

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 10 月 3 日(03.10.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/147134 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 277/20 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/059486
- (22) 国際出願日: 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
61/618,076 2012 年 3 月 30 日(30.03.2012) US
特願 2013-053462 2013 年 3 月 15 日(15.03.2013) JP
- (71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 笠島 裕希(KASASHIMA Yuki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉原 慶一(YOSHIHARA Keiichi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株

式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 佳孝(ITO Yoshitaka); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉田 貴恒(YOSHIDA Takatsune); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松井 優美(MATSUI Yumi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 憲一, 外(MORITA Kenichi et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目 6 7 番 8 号 板橋中央ビル 5 階 Tokyo (JP).

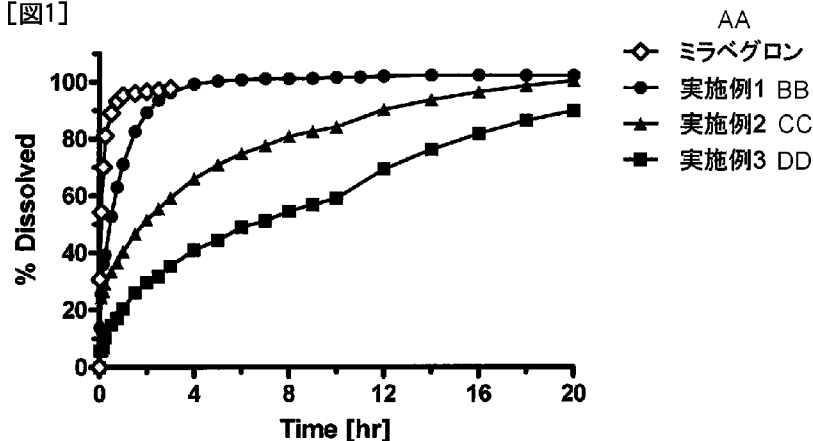
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

[続葉有]

(54) Title: MIRABEGRON-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: ミラベグロン含有医薬組成物

[図1]



AA Mirabegron
BB Example 1
CC Example 2
DD Example 3

(57) Abstract: Provided is a mirabegron-containing pharmaceutical composition, in which the leakage of mirabegron can be prevented when dispersed in a solution and the fluctuations in pharmacokinetics of mirabegron depending on the presence or absence of the ingestion of a food can be reduced. The pharmaceutical composition comprises an acid addition salt of an alkyl sulfate and mirabegron and a controlled-release base material.

(57) 要約: 液へ分散した際のミラベグロン漏出を抑制し、食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減したミラベグロン含有医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有してなる。



WO 2013/147134 A1



SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： ミラベグロン含有医薬組成物

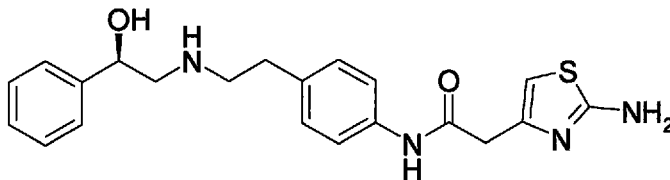
技術分野

[0001] 本発明は、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有してなる医薬組成物に関する。また、本発明は、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を含有してなる医薬組成物に関するものである。更に、本発明はアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩に関するものである。

背景技術

[0002] ミラベグロンはYM178としても知られる化合物であり、その化学名は、(R)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-{2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル}アセトアニリドであり、以下の化学構造を有する。また、ミラベグロン又はその塩は、 β_3 アドレナリン受容体アゴニスト作用を有し、過活動膀胱の治療剤として有用であることが知られている（特許文献1、特許文献2、特許文献3）。

[0003] [化1]



[0004] また、ミラベグロンは過活動膀胱治療剤として既に日本国および米国において上市されており、日本国においては「ベタニス（登録商標）錠」、米国においては「MYRBETRIQ（登録商標）錠」として販売されている。ミラベグロンの酸付加塩としては、上記特許文献2にミラベグロン二塩酸塩が具体的に開示されている。

[0005] 前記ミラベグロンの開発段階で実施された臨床試験において、食物摂取の有無によりその薬物動態が変動することが知られている（特許文献4）。食物摂取の有無により薬物動態が変動すると、当然その作用効果にも影響を与

えることとなる。特に医薬品においては、予測と異なる作用効果を生じた場合、不測の事態を招くことが考えられるため、一定の作用効果が予測できる必要がある。従って、食物摂取の有無による薬物動態の変動を最小限に抑えた薬剤の開発が強く求められているところ、ミラベグロンにおける食物摂取の有無による薬物動態の変動が、種々の添加剤を用いた薬物放出制御により低減できることが知られている（特許文献4）。しかしながら、薬物放出制御を施したベタニス（登録商標）錠の医薬品添付文書に、「1日1回食後に経口投与する。」なる用法についての記載があるように、現在医療の現場に提供されているベタニス（登録商標）錠は用法に制限のある製剤である（非特許文献1）。

[0006] 一方、現在、上市されているミラベグロン医薬品製剤は錠剤であり、小児の服用コンプライアンス向上等の観点から、例えば液剤、または懸濁剤もしくは乳剤、または散剤もしくは顆粒剤等、各種剤形の開発が望まれる。また、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン（非特許文献3）、米国食品医薬品局（FDA）の小児関連ガイダンス（非特許文献4）、またはFDAによる薬の承認段階における小児患者に関するデータ提出の義務付けに関する法律（PREA）（非特許文献5）において、小児向けに、液剤、または懸濁剤もしくは乳剤等、服用しやすく用量調節を可能とする剤形が求められている。

[0007] しかし、ミラベグロンは非常に強い苦味を有しており、小児向けに液剤等の製剤を提供するためには、苦味を抑制する必要もある。

[0008] したがって、食物摂取の有無による薬物動態の変動を更に低減でき、用法に制限がない製剤を提供するためには、更なる技術開発が望まれている。

また、ミラベグロンの苦味を抑え、かつミラベグロンを溶媒に分散するとき、あるいは、液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として保存したときも、薬物の溶出が制御されて苦味が抑制もしくは低減された製剤を提供するためには、更なる技術開発が望まれている。

更に、ミラベグロンを液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として保存するこ

とによって服用前に薬物が溶出もしくは漏出しないための技術開発が望まれる。

[0009] なお、イオン性医薬活性物質に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物を等モル以上添加することにより、溶液状態を維持した上で、徐放化を達成した医薬組成物ができること、また該イオン性化合物としてラウリル硫酸ナトリウムやミリスチル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸を用いることができることが知られている（特許文献5、特許文献6）。しかし、ミラベグロン又はその塩への適用可能性については、具体的開示はない。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：国際公開第WO2004/041276号パンフレット
特許文献2：国際公開第WO99/20607号パンフレット
特許文献3：国際公開第WO03/037881号パンフレット
特許文献4：国際公開第WO2010/038690号パンフレット
特許文献5：国際公開第WO99/33489号パンフレット
特許文献6：国際公開第WO99/33491号パンフレット

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：ベタニス錠医薬品添付文書
非特許文献2：ベタニス錠医薬品インタビューフォーム
非特許文献3：ICH Guidance: ICH, Guidance for Industry: E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population (Dec. 2000)
非特許文献4：FDA: Guidance for Industry: General Consideration for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products (Nov. 1998)
非特許文献5：PREA: Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act (Sep. 2005)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の課題は、医薬組成物を液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として保存中も、ミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制し、さらに、溶媒への懸濁時や保存時においても、ミラベグロンの溶出もしくは漏出を、低減もしくは抑制した結果、苦味を抑制もしくは低減したミラベグロンまたはその塩を含有してなる医薬組成物を提供することにある。または、本発明の課題は、食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減した医薬組成物を提供することにある。さらに別の態様として、本発明の課題は、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を含有してなる医薬組成物を提供することにある。さらにまた、別の態様として、本発明の課題は、過活動膀胱治療の有効成分として有用な、アルキル硫酸とミラベグロンの酸付加塩を含有する医薬組成物を提供することにある。さらにまた、別の態様として、本発明の課題は、食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減した、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] かかる状況下、本発明者らは、ミラベグロンを含有する医薬組成物を液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として保存したときに、ミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制し、さらに、溶媒に懸濁して保存したときの、ミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制することに着目して検討を行なった。その結果、溶解度の低下したミラベグロンの形態として、ミラベグロンニドデシル硫酸塩、ミラベグロンニテトラデシル硫酸塩、ミラベグロンニヘキサデシル硫酸塩、ミラベグロンードデシル硫酸塩を含む、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を含有する医薬組成物がin vitro およびin vivoの試験において、本発明の所望の効果を有することを、また、薬物放出制御によりミラベグロンにおける食物摂取の有無による薬物動態の変動が軽減できることに着目し、溶解速度が低下したミラベグロンの形態として、ミラベグロンニドデシル硫酸塩、ミラベグロンニテトラデシル硫酸塩、

ミラベグロンニヘキサデシル硫酸塩、ミラベグロンドデシル硫酸塩などのアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を含有する医薬組成物がin vitroおよびin vivoの試験において、本発明の所望の効果を有することを見出して、本発明を完成させるに至った。

[0014] すなわち、本発明は、

[1] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有してなる医薬組成物、

[2] アルキル硫酸が、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、およびヘキサデシル硫酸からなる群より選択される1種の酸である、[1]の医薬組成物、

[3] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンドデシル硫酸塩である、[2]の医薬組成物、

[4] ミラベグロンとアルキル硫酸のモル比が1:1～1:2である、[1]～[3]のいずれかの医薬組成物、

[5] 放出制御基剤が、水溶性高分子、または水不溶性物質である、[1]の医薬組成物、

[6] 放出制御基剤が、水不溶性物質である、[5]の医薬組成物、

[7] 放出制御基剤が、水不溶性セルロースエーテル、および／または水不溶性アクリル酸系共重合体である、[1]又は[6]に記載の医薬組成物、

[8] 水不溶性セルロースエーテルが、エチルセルロースである、[7]の医薬組成物、

[9] 水不溶性アクリル酸系共重合体が、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、およびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体からなる群より選択される1または2以上の物質である、[7]の医薬組成物、

[10] 水不溶性物質の量が、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩の重量に対して0.1W/W%以上1000W/W%以下である、[5]～[9]のいずれかの医薬組成物、

[11] 溶出試験開始30分後のミラベグロン溶出率が約85%未満である

、〔１〕～〔１０〕のいずれかの医薬組成物、

〔１２〕溶出試験開始１．５時間後のミラベグロン溶出率が約７０％以下である、〔１１〕の医薬組成物、

〔１３〕医薬組成物が、絶食投与時における最大血中薬物濃度（ C_{max} ）と比べ、食物摂取後投与時における C_{max} の低下率が約３０％以下である、〔１〕～〔１２〕のいずれかの医薬組成物、

〔１４〕医薬組成物が、絶食投与時における血中薬物濃度対時間曲線下面積（ AUC ）と比べ、食物摂取後投与時における AUC の低下率が約３０％以下である、〔１〕～〔１３〕のいずれかの医薬組成物、

〔１５〕医薬組成物が、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、および乳剤からなる群から選択される１種の製剤である、〔１〕～〔１４〕のいずれかの医薬組成物、

〔１６〕医薬組成物が、液剤、懸濁剤、または乳剤である、〔１５〕の医薬組成物、

〔１７〕過活動膀胱治療用である、〔１〕～〔１６〕のいずれかの医薬組成物、

〔１８〕アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩に放出制御基剤を配合してなる医薬組成物の製造方法、

〔１９〕（１）ミラベグロンを溶媒に溶解し、（２）（１）にアルキル硫酸を配合し、（３）（２）に放出制御基剤を配合する、医薬組成物の製造方法、

〔２０〕アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、

〔２１〕アルキル硫酸が、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、およびヘキサデシル硫酸からなる群より選択される１種の酸である、〔２０〕の酸付加塩、

〔２２〕アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンドデシル硫酸塩である、〔２１〕の酸付加塩、

〔２３〕ミラベグロンとアルキル硫酸のモル比が１：１～１：２である、〔

〔20〕～〔22〕のいずれかの酸付加塩、
〔24〕過活動膀胱治療のための、〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の使用、
〔25〕〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の有効量を患者に投与することからなる、過活動膀胱治療方法、
〔26〕水またはキサントガム溶液に分散し保存中もミラベグロンの漏出を抑制するための〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の使用、
〔27〕食物摂取の有無によらず薬物動態の変動を低減する医薬組成物の製造のための、〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の使用、
〔28〕苦味抑制のための〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の使用、
〔29〕過活動膀胱治療用医薬組成物の製造のための、〔20〕～〔23〕のいずれかの酸付加塩の使用、
に関する。

発明の効果

[0015] 本発明の医薬組成物はアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有してなる。本発明医薬組成物は、ミラベグロンと比べてその溶解性もしくは溶解速度が低下もしくは低減し、溶媒に懸濁もしくは分散して保存したときのミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制する医薬組成物を提供することができる。また、本発明は、ミラベグロンと比べてより食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減したミラベグロン含有医薬組成物を提供することができる。更に、本発明は、口腔内崩壊錠、顆粒剤、散剤、液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として使用するときミラベグロンと比べて、苦味を抑制もしくは低減することができる。

また、本発明のアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩は、ミラベグロンと比べてその溶解性もしくは溶解速度が低下もしくは低減し、溶媒に懸濁して保存したときのミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制する医薬組成物を提供することができる。また、本発明は、ミラベグロンと比

べてより食物摂取の有無による薬物動態の変動の小さいミラベグロン含有医薬組成物を提供することができる。更に、本発明は、口腔内崩壊錠、顆粒剤、散剤、液剤、または懸濁剤もしくは乳剤として使用するときミラベグロンと比べて、苦味を抑制もしくは低減することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]試験例2において実施した、実施例1～3で調製した本発明の酸付加塩の溶出試験（対照としてミラベグロン）の結果を示すグラフである。

[図2]試験例3において実施した、実施例4、5で調製した本発明の酸付加塩の溶出試験（比較のために比較例2～5）の結果を示すグラフである。

[図3]試験例4において実施した、実施例1で調製した本発明の酸付加塩の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベグロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図4]試験例4において実施した、比較例1で調製した薬物水溶液の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベグロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図5]試験例5において実施した、実施例1で調製した本発明の酸付加塩の液剤での安定性試験において、キサンタンガム溶液に分散させた懸濁液を冷所（5℃）又は室温で1箇月間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図6]試験例6において実施した、実施例7～11で調製した本発明の医薬組成物の溶出試験の結果を示すグラフである。

[図7]試験例6において実施した、実施例12～15で調製した本発明の医薬組成物の溶出試験の結果を示すグラフである。

[図8]試験例7において実施した、実施例7で調製した本発明の医薬組成物の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベグロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図9]試験例7において実施した、実施例15で調製した本発明の医薬組成物の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベ

グロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図10]試験例 8 において実施した、実施例 7 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、キサンタンガム溶液に分散させた懸濁液を冷所（5℃）又は室温で 1 箇月間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図11]試験例 8 において実施した、実施例 15 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を室温で 2 週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図12]試験例 8 において実施した、比較例 6 で調製した医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を室温で 2 週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図13]試験例 8 において実施した、比較例 7 で調製した医薬組成物の液剤での安定性試験において水に分散させた懸濁液を室温で 2 週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図14]試験例 8 において実施した、比較例 8 で調製した医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を室温で 2 週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図15]試験例 10 において実施した、実施例 16、17 で調製した本発明の医薬組成物の溶出試験の結果を示すグラフである。

[図16]試験例 11 において実施した、実施例 16 で調製した本発明の医薬組成物の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベグロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図17]試験例 12 において実施した、実施例 16 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を冷所（5℃）で 2 週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結

果を示すグラフである。

[図18]試験例 1 2 において実施した、実施例 1 7 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を冷所（5℃）で2週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図19]試験例 1 3 において実施した、実施例 2 0、2 3 で調製した本発明の医薬組成物の溶出試験の結果を示すグラフである。

[図20]試験例 1 4 において実施した、実施例 2 3 で調製した本発明の医薬組成物の薬物動態試験（イヌ）において、絶食投与時と食後投与時の血漿中ミラベグロン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図21]試験例 1 5 において実施した、実施例 2 0 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を冷所（5℃）で2週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

[図22]試験例 1 5 において実施した、実施例 2 3 で調製した本発明の医薬組成物の液剤での安定性試験において、水に分散させた懸濁液を冷所（5℃）で2週間保存した後に実施した溶出試験（対照として保存前の懸濁液）の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、アルキル硫酸とは、ドデシル硫酸（ラウリル硫酸）、トリデシル硫酸、テトラデシル硫酸（ミリスチン硫酸）、ペンタデシル硫酸、ヘキサデシル硫酸（パルミチン硫酸）、ジオクチルソジウム硫酸であり、ある態様としては、ドデシル硫酸（ラウリル硫酸）、テトラデシル硫酸（ミリスチン硫酸）、ヘキサデシル硫酸（パルミチン硫酸）であり、別の態様としては、ドデシル硫酸（ラウリル硫酸）である。

[0018] ミラベグロンは、例えば、国際公開第WO 9 9 / 2 0 6 0 7 号パンフレットに記載の方法、若しくは当業者にとって自明である方法、またはそれらの

変法によって容易に入手可能である。また、ミラベグロンの酸付加塩は、後記実施例に記載の方法、若しくはその変法、又は通常の造塩反応を適用して製造することができる。

[0019] 本発明のアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および本発明の医薬組成物のある態様を以下に示す。

(1) アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ドデシル硫酸、トリデシル硫酸、テトラデシル硫酸、ペンタデシル硫酸、ヘキサデシル硫酸、およびジオクチルソジウム硫酸からなる群より選択される1種の酸とミラベグロンとの酸付加塩である酸付加塩。別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、およびヘキサデシル硫酸からなる群より選択される1種の酸とミラベグロンとの酸付加塩である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニドデシル硫酸、ミラベグロンニテトラデシル硫酸、およびミラベグロンニヘキサデシル硫酸からなる群より選択される酸付加塩である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニドデシル硫酸である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニテトラデシル硫酸である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニヘキサデシル硫酸である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニドデシル硫酸、ミラベグロンニテトラデシル硫酸、およびミラベグロンニヘキサデシル硫酸からなる群より選択される酸付加塩である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニドデシル硫酸である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニテトラデシル硫酸である酸付加塩。さらに別の態様として、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンニヘキサデシル硫酸である酸付加塩。(2) 医薬組成物が、過活動膀胱治療用医薬組成物である医薬組成物。別の態様とし

て、医薬組成物が過活動膀胱に伴う尿意切迫感治療用医薬組成物である医薬組成物。さらに別の態様として、医薬組成物が過活動膀胱に伴う頻尿治療用医薬組成物である医薬組成物。さらに別の態様として、医薬組成物が過活動膀胱に伴う尿失禁治療用医薬組成物である医薬組成物。

(3) 医薬組成物がアルキル硫酸とミラベグロンの酸付加塩、および水溶性高分子を含有する医薬組成物。別の態様として、医薬組成物がアルキル硫酸とミラベグロンの酸付加塩、および水不溶性物質を含有する医薬組成物。さらに別の態様として、医薬組成物がアルキル硫酸とミラベグロンの酸付加塩、および水不溶性高分子を含有する医薬組成物。

(4) 上記(1)～(3)に記載された態様のうち、二以上の組み合わせである化合物または医薬組成物。

[0020] さらに、上記態様は、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩の各種の水和物や溶媒和物、および結晶多形の物質あるいはそれを含有する医薬組成物も包含する。また、該態様は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物あるいはそれを含有する医薬組成物も包含する。

[0021] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩における、ミラベグロンとアルキル硫酸とのモル比は、約1:1～1:2であり、他の態様として、1:1、1:2、またはその混合物である。

[0022] 本明細書において、「溶媒に懸濁もしくは分散して保存」とは、製薬学的に許容される溶媒に、均質に懸濁もしくは分散した状態で保存されている様を意味する。例えば、本発明の医薬組成物を、各種温度条件下（室温、25℃、または冷所（5℃））に2週間もしくはそれ以上の期間保存することを意味する。他の態様として、室温、25℃、または冷所（5℃）に、2週間、もしくは1箇月保存することを意味する。

懸濁用媒体もしくは分散用媒体としては、例えば、水、キサンタンガム溶液、ポリビニルアルコール溶液、グリセリン、プロピレングリコール、市販の嚥下補助剤等を含む。キサンタンガム溶液は、例えば、水にキサンタンガム（新田ゼラチン社製、製品名VS-900、以下同じ）をキサンタンガム

濃度 1 W／W％になるよう添加して調製できる。

[0023] 本明細書において、「ミラベグロンの溶出もしくは漏出を、低減もしくは抑制する」とは、本発明の医薬組成物を、溶媒に分散して保存した後、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）により、適当な試験液 900 mL（例えば、日本薬局方溶出試験第 2 液（JP2））を用いて、例えば、パドル回転数 50～200 rpm の条件で溶出試験を実施するとき、保存前と比べて、溶出率の変化の最大が 15％以下であることを意味する。別の態様として 10％以下であり、また、他の態様として 5％以下であり、また別の態様として 3％以下である。

[0024] 以下、本発明の、医薬組成物について、説明する。

本明細書において、「食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減」とは、絶食投与時と比べ、食後投与時における最大血中薬物濃度（Cmax）あるいは血中薬物濃度対時間曲線下面積（AUC）の変動が、約 30％以下、他の態様として約 20％以下、さらに別の態様として約 10％以下であることを意味する。Cmax および AUC の低下率は、以下の各式で表わされる。

$$C_{\max} \text{ の低下率 (\%)} = (1 - \text{食後投与時の } C_{\max} / \text{絶食投与時 } C_{\max}) \times 100$$

$$AUC \text{ の低下率 (\%)} = (1 - \text{食後投与時の } AUC / \text{絶食投与時 } AUC) \times 100$$

[0025] また、「食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減した医薬組成物」として、例えば、in vitro 試験方法により評価することができる。in vitro 試験方法として、ある態様として、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）により、試験液として日本薬局方溶出試験第 2 液（JP2）900 mL を用いてパドル回転数 50～200 rpm の条件で溶出試験を実施したときの、試験開始 30 分後のミラベグロン溶出率が約 85％未満である。また、他の態様として、試験開始 1.5 時間後のミラベグロン溶出率が約 70％以下であり、さらに別の態様として、同 1.5 時間後のミラベグロンの溶出率が約

70%以下であり、かつ10時間後のミラベグロンの溶出率が約60%以上約100%以下である。また別の態様として、同1.5時間後のミラベグロンの溶出率が約70%以下であり、かつ10時間後のミラベグロンの溶出率が約70%以上約100%以下である。

[0026] 本明細書において、「苦味の抑制もしくは低減」とは、薬物の苦味を、特定の薬物濃度未満に抑制もしくは低減できている状態を意味する。例えば、本発明の医薬組成物を 10^{-1}mol/L 塩酸、 10^{-3}mol/L 塩酸、又は精製水に添加し、振とうもしくは攪拌し、室温下で1日経過後に上清中の薬物濃度を測定したとき、薬物濃度が、ある態様として 0.1mg/mL 以下であり、他の態様として 0.05mg/mL 以下であり、さらに別の態様として 0.03mg/mL であることを指標とする。

[0027] 本発明に用いられる放出制御基剤としては、例えばミラベグロンの食物摂取の有無によらず薬物動態の変動を低減させるもの、溶媒に懸濁もしくは分散したとき、または保存中においてもミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制するもの、または液剤、懸濁剤もしくは乳剤として使用した場合においても、苦味を感じさせないもの、もしくは前記指標と想定される濃度以下にミラベグロン濃度を抑制できる基剤であれば特に制限されない。具体的には、例えば、水溶性高分子、水不溶性物質等が挙げられる。他の態様として、放出制御基剤は水不溶性高分子である。

[0028] 水溶性高分子としては、例えば、ポリエチレンオキサイド、分子量が1,000~4,000,000のヒプロメロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、分子量が2000~2,000,000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサンタン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、その塩およびその誘導体、ペクチン、ポリ酸無水物類、ポリアミノ酸類、ポリ（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）ポリマー類、ポリビニルアルコール類、グルカン類、スクレログルカン（*scleroglucan*）類、カルボキシメチルセルロースおよびその誘導体類

、メチルセルロース、並びに一般的な水溶性セルロース誘導体を含む。別の態様として、分子量1,000~2,000,000のヒプロメロース、または粘度が3,000~45,000 cps (0.5%水溶液25℃)のカルボキシビニルポリマーであり、さらに別の態様として、分子量10,000~1,000,000のヒプロメロース、または粘度が4,000~40,000 cps (0.5%水溶液25℃)のカルボキシビニルポリマーである。

水溶性高分子の量としては製剤単位当たり5W/W%~95W/W%であり、別の態様として10W/W%~90W/W%であり、さらに別の態様として30W/W%~85W/W%である。

[0029] ポリエチレンオキサイド（以下、PEOと略記する場合がある）としては、例えば、商品名Polyox WSR-308 [平均分子量：800万、粘度：10000-15000 mPa・s (1%水溶液25℃)]、Polyox WSR-303 [平均分子量：700万、粘度：7500-10000 mPa・s (1%水溶液25℃)]、Polyox WSR Coagulant [平均分子量：500万、粘度：5500-7500 mPa・s (1%水溶液25℃)]、Polyox WSR-301 [平均分子量：400万、粘度：1650-5500 mPa・s (1%水溶液25℃)]、Polyox WSR-N-60K [平均分子量：200万、粘度：2000-4000 mPa・s (2%水溶液25℃)]、Polyox WSR-N-12K [平均分子量：100万、粘度：400-800 mPa・s (2%水溶液25℃)]、Polyox WSR-1105 [平均分子量：90万、粘度：8800-17600 mPa・s (5%水溶液25℃)]、Polyox WSR-205 [平均分子量：60万、粘度：4500-8800 mPa・s (5%水溶液25℃)]、Polyox WSR-N-750 [平均分子量：30万、粘度：600-1200 mPa・s (5%水溶液25℃)]、Polyox WSR-N-80 [平均分子量：20万、粘度：55-90 mPa・s (5%水溶液25℃)]、Polyox WSR-N-

10 [平均分子量：10万、粘度：12－50 mPa・s（5％水溶液25℃）]（以上、DOW社製）が含まれる。

[0030] ヒプロメロース（以下、HPMCと略記する場合がある）としては、例えば、商品名メトロース90SH50000（20℃における2％水溶液の粘度：2900－3900 mPa・s）、メトロースSB-4（20℃における2％水溶液の粘度：約4 mPa・s）、TC-5RW（20℃における2％水溶液の粘度：約6 mPa・s）、TC-5S（20℃における2％水溶液の粘度：約15 mPa・s）、TC-5R（20℃における2％水溶液の粘度：約6 mPa・s）、TC-5M（20℃における2％水溶液の粘度：約4.5 mPa・s）、TC-5E（20℃における2％水溶液の粘度：約3 mPa・s）、メトロース60SH-50（20℃における2％水溶液の粘度：約50 mPa・s）、メトロース65SH-50（20℃における2％水溶液の粘度：約50 mPa・s）、メトロース90SH-100（20℃における2％水溶液の粘度：約100 mPa・s）、メトロース90SH-100SR（20℃における2％水溶液の粘度：約100 mPa・s）、メトロース65SH-400（20℃における2％水溶液の粘度：約400 mPa・s）、メトロース90SH-400（20℃における2％水溶液の粘度：約400 mPa・s）、メトロース65SH-1500（20℃における2％水溶液の粘度：約1500 mPa・s）、メトロース60SH-4000（20℃における2％水溶液の粘度：約4000 mPa・s）、メトロース65SH-4000（20℃における2％水溶液の粘度：約4000 mPa・s）、メトロース90SH-4000（20℃における2％水溶液の粘度：約4000 mPa・s）、メトロース90SH-4000SR（20℃における2％水溶液の粘度：約4000 mPa・s）、メトロース90SH-15000（20℃における2％水溶液の粘度：約15000 mPa・s）、メトロース90SH-15000SR（20℃における2％水溶液の粘度：約15000 mPa・s）、メトロース90SH-30000（20℃における2％水溶液の粘度：約30000 mPa・s）（以上、信越化

学工業（株）製）が含まれる。

[0031] ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと略記する場合がある）としては、例えば、商品名HPC-SSL（20℃における2%水溶液の粘度：2.0-2.9 mPa・s）、HPC-SL（20℃における2%水溶液の粘度：3.0-5.9 mPa・s）、HPC-L（20℃における2%水溶液の粘度：6.0-10.0 mPa・s）、HPC-M（20℃における2%水溶液の粘度：150-400 mPa・s）、HPC-H（20℃における2%水溶液の粘度：1000-4000 mPa・s）（以上、日本曹達（株）製）などのヒドロキシプロピルセルロース（HPC）が含まれる。

[0032] メチルセルロース（以下、MCと略記する場合がある）としては、例えば、商品名メトロースSM15（20℃における2%水溶液の粘度：約15 mPa・s）、メトロースSM25（20℃における2%水溶液の粘度：約25 mPa・s）、メトロースSM100（20℃における2%水溶液の粘度：約100 mPa・s）、メトロースSM400（20℃における2%水溶液の粘度：約400 mPa・s）、メトロースSM1500（20℃における2%水溶液の粘度：約1500 mPa・s）、メトロースSM4000（20℃における2%水溶液の粘度：約4000 mPa・s）（以上、信越化学工業（株）製）が含まれる。

[0033] カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下、CMCNaと略記することがある）としては、例えば、商品名サンローズF-30MC [粘度：250-350 mPa・s（1%水溶液25℃）]、サンローズF-150MC [平均分子量：20万、粘度：1200-1800 mPa・s（1%水溶液25℃）]、サンローズF-600MC [粘度：6000-8000 mPa・s（1%水溶液25℃）]、サンローズF-1000MC [平均分子量：42万、粘度：8000-12000 mPa・s（同）]、サンローズF-1400MC [粘度：12000-15000 mPa・s（1%水溶液25℃）]、サンローズF-300MC [平均分子量：30万、粘度：2500-3000 mPa・s（同）]（以上、日本製紙社製）が含まれる。

[0034] ヒドロキシエチルセルロース（以下、HECと略記することがある）としては、例えば、商品名HECダイセルSE850〔平均分子量：148万、粘度：2400–3000 mPa・s（1%水溶液25℃）〕、HECダイセルSE900〔平均分子量：156万、粘度：4000–5000 mPa・s（1%水溶液25℃）〕（以上、ダイセル化学工業社製）が含まれる。

[0035] カルボキシビニルポリマーとしては、例えば、商品名カーボポール71G（粘度：4000–11000 mPa・s）、カーボポール971P（粘度：4000–11000 mPa・s）、カーボポール981（粘度：4000–10000 mPa・s）、カーボポール941（粘度：4000–10000 mPa・s）、カーボポール934（粘度：30500–39400 mPa・s）、カーボポール934P（粘度：29400–39400 mPa・s）（以上、B. F. Goodrich Chemical社製）が含まれる。

[0036] これらの水溶性高分子は、1種または2種以上適宜組み合わせて使用することができる。また、異なるロットを組み合わせて使用してもよい。

水溶性高分子の配合量は、例えば、薬物の血中濃度プロファイルが食物摂取の有無により薬物動態の変動に影響を及ぼさない、医薬組成物が固体であり溶媒に懸濁もしくは分散したとき、または溶媒に懸濁もしくは分散して保存してもミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制できる、または液剤、懸濁剤もしくは乳剤として使用した場合においても、苦味を感じさせない、あるいは、前記指標と想定されるミラベグロンの濃度以下に薬物濃度を抑制できる程度の量であれば特に制限されない。例えば、製剤全体の重量に対して1W/W%以上70W/W%以下、他の態様として3W/W%以上70W/W%以下である。または製剤全体の重量に対して5W/W%以上70W/W%以下、他の態様として10W/W%以上60W/W%以下、更なる態様として10W/W%以上40W/W%以下である。また、水溶性高分子の配合量は、薬物の重量に対して0.1W/W%以上1000W/W%以下、他の態様として1W/W%以上500W/W%以下、更なる態様とし

て5 W/W%以上300 W/W%以下である。

なお、混合前の水溶性高分子の粘度が本発明における所定の粘度範囲から外れるものであっても、複数の水溶性高分子を組み合わせることで混合することにより、使用前に粘性を測定して当該粘度範囲内の粘度を示す場合には、適宜組み合わせ使用してもよい。

[0037] 放出制御基剤として、水溶性高分子を用いる場合は、製剤内部まで水を浸入させるための添加剤（親水性基剤）を含有してもよい。

本発明の医薬組成物の製剤内部まで水を浸入させるための添加剤（親水性基剤）としては、この親水性基剤1 gが溶解するのに必要な水の量が20 ± 5℃下で10 mL以下、別の態様として6 mL以下、更なる態様として5 mL以下、更に他の態様として4 mL以下のものであり、水への溶解性が高い程、製剤中に水を浸入させる効果が高い。

[0038] このような親水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール [PEG; 例えば、商品名PEG 400、PEG 1500、PEG 4000、PEG 6000、PEG 20000（日本油脂社製）]、ポリビニルピロリドン [PVP; 例えば、商品名PVP K30（BASF社製）] 等の水溶性高分子；D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール類；乳糖、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン（例えばデキストラン40）、ブドウ糖等の糖類；ポリオキシエチレン硬化ひまし油 [HCO; 例えば、Cremophor RH40（BASF社製）、HCO-40、HCO-60（日光ケミカルズ社製）]、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール [例えばプルロニックF68（旭電化社製等）]、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル [Tween; 例えばTween 80（関東化学社製）] 等の界面活性剤；塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類；クエン酸、酒石酸等の有機酸；グリシン、β-アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類；メグルミン等のアミノ糖類を用いることができる。

他の態様として、PEG、PVP、D-マンニトール、D-ソルビトール

、キシリトール、乳糖、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、 β -アラニン、塩酸リジン、メグルミンを用いることができる。更なる態様として、PEG、PVP、D-マンニトール、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等が挙げられる。

[0039] これらの親水性基剤は、1種または2種以上適宜組合せて使用可能である。

親水性基剤の配合量は、例えば、薬物の放出を食物摂取の有無による薬物動態の変動に影響を与えない程度にコントロールし得る、医薬組成物が固体であり溶媒に懸濁もしくは分散したとき、または溶媒に懸濁もしくは分散し保存してもミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制できる、または液剤、懸濁剤もしくは乳剤として使用した場合においても、苦味を感じさせない、あるいは、前記指標と想定されるミラベグロンの濃度以下に薬物濃度を苦味を感知しない程度に抑制できる割合であれば特に制限されない。例えば、製剤全体に対して5W/W%以上75W/W%以下、他の態様として5W/W%以上70W/W%以下、更なる態様として20W/W%以上60W/W%以下である。

[0040] 水不溶性物質としては、例えば、水不溶性高分子、ワックス状物質等が挙げられる。

水不溶性高分子としては、例えば、エチルセルロース（例えば、商品名エトセルSTD10、ダウケミカル社製、エチルセルロース水分散液（例えば、商品名アクアコートECD、FMC社製））などの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS100、オイドラギットRS30D、EVONIK Roehm社製）、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE30D、EVONIK Roehm社製）などの水不溶性

／W％以下の態様が挙げられる。

[0043] 本発明の医薬組成物において、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩と放出制御基剤との構造体については、例えば、均一なる態様、不均一なる態様のいずれの態様においても、ミラベグロンの食物摂取の有無によらず薬物動態の変動を低減させる、医薬組成物が固体であり溶媒に懸濁もしくは分散したとき、または溶媒に懸濁もしくは分散して保存してもミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制できる、または液剤、懸濁剤もしくは乳剤として使用した場合においても、苦味を感じさせない、あるいは、前記指標と想定されるミラベグロンの濃度以下に薬物濃度を苦味を感知しない程度に抑制できる態様であれば特に制限されない。具体的には、例えば、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を放出制御基剤で被覆および／または造粒する態様、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩と放出制御基剤とを混合する態様、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を放出制御基剤からなる医薬組成物をカプセルに充填する態様、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩と放出制御基剤とを溶媒に懸濁または溶解する態様、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩を含有する錠剤を放出制御基剤で被覆される態様等が挙げられる。

医薬組成物の態様は、1種または2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

[0044] 本発明の医薬組成物には、所望によりさらに各種医薬添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬添加剤としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、結合剤、安定化剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、滑沢剤、着色剤、緩衝剤、抗酸化剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味・矯臭剤、香料、懸濁剤、分散剤、増粘剤、湿潤剤、消泡剤、溶剤等などが使用される。

[0045] 結合剤としては、例えば、アラビアゴム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、黒色酸化

鉄などが挙げられる

崩壊剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば、重曹などが挙げられる。

人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

[0046] 着色剤としては、例えば、食用黄色4号、5号、食用赤色3号、102号、食用青色3号などが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸またはその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニンまたはその塩類、酸化マグネシウムまたはその塩類、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸またはその塩類などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

防腐剤として、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸、ベンジルアルコール、ソルビン酸、酢酸やそれらの塩類などが挙げられる。

矯味・矯臭剤として、例えば、しょ糖、果糖、乳糖、ソルビトール、マン

ニトール、キシリトール等の糖や糖アルコール、またはアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース等の甘味料などが挙げられる。

香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントール、ストロベリー、バナナ、ラズベリー、バブルガムフレーバーなどが挙げられる。

[0047] 懸濁剤、分散剤あるいは増粘剤として、例えば、ローカストビンガム、グァーガム、プルラン、キサンタンガム、カラギーナン、トラガントガム、デグストリン、ペクチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらの添加剤のほかに、必要に応じて非イオン性の物質を配合することができる。

湿潤剤として、例えば、ポリソルベート 80、アラセル 83 のようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、HCO-50 等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、シュガーエステル等の界面活性剤などが挙げられる。

消泡剤としては、例えば、シメチコン、ジメチコンなどが挙げられる。

溶剤としては、例えば、水、キサンタンガム溶液、ポリビニルアルコール溶液、グリセリン、プロピレングリコール、市販の嚥下補助剤などが挙げられる。

[0048] 医薬添加剤としては、1 種または 2 種以上組合せて適宜適量添加することができる。

配合量については、いずれの医薬添加剤についても、本発明の所望の効果が達成される範囲内の量で使用される。

[0049] 投与は錠剤、口腔内崩壊錠、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。ある態様としては口腔内崩壊錠、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、または乳剤による経口投与であり、別の態様としては口腔内崩壊錠、液剤、懸濁剤、または乳剤による経口投与である。また別の態様としては、液剤、懸濁剤、または乳剤による経口投与である。さらに別の態様としては、口腔内崩壊錠による経口投与で

ある。

[0050] 通常経口投与の場合、1日の投与量はミラベグロンとして、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量はミラベグロンとして、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たりミラベグロンとして約0.001~100mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0051] 本発明のアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩は、前述のアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0052] 以下に、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有する医薬組成物の製造方法に関して説明する。

ミラベグロン、およびアルキル硫酸をそれぞれ溶媒に溶解する。溶解する溶媒としては、ミラベグロン、およびアルキル硫酸が溶解する溶媒であれば特に制限されないが、例えば、水、塩酸、リン酸、エタノール、メタノールなどの有機溶媒、またはその混合液等が挙げられる。ミラベグロン、およびアルキル硫酸をそれぞれ完全に溶解しなくてもよい。

[0053] 次にミラベグロン溶液とアルキル硫酸溶液を混合する。混合条件は特に制限されないが、例えば、アルキル硫酸溶液をミラベグロン溶液に送液するか、あるいは、ミラベグロン溶液をアルキル硫酸溶液に送液することで混合される。

また、ミラベグロン粉末とアルキル硫酸粉末を混合した混合物に、水や塩酸などミラベグロン、およびアルキル硫酸が溶解する溶媒を添加して混合し

てもよい。

混合液を調製後、ろ過回収し析出物を得る工程を入れてもよい。

[0054] 次に得られた析出物、或いは混合液を乾燥する。乾燥の方法は、析出物、或いは混合液が乾燥出来れば特に制限されないが、例えば通風乾燥機、真空乾燥機、流動層造粒機、スプレードライヤーによる乾燥などが挙げられる。乾燥温度は、例えば40℃以上60℃以下である。

[0055] 上記乾燥品に更に放出制御基剤を配合する。放出制御基剤は予め水や有機溶媒に分散または溶解させ乾燥品に添加する。添加方法は特に制限されないが、例えば流動層造粒機、スプレードライヤー、攪拌造粒機、小型攪拌ミルなどによる添加方法が挙げられる。また、放出制御基剤を添加した後乾燥する工程を入れてもよい。さらには、調温調湿する工程を入れてもよい。

実施例

[0056] 以下、実施例に基づき、本発明のアルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、およびそれを含有する医薬組成物の製造法を説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の酸付加塩、医薬組成物に限定されるものではない。また、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、医薬組成物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、医薬組成物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0057] 実施例 1

ミラベグロン（アステラス製薬株式会社製、以下同じ）122gを0.1mol/L塩酸6100gに溶解させてA液を調製した。ラウリル硫酸ナトリウム（Cognis社製、製品名Texapon K12、以下同じ）178gを精製水6100gに溶解させてB液を調製した。得られたB液を160g/分にてA液に送液し、室温にてパドル170～200rpmで攪拌混合することにより、析出物を得た。得られた析出物を、0.45μm HAフィルター（MILLIPORE社製、以下同じ）を用いてろ過回収し、40℃にて24時間棚乾燥し、さらに60℃12時間減圧乾燥により、ミラ

ベグロンとラウリル硫酸のモル比が 1 : 2 である本発明の酸付加塩（以下、ミラベグロンラウリル硫酸塩と略記することもある）の粉末を得た。

[0058] 得られた粉末を¹H-NMR測定（DMSO-d₆溶媒）により、構成成分の同定を行なった。ラウリル硫酸ナトリウムおよびミラベグロン由来のシグナルが観測され、両化合物で構成されていることが確認された。ミラベグロンのアミノ基がプロトン化され塩形成が観測された。ミラベグロンとラウリル硫酸ナトリウムの比率は¹H-NMRの積分比から以下のように算出した。ミラベグロンのチアゾール基のプロトン由来であるδ 4.92（1H）ピークに対するラウリル硫酸末端のメチル基由来であるδ 0.85（3H）ピークの積分比から、ミラベグロン 1 mol に対してラウリル硫酸が 2 mol 付加した構造であると推定された。

[0059] 実施例 2

ミラベグロン 1 g を 0.1 mol/L 塩酸に室温下で溶解させて A 液を調製した。一方、ミリスチル硫酸ナトリウム（日光ケミカル社製、製品名 NIKKOL SMS）1.60 g を 50℃ に加温した精製水に溶解させて B 液を調製した。A 液に B 液を 50℃ 加温下で添加し、析出物を得た。得られた析出物を、0.45 μm HA フィルターを用いてろ過回収し、40℃ にて 12 時間棚乾燥し、ミラベグロンとミリスチン硫酸のモル比が 1 : 2 である本発明の酸付加塩を得た。

[0060] 実施例 3

ミラベグロン 1 g を 0.1 mol/L 塩酸に室温下で溶解させて A 液を調製した。一方、セチル硫酸ナトリウム（日光ケミカル社製、製品名 NIKKOL SCS）1.74 g を 70℃ に加温した精製水に溶解させて B 液を調製した。A 液に B 液を 70℃ 加温下で添加し、析出物を得た。得られた析出物を、0.45 μm HA フィルターを用いてろ過回収し、40℃ にて 12 時間棚乾燥し、ミラベグロンとセチル硫酸のモル比が 1 : 2 である本発明の酸付加塩を得た。

[0061] 実施例 4

ミラベグロン 94.6 g に 0.1 mol/L 塩酸 472.8 mL を加えて溶解させ、ラウリル硫酸ナトリウム 138 g を徐々に添加し、室温にて万能混合攪拌機（品川工業所製、型式 5 DMR）を用い 62 rpm にて 0.5 時間攪拌混合した。得られた混合物を 40℃ にて 42.5 時間棚乾燥し、ミラベグロンとラウリル硫酸のモル比が 1 : 2 である本発明の酸付加塩を得た。

[0062] 実施例 5

ミラベグロン 25 g をメタノール（関東化学社製、以下同じ）500 mL に溶解させ、さらに 0.1 mol/L 塩酸 65 mL を加えて A 液を調製した。得られた A 液の pH は 5.62 であった。一方、ラウリル硫酸ナトリウム 18.25 g を精製水 500 mL に溶解させて B 液を調製した。得られた B 液の pH は 9.69 であった。得られた B 液を A 液に送液し、室温にてパドルにて攪拌混合した。得られた析出物を、0.45 μm HA フィルターを用いてろ過回収し、60℃ 12 時間減圧乾燥により、ミラベグロンとラウリル硫酸のモル比が 1 : 1 である本発明の酸付加塩の粉末を得た。

[0063] 得られた粉末を $^1\text{H-NMR}$ 測定（DMSO- d_6 溶媒）より、構成成分の同定を行なった。ラウリル硫酸ナトリウムおよびミラベグロン由来のシグナルが観測され、両化合物で構成されていることが確認された。ミラベグロンのアミノ基がプロトン化され塩形成が観測された。ミラベグロンとラウリル硫酸ナトリウムの比率は $^1\text{H-NMR}$ の積分比から以下のように算出した。ミラベグロンのチアゾール基のプロトン由来である δ 4.91 (1H) ピークに対するラウリル硫酸末端のメチル基由来である δ 0.85 (3H) ピークの積分比から、ミラベグロン 1 mol に対してラウリル硫酸が 1 mol 付加した構造であると推定された。

[0064] 実施例 6

ミラベグロン 205.5 g をメタノール 4110 mL に溶解させ、さらに 0.1 mol/L 塩酸 529.4 mL を加えて A 液を調製した。一方、ラウリル硫酸ナトリウム 150 g を精製水 4110 mL に溶解させて B 液を調製した。得られた B 液を A 液に送液し、室温にてパドルにて攪拌混合後に、6

0℃にて7日間減圧乾燥することにより、ミラベグロンとラウリル硫酸のモル比が1：1である本発明の酸付加塩を得た。

[0065] 比較例 1

ミラベグロン500mgを50mmol/Lのリン酸溶液200mLに溶解させ、比較例の薬物水溶液を得た。

[0066] 比較例 2

ミラベグロン1.5gとラウリル硫酸ナトリウム2.19gを乳鉢中で乳棒で混合し、ミラベグロンとラウリル硫酸（モル比が1：2）を含有する比較例の混合物を得た。

[0067] 比較例 3

ミラベグロン1.5gを0.1mol/L塩酸75mLに室温下で溶解させてA液を調製した。一方、ラウリル硫酸ナトリウム3.29gを精製水75mLに溶解させてB液を調製した。A液にB液を室温下で添加し、60℃にて乾燥し、ミラベグロンとラウリル硫酸（モル比が1：3）を含有する比較例の混合物を得た。

[0068] 比較例 4

ミラベグロン1.5gを0.1mol/L塩酸75mLに室温下で溶解させてA液を調製した。一方、ラウリル硫酸ナトリウム5.48gを精製水75mLに溶解させてB液を調製した。A液にB液を室温下で添加し、60℃にて乾燥し、ミラベグロンとラウリル硫酸（モル比が1：5）を含有する比較例の混合物を得た。

[0069] 比較例 5

ミラベグロン1gを0.1mol/L塩酸50mLに室温下で溶解させてA液を調製した。一方、ラウリル硫酸ナトリウム10.95gを精製水150mLに溶解させてB液を調製した。A液にB液を室温下で添加し、60℃にて乾燥し、ミラベグロンとラウリル硫酸（モル比が1：15）を含有する比較例の混合物を得た。

[0070] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩の溶解度等を、以下の試験例に

よって確認した。

[0071] 試験例 1

以下の方法に従って、被験化合物の薬物濃度（溶解度）を測定した。

実施例 1 ～ 3 で調製した本発明の酸付加塩（ミラベグロンに換算して 150 mg）を、 10^{-1} mol/L 塩酸、 10^{-3} mol/L 塩酸、および精製水にそれぞれ添加し、 200 ± 10 回/分の速度で 24 時間、室温にて振盪した。振盪後、3000 rpm で 15 分間、遠心分離した後、上清中の薬物濃度を測定した。一方、ミラベグロン 150 mg を同じように 10^{-1} mol/L 塩酸、 10^{-3} mol/L 塩酸、および精製水にそれぞれ添加し、24 時間後に上清中の薬物濃度を測定した。

[0072] ミラベグロンおよび実施例 1 ～ 3 で調製した本発明の酸付加塩における薬物濃度測定結果を表 1 に示す。ミラベグロンは各溶液で高い薬物濃度であったのに対し、実施例 1 ～ 3 はいずれの溶液においても、薬物濃度を抑制することができた。

[0073] [表1]

被験試料	上清中の薬物濃度 (mg/mL)		
	10^{-1} mol/L 塩酸	10^{-3} mol/L 塩酸	精製水
ミラベグロン	12.933	0.501	0.116
実施例 1	0.087	0.087	0.095
実施例 2	0.019	0.030	0.010
実施例 3	0.064	0.021	0.004

[0074] 試験例 2

実施例 1 ～ 3 で調製した本発明の酸付加塩（ミラベグロンに換算して 25 mg）を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従って、溶出試験を行った。試験液は日本薬局方崩壊試験第 2 液（JP2）900 mL を用いた。パドル回転数は 150 rpm で行った。

[0075] 実施例 1 ～ 3 で調製した本発明の酸付加塩における溶出試験測定結果を図 1 に示す。実施例 1 ～ 3 の溶出速度は、意外にもミラベグロンと比較して低

減していた。

[0076] 試験例 3

実施例 4 および 5 で調製した本発明の酸付加塩（ミラベグロンに換算して 25 mg）を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従って、溶出試験を行った。試験液は日本薬局方崩壊試験第 2 液（JP2）900 mL を用いた。パドル回転数は 50 rpm で行った。一方、比較例 2～5 で調製した混合物についても同じように溶出試験を行った。

[0077] 溶出試験結果を表 2 および図 2 に示す。比較例 2～5 に比し、実施例 4 と 5 の溶出率は大幅に低減していた。このことから、ミラベグロンをミラベグロンとラウリル硫酸をモル比を 1 : 1～1 : 2 の酸付加塩にすることによって、溶出率低減できることが示された。

[0078] [表 2]

被験試料	溶出率	
	2分	15分
実施例 4	5.4%	14.4%
実施例 5	12.8%	41.3%
比較例 2	63.9%	87.5%
比較例 3	51.6%	71.5%
比較例 4	76.6%	89.9%
比較例 5	91.1%	99.6%

[0079] 試験例 4

50 mmol/L リン酸緩衝溶液にスターラー攪拌下にてキサンタンガムを 0.5 W/W% となるよう添加し、実施例 1 で調製した本発明の酸付加塩（ミラベグロンに換算して 50 mg）をスターラー攪拌下にて均一に分散させた懸濁液を、雄性ビーグル犬に絶食条件（fast）、又は食後 30 分後（fed）に、ゾンデにより経口投与し、一定時間後に血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。食餌としては、肉飼料 50 g を用いた。一方、比較例 1 の薬物水溶液（ミラベグロンに換算して 50 mg）を雄性ビーグル犬に絶食

条件または食後 30 分後にゾンデにより経口投与し、一定時間後の血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。

[0080] 実施例 1 で調製した本発明のミラベグロンの酸付加塩における結果を表 3 および図 3 に、比較例 1 における結果を表 4 および図 4 に示す。比較例 1 は、絶食時に比べ、飽食下での C_{max} の低下率が 58%、 AUC の低下率が 43%であったのに対し、本発明の医薬組成物（実施例 1）は、絶食下に比べ、飽食下での C_{max} の低下率が 22%、 AUC の低下率が 19%と、有意に食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減できた。

[0081] [表3]

	実施例 1	
	絶食投与時	食後投与時
C_{max} (ng/mL)	295±166	229±86
AUC_{0-10h} (ng*hr/mL)	1027±208	833±122

[0082] [表4]

	比較例 1	
	絶食投与時	食後投与時
C_{max} (ng/mL)	439±58	183±75
AUC_{0-10h} (ng*hr/mL)	1318±127	748±70

[0083] 試験例 5

実施例 1 で調製した本発明の酸付加塩（ミラベグロンに換算して 25 mg）をキサンタンガム溶液 5 mL に分散させた懸濁液をガラス瓶に充填し、密栓後、冷所（5℃）および室温条件下でそれぞれ 1 箇月保存した。キサンタンガム溶液はスターラー攪拌下でキサンタンガムを水に 1 W/W% 添加して調製した。保存後、懸濁液（ミラベグロンを 25 mg 相当量含有する）の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い行った。試験液は日本薬局方崩壊試験第 2 液（JP2）900 mL を用いた。パドル回転数は 150 rpm で行った。

[0084] 実施例1で調製した本発明の酸付加塩における結果を図5に示す。溶出率の変化は室温では最大0.8%であり、また、冷所では全く溶出率の変化がみられず、液保存中の薬物の漏出が抑制できた。

[0085] 実施例7

アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（EVONIK Roehm社製、製品名オイドラギットRS100）400mgをメタノールに溶解後、メノウ乳鉢に移し変え、実施例1で得られた酸付加塩468mgとポリエチレングリコール（三洋化成社製、製品名PEG6000、以下同じ）64mgを添加し、乳棒で混合後、恒温機にメノウ乳鉢を移し、40℃で一晩乾燥させた。フィルム状物質をメノウ乳鉢壁より剥し、乳棒で粉碎し、本発明の医薬組成物を得た。

[0086] 実施例8

実施例1で得られた酸付加塩5.85gとエチルセルロース（ダウケミカル社製、製品名エトセルSTD10、以下同じ）5gとの混合物を、小型攪拌ミル（オリエンタルモーター社製、以下同じ）を用いて、メタノール3.5mLで造粒し、40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0087] 実施例9

実施例1で得られた酸付加塩5.85gとエチルセルロース15gとの混合物を小型攪拌ミルを用いて、メタノール7.5mLで造粒し、40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0088] 実施例10

実施例1で得られた酸付加塩8.775gに対して、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（EVONIK Roehm社製、製品名オイドラギットRS30D）13.75gを加えた後、小型攪拌ミルを用いて造粒し、40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0089] 実施例 1 1

実施例 1 で得られた酸付加塩 8.775 g に対して、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（EVONIK Rohm 社製、製品名オイドラギット RS30D）7.5 g を加えた後、小型攪拌ミルを用いて造粒し、40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0090] 実施例 1 2

エチルセルロース水分散液（FMC 社製、製品名アクアコート ECD-30、以下同じ）20 g にクエン酸トリエチル（東京化成製、以下同じ）0.9 g を添加し、超音波照射を 5 分間行い、噴霧液を調製した。実施例 1 で得られた酸付加塩 5.85 g に対して、噴霧液 8.5 g を、小型攪拌ミルを用いて添加し、造粒した。40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0091] 実施例 1 3

エチルセルロース水分散液 300 g にクエン酸トリエチル 13.57 g を添加し、超音波照射を 5 分間行い、250 μ m の篩を通過させ、噴霧液を調製した。実施例 1 で得られた酸付加塩をパワーミル（ダルトン社製、以下同じ）で粉碎後、ファインインパクトミル（ホソカワミクロン社製、以下同じ）でさらに細かく粉碎した。粉碎した酸付加塩 142.7 g に対して、調製した噴霧液全量を、攪拌造粒機（パウレック社製、製品名 VG-01）を用いて添加し、40℃で一晩乾燥後、粉碎して、本発明の医薬組成物を得た。

[0092] 実施例 1 4

実施例 1 で得られた酸付加塩をパワーミルで粉碎後、ファインインパクトミルでさらに細かく粉碎した。粉碎した酸付加塩 71.3 g とクエン酸トリエチル 18.3 g とをエチルセルロース水分散液 406.5 g に添加し、250 μ m の篩を通過させ、噴霧液を調製した。この噴霧液をスプレードライヤー（大川原化工機社製、以下同じ）を用いて、噴霧した。サイクロン部分より粒子を回収し、加熱処理（70℃、4 時間）を行って、本発明の医薬組

成物を得た。

[0093] 実施例 15

実施例 1 で得られた酸付加塩をパワーミルで粉碎後、ファインインパクトミルでさらに細かく粉碎した。粉碎した酸付加塩 142.7 g とクエン酸トリエチル 36.6 g とをエチルセルロース水分散液 813.0 g に添加し、250 μ m の篩を通過させ、噴霧液を調製した。調製した噴霧液を、スプレードライヤーを用いて、噴霧した。サイクロン部分より粒子を回収し、加熱処理（70℃、4 時間）を行って、本発明の医薬組成物を得た。

[0094] 比較例 6

ミラベグロン 125 g とクエン酸トリエチル 18.25 g をエチルセルロース水分散液 406.8 g に添加し、250 μ m の篩を通過させ、噴霧液を調製した。調製した噴霧液を、スプレードライヤーを用いて、噴霧した。サイクロン部分より粒子を回収し、加熱処理（70℃、4 時間）を行って、比較例の医薬組成物を得た。

[0095] 比較例 7

ミラベグロン 250 g およびクエン酸トリエチル 32.61 g をエチルセルロース水分散液 543.48 g に添加し、さらに精製水 202.9 g を添加・混合し、噴霧液を調製した。調製した噴霧液を流動層造粒装置（G l a t t 社製、製品名 G P C G - 1、以下同じ）を用いて、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ社製、製品名 C P - 1 0 2 Y、以下同じ）250 g に全量噴霧し、加熱処理（50℃、13 時間）を行って、比較例の医薬組成物を得た。

[0096] 比較例 8

（1）第 1 層の調製

ミラベグロン 240 g およびヒプロメロース（信越化学工業社製、製品名 T C - 5 E）60 g を精製水 1200 g に添加し、噴霧液を調製した。調製した噴霧液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース 300 g に全量噴霧し、第 1 層を被覆した粒子を調製した。

[0097] (2) 第2層の調製

クエン酸トリエチル 59 g をエチルセルロース水分散液 983.26 g に添加し、さらに精製水 983.26 g を添加・混合し、噴霧液を調製した。調製した噴霧液を流動層造粒装置を用いて、第1層を被覆した粒子 295 g に全量噴霧し、加熱処理（50℃、13時間）を行って、比較例の医薬組成物を得た。

[0098] 試験例 6

実施例 7～15 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 25 mg 相当量含有する）を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い溶出試験を行った。試験液は日本薬局方崩壊試験第2液（JP2）900 mL を用いた。パドル回転数は 150 rpm で行った。

実施例 7～15 で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図 6、7 に示す。試験開始 30 分後のミラベグロンの溶出率は、実施例 7 は 31%、実施例 8 は 26%、実施例 9 は 17%、実施例 10 は 24%、実施例 11 は 17%、実施例 12 は 32%、実施例 13 は 29%、実施例 14 は 36%、実施例 15 は 29% であった。実施例 7～15 で調製した各医薬組成物からのミラベグロンの溶出率はいずれも試験開始 30 分後で 85% 未満であった。

[0099] 試験例 7

実施例 7 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 50 mg 相当量含有する）をキサンタンガム溶液に、実施例 15 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 50 mg 相当量含有する）を水にそれぞれ分散させた懸濁液をビーグル犬に絶食条件または食後 30 分後にゾンデにより経口投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。食餌としては、肉試料 50 g を用いた。

[0100] 実施例 7 および実施例 15 で調製した本発明の医薬組成物における薬物動態結果を表 5 および図 8、9 に示す。

本発明の医薬組成物（実施例 7 および実施例 15）は、絶食下に比べ、飽

食下でのCmaxの低下率がそれぞれ4%および8%、AUCの低下率がそれぞれ1%および2%となり、比較例1の結果(表4)と比較して食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減できた。

[0101] [表5]

	実施例 7		実施例 15	
	絶食投与時	食後投与時	絶食投与時	食後投与時
Cmax (ng/mL)	204±42	201±49	209±73	193±57
AUC0-10h (ng*hr/mL)	706±78	711±22	880±239	860±320

[0102] 試験例 8

実施例 7 で調製した本発明の医薬組成物をキサンタンガム溶液に、実施例 15 で調製した本発明の医薬組成物を水にそれぞれ分散させた懸濁液をガラス瓶に充填し、密栓後、冷所(5℃)および室温条件下でそれぞれ2週間或いは1箇月保存した。保存後、懸濁液(ミラベグロンを25mg相当量含有する)の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)に従い行った。試験液は日本薬局方崩壊試験第2液(JP2)900mLを用いた。パドル回転数は150rpmで行った。一方、比較例6~8で調製した医薬組成物を水に分散させた懸濁液を同じ条件で保存し、保存後に溶出試験を行った。

[0103] 実施例 7 および 5 で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図10、11に、比較例6~8で調製した医薬組成物における溶出試験結果を図12~14に示す。比較例6、7、8は保存前に対して、最大で20%(室温)、16%(室温)、55%(室温)、それぞれ溶出率の変化があったのに対し、実施例7は0.8%(冷所)、10%(室温)、実施例15は5.3%(室温)であり、いずれも15%以下に溶出の変化が抑えられ、液保存中の薬物の漏出を抑制できた。

[0104] 試験例 9

実施例 15 で調製した本発明の医薬組成物(ミラベグロンに換算して150mg)を、 10^{-1} mol/L塩酸、 10^{-3} mol/L塩酸、および精製水

にそれぞれ添加し、スターラーで攪拌した。1日経過後、3000rpmで15分間、遠心分離した後、上清中の薬物濃度を測定した。一方、比較例7、8を同じように 10^{-1}mol/L 塩酸、 10^{-3}mol/L 塩酸、および精製水にそれぞれ添加し、1日経過後に上清中の薬物濃度を測定した。

[0105] 実施例15、比較例7、8で調製した医薬組成物における薬物濃度測定結果を表6に示す。実施例15で調製した本発明の医薬組成物はいずれの溶液においても、溶解度（薬物濃度）を抑制することができた。このことから、苦味が抑えられることが期待される。

[0106] [表6]

被験試料	上清中の薬物濃度 (mg/mL)		
	10^{-1}mol/L 塩酸	10^{-3}mol/L 塩酸	精製水
実施例15	0.006	0.001	0.004
比較例7	0.007	0.555	0.461
比較例8	0.120	0.816	0.837

実施例16

実施例4で得られた酸付加塩をパワーミルで粉砕後、ファインインパクトミルでさらに細かく粉砕した。エチルセルローズ水分散液504.4gおよびクエン酸トリエチル22.7gにより分散液を調製した。粉砕した酸付加塩200gに調製した分散液全量を流動層造粒機を用いて噴霧（吸気温度65℃、噴霧液速6g/分）した。粉末を回収し、加熱処理（70℃、4時間）を行って、本発明の医薬組成物を得た。

[0107] 実施例17

実施例6で得られた酸付加塩をファインインパクトミルで粉砕した。エチルセルローズ水分散液642.3gおよびクエン酸トリエチル28.9gにより分散液を調製した。粉砕した酸付加塩175.8gに調製した分散液全量を流動層造粒機を用いて噴霧（吸気温度65℃、噴霧液速6g/分）した。粉末を回収し、加熱処理（70℃、4時間）を行って、本発明の医薬組成物を得た。

[0108] 試験例 1 0

実施例 1 6 および 1 7 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 25 m g 相当量含有する）を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い溶出試験を行った。試験液は U S P リン酸緩衝液（p H 6. 8）9 0 0 m L を用いた。パドル回転数は 2 0 0 r p m で行った。

[0109] 実施例 1 6 および 1 7 で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図 1 5 に示す。試験開始 3 0 分後のミラベグロンの溶出率は、実施例 1 6 は 4 6 %、実施例 1 7 は 8 % であった。実施例 1 6 および 1 7 で調製した各医薬組成物からのミラベグロンの溶出率はいずれも試験開始 3 0 分後で 8 5 % 未満であった。

[0110] 試験例 1 1

実施例 1 6 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 25 m g 相当量含有する）を水 1 2. 5 m L に分散させ、ビーグル犬に絶食条件および食後 3 0 分後にゾンデにより経口投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。食餌は肉試料 5 0 g を用いた。

[0111] 実施例 1 6 で調製した本発明の医薬組成物における薬物動態試験結果を表 7 および図 1 6 に示す。

本発明の医薬組成物（実施例 1 6）は、絶食下に比べ、飽食下での C m a x の低下率がー 1 3 %、A U C の低下率が 1 8 % となり、比較例 1 の結果（表 4）と比較して食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減する傾向がみられた。

[0112] [表7]

	実施例 1 6	
	絶食投与時	食後投与時
Cmax (ng/mL)	47±8	53±30
AUC0-10h (ng*hr/mL)	281±13	231±54

[0113] 試験例 1 2

実施例 1 6 および 1 7 で調製した本発明の医薬組成物を水に分散させた懸

濁液をガラス瓶に充填し、密栓後、冷所（5℃）にてそれぞれ2週間保存した。保存後、懸濁液（ミラベグロンを25mg相当量含有する）の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い行った。試験液はUSPリン酸緩衝液（pH6.8）900mLを用いた。パドル回転数は200rpmで行った。

[0114] 実施例16または17で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図17および図18に示す。実施例16の溶出率の変化の最大は1.4%（5℃）、実施例17は2.3%（5℃）であり、いずれも15%以下に溶出率の変化が抑えられ、液保存中の薬物の漏出が抑制できた。

[0115] 実施例18

ミラベグロン600gとラウリル硫酸ナトリウム438gを混合した混合物に水4260mLを加え、室温にて万能混合攪拌機（品川工業所製、型式25AM-02-QR）を用い65rpmにて5分間攪拌混合した。続けて攪拌混合を行いながら1mol/L塩酸1545.6mLを25mL/分で添加し、さらに4時間攪拌混合した。得られた混合物を60℃にて15時間棚乾燥し、ミラベグロンとラウリル硫酸のモル比が1:1である本発明の酸付加塩を得た。さらに得られた酸付加塩をファインインパクトミルで粉碎した。エチルセルロース水分散液800gおよびクエン酸トリエチル36gによる分散液を、粉碎した酸付加塩400gに流動層造粒機を用いて噴霧した。粒子を回収し、710μmの篩を通過させ、加熱処理（70℃、4時間）を行い、本発明の医薬組成物を得た。

[0116] 実施例19

実施例18で得られた加熱処理前の粒子576gに、エチルセルロース水分散液113.6gおよびクエン酸トリエチル5.1gによる分散液をさらに噴霧した。粒子を回収し、710μmの篩を通過させ、加熱処理（70℃、4時間）を行い、本発明の医薬組成物を得た。

[0117] 実施例20

実施例19で得られた加熱処理前の粒子515.2gに、エチルセルロー

ス水分散液 95.1 g およびクエン酸トリエチル 4.3 g による分散液をさらに噴霧した。粒子を回収し、710 μ m の篩を通過させ、加熱処理（70℃、4 時間）を行い、本発明の医薬組成物を得た。

[0118] 実施例 2 1

実施例 2 0 で得られた加熱処理前の粒子 400.1 g に、エチルセルロース水分散液 139 g およびクエン酸トリエチル 6.3 g による分散液を、流動層造粒機を用いて噴霧した。粒子を回収し、710 μ m の篩を通過させ、加熱処理（70℃、4 時間）を行い、本発明の医薬組成物を得た。

[0119] 実施例 2 2

実施例 2 1 で得られた加熱処理前の粒子 348.1 g に、エチルセルロース水分散液 54 g およびクエン酸トリエチル 2.4 g による分散液をさらに噴霧した。粒子を回収し、710 μ m の篩を通過させ、加熱処理（70℃、4 時間）を行い、本発明の医薬組成物を得た。

[0120] 実施例 2 3

実施例 2 2 で得られた加熱処理前の粒子 266.7 g に、エチルセルロース水分散液 39.3 g およびクエン酸トリエチル 1.8 g による分散液をさらに噴霧した。粒子を回収し、710 μ m の篩を通過させ、加熱処理（70℃、4 時間）を行って、本発明の医薬組成物を得た。

[0121] 試験例 1 3

実施例 2 0 および 2 3 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 25 mg 相当量含有する）を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い溶出試験を行った。試験液は USP リン酸緩衝液（pH 6.8）900 mL を用いた。パドル回転数は 200 rpm で行った。

[0122] 実施例 2 0 および 2 3 で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図 1 9 に示す。試験開始 30 分後のミラベグロンの溶出率は、実施例 2 0 は 34%、実施例 2 3 は 15% であった。実施例 2 0 および 2 3 で調製した各医薬組成物からのミラベグロンの溶出率はいずれも試験開始 30 分後で 85% 未満であった。

[0123] 試験例 1 4

実施例 2 3 で調製した本発明の医薬組成物（ミラベグロンを 5 0 m g 相当量含有する）を水 5 0 m L に分散させ、ビーグル犬 6 例に絶食条件および食後 3 0 分後にゾンデにより経口投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。食餌は肉試料 5 0 g を用いた。

[0124] 実施例 2 3 で調製した本発明の医薬組成物における薬物動態試験結果を表 8 および図 2 0 に示す。

本発明の医薬組成物（実施例 2 3）は、絶食下に比べ、飽食下での C_{max} の低下率が - 9 %、 AUC の低下率が 1 5 % となり、比較例 1 の結果（表 4）と比較して食物摂取の有無による薬物動態の変動を低減する傾向がみられた。

[0125] [表 8]

	実施例 2 3	
	絶食投与時	食後投与時
C_{max} (ng/mL)	188±37	204±48
AUC_{0-10h} (ng*hr/mL)	929±85	787±132

[0126] 試験例 1 5

実施例 2 0 および 2 3 で調製した本発明の医薬組成物を水に分散させた懸濁液をガラス瓶に充填し、密栓後、冷所（5℃）にてそれぞれ 2 週間保存した。保存後、懸濁液（ミラベグロンを 2 5 m g 相当量含有する）の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い行った。試験液は U S P リン酸緩衝液（p H 6 . 8）9 0 0 m L を用いた。パドル回転数は 2 0 0 r p m で行った。

[0127] 実施例 2 0 および 2 3 で調製した本発明の医薬組成物における溶出試験結果を図 2 1 および図 2 2 に示す。実施例 2 0 の溶出率の変化の最大は 3 . 8 %、実施例 2 3 は 5 . 3 % であり、いずれも 1 5 % 以下に溶出率の変化が抑えられ、液保存中の薬物の漏出が抑制できた。

産業上の利用可能性

[0128] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有する医薬組成物は、ミラベグロンを含有する医薬製剤と比べて、医薬組成物を溶媒に懸濁したときのミラベグロンの溶出もしくは漏出を低減もしくは抑制し、食物摂取の有無による薬物動態の変動がより小さい、医薬組成物を提供し、以って服用コンプライアンスを向上することができる。

請求の範囲

- [請求項1] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩、および放出制御基剤を含有してなる医薬組成物。
- [請求項2] アルキル硫酸が、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、およびヘキサデシル硫酸からなる群より選択される1種の酸である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンドデシル硫酸塩である、請求項2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] ミラベグロンとアルキル硫酸のモル比が1 : 1 ~ 1 : 2である、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 放出制御基剤が、水溶性高分子、または水不溶性物質である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 放出制御基剤が、水不溶性物質である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 放出制御基剤が、水不溶性セルロースエーテル、および／または水不溶性アクリル酸系共重合体である、請求項1又は6に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 水不溶性セルロースエーテルが、エチルセルロースである、請求項7に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 水不溶性アクリル酸系共重合体が、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、およびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体からなる群より選択される1または2以上の物質である、請求項7に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 水不溶性物質の量が、アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩の重量に対して0.1 W/W%以上1000 W/W%以下である、請求項5 ~ 9のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 溶出試験開始30分後のミラベグロン溶出率が約85%未満である

、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 溶出試験開始 1. 5 時間後のミラベグロン溶出率が約 7 0 % 以下である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

[請求項13] 医薬組成物が、絶食投与時における最大血中薬物濃度 (C m a x) と比べ、食物摂取後投与時における C m a x の低下率が約 3 0 % 以下である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項14] 医薬組成物が、絶食投与時における血中薬物濃度対時間曲線下面積 (A U C) と比べ、食物摂取後投与時における A U C の低下率が約 3 0 % 以下である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 医薬組成物が、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、および乳剤からなる群から選択される 1 種の製剤である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項16] 医薬組成物が、液剤、懸濁剤、または乳剤である、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

[請求項17] 過活動膀胱治療用である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項18] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩に放出制御基剤を配合してなる医薬組成物の製造方法。

[請求項19] (1) ミラベグロンを溶媒に溶解し、(2) (1) にアルキル硫酸を配合し、(3) (2) に放出制御基剤を配合する、医薬組成物の製造方法。

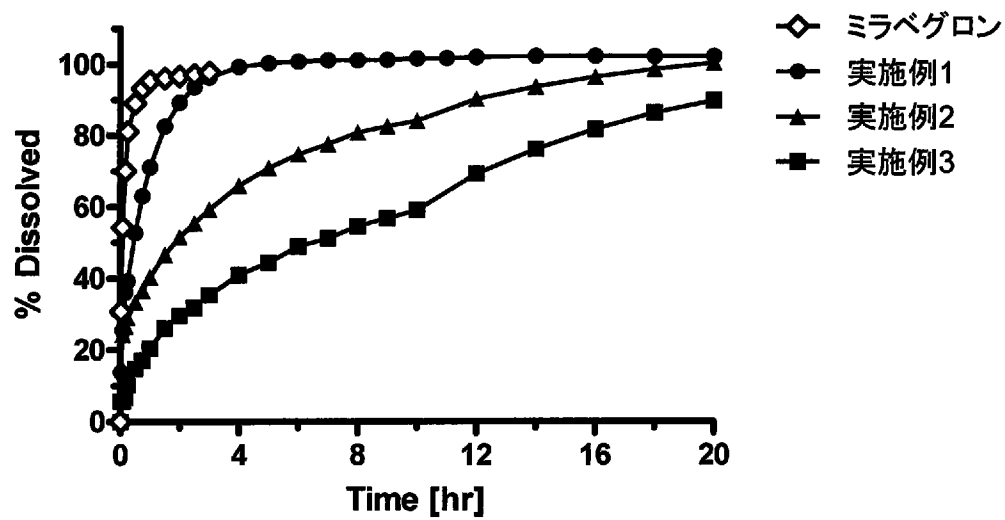
[請求項20] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩。

[請求項21] アルキル硫酸が、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、およびヘキサデシル硫酸からなる群より選択される 1 種の酸である、請求項 2 0 に記載の酸付加塩。

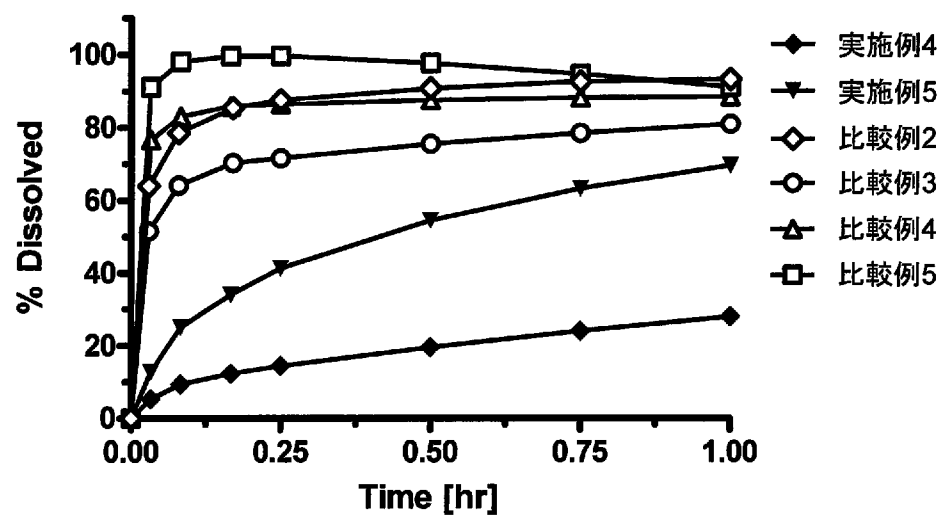
[請求項22] アルキル硫酸とミラベグロンとの酸付加塩が、ミラベグロンドデシル硫酸塩である、請求項 2 1 に記載の酸付加塩。

- [請求項23] ミラベグロンとアルキル硫酸のモル比が1 : 1 ~ 1 : 2である、請求項20~22のいずれか一項に記載の酸付加塩。
- [請求項24] 過活動膀胱治療のための、請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の使用。
- [請求項25] 請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の有効量を患者に投与することからなる、過活動膀胱治療方法。
- [請求項26] 水またはキサンタンガム溶液に分散し保存中もミラベグロンの漏出を抑制するための請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の使用。
- [請求項27] 食物摂取の有無によらず薬物動態の変動を低減する医薬組成物の製造のための、請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の使用。
- [請求項28] 苦味抑制のための請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の使用。
- [請求項29] 過活動膀胱治療用医薬組成物の製造のための、請求項20~23のいずれか一項に記載の酸付加塩の使用。

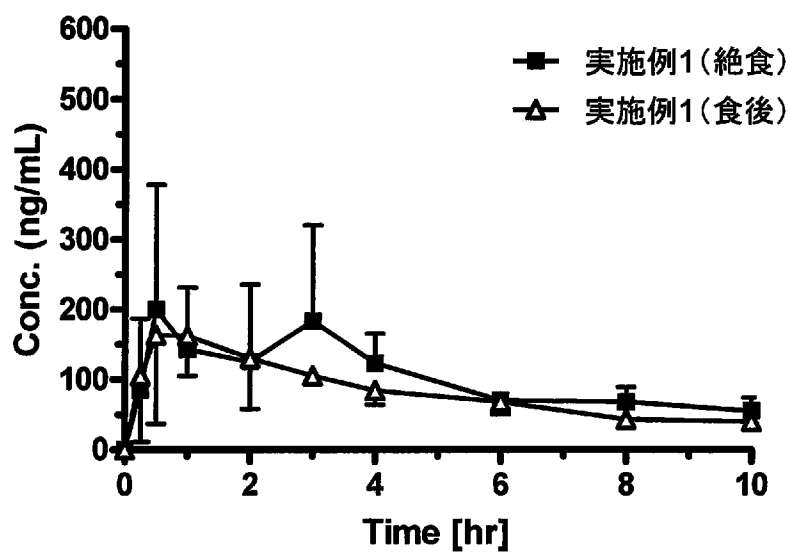
[図1]



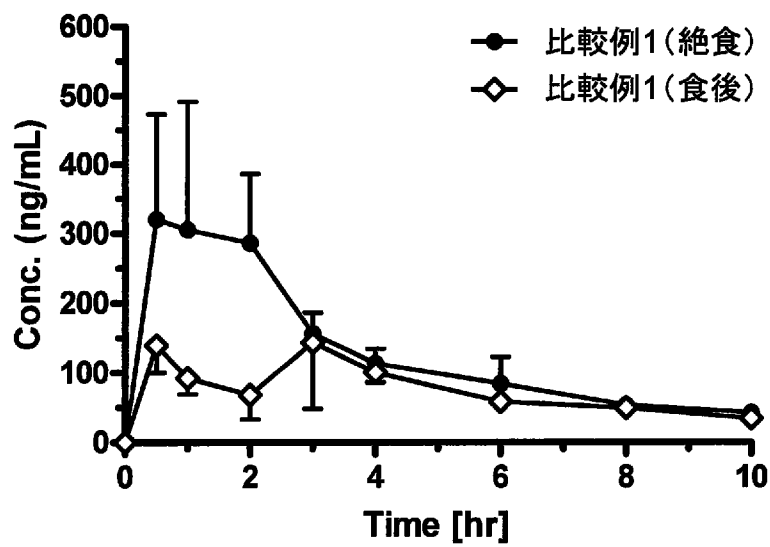
[図2]



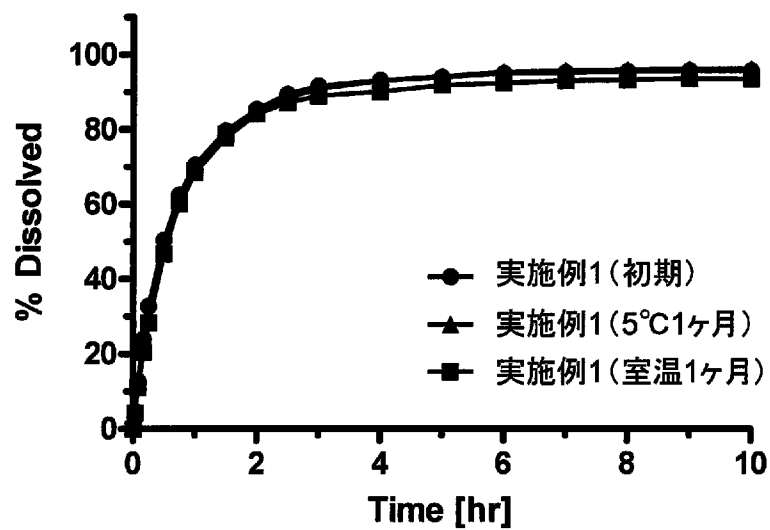
[図3]



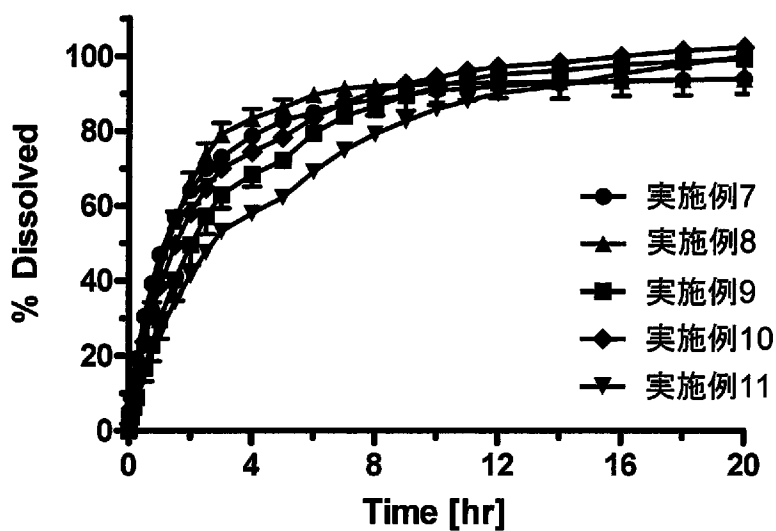
[図4]



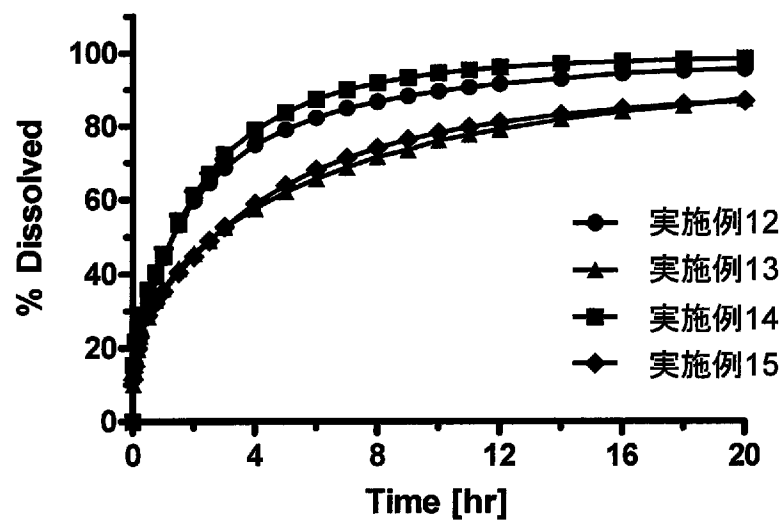
[図5]



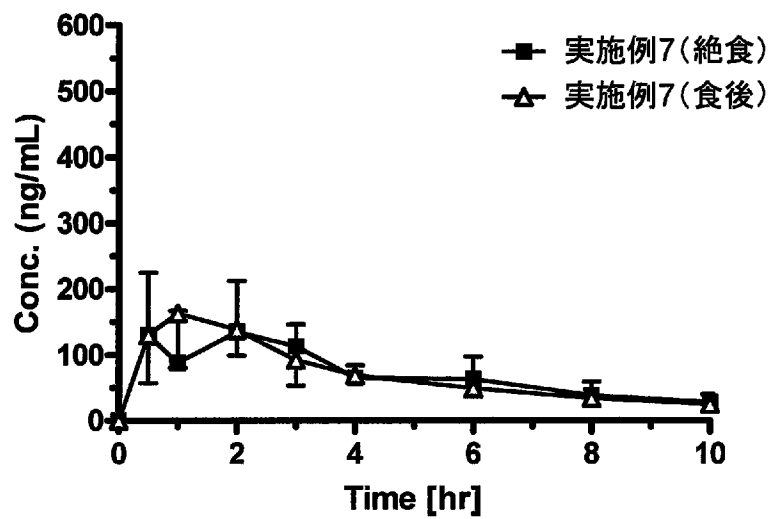
[図6]



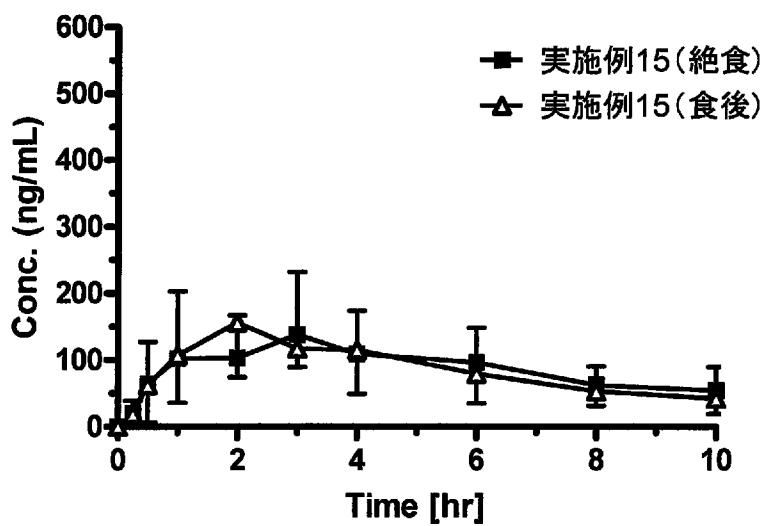
[図7]



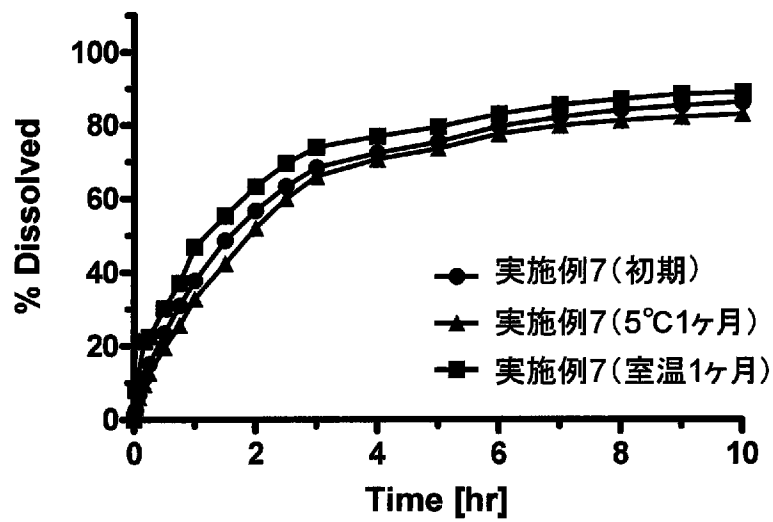
[図8]



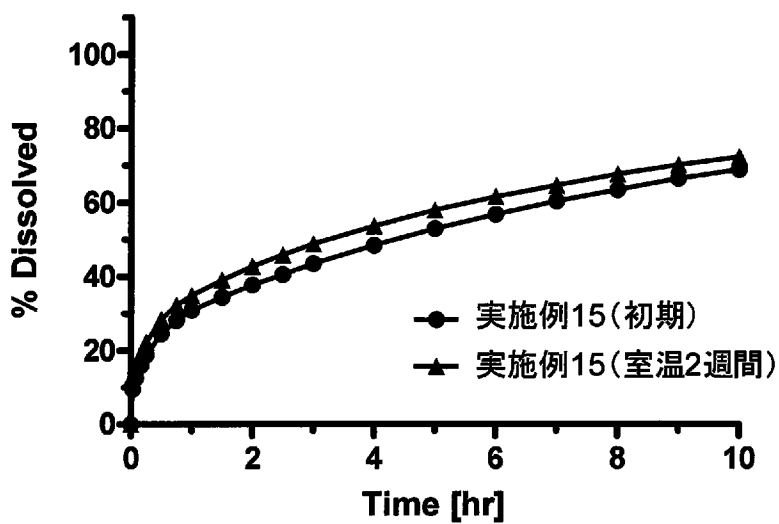
[図9]



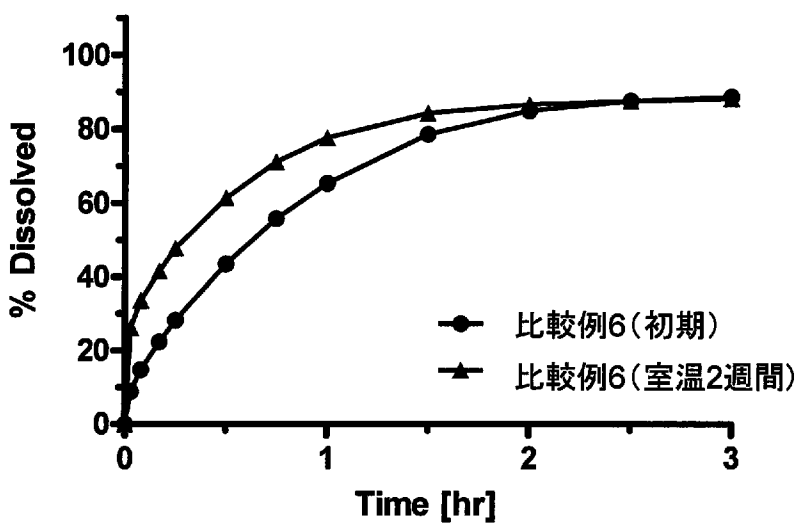
[図10]



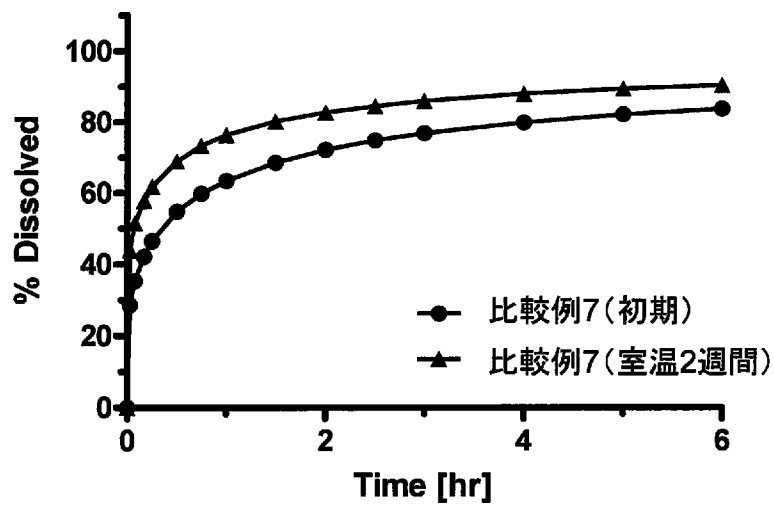
[図11]



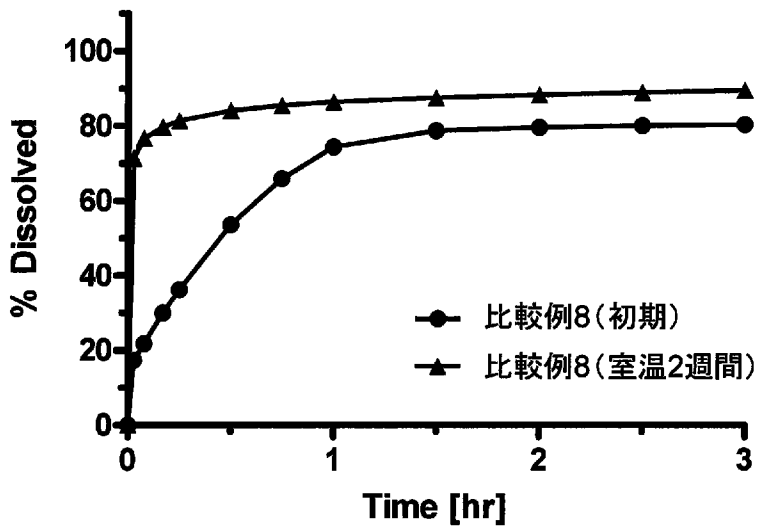
[図12]



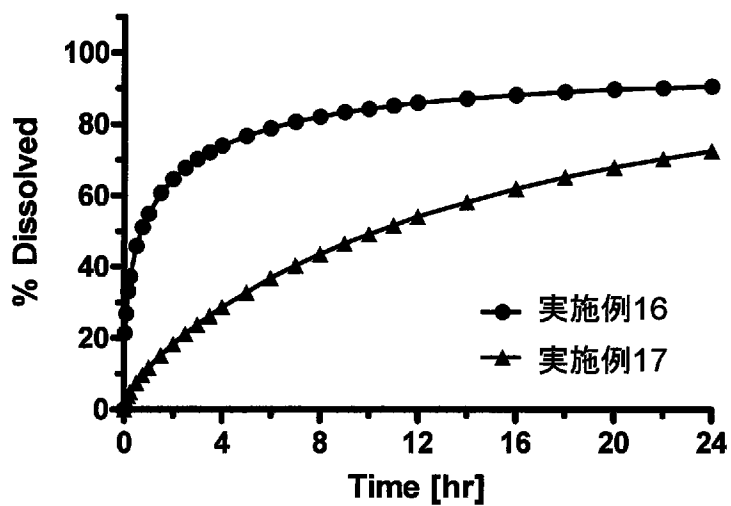
[図13]



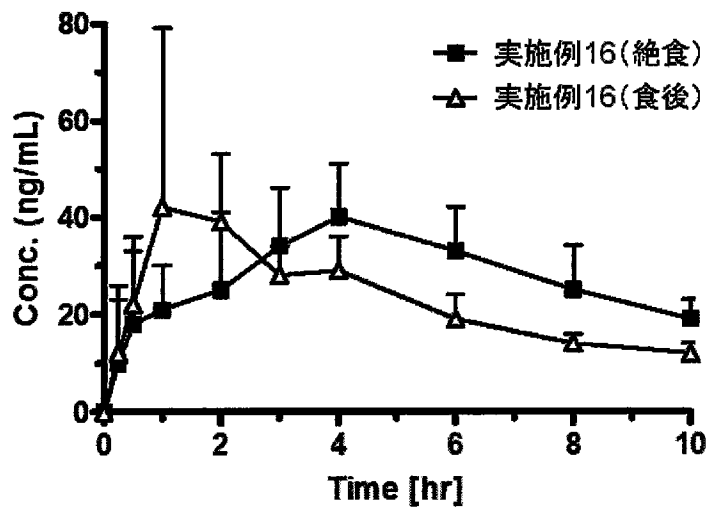
[図14]



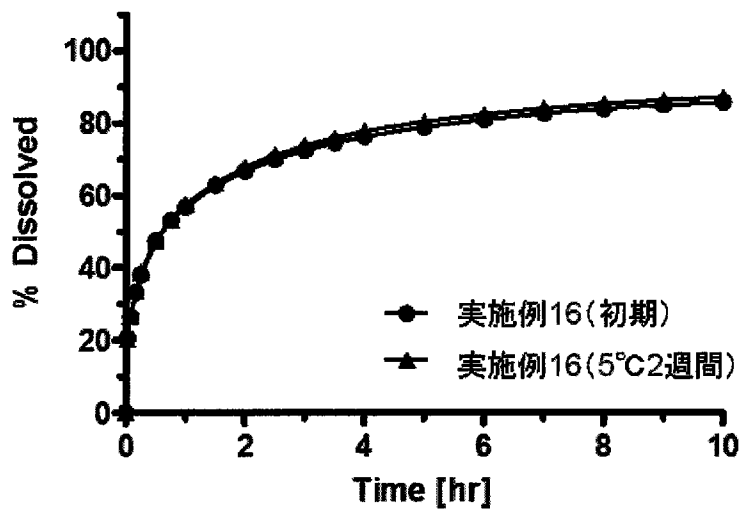
[図15]



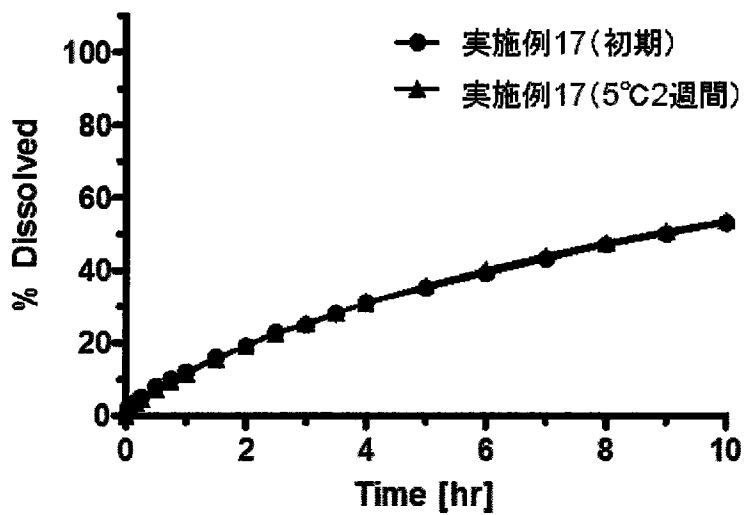
[図16]



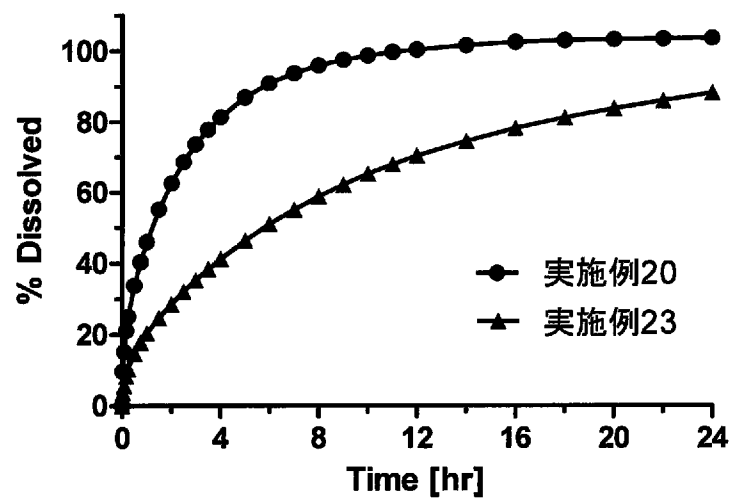
[図17]



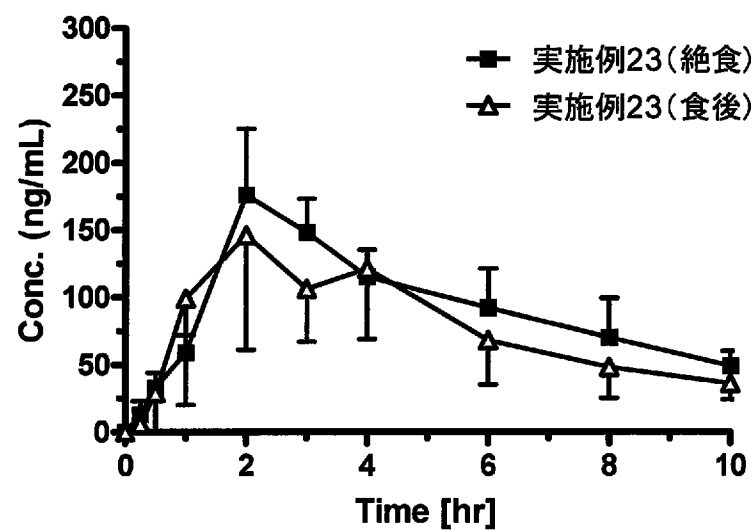
[図18]



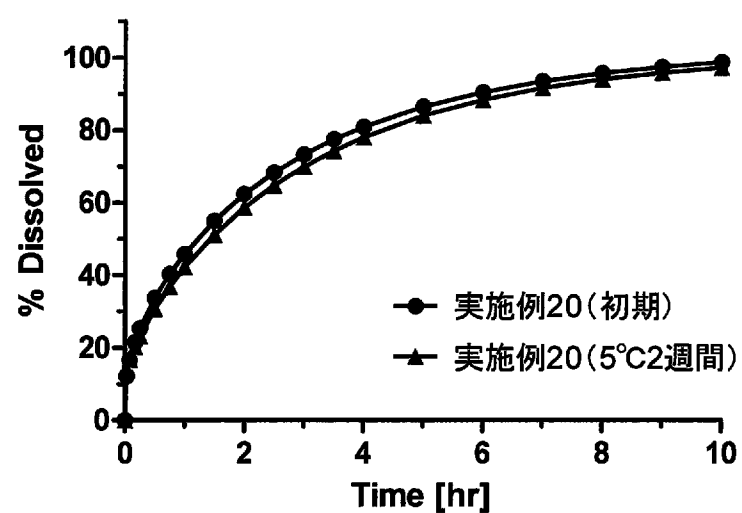
[図19]



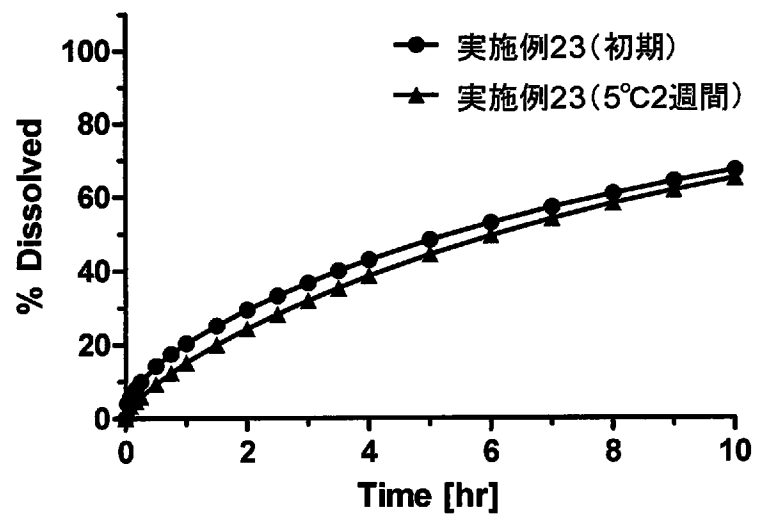
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i,
A61K47/38(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D277/20, A61K31/426, A61K47/32, A61K47/38, A61P13/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/20607 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 April 1999 (29.04.1999), entire text; particularly, example 41; page 5, lines 9 to 13; page 14, lines 3 to 6 & US 6346532 B1 & EP 1028111 A1	1-23, 26-29
Y	WO 2010/053068 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 14 May 2010 (14.05.2010), entire text; particularly, test example 3 & US 2011/0262566 A1 & EP 2363397 A1	1-23, 26-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 May, 2013 (10.05.13)

Date of mailing of the international search report
21 May, 2013 (21.05.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059486

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/038690 A1 (Astellas Pharma Inc.), 08 April 2010 (08.04.2010), entire text; particularly, paragraphs [0002], [0007] & JP 2011-79859 A & US 2010/0144807 A1 & EP 2345410 A1	1-23, 26-29
Y	WO 99/033491 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July 1999 (08.07.1999), entire text; particularly, claims; page 3, line 13 to page 5, line 4; page 9, line 15 to page 10, line 4; experimental example 2 & JP 2006-111636 A & US 6328979 B1 & US 6919372 B1 & EP 1043031 A1 & EP 1043030 A1 & WO 1999/033489 A1 & WO 1999/033490 A1	1-23, 26-29
Y	WO 99/033489 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July 1999 (08.07.1999), entire text; particularly, claims; page 3, line 13 to page 5, line 4; page 12, lines 8 to 24; experimental example 3 & JP 2006-111636 A & US 6328979 B1 & US 6919372 B1 & EP 1043030 A1 & EP 1043031 A1 & WO 1999/033490 A1 & WO 1999/033491 A1	1-23, 26-29
Y	JP 05-279247 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 October 1993 (26.10.1993), entire text; particularly, claims; paragraph [0001] & US 5368852 A & EP 565301 A1	1-19
Y	JP 05-213740 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August 1993 (24.08.1993), entire text; particularly, claims; paragraph [0044] (Family: none)	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059486

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 and 25 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D277/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D277/20, A61K31/426, A61K47/32, A61K47/38, A61P13/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 99/20607 A1 (山之内製薬株式会社) 1999. 04. 29, 全文、特に、実施例 41、第 5 頁第 9-13 行、第 14 頁第 3-6 行 & US 6346532 B1 & EP 1028111 A1	1-23, 26-29
Y	WO 2010/053068 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2010. 05. 14, 全文、特に、試験例 3 & US 2011/0262566 A1 & EP 2363397 A1	1-23, 26-29

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 0 5 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 5 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4 C

5 2 7 7

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/038690 A1 (アステラス製薬株式会社) 2010. 04. 08, 全文、特に、段落 [0002]、[0007] & JP 2011-79859 A & US 2010/0144807 A1 & EP 2345410 A1	1-23, 26-29
Y	WO 99/033491 A1 (山之内製薬株式会社) 1999. 07. 08, 全文、特に、請求の範囲、第3頁第13行―第5頁第4行、第9頁第 15行―第10頁第4行、実験例2 & JP 2006-111636 A & US 6328979 B1 & US 6919372 B1 & EP 1043031 A1 & EP 1043030 A1 & WO 1999/033489 A1 & WO 1999/033490 A1	1-23, 26-29
Y	WO 99/033489 A1 (山之内製薬株式会社) 1999. 07. 08, 全文、特に、請求の範囲、第3頁第13行―第5頁第4行、第12頁 第8―24行、実験例3 & JP 2006-111636 A & US 6328979 B1 & US 6919372 B1 & EP 1043030 A1 & EP 1043031 A1 & WO 1999/033490 A1 & WO 1999/033491 A1	1-23, 26-29
Y	JP 05-279247 A (ロート製薬株式会社) 1993. 10. 26, 全文、特に、特許請求の範囲、段落 [0001] & US 5368852 A & EP 565301 A1	1-19
Y	JP 05-213740 A (大日本製薬株式会社) 1993. 08. 24, 全文、特に、特許請求の範囲、段落 [0044] (ファミリーなし)	1-19

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 24, 25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項24, 25は手術又は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。