30°C/60%RH	3M	NT										
	6M	NT										
	9M	23			51	84				99		
	12M	NT										
40°C/75%RH	6M	NT										
	3M	24			52	87				99		
	6M	25			54	87				99		

NT = 試験せず

注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

【 0 2 4 4 】

10

20

30

40

【表 2 9】

表3-14 200mg錠剤A EUS/2002-0083の溶解データの概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド%	%Cycli c	%Diket	分解産物			水分%
							%Unkn (RRT = 0.26)	%Unkn (RRT = 0.77)	%Unkn (RRT = 1.10)	
最初	0	準拠	100.8	ND	ND	ND	-	-	-	2.36
5°C	3M	準拠	100.8	0.02	ND	ND	ND	0.04	0.03	0.00
	6M	準拠	100.5	ND	ND	ND	ND	0.04	0.04	0.00
	9M	準拠	101.1	ND	ND	ND	ND	0.04	0.03	0.00
	12M	NT								
25°C/60%RH	3M	準拠	99.9	0.03	0.02	ND	ND	0.04	0.03	0.00
	6M	準拠	100.6	0.05	0.03	ND	ND	0.04	0.05	0.05
	9M	準拠	99.6	0.06	0.03	ND	ND	0.03	0.02	0.06
	12M	準拠	100.2	0.08	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04	0.02
25°C/60%RH (綿を伴う)	3M	準拠	100.5	0.03	0.03	ND	ND	0.04	0.04	0.05
	6M	準拠	100.2	0.05	0.03	ND	ND	0.04	0.05	0.05
	9M	準拠	100.1	0.07	0.03	ND	ND	0.03	ND	0.07
	12M	準拠	100.0	0.08	0.03	0.02	ND	0.04	0.03	0.08
30°C/60%RH	3M	準拠	100.4	0.05	0.03	ND	ND	0.04	0.04	0.05
	6M	準拠	100.3	0.08	0.03	0.02	ND	0.04	0.08	0.16
	9M	準拠	100.2	0.11	0.03	0.03	ND	0.04	ND	0.11
	12M	準拠	100.3	0.13	0.02	0.05	0.02	0.04	0.03	0.18
40°C/75%RH	6M	準拠	101.2	0.08	0.03	0.03	ND	0.03	0.08	0.16
	3M	準拠	100.7	0.14	0.03	0.03	ND	0.03	0.04	0.14
	6M	準拠	99.8	0.23	0.03	0.07	0.02	0.04	0.06	0.36

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic、diketoおよびアミドでは0.05%、ピ  
ルダグリザンでは0.06%； LOD = 0.02%； ND = 検出されず

10  
20  
30  
40  
50

【 0 2 4 5 】  
【 表 3 0 】

表 3 - 1 5 2 0 0 m g 錠 剤 A E U S / 2 0 0 2 - 0 0 8 3 の 溶 解 デ ー タ の 概 要

条件	放出率%										
	時間 最初	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	24時間
5°C	11	18	27	40	50	59	66	71	84	91	
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH (綿を伴う)	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	11	27	51	84						
	12M	10	25	48	81						
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	10	25	49	81						
	6M	10	25	48	81						

NT = 試験せず

注：最も悪い状況を示した場合、促進条件でのみ溶解試験を行った。

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

## 【表 3 1】

表 3-16 表 3-8 から表 3-15 の安定性データの参照

参照	アッセイおよび純度	水分含量	溶解
最初	WS17548	TRD0958/109XG	WS19437,19427,19449,19455
6W	WS20721	TRD0983/99XG	NA
3M	WS20768	WS20768	WS21307、20772、21321
6M	WS21855	WS21855	WS22761、22771、22775
9M	WS23831	WS23831	WS22591、22599
12M	WS25593	WS25593	WS25471、25507

10

## 【 0 2 4 7 】

【表 3 2】

表 3-17 100mg錠剤 TRD-1926-078A (パッケージング: HDPE、乾燥剤 1g および CRキヤップ)の安定性データの概要

条件	時間	外観	アッセイ %	アミド %	%Cycli c	%Diket	分解産物			水分 %	
							%Unk. (RET = 0.26)	%Unk. (RET = 0.77)	%Unk. (RET = 0)		%Unk. 全 %
	最初	準拠	102.0	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.39
	6W	準拠	98.3	0.10	0.06	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.06	0.22	

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic、diketoおよびアミドでは0.05%、ビルダグリブチンでは0.06%; LOD = 0.02%; ND = 検出されず。  
 参照: 最初 - TRD 1928/127 JT: 6W - TRD 1980/

【 0 2 4 8 】  
【 表 3 3 】

表 3 - 1 8 1 0 0 mg錠剤 TRD - 1 9 2 6 - 0 7 8 A (パッケージング : HDPE、乾燥剤 1 g および CR キャップ) の溶解データの概要

条件	時間	放出率 %									
		0.25時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間
40°C/75%RH	最初	7.6	12.3	19.5	30.5	46.5	-	68.4	82.3	89.1	93.8
	6W	試験せず									

Ref: WS35331 KE

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

【表 3 4】

表 3-19 150mg錠剤 TRD-1926-078B (パッケージング: HDPE、乾燥剤 1g および CR キャップ) の安定性データの概要

条件	時間	外観	分解産物						水分%		
			アッセイ %	アミド%	%Cycli c	%Diket	%Unk. (RRT = 0.26)	%Unk. (RRT = 0.77)		%Unk. (RRT = 1.10)	全%
	最初	準拠	101.7	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.31
	6W	準拠	98.1	0.10	0.07	<LOQ	ND	<LOQ	0.06	0.23	

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミジン、Diketo = ジケトピペラジン、LOQ = cyclic, diket およびアミドでは 0.05%、ピルダグリブチンでは 0.06%; LOD = 0.02%; ND = 検出されず  
 参照: 最初 - TRD1928/127 JT: 6W - TRD

10

20

30

40

50

【 0 2 5 0 】  
【 表 3 5 】

表3-20 150mg錠剤TRD-1926-078B(パッケージング:HDPE、乾燥剤1gおよびCRキヤップ)の溶解データの概要

条件	時間	放出率%										
		0.25時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間	
40°C/75%RH	最初	6.8	11.1	17.7	28.3	-	43.9	65.1	79.5	86.5	91.5	
	6W											
	試験											
	せず											

参照: WS35331 KE

10

20

30

40

【 0 2 5 1 】

【表 3 6】

表3-21 1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリルMR錠剤(技術的バッチ)の初期分析に関するアッセイおよび関連の物質データの概要

バッチ番号	外観	アッセイ %	アミド%	%Cycli c	%Diket	分解産物			水分%	
						%Unk. (RRT = 0.26)	%Unk. (RRT = 0.77)	%Unk. (RRT = 1.10)		
TRD-1971-053	準拠	100.9	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2.44
C										
100mg										
TRD-1971-055	準拠	120.4	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2.31
A										
150mg										

NT = 試験せず、Cyclic = 環状アミン、Diketo = ジクトピペラジン、LOQ = cyclic, diketoおよびアミドでは0.05%、ビルダグリプテンでは0.06%; LOD = 0.02%; MD = 検出されず  
Ref: TRD 1980/096 JT

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

【表 3 7】

表 3-2-2 ビルダグリプチンMR錠剤(技術的バッチ)の初期分析に関する溶解データの概要

バッチ番号	放出率%									
	0.25時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	18時間
TRD-1971-053										
C 100mg										
TRD-1971-055										
A 150mg										
参照:										

10

20

30

40

【 0 2 5 3 】

詳細

ビルダグリプチン 2.5 mg、5.0 mg および 10.0 mg 錠剤 [A S 6 1 0 5 B] の初期開発中の仮の分析詳細を明細書に記した。

【 0 2 5 4 】

III. 結論

50

制御放出ポリマーとして40%HPMC K100Mを含有する「徐放性」の放出特性を得るため、臨床提供型(CSF)を開発した。100mgおよび150mg強度の直接圧縮粉末ブレンドを開発した。ローラー圧密を用いると圧縮特性およびCSFのブルク粉末の流動性が向上したと判断された。ローラー圧密は、CSF(ヒトにおいてイン・ビボで試験された)と同様の溶解特性を示す。この製剤はローラー圧密のまたは圧縮時の滞留時間によって影響を受けないと思われる。

【0255】

CSF 100mg、150mgおよび200mg強度では、安定性データは25 / 60%RHおよび30 / 60%RHで12時間まで得られる。外観、アッセイ、純度および溶解データは、明細の範囲内で30 / 60%RHにおいて12か月後に分かったものである。これらのデータは、100mg、150mgおよび200mgの放出改良型錠剤に関して「25 を超える温度では保存しない」とする明細による24か月の再試験期間を裏付ける。ビルダグリプチン150mg放出改良型錠剤の組成物は、100mgおよび200mg強度と一括で扱われる。よって、150mg錠剤の安定性は100mgおよび200mg強度と同等であると予測される。従って、150mg錠剤にも100mgおよび200mg強度の場合と同じ再試験期間が適用される。6週間40 / 75%RH後にローラー圧密により製造された100mgおよび150mg錠剤の安定性特性は、CSF製剤に匹敵することが分かった。よって、製造工程にローラー圧密工程を含めても安定性は影響を受けないと思われる。

10

【0256】

40%または30%のHPMC K100Mを含有するローラー圧密製剤が選択された。

20

【0257】

好ましい製剤を下表に示す。

【表38】

	100		150	
成分	mg/単位形	%	mg/単位形	%
ビルダグリプチン	100	25.0	150	25.0
微晶質セルロースPH102	120	30.0	180	30.0
ラクトース無水DT	16	4.0	24	4.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100M	160	40.0	240	40.0
ステアリン酸マグネシウム	4	1.0	6	1.0
総錠剤重(mg)	400		600	
KN番号	3768652		6001732	
錠剤径、形状	11 mm、FFBE		17x6.7mm、卵形	

30

【0258】

本発明は例として記載されたものであり、使用されている用語は限定ではなく、本質的に記載の語の範疇に入るものと理解すべきである。

40

【0259】

上記の教示に照らして、本発明の改変形態および変形形態が数多く可能であることが明らかである。従って、特に断りのない限り、本発明は付属の特許請求の範囲内で実施され得ると理解される。

【0260】

実施例A：機械的応力(粒径分布)

LAF237のいずれかの形態、例えば、非晶質形または結晶形から、機械的応力により所望の粒径範囲の材料を製造することができる。この応力は衝撃、剪断または圧縮により媒介され得る。ほとんどの市販の摩砕機で、これらの原理の組合せが生じる。LAF2

50

37には、機械的衝撃またはジェットミルを使用するのが好ましい。最も好ましい機械的衝撃としては、各種ビーター、スクリーン、ライナーまたはピンプレートを備えたものがある。本発明者らの方法には、プレートビーターとスリットスクリーン5×2.5cmを備えた衝撃ミルを用いるのが好ましい。衝撃速度は、パッチ間の変動に適合させるためには20～100m/秒(末端速度)の間で変更する必要がある。本発明者らの場合では、ビーター末端速度約40～50m/秒を用いる。

## 【0261】

薬物動態試験および薬力学試験：

## 【表39】

AUC	濃度時間曲線下面積	10
AUC <sub>0-t</sub>	0時から最終定量データ点tまでの血漿濃度-時間曲線下面積[ng×時間/mL]	
AUC <sub>0-inf</sub> または AUC <sub>(0-∞)</sub>	0時から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積[ng×時間/mL]	
BAPK	生物分析および薬物動態学切片	
C <sub>max</sub>	最大血漿濃度	
CRF	症例報告/記録書	
CRO	臨床研究機関	
CV	変動係数	
ECG	心電図	20
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ4；ジペプチジルペプチダーゼIV	
FMI	ファイナル・マーケット・イメージ	
GLP-1	グルカゴン様ペプチド1	
ICH	国際ハーモナイゼーション会議(International Council on Harmonization)	
IRB	治験審査委員会	
LAF237	ビルダグリプチン	
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー-質量分析/質量分析	
LOQ	定量限界	
o.d.	1日1回	30
PD	薬力学	
PK	薬物動態学	
p.o	経口	
QC	品質管理	
SOP	標準作業手順書(Standard Operating Procedures)	
SD	標準偏差	
t <sub>max</sub>	C <sub>max</sub> に達するまでの時間	
t <sub>1/2</sub>	消失半減期	
Vd/f	分布容積、絶対バイオアベイラビリティに対して補正	40

## 【0262】

試験概要と評価計画

試験名称：2型糖尿病患者における2種の新規LAF237100mgおよび150mg放出改良型製剤の薬物動態学、薬力学、安全性および耐容性を評価するための無作為化非盲検3期間クロスオーバー試験

## 【0263】

目的

主目的

50

- ・ 2 型糖尿病患者において、2 投与量(100 mgおよび150 mg)の L A F 2 3 7 放出改良型製剤を経口投与した後の薬物動態特性を評価すること
- ・ D P P - IV 活性に対する2 投与量(100 mgおよび150 mg)の L A F 2 3 7 放出改良型製剤の作用を評価すること
- ・ 2 型糖尿病患者に7 日間経口投与した後の放出改良型製剤の安全性および耐容性を評価すること

二次的目的

- ・ 7 日間処置後のグルコース特性に対する2 投与量(100 mgおよび150 mg)の L A F 2 3 7 放出改良型製剤の作用を評価すること
- ・ 2 投与量の L A F 2 3 7 放出改良型製剤の薬物動態特性を、A D A 朝食を摂る場合と摂らない場合で比較すること

10

【0264】

計画：本試験は1施設、無作為化非盲検3期間クロスオーバー計画試験である。2型糖尿病患者計27名(男女)を登録する。各被験者は28日間のスクリーニング期間、3回のベースライン期間、3回の11日間処置期間(7日間のウォッシュアウト期間を2回挟む)および試験終了時評価に参加する。

【0265】

被験者はウィリアムの実験計画法のもと、次の3つの一連の処置系統群に無作為化する。

【表40】

20

系統	第1期	第2期	第3期
I	A	B	C
II	B	C	A
III	C	A	B

・ 処置 A :

- ・ 1 日目：100 mg L A F 2 3 7 M R O D を 1 回 投 与
- ・ 3 ~ 10 日目：100 mg L A F 2 3 7 M R O D を 8 日 間
- ・ 11 ~ 17 日目：ウォッシュアウト

30

・ 処置 B :

- ・ 1 日目：150 mg L A F 2 3 7 M R O D を 1 回 投 与
- ・ 3 ~ 10 日目：150 mg L A F 2 3 7 M R O D を 8 日 間
- ・ 11 ~ 17 日目：ウォッシュアウト

・ 処置 C :

- ・ 1 日目：50 mg L A F 2 3 7 B I D を 2 回 投 与
- ・ 3 ~ 10 日目：50 mg L A F 2 3 7 B I D を 8 日 間
- ・ 11 ~ 17 日目：ウォッシュアウト

【0266】

40

メトホルミン療法を受けている患者では、1日目の投与前に少なくとも21日間メトホルミンの摂取を中止する必要がある。1日目の夕方、スクリーニング(-28日~-2日)において全ての包含/排除基準を満たした患者を、包含/排除基準の確認、ベースライン評価、続いての3系統のうち1つへの無作為化のために施設に呼ぶ。患者は3日目の朝(最初の L A F 2 3 7 投与を行ってから48時間後)まで入院させる。

【0267】

各処置期間の1日目に、10~12時間一晩絶食させた後、患者に L A F 2 3 7 の第1回目の投与を行う。患者は投与後5時間、絶食を続ける。患者は、3日の朝に L A F 2 3 7 を投与した後、試験薬剤、所外処置日(3~7日目)の間に自宅で薬剤を投与する方法に関する説明書および投与日誌を渡して退院させる。

50

## 【0268】

L A F 2 3 7 ( 1 0 0 mgおよび 1 5 0 mg)の放出改良型製剤は 1 日 1 回朝食前に投与し、5 0 mg L A F 2 3 7 は 1 日 2 回、朝食前に 1 回、夕食前に 1 回投与する。投与日誌は、院外投与中は患者が所持しておく。

## 【0269】

投与前薬物動態サンプルを採取するため、5 日目の朝に患者を再び施設に呼ぶ。患者を、8 日目の朝に L A F 2 3 7 を投与する前少なくとも 1 0 時間入院させ、1 2 日目の朝( 1 0 日目に投与を行った後 4 8 時間後)まで入院させる。9 日目、朝 L A F 2 3 7 を投与する 3 0 分以内に患者に A D A 朝食を摂らせる。

## 【0270】

入院中の食事時間は厳密に守る。投与後 5 時間絶食させた 1 日目と 1 0 日目を除き、朝食は朝の投与の 3 0 分以内に摂らせる。昼食、夕食およびスナックはそれぞれ投与後 5 時間、1 0 時間および 1 2 時間とする。

## 【表 4 1】

スクリーニング	第 1 期、2 期および 3 期					
-28 日～-2 日	-1 日	1～2 日目	3～8 日目	9 日目	10～11 日目	12～17 日目
メトホルミン受容患者では-21 日にその療法を中止する必要がある	B/L	48 時間空腹条件下でサンプル採取	3 日目: 複数回投与の開始	24 時間サンプル採取 ADA 朝食	48 時間空腹条件下でサンプル採取	w/o  (第 3 期の後は不要)
		PK 特性	5 日目および 8 日目: 投与前 PK のサンプル採取	PK 特性	PK 特性	
		DPP-IV 特性	3～7 日目:所外 8 日目:入院	DPP-IV 特性 グルコース特性	DPP-IV 特性	

10

20

被験者数：2 型糖尿病患者 2 7 名(男女)

## 【0271】

包含の判定基準：

- ・ 2 0 歳～ 6 5 歳の 2 型糖尿病患者男女(閉経後、避妊手術または二重障壁の避妊法)
- ・ H b 1 A c 範囲が 6 . 5 ～ 9 %
- ・ 体格指数が 2 2 ～ 4 0 kg / m 2
- ・ 糖尿病薬またはメトホルミン処置を受けたことのない患者
- ・ 現行のメトホルミン療法の 3 週間のウォッシュアウトが可能な患者
- ・ 自宅で F P G をモニタリングし、値が 2 5 0 mg / dL を超えた場合に P I に連絡できる患者
- ・ 製剤薬または非製剤薬を摂取していない患者
- ・ スクリーニング時および 1 日目の投与前に空腹時血糖が 7 . 0 ～ 1 2 . 2 mmol / dL ( 1 0 0 ～ 2 4 0 mg / dL ) の患者
- ・ 利尿剤または周期的ホルモン療法時に安定用量(少なくともスクリーニング 3 か月前)であり、本試験時に管理用量を調節しなくてもよい患者
- ・ 全ての被験者は本試験に参加する前にインフォームド・コンセント書類を提出しなければならない

30

40

## 【0272】

排除の判定基準：

- ・ 膵臓傷害の結果、または例えばクッシング症候群や先端巨大症などの第二の糖尿病形態である 1 型真性糖尿病の病歴
- ・ 過去 3 か月にチアゾリンジオンを使用
- ・ ケトアシドーシスの病歴
- ・ 過去 3 か月にインスリンを必要とした

50

- ・糖尿病の重大な併発疾患または合併症
- ・過去4週間の空腹時トリグリセリド > 5.1 mmol / L (> 450 mg / dL)
- ・ステロイドの全身処置
- ・胃腸手術、例えば、腸の部分切除、胃の部分切除などの病歴を持つ患者

## 【0273】

治験薬：

L A F 2 3 7 1 0 0 mg M R (本明細書に記載の好ましい放出改良型 M R 製剤)

L A F 2 3 7 1 5 0 mg M R (本明細書に記載の好ましい放出改良型 M R 製剤)

L A F 2 3 7 5 0 mg (米国仮特許出願第 6 0 / 6 0 4 2 7 4 号に記載)

処置期間：ウォッシュアウト期間を含め全試験 4 6 日

処置 A (L A F 2 3 7 1 0 0 mg M R O D)：1 日目に 1 回投与、3 日目から始めて 8 日間複数回投与の処置

処置 B (L A F 2 3 7 1 5 0 mg M R O D)：1 日目に 1 回投与、3 日目から始めて 8 日間複数回投与の処置

処置 C (5 0 mg B I D)：1 日目に B I D 投与、3 日目から始めて 8 日間複数回投与の処置  
上記の処置の対に 7 日間のウォッシュアウト期間を 2 回

## 【0274】

アセスメントおよび評価：

バックグラウンド、人口統計学および管理的アセスメント

・包含 / 排除判定基準；関連の病歴 / その時の健康状態：スクリーニング、ベースラインの再検証

- ・人口統計学：スクリーニング
- ・身体検査：スクリーニング、ベースライン、試験の終了
- ・肝炎スクリーン、HIVスクリーン：スクリーニング
- ・アルコール試験、薬物スクリーン、尿のコチニン：スクリーニング、ベースライン
- ・妊娠検査：スクリーニング、ベースライン、試験の終了
- ・薬剤投与記録：各時間に試験薬が投与されているか
- ・食事記録：1、2、8、9、10および11日目
- ・試験終了情報：試験の終了
- ・コメント：必要に応じて

## 【0275】

安全性および耐受性のアセスメント

・バイタルサインおよび身体測定

・身長：スクリーニング

・体重：スクリーニング、ベースライン、試験の終了

・体温：スクリーニング、ベースライン、試験の終了

・血圧、脈拍：スクリーニング\*、ベースライン\*、投与前と、1、2、8、9および10日目に投与した後1、6、12および24時間；試験の終了(注：測定値は仰臥、または\*アステリスクで示されている場合は、仰臥して3分立った後のもの)

・ECG評価：スクリーニング、ベースライン、試験の終了

・血液学；血液化学；検尿：スクリーニング、ベースライン、試験の終了

・有害作用；並行投薬 / 重要な非薬物療法：試験薬の最初の投与時から試験の試験の終了時まで

## 【0276】

薬物動態評価

・採血(1サンプル当たり血液 2 mL、ヘパリンチューブ(血漿))：

1、9\*、10日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、14、16、24、36および48時間

5日目および8日目：投与前

\* 9日目では投与 2 4 時間後までに採取されたサンプル。10日目の投与後サンプルも

10

20

30

40

50

、 9 日目の 24 時間サンプルと同様に用いる。

・分析物、媒体および方法：血漿中の LAF237 は、LOQ 2 ng/mL として LC-MS/MS により測定する。

・PK パラメーター：各処置期間について  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、および  $C_{max}/AUC_{(0-t)}$  を評価する。

#### 【0277】

##### 薬力学的アセスメント

1、9 および 10 日目に DPP-IV 活性を測定する。

・採血 (1 サンプル当たり血液 1 mL、EDTA チューブ (血漿)) :

1、9 \* および 10 日目：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、14、16、24、36 および 48 時間

5 日目および 8 日目：投与前

\* 9 日目では投与 24 時間後までに採取されたサンプル。10 日目の投与後サンプルも、9 日目の 24 時間サンプルと同様に用いる。

##### 9 日目のグルコースサンプル

・採血 (1 サンプル当たり血液 2 mL、フッ化ナトリウムチューブ (血漿)) :

朝に投与した後 0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、5 (昼食前)、5.5、5.75、6、6.5、7、8、9.75 (夕方に投与前、夕食前)、10.25、10.75、11、11.25、11.5、12、12.5、13、14、16 および 24 時間

#### 【0278】

##### 統計学的方法

サンプルサイズ：サンプルサイズは、PK パラメーターに関して、5% 有意水準での両側片側 t 検定 (Chen et al. 1997) に基づいて決定する。検定参照比が 0.95 に相当する場合、被験者 24 名というサンプルサイズは、被験者間の CV が 0.20 以下である場合、少なくとも 88% の検出力で生体内利用率等価性基準を満たす、すなわち、生体内利用率等価性範囲 (0.8、1.25) に含まれるバイオアベイラビリティ測定値の検定参照比に対して 90% CI を示すことになる (あるいは被験者間の CV が 0.25 に相当する場合には 72% の検出力)。サンプルサイズの決定に用いる被験者間 CV 値は、観察される最大被験者間 CV が  $C_{max}$  で 0.20 前後である健常対象における同様の製剤 (LAF237A 2214) の事前試験から得られる。

#### 【0279】

統計分析：PROC MIXED SAS 法を用い、対数変換した  $AUC$  および  $C_{max}$  データに対して分散分析 (ANOVA) を行う。ANOVA モデルに含まれる変動源は、系統、被験者 (系統)、期間、および処置である (なお、被験者 (系統) は無作為効果としてのものである)。PROC MIXED SAS 法の評価記述を用い、対数スケールの検定参照差に対する p 値、推定平均差、90% 信頼区間 (CI) を得るため、試験と参照処理の間で対比を作成した。推定平均差と 90% CI の真数は、真の検定参照比に関する幾何学的平均と 90% CI の比を構成する。この比較からのアウトプットを表にする。

#### 【0280】

MR OD と IR BID の間のバイオアベイラビリティの比較に関しては、試験を MR OD、参照を IR BID とする。この 2 処理間で ANOVA にて LAF237A  $AUC$  および  $C_{max}$  を比較する。

PD エンドポイントを、上記と同じ ANOVA モデルを用いて分析する。

#### 【0281】

##### 薬剤投与

1、3、5、8、9 および 10 日目に、少なくとも 10 時間絶食の後に、試験施設の職員によって 0700 ~ 0800 の間に 240 mL の水で試験薬を投与する。全ての被験者に最長 1 時間以内に投与を行う。被験者には薬剤を嘔まらずに丸ごと飲み込むように指示しなければならない。治験者は、確実に薬剤が飲み込まれるよう各被験者の口を確認しな

10

20

30

40

50

ればならない。試験アセスメントを行わない場合でも、被験者はその後4時間、直立位で安静にしていなければならない。投与5時間後に最初の食事が出される1日目と10日目を除き、投与30分以内にA D A朝食を摂らせる。

処置Cでは、患者に夕食30分前に50mg L A F 2 3 7の夕方投与を行う。

#### 【0282】

一般試験条件および制限

試験期の定義

スクリーニング

「スクリーニング」は、本試験に含めるかどうかを判断するため、試験開始の2～28前(すなわち、最初の投与日である1日目の前)から試験開始までの間に行うアセスメントとして定義される。適格である可能性があるが、スクリーニング検査が適格性を失う何らかの異常を示す被験者は、治験者がその被験者を含めたければ、その検査をもう一度繰り返してもよい。

#### 【0283】

ベースライン

被験者は、入院していなければ、各処置期間の投与の少なくとも10時間前に試験施設に収容しなければならない。「ベースライン」とは、試験薬の投与(すなわち、1日目)の30分前までの試験施設に被験者が継続的に居る期間として定義される。ベースラインにおいて実施するには、試験概要と評価計画に概説したような安全性アセスメントが含まれる。

#### 【0284】

処置期間

各処置は、投与前の作業(投与30分前)、薬剤投与、投与後24時間までの投与後評価、および適用可能な場合には次の処置期間の投与前までのウォッシュアウト期間を含む。

#### 【0285】

試験の終了

試験の終了評価は、最後の処置期間の最終日、試験施設を退院する前に行う。

#### 【0286】

入院と医師の介入範囲

患者は1日目に試験薬を投与する少なくとも10時間前から3日目に試験薬を投与した1時間後まで試験施設に居なければならない。患者には投与前採血のために5日目の朝に再び来所してもらう。患者は、8日目に試験薬を投与する少なくとも10時間前から10日目の朝にL A F 2 3 7を投与して48時間後まで収容する。

各期間において投与した後少なくとも2時間は医師が居ることになる。試験中は、いつでもポケットベルで医師と連絡がとれる。

#### 【0287】

食事、飲み物、その他の制限

試験参加中、インフォームド・コンセントのレビュー中、また、ベースライン期間中は、被験者には了解を得て、次の制限事項を心がけてもらう。

・投与7日前から試験終了評価まで、激しい運動(例えば、ウエイト・トレーニング、エアロビクス、サッカー)を避ける。

・試験開始の少なくとも72時間前から試験終了まで牛・豚肉を含まない食事を摂る。

・投与72時間前から試験終了評価が終わるまでアルコールは摂取しない。

・キサンチン(例えば、カフェイン)を含む食品または飲料の摂取は投与49時間前に止める。このような食品または飲料(すなわち、コーヒー、紅茶、ソーダ、チョコレート)の摂取は被験者が入院している間はいつも控えるべきである。入院期間中に逸脱があれば、コメントC R Fの頁に記録しておく。

#### 【0288】

1日目と10日目を除き、入院中は患者に10時間の一晚絶食をさせ、A D A朝食の30分前に試験薬を投与する。1日目と10日目は、朝食を出さない。

10

20

30

40

50

## 【0289】

処置Cでは、患者に夕食の30分前にも試験薬の夕方投与を行う。試験薬は240 mL(8 fl oz)とともに投与する。薬剤摂取時に摂る水分以外の水分摂取は、投与前2時間から投与後2時間まではひかえる。その他、患者は、食事および薬剤とともに摂取する水分に加え、起きている間4時間毎に少なくとも200 mLの水分摂取をする必要がある。

## 【0290】

入院中、昼食および夕食はそれぞれ投与5時間後および10時間後に出し、まとまったスナック類は投与12時間後に出す。

## 【0291】

入院中、非投与日には、標準体重を維持する食事に従う。拘束期間は常に、被験者に他の食品を摂らせない。被験者は食事の全内容物を摂取しなければならない。投与日では、食事は全被験者に対してカロリーの含有量および分布が同じなるようにする。

10

## 【0292】

食事と採血は同時に行い、食事を出す前に採血する。キサンチン(例えば、カフェイン)を含む食品または飲料の摂取は投与48時間前に止める。このような食品または飲料(すなわち、コーヒー、紅茶、ソーダ、チョコレート)の摂取は被験者が入院している間はいつも控えるべきである。入院期間中に逸脱があれば、コメントCRFの頁に記録しておく。

## 【0293】

バックグラウンド、人口統計学および管理的アセスメント  
包含/排除判定基準

20

全ての標準包含/排除判定基準を確認することで被験者の選択を行う。関連の記録(例えば、チェックリスト)は、試験施設で原本として保管しなければならない。登録判定基準に齟齬があれば、治験依頼者から特に排除願いがなくとも被験者を試験から外す。

## 【0294】

薬剤投与記録

投与日時をCRFの投与記録の箇所、および適用可能であれば、薬物動態学的評価および薬力学的評価用の採血CRFの頁に記録する。

## 【0295】

食事記録

30

入院期間中、食事を摂った日と開始時間をCRFの該当箇所に記録する。

## 【0296】

試験完了情報

被験者が最後に薬剤を摂取した日、被験者の試験の完了または中止、および試験中止の理由を試験完了CRFの頁に記録する。

## 【0297】

薬物動態学的アセスメント

採血：血液サンプルは全て、前腕静脈中に挿入した直接静脈穿刺または留置カニューレにより採取する。

## 【0298】

40

LAF237：計画された各LAF237サンプルについて、アセスメント計画に明示された時点でナトリウムまたはリチウムヘパリンチューブに血液サンプル2 mLを採取する。

## 【0299】

血液サンプルの取扱い

各チューブの血液を抜き取った後すぐに静かに数回転倒させてチューブの内容物(例えば、抗凝固物質)が混合するようにしなければならない。サンプルが長時間ゴム栓と接触しないようにする。遠心分離を行うまで、試験管は試験管立てに立てておく(例えば、氷で取り囲むか室温)。15分以内に3~15の間で15分間、約2500 rpmでサンプルを遠心分離する。極力全ての血漿をポリプロピレンネジ蓋付きチューブに移し、静脈穿刺から60分以内に-70以下で冷凍する。

50

## 【0300】

## 分析法

分析物、媒体および方法：血漿中のLAF237、LC-MS-MSによる、LLOQ 2 ng/mL。

## 【0301】

薬力学的アセスメント：血液サンプルは全て、各患者の前腕静脈中に挿入した直接静脈穿刺または留置カニューレにより採取する。

## 【0302】

グルコース：計画された各グルコースサンプルについて、アセスメント計画に明示された時点でフッ化ナトリウム(グレートップ)チューブに血液サンプル2 mLを採取する。血漿グルコースサンプルの分析に中央研究室を用いるかどうかはこの時点で決定しなくてもよい。決定されれば、そのサンプルの取扱いやデータ変換の手順は補足プロトコールに概説されている。

10

## 【0303】

DPP-IV：DPP-IVの測定はノバルティスの研究所で行う。DPP-4 酵素分析のために計画された各サンプル採取については、カリウムEDTAを含むチューブに血液サンプル1 mLを採取する。静かに数回転倒させてチューブの内容物を混合する。サンプルが長時間ゴム栓と接触しないようにする。遠心分離まで、試験管は氷で取り囲んだ試験管立てに立てておく。採取後15分以内に3~15 の間で15分間、約2500 rpmでサンプルを遠心分離する。極力全ての血漿をポリプロピレンネジ蓋付きマイクロチューブに移し、

20

静脈穿刺から60分以内に-70 以下で冷凍する。

## 【0304】

## データ解析

データ解析はノバルティス職員の指示下で行う。

## 【0305】

## 全般的な統計学的考察

## サンプルサイズの決定

サンプルサイズは、PKパラメーターに関して、5%有意水準での両側片側t検定(Chen et. al. 1997- Chen KW, Chow SC, Li G (1997) A note on sample size determination for bioequivalence studies with higher-order crossover designs. J Pharm Biopharm. 25: 753-765)に基づいて決定する。検定参照比が0.95に相当する場合、被験者24名というサンプルサイズは、被験者間のCVが0.20以下である場合、少なくとも88%の検出力で生体内利用率等価性基準を満たす、すなわち、生体内利用率等価性範囲(0.8、1.25)に含まれるバイオアベイラビリティ測定値の検定参照比に対して90%CIを示すことになる(あるいは被験者間のCVが0.25に相当する場合には72%の検出力)。サンプルサイズの決定に用いる被験者間CV値は、観察される最大被験者間CVがCmaxで0.17前後である健常対象における同様の製剤[LAF237A2214]の事前試験から得られる。

30

## 【0306】

## バックグラウンド、人口統計学および管理的データ分析

年齢、体重、身長、性別および人種などのバックグラウンド変数および人口統計学的変数に関する記述統計を得る。

関連病歴、その時点での健康状態、研究室スクリーンの結果、薬剤試験およびその他の関連情報を一覧化する。

40

## 【0307】

## 安全性および耐容性のデータ解析

1回でも処置を受けた全ての被験者を安全性および耐容性評価に含める。

## 【0308】

## 薬物動態データ解析

50

試験を完了した全ての被験者を薬物動態データ解析に含める。

【0309】

薬物動態変数

各試験期間で次の薬物動態： $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{(0-)}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、および $C_{max}/AUC_{(0-t)}$ を評価する。

【0310】

体液濃度を単位容量当たりの質量で表す。定量限界に満たない濃度またはデータが得られなかった場合は全て、そのように濃度データ一覧に表示する。要約統計また薬物動態パラメーターの算出では、定量限界に満たない濃度は0として処理する。

【0311】

薬物動態パラメーターの記述統計は、平均値、SD、およびCV、最小・最大を含む。幾何学的平均が存在する場合は、そのように表記する。選択された変数に対してある範囲の値が示される。 $t_{max}$ は一般にノンパラメトリック法によって評価されることから、このパラメーターに関して中間値および範囲を得る。

【0312】

薬物動態パラメーターは、WinNonlin Proを用いたノンコンパートメント法に基づいて決定する。

【0313】

薬物動態分析のための統計法

PROC MIXED SAS法を用い、対数変換した $AUC$ および $C_{max}$ データに対して分散分析(ANOVA)を行う。ANOVAモデルに含まれる変動源は、系統、被験者(系統)、期間、および処置である(なお、被験者(系統)は無作為効果としてのものである)。PROC MIXED SAS法の評価記述を用い、対数スケールの検定参照差に対するp値、推定平均差、90%信頼区間(CI)を得るため、試験と参照処理の間で対比を作成した。推定平均差と90%CIの真数は、真の検定参照比に関する幾何学的平均と90%CIの比を構成する。この比較からのアウトプットを表にする。

【0314】

MR ODとIR BIDの間のバイオアベイラビリティの比較に関しては、試験をMR OD、参照をIR BIDとする。この2処理間でANOVAにてLAF237  $AUC$ および $C_{max}$ を比較する。

【0315】

薬力学的データ解析

試験を完了し、有用な薬力学(PD)測定値を持つ被験者を全てこのデータ解析に含める。

【0316】

薬力学的変数

処置比較に関して、次のグルコースパラメーターが得られる。

$AUE$  直線 - 台形の法則による、0時から最終の可能な観測時までの効果 - 時間曲線下面積

$E_{max}$  最大効果(最大値)

$t_{max}$  最大効果が最初に現れるまでの時間

【0317】

欠値による被験者データを逃さないため、以下のアルゴリズムを用いて欠値を補完する。

・最初および最後の観測時の被験者記録が得られない場合、2回目または1つ前の観測で代用する。

・欠値のない一連の観測内のある観測値が得られない場合、その欠値はその隣り合った値に基づく線形回帰の結果で代用する。

・2つの連続する観測地が得られない場合、その記録を無視する。

【0318】

10

20

30

40

50

## 薬力学的分析の統計法

グルコースパラメーターも、PKパラメーターの統計分析に関して上記したものと同様のANOVAモデルを用いて分析する。

【0319】

さらに、グルコース濃度の各時点比較を、上記と同様のANOVAモデルを用いて行う。

【0320】

結果：

薬物動態学的結果(図24、25、26に記載)

【表42】

10

処置	T <sub>max</sub> (h) 中間値 (min, max)	C <sub>max</sub> (ng/mL) 平均 ± SD (CV%)	AUC <sub>a</sub> (h•ng/mL) 平均 ± SD (CV%)	CL/F (L/h) 平均 ± SD (CV%)	t <sub>1/2</sub> (h) 平均 ± SD (CV%)
----	--	---	---	-----------------------------------	---

1日目(1回投与 絶食)(N=27)

LAF237 100 mg MR OD	4.00 (1.50, 6.00)	205 ± 47 (23)	1449 ± 376 (26)	73.60 ± 19.60 (27)	11.69 ± 5.68 (49)
LAF237 150 mg MR OD	4.00 (1.50, 6.00)	257 ± 59 (23)	2271 ± 925 (41)	75.63 ± 28.54 (38)	10.75 ± 5.01 (47)
LAF237 50 mg MR BID	1.00 (0.50, 4.00)	278 ± 75 (27)	2159 ± 425 (20)	45.14 ± 7.91 (18)	2.43 ± 1.12 (46)

20

9日目(複数回投与 食事)(N=27)

LAF237 100 mg MR OD	2.00 (1.00, 6.00)	200 ± 64 (32)	1489 ± 488 (33)	75.45 ± 29.07 (39)	8.70 ± 3.75 (43)
LAF237 150 mg MR OD	2.50 (1.00, 6.00)	272 ± 111 (41)	2242 ± 965 (43)	78.84 ± 31.30 (40)	10.34 ± 5.06 (49)
LAF237 50 mg BID	1.00 (1.00, 4.00)	285 ± 91 (32)	1992 ± 461 (23)	50.92 ± 16.51 (32)	2.83 ± 0.62 (22)

30

10日目(複数回投与 絶食)(N=27)

LAF237 100 mg MR OD	3.00 (1.00, 6.00)	215 ± 68 (31)	1638 ± 535 (33)	66.77 ± 20.87 (31)	11.80 ± 5.69 (48)
LAF237 150 mg MR OD	4.00 (2.50, 6.00)	309 ± 91 (29)	2458 ± 815 (33)	67.19 ± 21.27 (32)	10.54 ± 5.39 (51)
LAF237 50 mg MR BID	2.00 (0.50, 9.97)	257 ± 60 (23)	2198 ± 492 (22)	44.92 ± 10.97 (24)	3.38 ± 2.62 (77)

40

a: 1日目AUC<sub>0-inf</sub>、9日目と10日目AUC<sub>0-24</sub>、1日目AUC<sub>0-24</sub>(LAF237 50mg BID)

【0321】

50

結果：

薬力学的結果(図 2 1、2 2、2 3 に記載)

【表 4 3】

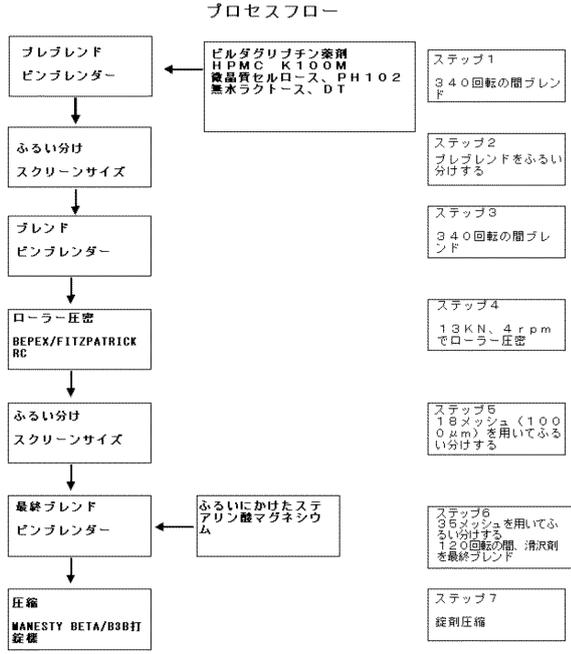
処置	DPP-4-AUC <sub>24</sub> (%.h) 平均 ± SD (CV%)	DPP-4-MRT (h) 平均 ± SD (CV%)	DPP-4-Avg (%) 平均 ± SD (CV%)	DPP-4-24h (%) 平均 ± SD (CV%)
1 日目 (1 回投与 絶食) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2208 ± 73 (3)	11.8 ± 0.3 (3)	92.01 ± 3.03 (3)	85.64 ± 12.76 (15)
LAF237 150 mg MR OD	2242 ± 70 (3)	11.9 ± 0.3 (3)	93.43 ± 2.93 (3)	90.04 ± 11.91 (13)
LAF237 50 mg MR BID	2225 ± 48 (2)	11.7 ± 0.2 (2)	92.69 ± 2.01 (2)	80.92 ± 9.03 (11)
9 日目 (複数回投与 食事) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2240 ± 98 (4)	11.8 ± 0.5 (4)	93.35 ± 4.09 (4)	87.78 ± 16.37 (19)
LAF237 150 mg MR OD	2270 ± 86 (4)	11.8 ± 0.5 (4)	94.59 ± 3.57 (4)	90.40 ± 17.50 (19)
LAF237 50 mg BID	2252 ± 33 (1)	11.8 ± 0.1 (1)	93.85 ± 1.36 (1)	86.15 ± 4.78 (6)
10 日目 (複数回投与 絶食) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2261 ± 40 (2)	11.9 ± 0.2 (1)	94.21 ± 1.66 (2)	90.20 ± 7.35 (8)
LAF237 150 mg MR OD	2281 ± 49 (2)	11.9 ± 0.2 (2)	95.06 ± 2.03 (2)	91.64 ± 8.47 (9)
LAF237 50 mg MR BID	2243 ± 46 (2)	11.7 ± 0.2 (1)	93.44 ± 1.94 (2)	82.80 ± 7.39 (9)

10

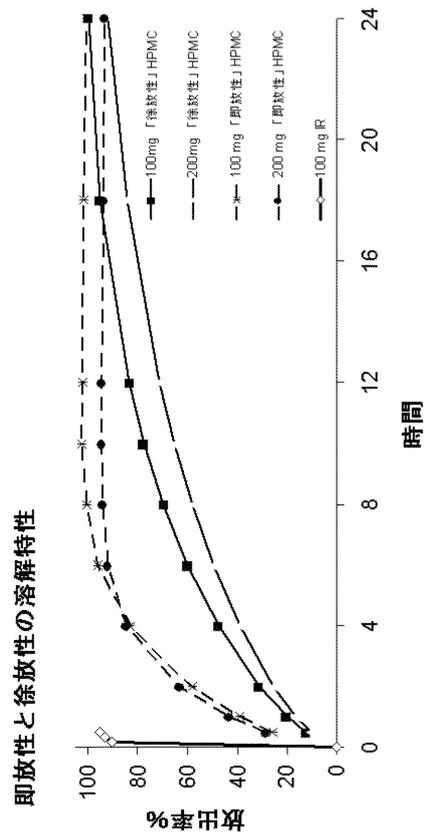
20

30

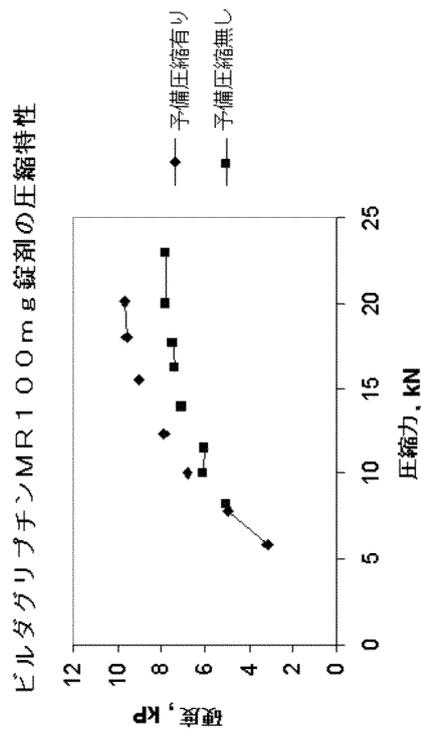
【 図 1 】



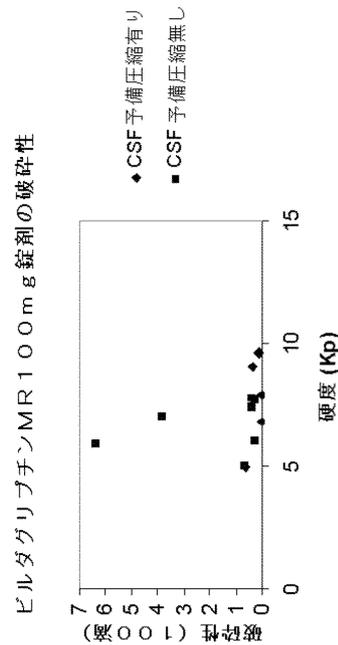
【 図 2 】



【 図 3 】

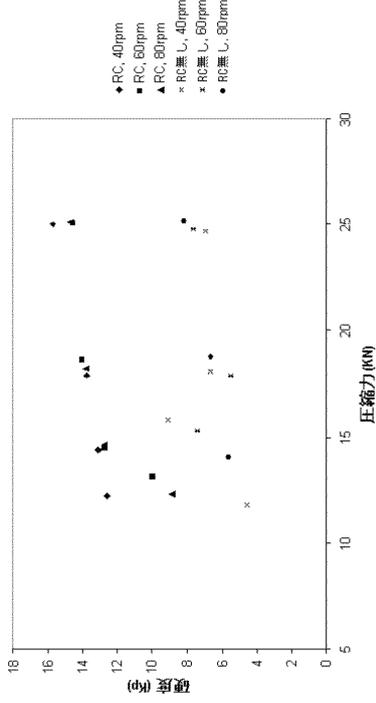


【 図 4 】



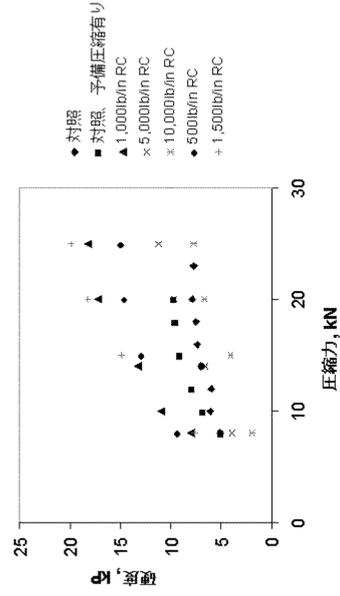
【 図 5 】

ローラー圧密および滞留時間の効果 (30%HPMC、100mg錠剤)



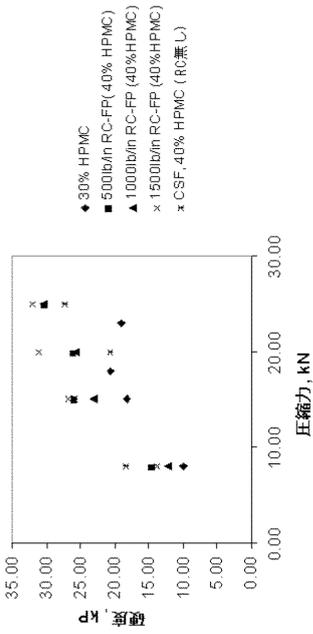
【 図 6 】

100mg錠剤の硬度に対するローラー圧密の効果



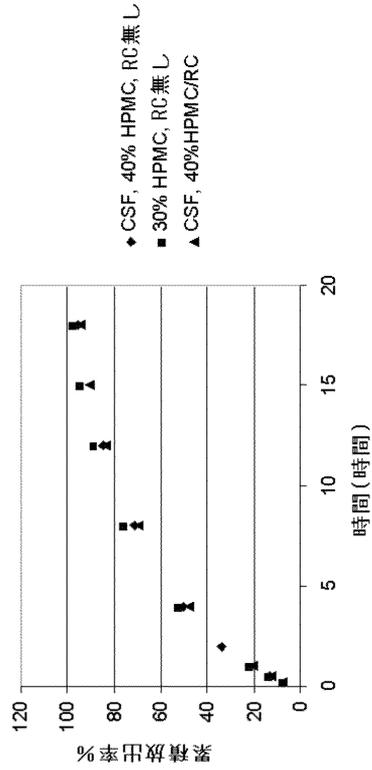
【 図 7 】

150mg錠剤の硬度に対するローラー圧密の効果



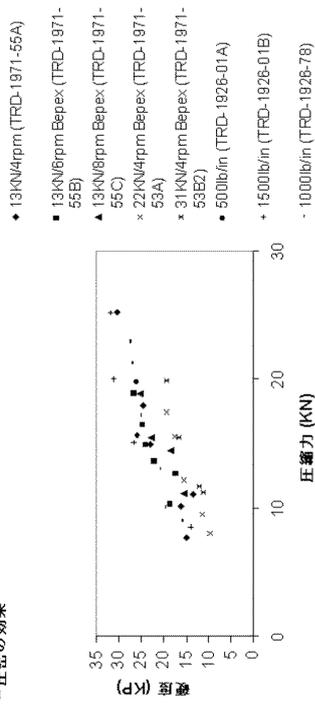
【 図 8 】

100mg MRの溶解特性に対するローラー圧密の効果

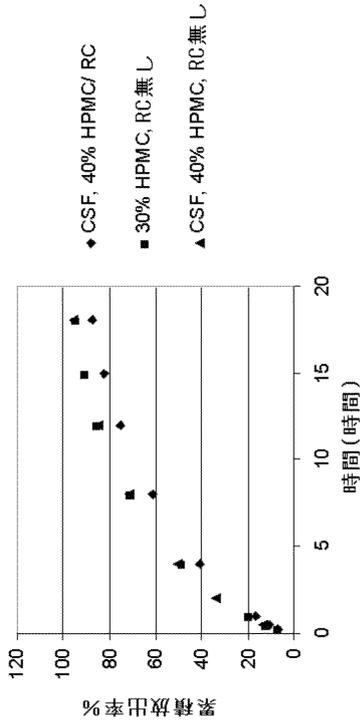


【 図 1 1 】

Bepex ローラーコンパクターを用いた場合のビルダグリプチン150mg錠剤に対するローラー圧密の効果



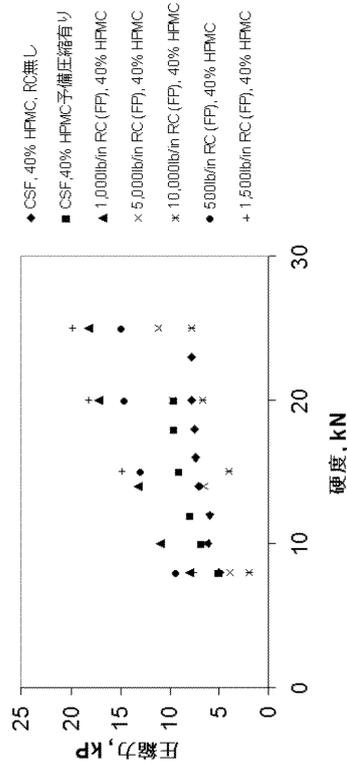
150mg MRの溶解特性に対するローラー圧密の効果



【 図 9 】

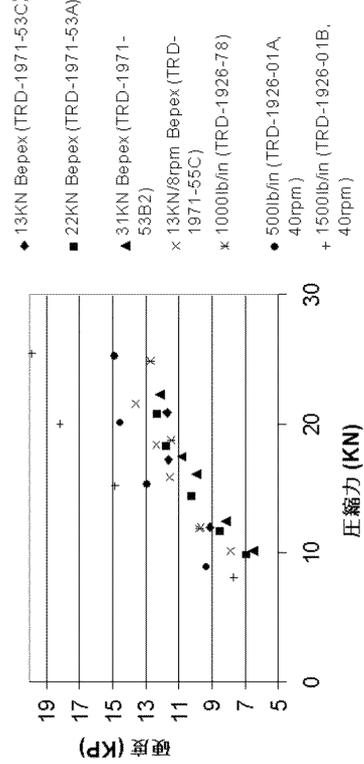
【 図 1 2 】

100mg錠剤に対するローラー圧密の効果

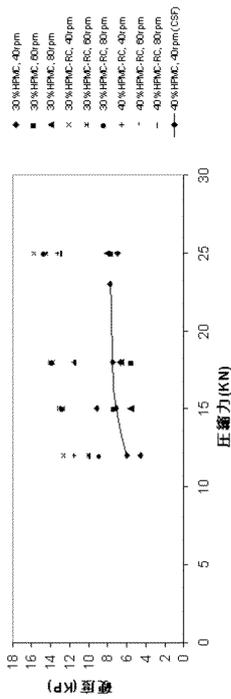


【 図 1 0 】

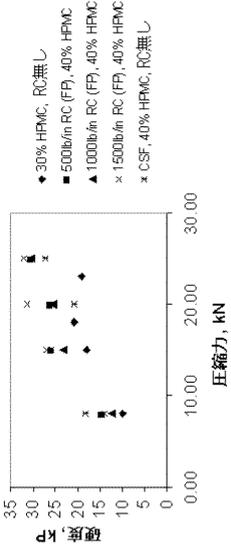
Bepex ローラーコンパクターを用いた場合のビルダグリプチン100mgの硬度に対するローラー圧密の効果



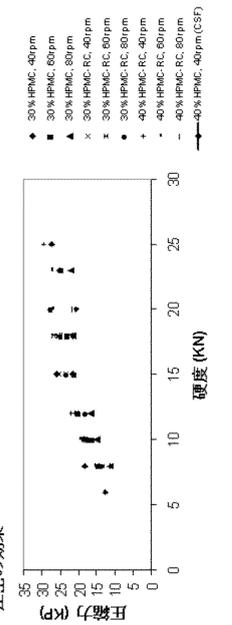
【 図 1 5 】  
100mg錠剤でのHPMC濃度および滞留時間に対するローラー圧密の効果



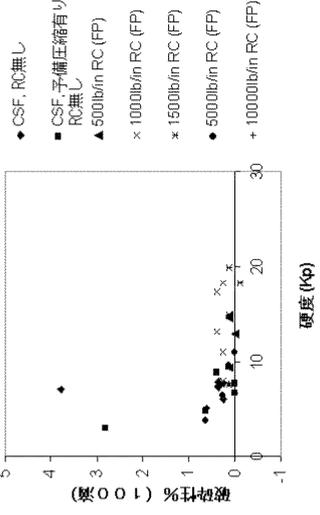
【 図 1 3 】  
150mg錠剤に対するローラー圧密の効果



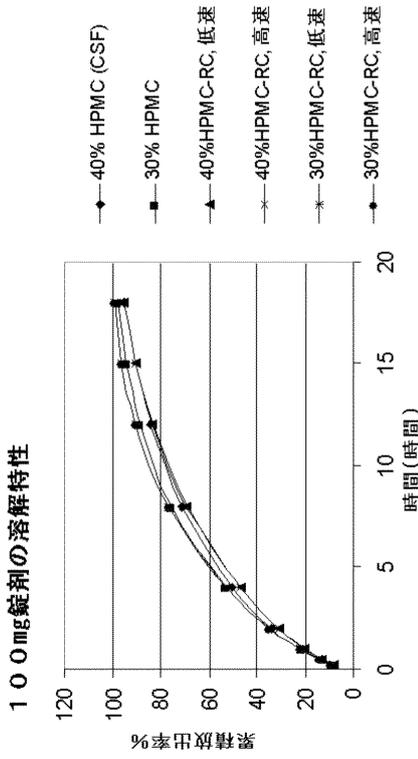
【 図 1 6 】  
150mg錠剤でのHPMC濃度および滞留時間に対するローラー圧密の効果



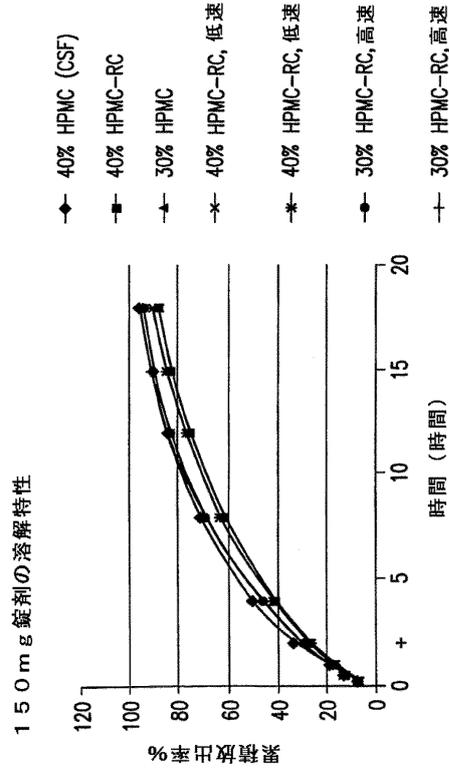
【 図 1 4 】  
100mg錠剤の破砕性に対するローラー圧密の効果



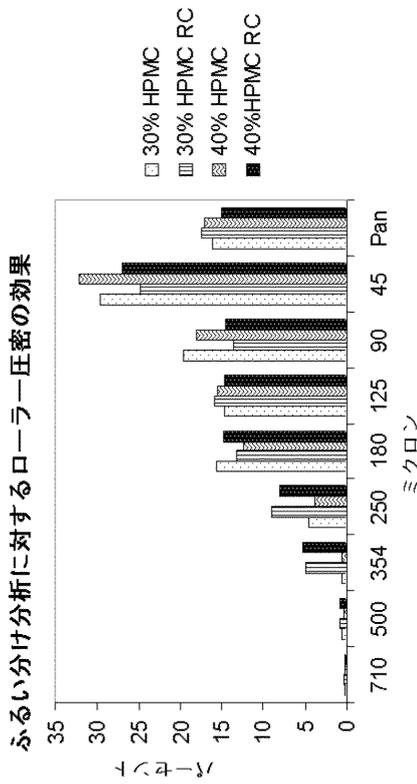
【 図 1 7 】



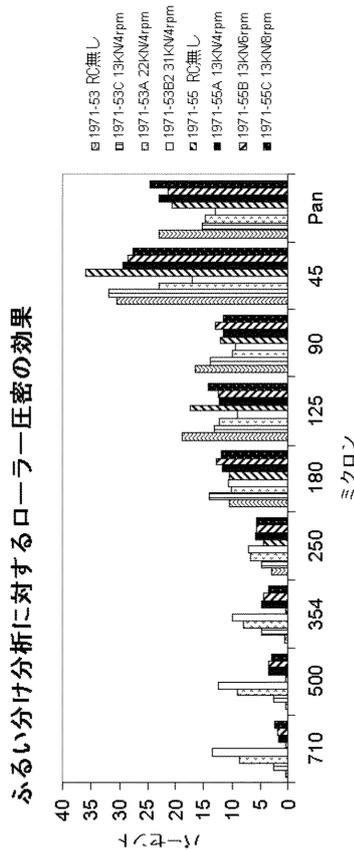
【 図 1 8 】



【 図 1 9 】

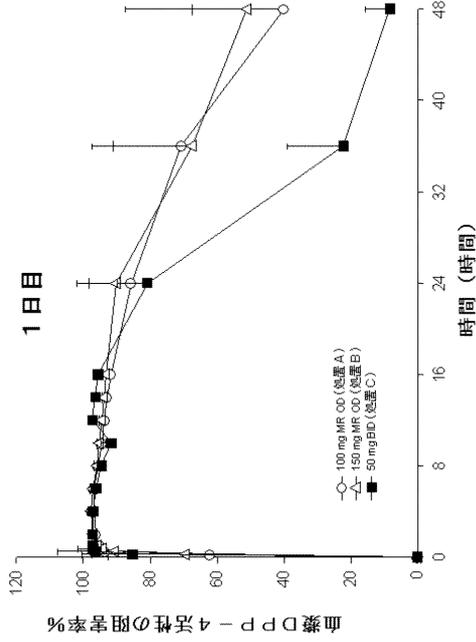


【 図 2 0 】



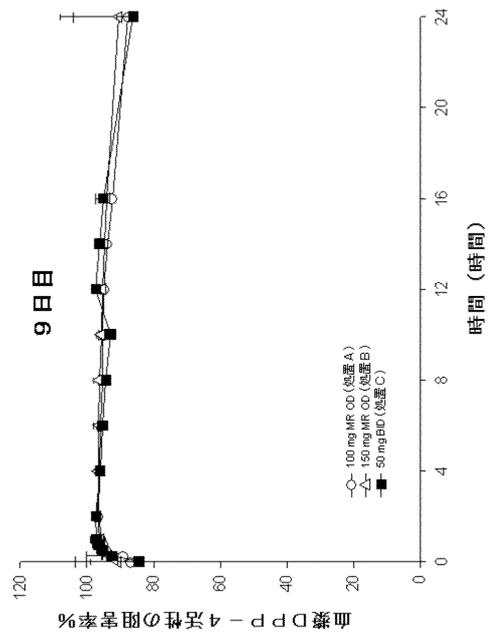
【 図 2 1 】

1日目のDPP-4阻害



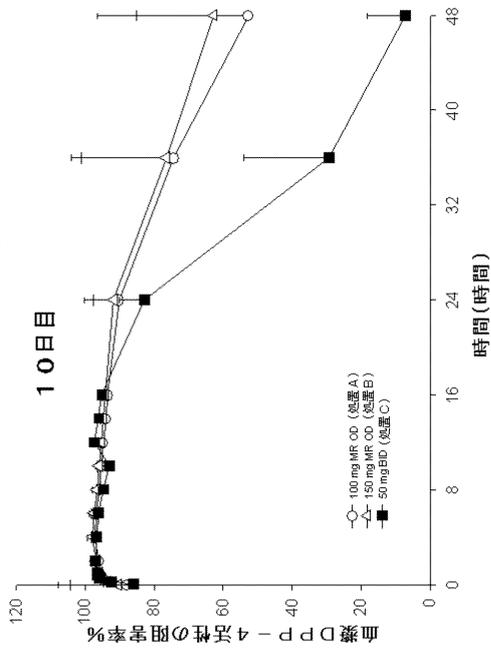
【 図 2 2 】

9日目のDPP-4阻害



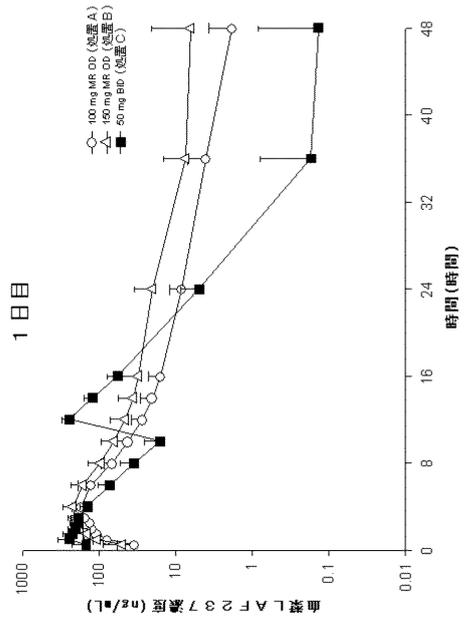
【 図 2 3 】

10日目のDPP-4阻害

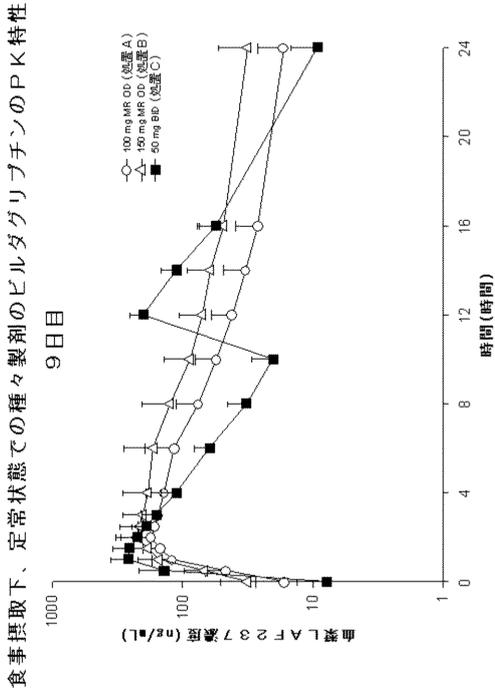


【 図 2 4 】

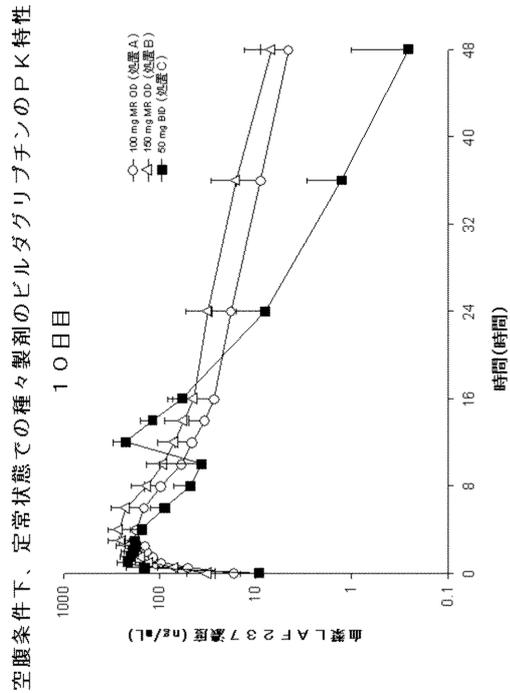
空腹下1回投与後の種々の製剤のビルダグリブチンのPK特性



【 図 2 5 】



【 図 2 6 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成30年7月3日 (2018.7.3)

【 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 】

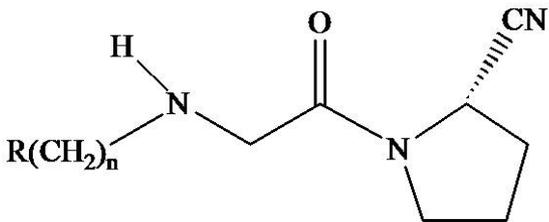
【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

単位投与形当たり、例えば錠剤当たり下記成分：

( a ) 有効成分としての、式：

【 化 1 】



( 式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である )

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

( b ) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP～120,000 cPであるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

( c ) 微晶質セルロース、および

( d ) ステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0321

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0321】

結果：

薬力学的結果(図21、22、23に記載)

【表43】

処置	DPP-4-AUC <sub>24</sub>	DPP-4-MRT	DPP-4-Avg	DPP-4-24h
	(%.h) 平均 ± SD (CV%)	(h) 平均 ± SD (CV%)	(%) 平均 ± SD (CV%)	(%) 平均 ± SD (CV%)

1日目(1回投与 絶食)(N=27)

LAF237 100 mg MR OD	2208 ± 73 (3)	11.8 ± 0.3 (3)	92.01 ± 3.03 (3)	85.64 ± 12.7 6 (15)
LAF237 150 mg MR OD	2242 ± 70 (3)	11.9 ± 0.3 (3)	93.43 ± 2.93 (3)	90.04 ± 11.9 1 (13)
LAF237 50 mg MR BID	2225 ± 48 (2)	11.7 ± 0.2 (2)	92.69 ± 2.01 (2)	80.92 ± 9.03 (11)

9日目(複数回投与 食事)(N=27)

LAF237 100 mg MR OD	2240 ± 98 (4)	11.8 ± 0.5 (4)	93.35 ± 4.09 (4)	87.78 ± 16.3 7 (19)
LAF237 150 mg MR OD	2270 ± 86 (4)	11.8 ± 0.5 (4)	94.59 ± 3.57 (4)	90.40 ± 17.5 0 (19)
LAF237 50 mg BID	2252 ± 33 (1)	11.8 ± 0.1 (1)	93.85 ± 1.36 (1)	86.15 ± 4.78 (6)

10日目(複数回投与 絶食)(N=27)

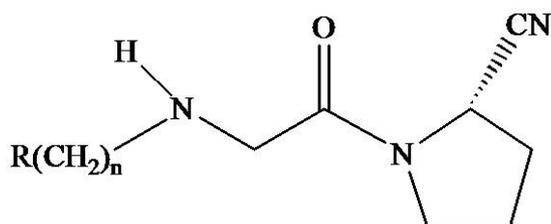
LAF237 100 mg MR OD	2261 ± 40 (2)	11.9 ± 0.2 (1)	94.21 ± 1.66 (2)	90.20 ± 7.35 (8)
LAF237 150 mg MR OD	2281 ± 49 (2)	11.9 ± 0.2 (2)	95.06 ± 2.03 (2)	91.64 ± 8.47 (9)
LAF237 50 mg MR BID	2243 ± 46 (2)	11.7 ± 0.2 (1)	93.44 ± 1.94 (2)	82.80 ± 7.39 (9)

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 単位投与形当たり、例えば錠剤当たりに下記の成分：

(a)有効成分としての、式：

【化 1 1】



(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0～3の整数である)

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000 cP～120,000 cP(公称値100,000 cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 微晶質セルロース、および

(d) ステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

[2] 製剤の重量に対し、

(a) 化合物が20重量%～30重量%の量で存在し、

(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロースが30重量%～50重量%の量で存在し、

(c) 微晶質セルロースが25重量%～35重量%の量で存在し、かつ

(d) ステアリン酸マグネシウムが0.1重量%～3重量%の量で存在する、

[1]に記載の医薬錠剤製剤。

[3] 製剤の重量に対し、

(a) 化合物が約25重量%の量で存在し、

(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約40重量%の量で存在し、

(c) 微晶質セルロースが約30重量%の量で存在し、かつ

(d) ステアリン酸マグネシウムが約1重量%の量で存在する、

[1]または[2]に記載の医薬錠剤製剤。

[4] ラクトースをさらに含む、[1]～[3]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[5] ラクトースが1重量%～8重量%の量で存在する、[4]に記載の医薬錠剤製剤

。

[6] 約4重量%量のラクトースをさらに含む、[3]に記載の医薬錠剤製剤。

[7] 化合物が1-[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ(S)-ピロリドンまたはその医薬上許容される塩である、[1]～[6]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[8] 化合物がビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩である、[1]～[6]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[9] 化合物がビルダグリプチンの結晶形、好ましくは、結晶形「A」、またはその医薬上許容される塩である、[8]に記載の医薬錠剤製剤。

[10] 400mg錠剤当たり下記成分：

(a) ビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩

(b) 約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するとき80,000 cP～120,000 cP(公称値100,000 cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 120mg量の微晶質セルロース、

(d) 約16mg量のラクトース、および

(e) 4mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

[11] 各項目で挙げられた量の成分を組み合わせることを含む、[1]～[10]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の製造方法。

[12] 対象においてジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法であって、対象

においてジペプチジルペプチダーゼIVの活性を阻害するのに有効な [ 1 ] ~ [ 1 0 ] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の量を対象に投与することを含む、方法。

[ 1 3 ] 対象がヒトである、[ 1 2 ] に記載の方法。

[ 1 4 ] ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な用量の [ 1 ] ~ [ 1 0 ] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤を投与することを含む、方法。

[ 1 5 ] 症状が非インスリン依存性真性糖尿病である、[ 1 4 ] に記載の方法。

[ 1 6 ] 症状が肥満、関節炎または骨粗鬆症である、[ 1 4 ] に記載の方法。

[ 1 7 ] 対象がヒトである、[ 1 4 ] ~ [ 1 6 ] のいずれかに記載の方法。

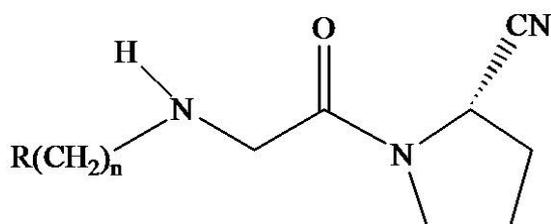
[ 1 8 ] ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害により軽減される症状を患う対象においてその症状を処置する方法であって、その対象に治療上有効な量の [ 1 ] ~ [ 1 0 ] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤を、治療上有効な用量の抗糖尿病薬または関節炎薬と組み合わせて投与することを含む、方法。

[ 1 9 ] 対象がヒトである、[ 1 8 ] に記載の方法。

[ 2 0 ] 単位投与形当たり、例えば錠剤当りに下記の成分：

( a ) 式：

【化 1 2】



(式中、Rは置換アダマンチルであり、nは0~3の整数である)

を有する、有効成分としての化合物またはその医薬上許容される塩と

( b ) 1 % 溶液で存在するときに見かけの粘度が 8 0 , 0 0 0 c P ~ 1 2 0 , 0 0 0 c P ( 公称値 1 0 0 , 0 0 0 c P ) であるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む医薬錠剤製剤。

[ 2 1 ] 増量剤もまた含む、[ 2 0 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 2 ] 増量剤がラクトースである、[ 2 1 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 3 ] 増量剤が微晶質セルロースである、[ 2 1 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 4 ] 滑沢剤もまた含む、[ 2 0 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 5 ] 滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[ 2 4 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 6 ] ヒドロキシプロピルメチルセルロースが製剤の重量に対して 3 0 重量 % ~ 5 0 重量 % の量で存在する、[ 2 0 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 7 ] ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 3 4 重量 % ~ 4 6 % 、好ましくは 3 8 重量 % ~ 4 2 重量 % の量で存在する、[ 2 0 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 2 8 ] 単位投与形当たり、例えば錠剤当りに下記の成分：

( d ) 有効成分としてのビルダグリプチンまたはその医薬上許容される塩、

( e ) 1 % 溶液で存在するときに見かけの粘度が 8 0 , 0 0 0 c P ~ 1 2 0 , 0 0 0 c P ( 公称値 1 0 0 , 0 0 0 c P ) であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、

( f ) 所望により増量剤および / または滑沢剤を含む、医薬錠剤製剤。

[ 2 9 ] 単位投与形において、ビルダグリプチン重量とヒドロキシプロピルメチルセルロース重量の比が 0 . 1 6 ~ 2 . 5 、好ましくは 0 . 3 ~ 1 . 1 6 または 0 . 4 ~ 1 である、

[ 2 8 ] に記載の医薬錠剤製剤。

[ 3 0 ] ( a ) 乾燥重量に対して 1 5 ~ 5 5 重量 % 、好ましくは 2 5 ~ 4 5 重量 % の医薬上許容される増量剤 ; および所望により

( b ) 乾燥重量に対して 0 . 1 ~ 1 0 重量 % 、好ましくは 0 . 1 ~ 3 重量 % の医薬上許容さ

れる滑沢剤

を含む、[ 28 ]または[ 29 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 31 ] (c)乾燥重量に対して15～55重量%、好ましくは25～45重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される1または2種類の医薬上許容される増量剤；および所望により

(b)乾燥重量に対して0.1～10重量%、好ましくは0.1～3重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、[ 28 ]または[ 29 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 32 ] 単位投与形当たりに、

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10～50重量%、好ましくは15～35重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20～60重量%、好ましくは30～50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース

ならびに所望により増量剤および/または滑沢剤を含む、[ 28 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 33 ] 単位投与形当たりに、

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10～50重量%、好ましくは15～35重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20～60重量%、好ましくは30～50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c)増量剤、および

(d)滑沢剤

を含む、[ 28 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 34 ] 単位投与形当たりに、

(c)有効成分としての、乾燥重量に対して10～50重量%、好ましくは15～35重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(d)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20～60重量%、好ましくは30～50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(e)乾燥重量に対して15～55重量%、好ましくは25～45重量%の医薬上許容される増量剤、および所望により

(f)乾燥重量に対して0.1～10重量%、好ましくは0.1～3重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、[ 28 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 35 ] 単位投与形当たりに、

(c)有効成分としての、乾燥重量に対して10～50重量%、好ましくは15～35重量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(d)1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP～120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20～60重量%、好ましくは30～50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(e)乾燥重量に対して15～55重量%、好ましくは25～45重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される1または2種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(f)乾燥重量に対して0.1～10重量%、好ましくは0.1～3重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、[ 28 ]に記載の医薬錠剤製剤。

[ 36 ] 単位投与形当たりに、

(a)有効成分としての、乾燥重量に対して10～50重量%、好ましくは15～35重

量%のビルダグリブチンまたはその医薬上許容される塩、

(b) 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20~60重量%、好ましくは30~50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 乾燥重量に対して25~40重量%の、ラクトースおよび微晶質セルロースから選択される1または2種類の医薬上許容される増量剤、および所望により

(d) 乾燥重量に対して0.1~10重量%、好ましくは0.1~3重量%の医薬上許容される滑沢剤

を含む、[28]に記載の医薬錠剤製剤。

[37] 増量剤がラクトースおよび微晶質セルロースから選択される、[28]~[36]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[38] 少なくとも2種類の増量剤を含む、[28]~[37]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[39] 増量剤(filers)がラクトースおよび微晶質セルロースである、[38]に記載の医薬錠剤製剤。

[40] ラクトースが1~8重量%、好ましくは1~5重量%の量で存在し、微晶質セルロースが25~35重量%の量で存在する、[39]に記載の医薬錠剤製剤。

[41] 乾燥重量に対して20~30重量%のビルダグリブチンが製剤に含まれる、[28]~[40]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[42] ヒドロキシプロピルメチルセルロースが34~46重量%、好ましくは38~42重量%の量で存在する、[28]~[41]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[43] 滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[28]~[42]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[44] 単位投与形において、ビルダグリブチンが100mg~200mgの量またはそのいずれかの塩の相当量で存在する、[1]~[43]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[45] 単位投与形において、ビルダグリブチンが100mg、150mgまたは200mgの量またはそのいずれかの塩の相当量で存在する、[1]~[44]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[46] 600mg錠剤当たり下記成分：

(a) 約150mg量の1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、

(b) 約240mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するとき80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 180mg量の微晶質セルロース、および

(d) 6mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

[47] 400mg錠剤当たり下記成分：

(a) 約100mg量の1-[(3-ヒドロキシ-アダマント-1-イルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2(S)-カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、

(b) 約160mg量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(該ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、1%溶液で存在するとき80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)の見かけの粘度を有する)、

(c) 120mg量の微晶質セルロース、および

(d) 16mg量のラクトース、

(e) 4mg量のステアリン酸マグネシウム

を含む医薬錠剤製剤。

[48] [28]~[47]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤が錠剤層の1つに相当する、医薬多層錠剤。

[49] さらなる層がグリタゾン(例えば、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン)ま

たはメトホルミンを含む、[ 4 8 ]に記載の医薬多層錠剤。

[ 5 0 ] さらなる層が、グリタゾン(例えば、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン)またはメトホルミンを含む即放製剤である、[ 4 8 ]に記載の医薬多層錠剤。

[ 5 1 ] [ 1 ] ~ [ 4 7 ]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

[ 5 2 ] 医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける、[ 1 ] ~ [ 4 7 ]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

[ 5 3 ] 1 0 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が1 0 ~ 1 3 K pの間である、[ 5 2 ]に記載の医薬錠剤。

[ 5 4 ] 1 5 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が1 1 ~ 2 5 K pの間である、[ 5 2 ]に記載の医薬錠剤。

[ 5 5 ] 1 0 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0.5時間後に1 0 % ~ 1 6 %の間、好ましくは1 1 % ~ 1 5 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1時間後に1 8 % ~ 2 4 %の間、好ましくは1 9 % ~ 2 3 %の間のビルダグリブチンが放出され、

2時間後に3 0 % ~ 3 6 %の間、好ましくは3 1 % ~ 3 5 %の間のビルダグリブチンが放出され、

4時間後に4 6 % ~ 5 2 %の間、好ましくは4 7 % ~ 5 1 %の間のビルダグリブチンが放出され、

6時間後に5 8 % ~ 6 4 %の間、好ましくは5 9 % ~ 6 3 %の間のビルダグリブチンが放出され、

8時間後に6 7 % ~ 7 3 %の間、好ましくは6 8 % ~ 7 2 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1 0時間後に7 4 % ~ 8 0 %の間、好ましくは7 5 % ~ 7 9 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1 2時間後に8 0 % ~ 8 6 %の間、好ましくは8 1 % ~ 8 5 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1 8時間後に9 1 % ~ 9 7 %の間、好ましくは9 2 % ~ 9 6 %の間のビルダグリブチンが放出され、

2 4時間後に9 5 % ~ 1 0 0 %の間、好ましくは9 6 % ~ 1 0 0 %の間のビルダグリブチンが放出される、

医薬錠剤製剤。

[ 5 6 ] 1 5 0 mgのビルダグリブチンまたはその塩を含み、好ましくは徐放性錠剤の形態で圧縮され、

0.25時間後に3.8 % ~ 9.8 %の間、好ましくは4.8 % ~ 8.8 %の間のビルダグリブチンが放出され、

0.5時間後に8.1 % ~ 14.1 %の間、好ましくは9.1 % ~ 13.1 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1時間後の14.7 % ~ 20.7 %の間、好ましくは15.7 % ~ 19.7 %の間のビルダグリブチンが放出され、

2時間後に25.3 % ~ 31.3 %の間、好ましくは26.3 % ~ 30.3 %の間のビルダグリブチンが放出され、

6時間後に40.9 % ~ 46.9 %の間、好ましくは41.9 % ~ 45.9 %の間のビルダグリブチンが放出され、

8時間後に62.1 % ~ 68.1 %の間、好ましくは63.1 % ~ 67.1 %の間のビルダグリブチンが放出され、

1 0時間後に76.5 % ~ 82.5 %の間、好ましくは77.5 % ~ 81.5 %の間のビルダグリブチンが放出され、

12時間後に83.5%~89.5%の間、好ましくは84.5%~88.5%の間のビルダグリプチンが放出され、

18時間後に88.5%~94.5%の間、好ましくは89.5%~93.5%の間のビルダグリプチンが放出される、

医薬錠剤製剤。

[57] ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、[55]または[56]に記載の医薬錠剤製剤。

[58] 1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは、1%溶液で存在するときに見かけの粘度が80,000cP~120,000cP(公称値100,000cP)である、乾燥重量に対して20重量%~60重量%の間、または30重量%~50重量%の間のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、[55]または[56]に記載の医薬錠剤製剤。

[59] [1]~[47]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤である、[55]~[56]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤。

[60] [55]~[59]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られる医薬錠剤。

[61] [1]~[47]または[55]~[59]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤の圧縮により得られ、医薬錠剤製剤が圧縮前にローラー圧密を受ける、[60]に記載の医薬錠剤。

[62] 100mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が10~13Kpの間の範囲である、[60]または[61]に記載の医薬錠剤。

[63] 150mgのビルダグリプチンまたはその塩を含み、錠剤硬度範囲が11~25Kpの間の範囲である、[60]または[61]に記載の医薬錠剤。

[64] [1]~[47]または[55]~[59]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤を含む、医薬カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤。

[65] 分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチンを含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が250µm未満または好ましくは10~250µmの間である、[1]~[64]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[66] 分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはビルダグリプチンを含む粒子を含有し、その錠剤中の粒径分布の少なくとも60%、好ましくは80%、最も好ましくは90%が10µmより大きい、[1]~[64]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[67] 分散物が遊離型または酸付加塩型のDPP-IV阻害剤、好ましくはLAF237を含む粒子を含有し、その製剤中の粒径分布の少なくとも25%、好ましくは35%、最も好ましくは45%が50~150µmの間である、[1]~[66]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[68] 少なくとも1種類のさらなる治療薬を含む、[1]~[67]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[69] 抗糖尿病薬、アンジオテンシンIIアンタゴニストまたはスタチンから選択される少なくとも1種類のさらなる治療薬を含む、[68]に記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[70] 抗糖尿病薬がピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはメトホルミンから選択される、[68]~[69]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[71] 医薬錠剤製剤が多層または二層錠剤の層の形態である、[1]~[70]のいずれかに記載の医薬錠剤製剤または医薬錠剤。

[72] 非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、IGT(耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン

病などの神経変性疾患などの症状の処置のため、高脂血症の調節のため、高脂血症関連症状の調節のため、またはVLDL、LDLおよびLp(a)レベルの低下させるため、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、系球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得るため、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答の減弱のため、心筋梗塞後の死亡率および罹患率の軽減のため、GLP-1および/またはGLP-2レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状の処置のための薬剤の製造を目的とした、前記項目のいずれかに記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤の使用。

[73] 非インスリン依存性真性糖尿病、関節炎、肥満、同種移植、カルシトニン骨粗鬆症、心不全、糖代謝障害、IGT(耐糖能異常)、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患などの症状を処置する、高脂血症を調節する、高脂血症関連症状を調節する、またはVLDL、LDLおよびLp(a)レベルを低下させる、心血管疾患または腎疾患、例えば、糖尿病性心筋症、左心室もしくは右心室肥大、動脈および/または大血管の肥大型中膜肥厚、腸間膜血管肥大、系球体間質肥大、神経変性疾患および認知障害の処置のため、鎮静作用もしくは抗不安作用を得る、術後異化変化およびホルモン性ストレス応答を減弱する、心筋梗塞後の死亡率および罹患率を軽減する、GLP-1および/またはGLP-2レベルが介在し得る上記の作用に関連する症状を処置する方法であって、それを必要とする温血動物に治療上有効な量の、前記項目のいずれかに記載の医薬製剤、カプセル剤、錠剤、圧縮錠剤、直接圧縮錠剤、顆粒剤を投与することを含む、方法。

[74] 単位投与形の錠剤を製造する方法であって、

(a) [1] ~ [73] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、

(b) ステップ(a)で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む、方法。

[75] 単位投与形の錠剤を製造する方法であって、

(a) [1] ~ [74] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、

(b) ステップ(a)で製造された製剤をローラー圧密すること、

(c) ステップ(b)で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む、方法。

[76] 単位投与形の錠剤を製造する方法であって、

(a) 前記項目のいずれかに記載の医薬錠剤製剤をブレンドすること、

(b) ステップ(a)で製造された製剤を、10 ~ 16 kNの間の圧密力でローラー圧密すること、

(c) ステップ(b)で製造された製剤を圧縮して単位投与形の圧縮錠剤を形成することを含む、方法。

[77] i-1) 約100 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリプチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約15.8 ng/mL ± 6.85 ng/mL ~ 約173 ng/mL ± 52 ng/mLの範囲のビルダグリプチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i-2) 約100 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約26.3 ng/mL ± 13.1 ng/mL ~ 約175 ng/mL ± 62.5 ng/mLの範囲のビルダグリプチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i-3) 約100 mgのビルダグリプチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約26.9 ng/mL ± 14.1 ng/mL ~ 約186 ng/mL ± 80.6 ng/mL

Lの範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

ii - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、約1073~約1825ng・h/mL、すなわち、1449ng・h/mL±376ng・h/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-∞)</sub>をもたらす)、および/または

ii - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、約1001~約1977ng・h/mL、すなわち、1489ng・h/mL±488ng・h/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

ii - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約1103~約2173ng・h/mL、すなわち、1638ng・h/mL±535ng・h/mLの範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

iii - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、3.61時間±1.44時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、2.59時間±1.4時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、3.74時間±1.44時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、205ng/mL±47ng/mLのビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - 2) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、200ng/mL±64ng/mLのビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - 3) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、245ng/mL±68ng/mLのビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

v - 1) 約100mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、85.64%±12.76%の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - 2) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $87.78\% \pm 16.37\%$  の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - 3) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $90.20\% \pm 7.35\%$  の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

vi - 1) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、実質的に図24に示されるような薬物動態特性をもたらす)、および/または

vi - 2) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図25に示されるような薬物動態特性をもたらす)および/または

vi - 3) 約 100 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、実質的に図26に示されるような薬物動態特性をもたらす)

である、徐放性固体経口医薬投与形。

[78] [1] ~ [77] のいずれかに記載の医薬錠剤製剤を含む、[77] に記載の徐放性固体経口医薬投与形。

[79] i - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約 $30.7 \text{ ng/mL} \pm 21.9 \text{ ng/mL}$  ~ 約 $223 \text{ ng/mL} \pm 77.3 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約 $48.7 \text{ ng/mL} \pm 25.8 \text{ ng/mL}$  ~ 約 $223 \text{ ng/mL} \pm 99.7 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

i - c) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口医薬投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を投与した後約0.5 ~ 約16時間の間に約 $44.6 \text{ ng/mL} \pm 28.5 \text{ ng/mL}$  ~ 約 $263 \text{ ng/mL} \pm 84.4 \text{ ng/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均最大血漿濃度をもたらす)、および/または

ii - a) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、約1346 ~ 約3196  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、すなわち、 $2271 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \pm 925 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  の範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-i<sub>inf</sub>)</sub>をもたらす)、および/または

ii - b) 約 150 mg のビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で

処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、約1277～約3207 ng・h/mL、すなわち、 $2232 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 965 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

ii - c) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、約1643～約3273 ng・h/mL、すなわち、 $2458 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \pm 815 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の範囲のビルダグリブチン相加平均AUC<sub>(0-24)</sub>をもたらす)、および/または

iii - a) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、3.57時間±1.17時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - b) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、2.87時間±1.59時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iii - c) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、4.13時間±1.24時間のビルダグリブチン相加平均t<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - a) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、 $257 \text{ ng} / \text{mL} \pm 59 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - b) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $272 \text{ ng} / \text{mL} \pm 111 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

iv - c) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、 $308 \text{ ng} / \text{mL} \pm 91 \text{ ng} / \text{mL}$ のビルダグリブチン相加平均C<sub>max</sub>をもたらす)、および/または

v - a) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、該投与の前にビルダグリブチンで処置されておらず、空腹条件下にある患者において、該投与形を経口投与した後、 $90.04\% \pm 11.91\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - b) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、該投与形を朝投与して30分以内にADA朝食を摂った患者において、9日目に該投与形を経口投与した後、 $90.4\% \pm 17.50\%$ の24時間DPP-IV活性相加平均阻害率%をもたらす)、および/または

v - c) 約150 mgのビルダグリブチン遊離塩基または対応する量のその医薬上許容される塩と担体媒体を含む固体経口投与形(該投与形は、1日目から1日1回、該投与形で処置され、空腹条件下にある患者において、10日目に該投与形を経口投与した後、91

. 6 4 % ± 8 . 4 7 % の 2 4 時 間 D P P - I V 活 性 相 加 平 均 阻 害 率 % を も た ら す ) 、 お よ び / また は

vi - a ) 約 1 5 0 mg の ビ ル ダ グ リ プ チ ン 遊 離 塩 基 ま た は 対 応 す る 量 の そ の 医 薬 上 許 容 さ れ る 塩 と 担 体 媒 体 を 含 む 固 体 経 口 投 与 形 ( 該 投 与 形 は 、 該 投 与 の 前 に ビ ル ダ グ リ プ チ ン で 処 置 さ れ て お ら ず 、 空 腹 条 件 下 に あ る 患 者 に お い て 、 該 投 与 形 を 経 口 投 与 し た 後 、 実 質 的 に 図 2 4 に 示 さ れ る よ う な 薬 物 動 態 特 性 を も た ら す ) 、 お よ び / また は

vi - b ) 約 1 5 0 mg の ビ ル ダ グ リ プ チ ン 遊 離 塩 基 ま た は 対 応 す る 量 の そ の 医 薬 上 許 容 さ れ る 塩 と 担 体 媒 体 を 含 む 固 体 経 口 投 与 形 ( 該 投 与 形 は 、 1 日 目 か ら 1 日 1 回 、 該 投 与 形 で 処 置 さ れ 、 該 投 与 形 を 朝 投 与 し て 3 0 分 以 内 に A D A 朝 食 を 摂 っ た 患 者 に お い て 、 9 日 目 に 該 投 与 形 を 経 口 投 与 し た 後 、 実 質 的 に 図 2 5 に 示 さ れ る よ う な 薬 物 動 態 特 性 を も た ら す ) お よ び / また は

vi - c ) 約 1 5 0 mg の ビ ル ダ グ リ プ チ ン 遊 離 塩 基 ま た は 対 応 す る 量 の そ の 医 薬 上 許 容 さ れ る 塩 と 担 体 媒 体 を 含 む 固 体 経 口 投 与 形 ( 該 投 与 形 は 、 1 日 目 か ら 1 日 1 回 、 該 投 与 形 で 処 置 さ れ 、 空 腹 条 件 下 に あ る 患 者 に お い て 、 1 0 日 目 に 該 投 与 形 を 経 口 投 与 し た 後 、 実 質 的 に 図 2 6 に 示 さ れ る よ う な 薬 物 動 態 特 性 を も た ら す )

で あ る 、 徐 放 性 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 。

[ 8 0 ] [ 1 ] ~ [ 7 9 ] の い ず れ か に 記 載 の 医 薬 錠 剤 製 剤 を 含 む 、 [ 7 9 ] に 記 載 の 徐 放 性 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 。

[ 8 1 ] ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル メ チ ル セ ル ロ ー ス 、 好 ま し く は 乾 燥 重 量 に 対 し て 2 0 重 量 % ~ 6 0 重 量 % の 間 、 3 0 重 量 % ~ 5 0 重 量 % の 間 の ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル メ チ ル セ ル ロ ー ス を 含 む 、 [ 7 9 ] ま た は [ 7 7 ] に 記 載 の 徐 放 性 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 。

[ 8 2 ] 1 % 溶 液 で 存 在 す る と き に 見 か け の 粘 度 が 8 0 , 0 0 0 c P ~ 1 2 0 , 0 0 0 c P ( 公 称 値 1 0 0 , 0 0 0 c P ) で あ る ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル メ チ ル セ ル ロ ー ス 、 好 ま し く は 、 1 % 溶 液 で 存 在 す る と き に 見 か け の 粘 度 が 8 0 , 0 0 0 c P ~ 1 2 0 , 0 0 0 c P ( 公 称 値 1 0 0 , 0 0 0 c P ) で あ る 、 乾 燥 重 量 に 対 し て 2 0 重 量 % ~ 6 0 重 量 % の 間 、 ま た は 3 0 重 量 % ~ 5 0 重 量 % の 間 の ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル メ チ ル セ ル ロ ー ス を 含 む 、 [ 7 9 ] ま た は [ 7 7 ] に 記 載 の 徐 放 性 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 。

[ 8 3 ] i ) 製 剤 が 、 ビ ル ダ グ リ プ チ ン の 遅 延 拡 散 が 可 能 な 医 薬 上 許 容 さ れ る 親 水 性 ポ リ マ ー を 含 有 す る マ ト リ ッ ク ス 製 剤 で あ り 、

ii ) 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 が 圧 縮 錠 剤 で あ り 、 か つ 、 所 望 に よ り 、

iii ) パ ド ル 法 を 行 う と き 、 試 験 開 始 3 0 分 後 の ビ ル ダ グ リ プ チ ン の 溶 出 速 度 が 3 0 % 未 満 で あ る 、

[ 7 9 ] ま た は [ 7 7 ] に 記 載 の 徐 放 性 固 体 経 口 医 薬 投 与 形 。

## 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	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	

- (72)発明者 ジェイムズ・コワルスキー  
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、サイムズ・ドライブ 3 7 2 7 番
- (72)発明者 ジェイ・パルティバン・ラクシュマン  
アメリカ合衆国 0 7 9 2 7 ニュージャージー州シーダー・ノールズ、ピスタ・ドライブ 2 1 5 番
- (72)発明者 アブ・ティ・エム・セラジュディン  
アメリカ合衆国 1 1 3 5 8 ニューヨーク州クイーンズ、フラッシング、3 5 アベニュー 1 7 2 - 1  
1 番
- (72)発明者 ヤティンドラ・ジョシ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ウォーカー・ドライブ 3 8 番

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA37 BB01 CC09 CC21 CC29 DD41C EE31 EE32 FF04  
FF05 FF06 FF09 FF31 FF36 FF63 GG14  
4C086 AA01 AA02 BC07 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03 NA12 ZA70  
ZA96 ZA97 ZC20 ZC35

【外国語明細書】

2018172392000001.pdf