

(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
2012 年 11 月 22 日(22.11.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/157752 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/4748 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01) A61K 38/46 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/062800

(22) 国際出願日: 2012 年 5 月 18 日(18.05.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-111204 2011 年 5 月 18 日(18.05.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 薄井 俊樹 (USUI, Toshiki) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2-1 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP). 春原 政明 (SUNOHARA, Masaaki) [JP/JP]; 〒1038433 東京都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内 Tokyo (JP). 高宮 雅哉 (TAKAMIYA, Masaya) [JP/JP]; 〒1038433 東京

都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 4 号 興和株式会社内 Tokyo (JP).

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

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (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))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING LOXOPROFEN

(54) 発明の名称: ロキソプロフェン含有の医薬組成物

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition ameliorating problems of stability between interacting components including loxoprofen or a salt thereof and chlorpheniramine or a salt thereof. The medical composition contains a xanthine derivative and interacting components including loxoprofen or a salt thereof and chlorpheniramine or a salt thereof.

(57) 要約: ロキソプロフェン又はその塩と、クロルフェニラミン又はその塩等の相互作用性成分との間の安定性の問題が改善された医薬組成物の提供。ロキソプロフェン又はその塩、及びクロルフェニラミン又はその塩等の相互作用成分及びキサンチン誘導体を含有する医薬組成物。



WO 2012/157752 A1

明 細 書

発明の名称：ロキソプロフェン含有の医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ロキソプロフェン又はその塩を含有する医薬組成物に関する。

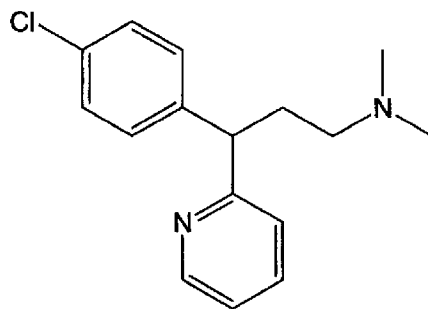
背景技術

[0002] ロキソプロフェンは、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）の一種であり、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛、急性上気道炎、手術後・外傷後・抜歯後等の消炎・鎮痛・解熱に有効なものとして知られており（非特許文献1）、その優れた解熱鎮痛作用から、総合感冒薬や解熱鎮痛剤等への配合も期待される。

[0003] 一方、これまでに、総合感冒薬、解熱鎮痛剤においては、解熱鎮痛成分のほか、抗ヒスタミン成分、去痰成分、消炎酵素成分、鎮咳成分、中枢神経興奮成分、抗コリン成分、抗プラスミン成分、生薬成分など多種多様の成分の組み合わせが配合されている。

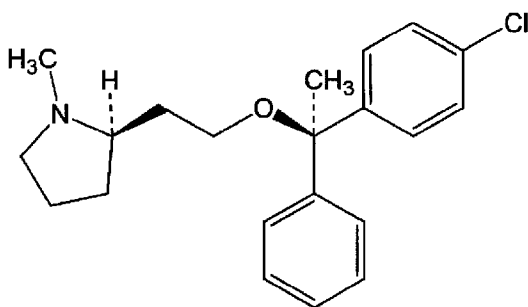
[0004] 抗ヒスタミン成分としては、具体的には例えば、クロルフェニラミン又はその塩；クレマスチン又はその塩；カルビノキサミン又はその塩；ジフェニルピラリン又はその塩等が挙げられ、総合感冒薬のほか、鼻炎用内服薬、アレルギー用剤など様々の医薬品に用いられている（非特許文献2～5）。上記のうち、クロルフェニラミンは、下記式

[0005] [化1]



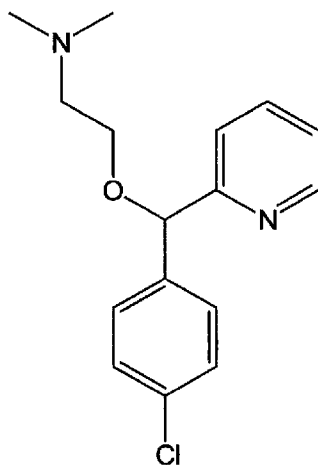
[0006] で表される化合物である。また、クレマスチンは、下記式

[0007] [化2]



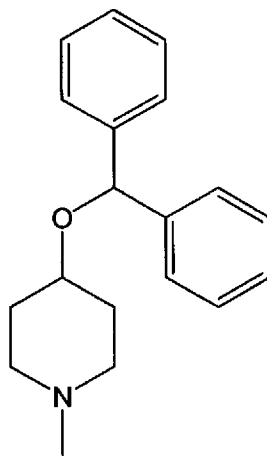
[0008] で表される化合物である。また、カルビノキサミンは、下記式

[0009] [化3]



[0010] で表される化合物である。また、ジフェニルピラリンは、下記式

[0011] [化4]

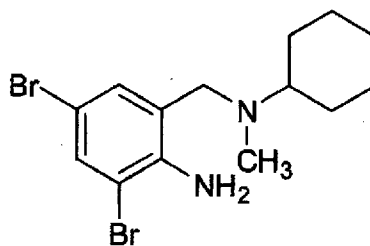


[0012] で表される化合物である。

[0013] 去痰成分としては、具体的には例えば、ブロムヘキシン又はその塩；アンブロキソール又はその塩；グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩などが挙げられる。

上記のうち、ブロムヘキシンは、下記式

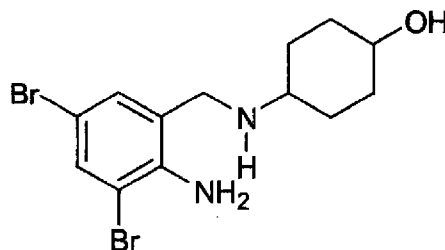
[0014] [化5]



[0015] で表される化合物であり、気道粘膜の分泌促進による粘液の希釈をはかる粘稠調整作用に基づく去痰作用を有し、スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬に用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられている（非特許文献6）。

また、アンブロキソールは、下記式

[0016] [化6]



[0017] で表される化合物であり、去痰成分である上記ブロムヘキシンの活性代謝物として知られ、粘膜潤滑成分とも呼ばれている。スイッチOTC薬物として認可され、総合感冒薬にも用いられるほか、医療用としては、急性・慢性気管支炎や塵肺症等の去痰に用いられる（非特許文献7）。

[0018] また、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾー

ルスルホン酸又はその塩等のフェノール誘導体又はその塩は、気道分泌促進作用等を有する成分である（非特許文献８）。

[0019] 消炎酵素成分としては、具体的には例えば、リゾチーム又はその塩などが挙げられる。これらは、ムコ多糖分解作用や抗炎症作用等を示し、ムコ多糖分解作用による痰や鼻汁の膿粘液の分解や抗炎症作用を期待して、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰剤や鼻炎用内服薬等にも用いられる薬物である（非特許文献９）。

[0020] 鎮咳成分としては、具体的には例えば、コデイン類；エフェドリン類；デキストロメトルファン又はその塩等が挙げられる。

上記のうち、コデイン類は、咳中枢の機能を抑制することによる鎮咳作用を有する麻薬性鎮咳成分であることが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬等にも用いられている薬物である（非特許文献１０）。

また、エフェドリン類は、交感神経興奮作用に基づく気管支拡張作用により、鎮咳作用をもたらすことが知られている。そして、鎮咳成分として、総合感冒薬、鎮咳去痰薬に用いられるほか、血管収縮作用による鼻づまりの緩和を目的として鼻炎用内服薬等にも用いられている薬物である（非特許文献１１及び１２）。

また、デキストロメトルファン又はその塩は、中枢性非麻薬性鎮咳成分であり、咳中枢に直接作用し、咳反射を抑制することで鎮咳作用を示すことが知られている。そして、この作用に基づき、総合感冒薬のほか、鎮咳去痰薬にも用いられている薬物である（非特許文献１１）。

[0021] 中枢神経興奮成分としては、具体的には例えば、カフェインを始めとするキサンチン誘導体が挙げられる。カフェインは中枢興奮作用、強心・利尿作用、胃酸分泌亢進作用、平滑筋弛緩作用等を示し、総合感冒薬のほか、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰薬等に用いられる薬物である（非特許文献１３）。また、カフェインと類似の構造を有するテオフィリン、パラキサンチン、テオブロミン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等の他のキサン

チン誘導体も、カフェインと類似の薬理作用を有する。テオフィリンは中枢興奮作用、強心・利尿作用、平滑筋弛緩作用等を示し、鎮咳去痰薬や鎮暈薬等に用いられる薬物である。アミノフィリンはテオフィリンとエチレンジアミンの複塩であり、テオフィリンと同様の作用を示し、ジプロフィリンも、テオフィリンと同様の作用を示す（非特許文献１４）。プロキシフィリンもテオフィリンと同様の作用を示し（非特許文献１５）、パラキサンチンやテオブロミンも同様の作用を示す。

[0022] また、アセトアミノフェン、エテンザミド等のフェノール誘導体又はその塩は、解熱鎮痛作用を有する成分である（非特許文献１６）。

[0023] ロキソプロフェンは、その優れた薬理作用から、様々な薬物と組み合わせることが検討されており、上述した総合感冒薬に用いられる成分等との組み合わせも種々知られている。

例えば、特許文献１には、（１）クレマスチン類、フェニラミン類、マレイン酸カルビノキサミン、エフェドリン類、コデイン類、塩酸フェニルプロパノールアミン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム及び塩酸ブロムヘキシンより選択される１種又は２種以上の薬剤、並びに（２）ロキソプロフェン類を有効成分として含有する医薬組成物が記載され、当該文献には、マレイン酸カルビノキサミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン又は塩酸フェニルプロパノールアミンと組み合わせることによる鎮痛作用の増強作用；リン酸ジヒドロコデイン、マレイン酸カルビノキサミン又は塩酸ブロムヘキシンと組み合わせることによる抗炎症作用の増強作用；マレイン酸カルビノキサミン又は塩化リゾチームと組み合わせることによる解熱作用の増強作用；フマル酸クレマスチン又はd-マレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる抗ヒスタミン作用の増強作用などが開示されている。

[0024] また、特許文献２には、（a）ロキソプロフェン類並びに（b）抗アレルギー薬及び抗ヒスタミン薬からなる群から選ばれる少なくとも１種を配合してなる感冒・鼻炎用組成物が記載されており、マレイン酸カルビノキサミン又はマレイン酸クロルフェニラミンと組み合わせることによる鼻閉症状の改

善作用が開示されている。

また、特許文献3には、去痰薬、及びロキソプロフェン又はその塩類を配合することを特徴とする風邪用組成物が記載されており、塩酸ブロムヘキシン又はアンブロキソールと組み合わせることによる咳嗽症状に対する効果の増強作用が開示されている。

[0025] また、特許文献4には、ロキソプロフェンと、アンブロキソール又はブロムヘキシンから選ばれる1種又は2種以上とを含有する去痰又は気道の杯細胞過形成を抑制するための医薬組成物が記載され、塩酸アンブロキソール又は塩酸ブロムヘキシンと組み合わせることにより杯細胞過形成抑制作用が発現することが開示されている。

また、特許文献5には、ロキソプロフェン並びに、カフェイン類、エフェドリン類及びコデイン類から選ばれる1種又は2種以上を含有する鎮咳又は去痰のための医薬組成物が記載され、リン酸コデイン又は無水カフェインと組み合わせることによる杯細胞過形成抑制作用の発現が開示されている。

また、特許文献6には、ロキソプロフェン並びに、カフェイン類、アリルイソプロピルアセチル尿素、ブロムワレリル尿素、アセトアミノフェン類及びエテンザミドより選ばれる1種又は2種以上を含有する鎮痛・抗炎症・解熱を目的とするための医薬組成物が記載され、エテンザミドと組み合わせることによる鎮痛の増強作用等が開示されている。

特許文献7には、ロキソプロフェンとキサンチン類が相互作用を生じ、保存安定性に影響を及ぼすことが開示されている。

しかしながら、製剤中において、ロキソプロフェン又はその塩と上述の各種成分との間にこれら化合物の保存安定性等に影響を与えるような相互作用等が生じるか否かについては、特許文献7でキサンチン誘導体が相互作用を生じることが開示されていることを除き、全く開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0026] 特許文献1：特開2000-143505号公報

特許文献2：特開2001-199882号公報

特許文献3：特開2001-172175号公報

特許文献4：特開2008-13542号公報

特許文献5：特開2007-314517号公報

特許文献6：特開平11-139971号公報

特許文献7：特開2011-46692号公報

非特許文献

[0027] 非特許文献1：第15改正日本薬局方解説書 株式会社廣川書店 第C-47
90-4795頁

非特許文献2：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第230頁

非特許文献3：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第231頁

非特許文献4：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第232頁

非特許文献5：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第365頁

非特許文献6：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第292頁

非特許文献7：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第235頁

非特許文献8：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第291-292頁

非特許文献9：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流通
センター 第232頁

非特許文献10：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流
通センター 第289頁

非特許文献11：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第290頁

非特許文献12：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第369頁

非特許文献13：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第198-199頁

非特許文献14：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第292-294頁

非特許文献15：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第688頁

非特許文献16：OTCハンドブック 2008-09 株式会社学術情報流

通センター 第197頁

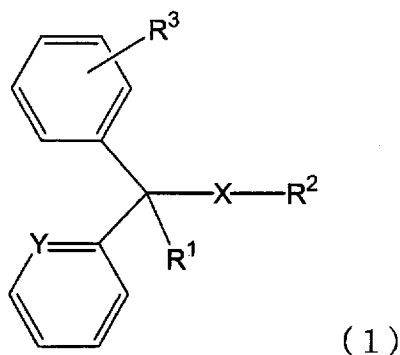
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0028] 本発明者らは、ロキソプロフェン又はその塩とある種の成分を含有する医薬組成物を開発するため、各種混合物を調製して保存したところ、ロキソプロフェン又はその塩と以下の成分（B-1）～（B-7）のうちいずれか：

[0029] （B-1） クロルフェニラミン又はその塩、クレマスチン又はその塩、カルビノキサミン又はその塩、ジフェニルピラリン又はその塩などを包含する、下記一般式（1）

[0030] [化7]

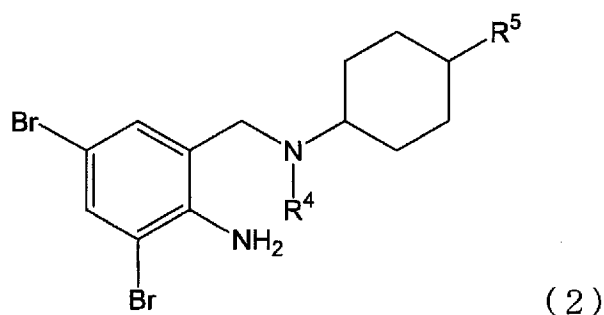


[0031] [式（1）中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子

を示し、 R^1 は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、 R^2 は置換基を有してもよい環状アミノ基、又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示す。] で表されるジアリールメチル誘導体又はその塩

(B-2) ブロムヘキシシン又はその塩、アンブロキシソール又はその塩などを包含する、下記一般式(2)

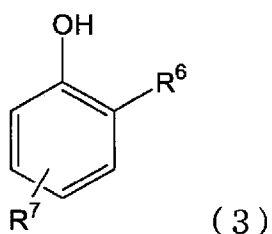
[0032] [化8]



[0033] [式(2)中、 R^4 は水素原子又はメチル基を示し、 R^5 は水素原子又は水酸基を示す。] で表される化合物又はその塩

(B-3) グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、クレゾールスルホン酸又はその塩、アセトアミノフェン、エテンザミドなどを包含する、下記一般式(3)

[0034] [化9]



[0035] [式(3)中、 R^6 は水素原子、アルキル基、カルバモイル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子、アシルアミノ基又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]

で表される化合物又はその塩

(B-4) コデイン類

(B-5) エフェドリン類

(B-6) リゾチーム又はその塩

(B-7) デキストロメトルファン又はその塩

[0036] とを混合して保存すると、意外にも、混合物の経時的な湿潤、固化、変色等の状態変化が生じ、安定性に問題が生じることを見出した。

[0037] 従って、本発明の課題は、ロキソプロフェン又はその塩と上記成分(B-1)～(B-7)から選ばれる1種以上との間の安定性の問題が改善された医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0038] 本発明者らは、上述の安定性の問題を解決すべく検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩と上記成分(B-1)～(B-7)から選ばれる1種以上(以下、「相互作用性成分」と称することがある。)とが接触することによる相互作用が、安定性問題の原因であることを明らかとなった。

そこで、本発明者らは、医薬組成物中のロキソプロフェン又はその塩と、上記相互作用性成分との相互作用の抑制技術につき鋭意検討したところ、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分に加え、さらにキサンチン誘導体を共存せしめることにより、意外にも、相互作用を抑制できることを見出した。

[0039] すなわち、本発明は、次の成分(A)、(B)及び(C)を含有する医薬組成物を提供するものである。

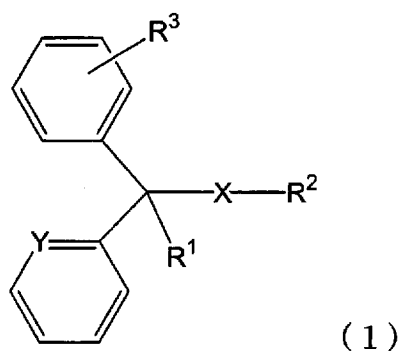
(A) ロキソプロフェン又はその塩；

(B) 次の成分(B-1)～(B-7)からなる群より選ばれる1種又は2種以上

(B-1) 下記一般式(1)

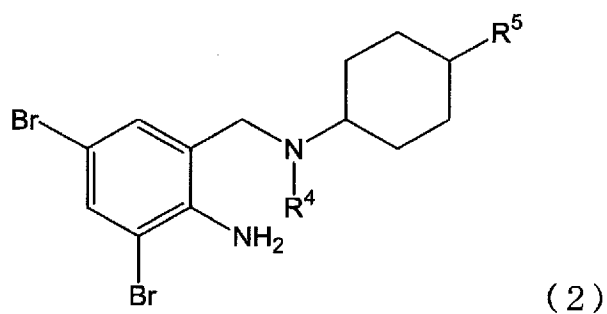
[0040]

[化10]



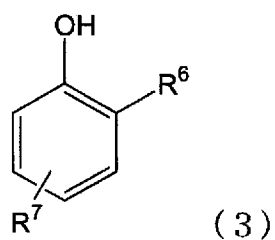
[0041] [式(1)中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有してもよい環状アミノ基、又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]で表される化合物又はその塩
(B-2) 下記一般式(2)

[0042] [化11]



[0043] [式(2)中、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は水素原子又は水酸基を示す。]で表される化合物又はその塩
(B-3) 下記一般式(3)

[0044] [化12]



- [0045] [式(3)中、R⁶は水素原子、アルキル基、カルバモイル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、R⁷は水素原子、アシルアミノ基又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]で表される化合物又はその塩 (B-4) コデイン類
(B-5) エフェドリン類
(B-6) リゾチーム又はその塩
(B-7) デキストロメトर्फアン又はその塩 ;
(C) キサンチン誘導体

発明の効果

- [0046] 本発明によれば、相互作用性成分とロキソプロフェン又はその塩との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する医薬組成物を提供することができる。

また、複雑な工程を経ることなく、簡便かつ安価に、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含有する、相互作用が抑制された医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

- [0047] 本発明は、(A) ロキソプロフェン又はその塩、及び (B) 相互作用性成分に加えて、(C) キサンチン誘導体をさらに含有せしめた医薬組成物に関するものである。まず、斯かる各成分について詳細に説明する。

- [0048] <成分(A)>

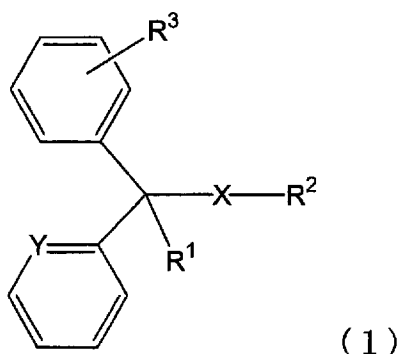
本発明において、「ロキソプロフェン又はその塩」には、ロキソプロフェンそのもののほか、ロキソプロフェンの薬学上許容される塩、さらにはロキソプロフェンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。本発明において、ロキソプロフェン又はその塩としては、ロキソプロフェンナトリウム水和物(化学名: Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate)が好ましい。

[0049] 本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で10～300mg、より好適には30～240mg、特に好適には60～180mg服用できる量を含有せしめることができる。本発明においては、ロキソプロフェン又はその塩を医薬組成物全質量に対して、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で、0.4～90質量%含有するのが好ましく、0.4～50質量%含有するのがより好ましく、1.2～45質量%含有するのがさらに好ましく、1.2～25質量%含有するのが特に好ましい。

[0050] <成分(B-1)>

本発明において、一般式(1)

[0051] [化13]



[0052] [式(1)中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有してもよい環状アミノ基、又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩には、上記一般式(1)で表される化合物そのもののほか、一般式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式(1)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(1)で表される化合物、一般式(1)で表される化合物の無機酸塩や有機酸塩(例えば、塩酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ジフェニルジスル

ホン酸塩、テオクル酸塩、サリチル酸塩、タンニン酸塩、ベシル酸塩、リン酸塩など）等が挙げられる。また、一般式（１）で表される化合物の化学構造中、不斉炭素が存する場合は、種々の光学異性体を有するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。さらに、一般式（１）で表される化合物又はその塩は溶媒和物の状態にあってもよく、一般式（１）で表される化合物やその塩と水やアルコール等との溶媒和物も「一般式（１）で表される化合物又はその塩」に含まれる。

[0053] 上記 R^1 において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ～ 3 のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、 n - プロピル基、イソプロピル基が挙げられるが、メチル基が好ましい。

また、上記 R^1 としては、水素原子、アルキル基が好ましく、水素原子、メチル基がより好ましい。

[0054] 上記 R^2 において、置換基を有してもよい環状アミノ基における「環状アミノ基」とは、環構成原子として窒素原子を少なくとも 1 個、好適には 1 又は 2 個有する 5 ～ 7 員の脂環式基を意味する。

このような環状アミノ基としては、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基等が挙げられる。中でも、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基が好ましく、ピペリジニル基、ピペラジニル基がより好ましい。

[0055] また、置換基を有してもよい環状アミノ基における「置換基」としては、例えば、アルキルベンゾイル基、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル基、カルボキシアルコキシ基、カルボキシル基、カルボキシアルキルフェニル基及び水酸基から選ばれる 1 種以上の基が置換していてもよいアルキル基等が挙げられる。中でも、アルキル基、カルボキシアルコキシアルキル基、カルボキシアルキルフェニル（ヒドロキシ）アルキル基が好ましい。

上記「置換基」の具体例としては、例えば、メチル基、3-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロピル基、3-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン-1-イル)プロピル基、2-(カルボキシメトキシ)エチル基、4-[4-(2-カルボキシプロパン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシブチル基、3-カルボキシプロピル基等が挙げられる。

[0056] 上記R²において、「置換基を有してもよい環状アミノ基」としては、1-メチルピペリジン-4-イル基、4-メチルホモピペラジン-1-イル基、1-[3-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロピル]ピペリジン-4-イル基、4-[3-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル基、4-[2-(カルボキシメトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル基、1-{4-[4-(2-カルボキシプロパン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシブチル}ピペリジン-4-イル基、1-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-4-イル基が好ましい。

[0057] 上記R²において、置換基を有してもよいアミノアルキル基における「アミノアルキル基」は、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基（当該「環状アミノ基」は、上記した「置換基を有してもよい環状アミノ基」における「環状アミノ基」と同義である。）が置換したアルキル基を意味する。中でも、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基が置換したアルキル基が好ましい。なお、当該環状アミノ基としては、ピロリジニル基が好ましい。

このようなアミノアルキル基としては、具体的には例えば、2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ピロリジン-2-イル)エチル基、2-[(イソプロピル)(メチル)アミノ]エチル基等が挙げられる。また、置換基を有してもよいアミノアルキル基における「置換基」としては、例えば、水酸基、フェニル基、アルキル基等が挙げられる。

[0058] 上記R²において、「置換基を有してもよいアミノアルキル基」としては、2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(1-メチルピロリジン-2-イル

) エチル基、2-[(メチル)(1-フェニル-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ]エチル基が好ましい。

[0059] なお、上記 R^2 において、「アルキル基」、「アルキルベンゾイル基」、「カルボキシアルキルフェニル基」、「アミノアルキル基」、「モノアルキルアミノ基」、「ジアルキルアミノ基」におけるアルキル基部分としては、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

また、上記 R^2 において、「カルボキシアルコキシ基」におけるアルコキシ基部分としては、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0060] 上記 R^3 において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、本発明においては、塩素原子が好ましい。また、一般式(1)において R^3 のフェニル基上の置換位置は特に限定されないが、4位に置換するのが好ましい。

また、X、Y、 R^1 、 R^2 及び R^3 の組み合わせとしては、以下の(i)～(iv)が好ましい。

(i) Xが単結合であり、Yが窒素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(ii) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、 R^1 がアルキル基であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(iii) Xが酸素原子であり、Yが窒素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノアルキル基であり、 R^3 がハロゲン原子である組み合わせ

(iv) Xが酸素原子であり、Yがメチン基であり、 R^1 が水素原子であり

、 R^2 が置換基を有していてもよい環状アミノ基であり、 R^3 が水素原子である組み合わせ

[0061] 本発明において、一般式（１）で表される化合物又はその塩は、ジアリールメチル構造をその共通骨格として有するものであり、具体的には例えば、エバスチン又はその塩；オキサトミド又はその塩；カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩等のカルビノキサミン又はその塩；クレマスチンフマル酸塩等のクレマスチン又はその塩；d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩等のクロルフェニラミン又はその塩；ジフェテロール塩酸塩、ジフェテロールリン酸塩等のジフェテロール又はその塩；ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等のジフェニルピラリン又はその塩；ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ジフェンヒドラミンタンニン酸塩等のジフェンヒドラミン又はその塩；セチリジン塩酸塩等のセチリジン又はその塩；フェキソフェナジン又はその塩；ベポタスチンベシル酸塩等のベポタスチン又はその塩；ホモクロルシクリジン塩酸塩等のホモクロルシクリジン又はその塩等が挙げられる。

上記一般式（１）で表される化合物及びその塩、特に上記した化合物及びその塩は公知であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0062] 本発明の医薬組成物における一般式（１）で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、一般式（１）で表される化合物又はその塩を0.01～400mg、より好適には0.03～300mg、特に好適には0.1～200mg服用できる量を含有せしめることができる。なお、一般式（１）で表される化合物又はその塩として具体的な成分を用いる場合における好適な含有量を以下に例示するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

[0063] 本発明の医薬組成物において、一般式（１）で表される化合物又はその塩

としてエバスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～50mg服用できる量が好ましく、0.5～30mg服用できる量がより好ましく、1～20mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてオキサトミド又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.3～200mg服用できる量が好ましく、1～100mg服用できる量がより好ましく、6～60mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてカルビノキサミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～60mg服用できる量が好ましく、0.5～30mg服用できる量がより好ましく、1～16mg服用できる量がさらに好ましい。

[0064] 本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてクレマスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、クレマスチンのフリー体換算で、0.01～5mg服用できる量が好ましく、0.05～3mg服用できる量がより好ましく、0.1～2mg服用できる量がさらに好ましい。なお、クレマスチンフマル酸塩1.34mgはクレマスチンのフリー体として1mgに相当するものである。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてクロルフェニラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～20mg服用できる量が好ましく、0.6～12mg服用できる量がより好ましい。なお、クロルフェニラミン又はその塩として、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合、1日あたり、0.1～15mg服用できる量が好ましく、0.6～6mg服用できる量がより好ましく、1～5mg服用できる量がさらに好ましい。d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いる場合は、1日あたり、0.5～20mg服用できる量が好ましく、1～12mg服用できる量がより好ましく、2～10mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩

としてジフェテロール又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、1～300mg服用できる量が好ましく、5～150mg服用できる量がより好ましく、10～100mg服用できる量がさらに好ましい。

[0065] 本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてジフェニルピラリン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～13.5mg服用できる量が好ましく、1～4.5mg服用できる量がより好ましい。なお、ジフェニルピラリン又はその塩として、ジフェニルピラリン塩酸塩を用いる場合、1日あたり、0.1～12mg服用できる量が好ましく、1～4mg服用できる量がより好ましい。ジフェニルピラリンテオクル酸塩を用いる場合、1日あたり、0.1～13.5mg服用できる量が好ましく、1～4.5mg服用できる量がより好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてジフェンヒドラミン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、1～300mg服用できる量が好ましく、5～200mg服用できる量がより好ましく、15～150mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてセチリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～50mg服用できる量が好ましく、0.3～30mg服用できる量がより好ましく、1～20mg服用できる量がさらに好ましい。

[0066] 本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてフェキソフェナジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.3～200mg服用できる量が好ましく、1～100mg服用できる量がより好ましく、6～60mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩としてベポタスチン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.1～40mg服用できる量が好ましく、0.5～30mg服用できる量がより好ましく、2～20mg服用できる量がさらに好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式(1)で表される化合物又はその塩

としてホモクロルシクリジン又はその塩を用いる場合、その含有量は、1日あたり、0.3～180mg服用できる量が好ましく、1～90mg服用できる量がより好ましく、3～60mg服用できる量がさらに好ましい。

[0067] 本発明においては、一般式(1)で表される化合物又はその塩として、「クロルフェニラミン又はその塩」、「クレマスチン又はその塩」、「カルビノキサミン又はその塩」又は「ジフェニルピラリン又はその塩」を用いるのが好ましい。

[0068] 本発明において、「クロルフェニラミン又はその塩」には、クロルフェニラミンそのもののほか、クロルフェニラミンの薬学上許容される塩も含まれる。

クロルフェニラミンには不斉炭素が存するため、光学異性体を有するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。これらのうち、本発明においては、d-体、d-体が好ましい。当該クロルフェニラミン又はその塩の具体例としては例えば、クロルフェニラミン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩等が挙げられる。本発明においては、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩が好ましく、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0069] 本発明の医薬組成物におけるクロルフェニラミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クロルフェニラミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～1.5質量%含有するのが好ましく、0.02～1質量%含有するのがより好ましく、0.04～0.8質量%含有するのが特に好ましい。

[0070] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びクロルフェニラミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン

又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、クロルフェニラミン又はその塩を0.0001～1.5質量部含有するものが好ましく、0.0005～0.7質量部含有するものがより好ましく、0.001～0.5質量部含有するものが特に好ましい。

[0071] 本発明において、「クレマスチン又はその塩」には、クレマスチンそのもののほか、クレマスチンの薬学上許容される塩も含まれる。クレマスチン又はその塩の具体例としては例えば、クレマスチン、クレマスチンフマル酸塩等が挙げられ、本発明においては、クレマスチンフマル酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものをを用いることができる。

[0072] 本発明の医薬組成物におけるクレマスチン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、クレマスチン又はその塩を医薬組成物全質量に対してクレマスチンのフリー体換算で0.008～0.4質量%含有するのが好ましく、0.01～0.2質量%含有するものがより好ましく、0.015～0.15質量%含有するものが特に好ましい。

[0073] 本発明の医薬組成物におけるロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、クレマスチン又はその塩をクレマスチンのフリー体換算で0.0006～0.5質量部含有するものが好ましく、0.0012～0.1質量部含有するものがより好ましく、0.002～0.03質量部含有するものがさらに好ましい。

[0074] 本発明において、「カルビノキサミン又はその塩」には、カルビノキサミンそのもののほか、カルビノキサミンの薬学上許容される塩も含まれる。カルビノキサミン又はその塩の具体例としては例えば、カルビノキサミン、カルビノキサミンマレイン酸塩、カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩等が挙げられ、本発明においては、カルビノキサミンマレイン酸塩がより好

ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0075] 本発明の医薬組成物におけるカルビノキサミン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、カルビノキサミン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～4質量%含有するのが好ましく、0.02～3質量%含有するのがより好ましく、0.04～2質量%含有するのが特に好ましい。

[0076] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びカルビノキサミン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、カルビノキサミン又はその塩を0.0003～6質量部含有するものが好ましく、0.002～1質量部含有するものがより好ましく、0.005～0.3質量部含有するものがさらに好ましい。

[0077] 本発明において、「ジフェニルピラリン又はその塩」には、ジフェニルピラリンそのもののほか、ジフェニルピラリンの薬学上許容される塩も含まれる。ジフェニルピラリン又はその塩の具体例としては例えば、ジフェニルピラリン、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩等が挙げられ、本発明においては、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩が好ましく、ジフェニルピラリン塩酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0078] 本発明の医薬組成物におけるジフェニルピラリン又はその塩の含有量は特に限定されず、上述した1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ジフェニルピラリン又はその塩を医薬組成物全質量に対して、通常0.004～3質量%含有するものであり、0.004～2.5質量%含有するのが好ましく、0.04～2質量%含有するのがより好ましく、0.04～1.5質量%含有するものがさらに好ましく、0.06～1質量%含有

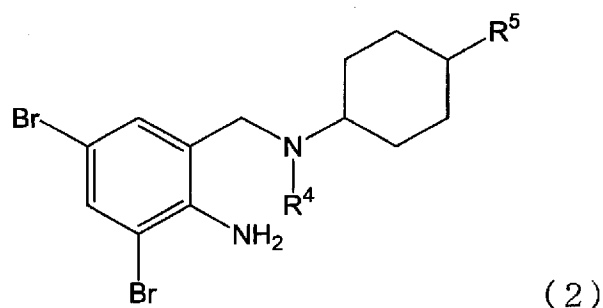
するのが特に好ましい。

[0079] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びジフェニルピラリン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ジフェニルピラリン又はその塩を0.0001～3質量部含有するものが好ましく、0.0005～2.5質量部含有するものがより好ましく、0.001～1質量部含有するものがさらに好ましく、0.001～0.3質量部含有するものが特に好ましい。

[0080] <成分(B-2)>

本発明において、一般式(2)

[0081] [化14]



[0082] [式(2)中、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は水素原子又は水酸基を示す。]

で表される化合物又はその塩には、一般式(2)で表される化合物そのもののほか、一般式(2)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。一般式(2)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(2)で表される化合物、一般式(2)で表される化合物の塩酸塩等の無機酸塩や有機酸塩が挙げられ、一般式(2)で表される化合物の塩酸塩がより好ましい。

[0083] 一般式(2)で表される化合物又はその塩としては、

(a) ブロムヘキシン(R⁴がメチル基であり、R⁵が水素原子である化合物)

又はその塩

(b) アンブロキソール (R^4 が水素原子であり、 R^5 が水酸基である化合物)

又はその塩

(c) R^4 がメチル基であり、 R^5 が水酸基である化合物又はその塩

(d) R^4 及び R^5 が水素原子である化合物又はその塩

が挙げられるが、(a) ブロムヘキシシン又はその塩、(b) アンブロキソール又はその塩が好ましく、ブロムヘキシシン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩が特に好ましい。

[0084] また、一般式(2)において、 R^5 が水酸基である場合は、当該置換基の α 炭素は不斉中心となり、S体及びR体から選ばれる異性体が存在するが、本発明においては、それらのいずれでもよく、また、それらの混合物であってもよい。なお、これらの化合物は、単独で用いてもよく、二種以上を混合して用いてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0085] 本発明の医薬組成物における一般式(2)で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシシン又はその塩の場合、1日あたり、ブロムヘキシシン又はその塩をブロムヘキシシン塩酸塩に換算して0.1～50mg、より好適には0.5～25mg、特に好適には1～15mg服用できる量を含むことができる。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンブロキソール又はその塩の場合、1日あたり、アンブロキソール又はその塩をアンブロキソール塩酸塩に換算して0.1～150mg、より好適には0.5～100mg、特に好適には1～50mg服用できる量を含むことができる。

[0086] 本発明においては、一般式(2)で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.001～20質量%含有するのが好ましい。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシシン又はその塩の場合

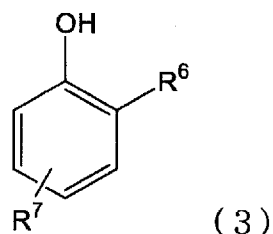
、医薬組成物全質量に対してブロムヘキシン塩酸塩に換算して0.004～5質量%含有するのが好ましく、0.02～4質量%含有するのがより好ましく、0.04～3質量%含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンブロキシソール又はその塩の場合、医薬組成物全質量に対してアンブロキシソール塩酸塩に換算して0.004～15質量%含有するのが好ましく、0.02～12.5質量%含有するのがより好ましく、0.04～10質量%含有するのが特に好ましい。

[0087] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式(2)で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、一般式(2)で表される化合物又はその塩がブロムヘキシン又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、ブロムヘキシン又はその塩をブロムヘキシン塩酸塩に換算して0.0001～10質量部含有するものが好ましく、0.0005～2質量部含有するものがより好ましく、0.001～1質量部含有するものが特に好ましい。また、一般式(2)で表される化合物又はその塩がアンブロキシソール又はその塩である場合、ロキソプロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、アンブロキシソール又はその塩をアンブロキシソール塩酸塩に換算して0.0001～10質量部含有するものが好ましく、0.0005～5質量部含有するものがより好ましく、0.001～3質量部含有するものが特に好ましい。

[0088] <成分(B-3)>

本発明において、下記一般式(3)

[0089] [化15]



[0090] [式(3)中、 R^6 は水素原子、アルキル基、カルバモイル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子、アシルアミノ基又はスルホ基を示す。なお、式中のフェノール性水酸基はエーテル化されてもよい。]

で表される化合物又はその塩には、一般式(3)で表される化合物そのもののほか、一般式(3)で表される化合物の薬学上許容される塩も含まれる。当該一般式(3)で表される化合物又はその塩の具体例としては例えば、一般式(3)で表される化合物、一般式(3)で表される化合物のアルカリ金属塩等が挙げられ、一般式(3)で表される化合物のアルカリ金属塩としては、一般式(3)で表される化合物のカリウム塩がより好ましい。

[0091] 上記 R^6 において、アルキル基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。本発明においては、メチル基が好ましい。

また、アルコキシ基としては、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。本発明においては、メトキシ基が好ましい。

当該アルコキシ基に置換し得る基としては、水酸基；臭素原子、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、これらを置換基として1個又は複数個有していてもよい。

上記 R^7 において、アシルアミノ基としては、炭素数2～6のアシルアミノ基が好ましく、具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基等が挙げられる。本発明においては、アセチル基が好ましい。

[0092] 上記一般式(3)において、フェノール性水酸基がエーテル化された場合としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3の一価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの、直鎖又は分枝鎖の炭素数1～3の多価アルコールでフェノール性水酸基がエーテル化されたもの等が挙げられ

る。一価アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノールが挙げられる。また、多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等が挙げられる。本発明においては、直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ～ 3 の一価アルコールとして、エタノールでフェノール性水酸基がエーテル化されたものが好ましく、直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ～ 3 の多価アルコールとして、グリセリンでフェノール性水酸基がエーテル化されたものが好ましい。なお、フェノール性水酸基がエーテル化された場合において、エーテル化反応は特に限定されるものではない。

[0093] また、式 (3) 中のフェノール性水酸基、 R^6 及び R^7 の組み合わせとしては、以下の (v) ～ (ix) が好ましい。

(v) フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

(vi) フェノール性水酸基が、エーテル化されているフェノール性水酸基であり、 R^6 が、置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、 R^7 が、水素原子である組み合わせ

(vii) フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、アルキル基であり、 R^7 が、スルホ基である組み合わせ

(viii) フェノール性水酸基が、エーテル化されていないフェノール性水酸基であり、 R^6 が、水素原子であり、 R^7 が、アシルアミノ基である組み合わせ

(ix) フェノール性水酸基が、エーテル化されているフェノール性水酸基であり、 R^6 が、カルバモイル基であり、 R^7 が、水素原子である組み合わせ

[0094] 本発明の一般式 (3) で表される化合物又はその塩としては、2-メトキシフェノール誘導体（グアヤコール誘導体）又はその塩、2-メチルフェノール誘導体（クレゾール誘導体）又はその塩が好適な具体例として挙げられる。

グアヤコール誘導体又はその塩としては、グアイフェネシン（グアヤコー

ルグリセリンエーテル；（２ＲＳ）－３－（２－メトキシフェノキシ）プロパン－１，２－ジオール）又はその塩；グアヤコールスルホン酸、グアヤコールスルホン酸カリウム等のグアヤコールスルホン酸又はその塩が好ましい。また、クレゾール誘導体又はその塩としては、クレゾールスルホン酸（２－メチルフェノールスルホン酸）、クレゾールスルホン酸カリウム等のクレゾールスルホン酸又はその塩が好ましい。

[0095] また、一般式（３）で表される化合物又はその塩としては、アセトアミノフェン（Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）アセトアミド）、エテンザミド（エトキシベンズアミド）も好適な具体例として挙げられる。

本発明において、一般式（３）で表される化合物又はその塩としては、グアヤコール誘導体又はその塩、クレゾール誘導体又はその塩、アセトアミノフェン、エテンザミドが好ましく、グアヤコール誘導体又はその塩、アセトアミノフェン、エテンザミドがより好ましく、グアヤコールスルホン酸又はその塩、グアイフェネシン、アセトアミノフェン、エテンザミドが更に好ましく、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、アセトアミノフェン、エテンザミドが特に好ましい。

これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0096] 本発明の医薬組成物における一般式（３）で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、１日あたり、一般式（３）で表される化合物又はその塩を５～２０００ｍｇ、より好適には１０～１７００ｍｇ、特に好適には２５～１５００ｍｇ服用できる量を含有せしめることができる。

[0097] なお、一般式（３）で表される化合物又はその塩として、グアヤコール誘導体又はその塩を用いる場合、１日あたり、グアヤコール誘導体又はその塩を１０～６００ｍｇ、より好適には２０～４５０ｍｇ、特に好適には３０～３００ｍｇ服用できる量を含有せしめるのが好ましい。また、一般式（３）で表される化合物又はその塩として、クレゾール誘導体又はその塩を用いる

場合、1日あたり、クレゾール誘導体又はその塩を5～550mg、より好適には10～400mg、特に好適には25～270mg服用できる量を含むせしめるのが好ましい。一般式(3)で表される化合物又はその塩として、アセトアミノフェンを用いる場合、1日あたり、アセトアミノフェンを10～1500mg、より好適には50～1200mg、特に好適には100～1000mg服用できる量を含むせしめるのが好ましい。一般式(3)で表される化合物又はその塩として、エテンザミドを用いる場合、1日あたり、エテンザミドを50～2000mg、より好適には100～1700mg、特に好適には150～1500mg服用できる量を含むせしめるのが好ましい。

[0098] 本発明においては、一般式(3)で表される化合物又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.2～85質量%含有するのが好ましい。また、一般式(3)で表される化合物又はその塩がグアヤコール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して0.4～50質量%含有するのが好ましく、0.8～40質量%含有するのがより好ましく、1.2～36質量%含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(3)で表される化合物又はその塩がクレゾール誘導体又はその塩である場合、医薬組成物全質量に対して0.2～35質量%含有するのが好ましく、0.4～25質量%含有するのがより好ましく、1～20質量%含有するのが特に好ましい。一般式(3)で表される化合物又はその塩がアセトアミノフェンである場合、医薬組成物全質量に対して0.4～65質量%含有するのが好ましく、2～50質量%含有するのがより好ましく、4～45質量%含有するのが特に好ましい。一般式(3)で表される化合物又はその塩がエテンザミドである場合、医薬組成物全質量に対して2～85質量%含有するのが好ましく、4～70質量%含有するのがより好ましく、6～65質量%含有するのが特に好ましい。

[0099] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及び一般式(3)で表される化合物又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて適宜検討して決定すればよいが、ロキソ

プロフェン又はその塩をロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、一般式(3)で表される化合物又はその塩を0.015~200質量部含有するものが好ましく、0.04~60質量部含有するものがより好ましく、0.13~25質量部含有するものがさらに好ましい。

[0100] <成分(B-4)>

本発明において、「コデイン類」とは、コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる1種又は2種以上のものを意味する。この群にはコデインやジヒドロコデインそのもののほか、コデインやジヒドロコデインの薬学上許容される塩やこれらの溶媒和物も含まれる。コデイン類の具体例としては例えば、コデイン、ジヒドロコデイン、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩等が挙げられ、本発明の医薬組成物を総合感冒薬等として利用した場合の観点から、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩がより好ましく、ジヒドロコデインリン酸塩がさらに好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0101] 本発明の医薬組成物におけるコデイン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、コデイン類を2~60mg、より好適には4~48mg、特に好適には6~36mg服用できる量を含むことができる。なお、コデイン類として、コデインリン酸塩水和物を用いる場合、1日あたり、コデインリン酸塩水和物を4~60mg、より好適には8~48mg、特に好適には12~36mg服用できる量を含むのが好ましい。また、ジヒドロコデインリン酸塩を用いる場合は、1日あたり、ジヒドロコデインリン酸塩を2~30mg、より好適には4~24mg、特に好適には6~24mg服用できる量を含むのが好ましい。

本発明においては、コデイン類を医薬組成物全質量に対して0.08~4質量%含有するのが好ましい。また、コデイン類がコデインリン酸塩水和物である場合、医薬組成物全質量に対して0.15~4質量%含有するのが好

ましく、0.3～3質量%含有するのがより好ましく、0.5～2.5質量%含有するのが特に好ましい。さらに、コデイン類がジヒドロコデインリン酸塩である場合、医薬組成物全質量に対して0.08～2質量%含有するのが好ましく、0.16～1.5質量%含有するのがより好ましく、0.24～1.5質量%含有するのが特に好ましい。

[0102] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びコデイン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、コデイン類を0.005～4質量部含有するものが好ましく、0.01～2質量部含有するものがより好ましく、0.02～1質量部含有するものが特に好ましい。

[0103] <成分(B-5)>

本発明において、「エフェドリン類」とは、エフェドリン及びエフェドリンの誘導体並びにそれらの塩からなる群より選ばれる1種以上を意味する。ここで、エフェドリンの誘導体としては、ノルエフェドリン（フェニルプロパノールアミン）、メチルエフェドリン等が挙げられる。また、塩としては、薬学上許容される無機酸や有機酸の塩が挙げられ、好適な具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、サッカリン塩が挙げられる。また、エフェドリンには2つの不斉炭素が存するため、種々の光学異性体が存するが、本発明においては、いずれの光学異性体をも含み、単一の光学異性体でもよく、各種光学異性体の混合物でもよい。本発明においては、l-体、d l-体が好ましい。

[0104] 本発明において、エフェドリン類の具体例としては例えば、l-メチルエフェドリン塩酸塩、d l-メチルエフェドリン塩酸塩等のメチルエフェドリン塩酸塩；l-メチルエフェドリンサッカリン塩、d l-メチルエフェドリンサッカリン塩等のメチルエフェドリンサッカリン塩の他、プソイドエフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン硫酸塩等が挙げられ、これらを単独で、又は2種以上を組合わせて用いることができる。なお、エフェドリンとプソイドエフェドリンは互いにエナンチオマーの関係にあるものである。これ

らのうち、本発明においては、d l-メチルエフェドリン塩酸塩が好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0105] また、本発明において「エフェドリン類」としては、これらを成分として含有するマオウ（麻黄）も用いることができる。

マオウは、第十六改正日本薬局方に掲載されているとおり、*Ephedra sinica* Stapf、*Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer又は*Ephedra equisetina* Bunge (Ephedraceae) の地上茎を意味する。マオウは必要に応じてその形態を調節することができ、小片、小塊に切断若しくは破砕、又は粉末に粉砕することができる。例えば、マオウの粉末は「マオウ末」という。

また、マオウは、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に基づき、適当な大きさとした後に、適当な浸出剤を加えて浸出した液や浸出液を濃縮した液、すなわち「エキス」や「チンキ」等としてもよい。浸出剤としては、メタノール、エタノール及びn-ブタノール等の低級一価アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール及びグリセリン等の低級多価アルコール；ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトン及びエチルメチルケトン等のケトン類；酢酸エチルエステル等のエステル類；ジクロロメタン及びクロロホルム等のハロゲンアルカン類；ベンゼン及びトルエン等の芳香族炭化水素；及び水等が挙げられる。これらは各々単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。さらにエキスは乾燥することもできる。

[0106] 本発明において、エフェドリン類としてマオウを用いる場合、マオウ末、マオウ流エキス、マオウ軟エキス、マオウ乾燥エキス、マオウエキス等が好ましく、これらを単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。さらに、マオウを用いる場合は、マオウを含む漢方処方である、カッコントウ（葛根湯）、ショウセイリュウトウ（小青竜湯）、マオウトウ（麻黄湯）等を用いることもできる。これらは、公知の方法により製造してもよいし、市販品を用いてもよい。

[0107] 本発明の医薬組成物におけるエフェドリン類の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、エフェドリン類を5～500mg、より好適には10～360mg、特に好適には20～240mg服用できる量を含有せしめることができる。

なお、エフェドリン類の一部又は全ては、上述のマオウに代替することができる。エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、例えば、1日あたり、マオウを0.1～25g（原生薬換算量）、より好適には0.25～10g（原生薬換算量）、特に好適には0.4～4g（原生薬換算量）服用できる量を含有せしめることができる。

本発明においては、エフェドリン類を医薬組成物全質量に対して0.1～40質量%含有するのが好ましく、0.5～20質量%含有するのがより好ましく、1～10質量%含有するのがさらに好ましく、2～10質量%含有するのが特に好ましい。また、エフェドリン類としてマオウを用いる場合は、マオウを医薬組成物全質量に対して1～98質量%含有するのが好ましく、2～50質量%含有するのがより好ましく、4～20質量%含有するのが特に好ましい。

[0108] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びエフェドリン類の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、エフェドリン類を、0.001～50質量部含有するものが好ましく、0.005～50質量部含有するものがより好ましく、0.015～50質量部含有するものがさらに好ましい。このうち、0.05～12質量部含有するものがより好ましく、0.1～4質量部含有するものが特に好ましい。

[0109] <成分（B-6）>

本発明の医薬組成物において、「リゾチーム又はその塩」には、リゾチームそのもののほか、リゾチームの薬学上許容される塩、さらには水やアルコ

ール等との溶媒和物も含まれる。リゾチーム又はその塩の具体例としては、例えば、リゾチーム、リゾチーム無機酸塩等が挙げられる。この中でも、リゾチーム無機酸塩が好ましく、リゾチーム塩酸塩が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0110] 本発明の医薬組成物におけるリゾチーム又はその塩の含有量は、特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、5～450mg（力価）服用できる量が好ましく、10～360mg（力価）服用できる量がより好ましく、15～270mg（力価）服用できる量がさらに好ましい。

本発明においては、リゾチーム又はその塩を医薬組成物全質量に対してリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.2～30質量%（力価）含有するのが好ましく、0.4～25質量%（力価）含有するのがより好ましく、0.6～20質量%（力価）含有するのが特に好ましい。

[0111] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びリゾチーム又はその塩の配合比は、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、リゾチーム又はその塩をリゾチーム塩酸塩の力価換算で、0.01～45質量部（力価）含有するものが好ましく、0.03～30質量部（力価）含有するものがより好ましく、0.04～12質量部（力価）含有するものがさらに好ましく、0.08～5質量部（力価）含有するものがより好ましい。

[0112] <成分（B-7）>

本発明において、「デキストロメトルファン又はその塩」には、デキストロメトルファンそのもののほか、デキストロメトルファンの薬学上許容される塩、さらにはデキストロメトルファンやデキストロメトルファンの薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。デキストロメト

ルフアン又はその塩の具体例としては例えば、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩等が挙げられ、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩が好ましく、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物が特に好ましい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。

[0113] 本発明の医薬組成物におけるデキストロメトルファン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、デキストロメトルファン又はその塩を0.1～270mg、より好適には0.5～180mg、特に好適には1～90mg服用できる量を含有せしめることができる。なお、デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物である場合、1日あたり、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を6～60mg、より好適には15～60mg、特に好適には20～60mg服用できる量を含有せしめるのが好ましい。また、デキストロメトルファン又はその塩がデキストロメトルファンフェノールフタリン塩である場合、1日あたり、デキストロメトルファンフェノールフタリン塩を9～90mg、より好適には22～90mg、特に好適には30～90mg服用できる量を含有せしめるのが好ましい。

本発明においては、デキストロメトルファン又はその塩を医薬組成物全質量に対して0.004～20質量%含有するのが好ましく、0.02～15質量%含有するのがより好ましく、0.04～10質量%含有するのが特に好ましい。

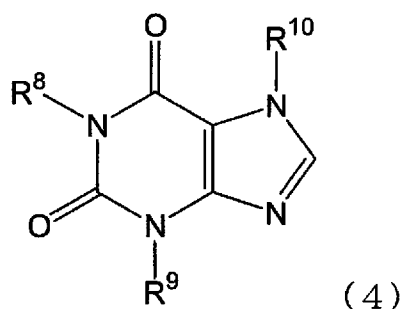
[0114] 本発明の医薬組成物に含まれるロキソプロフェン又はその塩、及びデキストロメトルファン又はその塩の含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、デキストロメトルファン又はその塩を、0.0001～20質量部含

有するものが好ましく、0.0005～10質量部含有するものがより好ましく、0.001～5質量部含有するものが特に好ましい。

[0115] <成分(C)>

本発明において、「キサンチン誘導体」としては、下記一般式(4)で表される化合物が好ましい。

[0116] [化16]



[0117] [式(4)中、 R^8 及び R^9 は各々独立して水素原子又はメチル基を示し、 R^{10} は水素原子、メチル基、モノヒドロキシプロピル基又はジヒドロキシプロピル基を示す。]

[0118] 式(4)中、 R^{10} において、モノヒドロキシプロピル基としては、2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、ジヒドロキシプロピル基としては、2, 3-ジヒドロキシプロピル基が好ましい。

[0119] なお、上記一般式(4)において、

(1) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、カフェインを意味するものである。

(2) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が水素原子であるものは、テオフィリンを意味するものである。

(3) R^8 が水素原子であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} がメチル基であるものは、テオブロミンを意味するものである。

(4) R^8 がメチル基であり、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} がメチル基であるものは、パラキサンチンを意味するものである。

(5) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2-ヒドロキシプロ

ロピル基であるものは、プロキシフィリンを意味するものである。

(6) R^8 がメチル基であり、 R^9 がメチル基であり、 R^{10} が2, 3-ジヒドロキシプロピル基であるものは、ジプロフィリンを意味するものである。

[0120] 一般式(4)の化合物、とりわけ上述の化合物は公知であり、本発明においては、公知の方法により製造したもののほか、市販のものを用いることができる。

キサンチン誘導体としては、上記一般式(4)の化合物そのもののほか、その薬学上許容される塩、上記一般式(4)の化合物又はその塩と水やアルコール等との溶媒和物を用いることもでき、これらもキサンチン誘導体に包含される。ここで、上記一般式(4)の化合物の塩として、複塩を形成したもの(安息香酸ナトリウムカフェイン(安息香酸ナトリウムとカフェインの複塩)、アミノフィリン(テオフィリンとエチレンジアミンとの複塩))等をも用いることもできる。なお、本発明においては、これらキサンチン誘導体のうち、1種又は2種以上を用いることができる。

[0121] 本発明においてキサンチン誘導体としては、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用抑制効果に加えて、本発明の医薬組成物を解熱鎮痛剤や総合感冒薬等として利用した場合の観点から、カフェイン類が好ましい。当該カフェイン類としては、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、クエン酸カフェインが好適な具体例として挙げられ、このうち、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェインが特に好ましい。

[0122] 本発明の医薬組成物におけるキサンチン誘導体の含有量は、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との間における相互作用抑制効果等に応じて、適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、キサンチン誘導体を10～1000mg、より好適には20～800mg、さらに好適には30～700mg、特に好適には40～600mg服用できる量を含むことができる。キサンチン誘導体として、カフェイン水和物を用いる場合の含有量は、1日あたり、30～300mgが好ましく、無水カフェインを

用いる場合の含有量は、1日あたり、30～300mgが好ましく、安息香酸ナトリウムカフェインを用いる場合の含有量は、1日あたり、30～300mgが好ましく、クエン酸カフェインを用いる場合の含有量は、1日あたり、60～300mgが好ましい。本発明においては、キサンチン誘導体を医薬組成物全質量に対して0.4～65質量%含有するのが好ましく、0.8～60質量%含有するのがより好ましく、1.6～55質量%含有するのが特に好ましい。

[0123] また、本発明の医薬組成物に含まれるキサンチン誘導体と、ロキソプロフェン又はその塩との含有比は特に限定されず、上述した各成分の1日あたりの服用量と相互作用抑制効果に応じて、適宜検討して決定すればよいが、ロキソプロフェン又はその塩を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で1質量部に対し、キサンチン誘導体を、0.03～100質量部含有するものが好ましく、0.08～27質量部含有するものがより好ましく、0.2～10質量部含有するものがさらに好ましい。

[0124] 本発明の医薬組成物は、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法にしたがい、適宜製剤添加物を用いることにより、経口投与製剤、口腔内適用製剤、注射製剤等の種々の剤形を製することができる。剤形としては、特に限定されるべきものではないが、経口投与製剤、口腔内適用製剤が好ましい。剤形の具体例としては、錠剤（口腔内崩壊錠、チュアブル錠、分散錠、溶解錠；トローチ剤、舌下錠、バッカル錠、付着錠、ガム剤等の口腔用錠剤も含む）、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、経口ゼリー剤、経口液剤（エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤等）、シロップ剤等が挙げられ、これらの中でも、固形製剤が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、公知の方法により、糖衣やフィルムコーティング等により、被覆されていてもよい。

また、本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分が実質的に互いに接しないように含有されていてもよい。斯かる構成によって、相互作用をより抑制できる。

ここで、「実質的に互いに接しないように含有する」とは、医薬組成物中、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が相互作用を発現しない程度に接触しないよう含有することを意味し、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分が接触しないように含有することが好ましい。

[0125] 上記固形製剤は、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造、製剤化することができるが、相互作用抑制の観点で、(A') ロキソプロフェン又はその塩そのもの、若しくはロキソプロフェン又はその塩を含有する固形組成物と、(B') 相互作用性成分そのもの、若しくは相互作用性成分を含有する固形組成物とを含有し、これらの固形組成物を構成する成分によって、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分とが互いに接しないように配置されているものが具体例として挙げられる。これらの固形組成物の形態は、粉状、粒状、錠剤状のような形態である。

[0126] 上記固形製剤のうち、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分とが互いに接しないように配置されているものとしての具体的な形態として、以下の(I) - (VIII)等を例示することができ、これらは前述のとおり公知の方法、例えば、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により、適宜製剤添加物を用いて、製造、製剤化することができる。

[0127] (I) ロキソプロフェン又はその塩及び相互作用性成分のうちいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方のロキソプロフェン若しくはその塩又は相互作用性成分を造粒せずに含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。この場合において、キサンチン誘導体は当該粒状物中に含有させてもよいし、粒状物とは別に含有させてもよい。

(II) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分をそれぞれ適当な方法で別個に造粒して粒状物とし、これらを含有せしめて製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。この場合において、キサンチン誘導体はいずれか一方の粒状物に含有させてもよいし、両方の粒状物中に含有させてもよいし、またこれら粒状物とは別に含有させても

よい。

(III) 上記 (I) 又は (II) で製した散剤や顆粒剤等をカプセルに充填したカプセル剤。

(IV) 上記 (I) 又は (II) で製した粒状物等を適当な方法で製錠して得た錠剤。製錠は、圧縮法のほか、適当な方法により一定の形状に成形することでも達成できる。

(V) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が実質的に互いに接触しないように製した多層錠、並びに当該多層錠を更に適当な方法で被覆した製剤。当該多層錠としては、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を、互いに異なる層に位置させたものが好ましく、三層以上の多層錠として、ロキソプロフェン又はその塩を含む層と相互作用性成分を含む層が互いに接しないように位置させたものがより好ましい。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記 (I) や (II) で製した粒状物を用いることができる。これら粒状物を用いる場合においては、二層以上の多層錠とすることができる。多層錠において、キサンチン誘導体は、ロキソプロフェン又はその塩を含む層か、相互作用性成分を含む層のいずれかに位置させてもよいし、分けて、両方の層に位置させてもよいし、さらにはいずれかの層の中間層に位置させてもよい。

(VI) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を核錠（芯錠、中心錠ともいう）に配置し、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が実質的に互いに接触しないように製した有核錠、並びに当該有核錠を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分として、上記 (I) や (II) で製した粒状物を用いることができる。有核錠において、キサンチン誘導体は核錠に位置させてもよいし、外殻に位置させてもよいし、分けて核錠と外殻のいずれにも位置させてもよい。

(VII) 上記 (I) 又は (II) の粒状物に換えて、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方又は両方を α -シクロデキストリン

、 β -シクロデキストリンや γ -シクロデキストリン等のシクロデキストリン類等で包接した包接化合物を用いた製剤であって、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が実質的に互いに接しないように製した製剤。

(VIII) ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分のいずれか一方を通常の方法で製した製剤中に含有し、糖衣層やフィルムコーティング層を設けた製剤であって、当該糖衣層やコーティング層に他方を含有し、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分が実質的に互いに接しないように製した製剤（剤形が錠剤である場合、糖衣錠やフィルムコーティング錠と称される。）。キサンチン誘導体は製剤中に位置させてもよいし、糖衣層等に位置させてもよいし、分けて製剤中と糖衣層等のいずれにも位置させてもよい。

[0128] 上記（I）及び（II）等における粒状物は、押し出し造粒、転動造粒、攪拌造粒、流動層造粒、噴霧乾燥造粒、破碎造粒、熔融造粒等の公知の造粒方法により、適宜製剤添加物を用いて製すればよい。本発明においては、ロキソプロフェン又はその塩を含有する粒状物、及び相互作用性成分を含有する粒状物のいずれもが同一の造粒方法により製されていてもよいし、相異なる造粒方法により製されていてもよい。

[0129] ロキソプロフェン又はその塩を含有する粒状物は、公知の方法に基づき、適当な方法により造粒すれば製することができるが、市販のものを用いることができる。

[0130] 本発明の医薬組成物を製するにあたり、用いられうる製剤添加物としては、例えば、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、着色剤等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、デキストリン、部分アルファー化デンプン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポビドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。なお、上記（I）及び（II

）等における粒状物を製する際に溶融造粒を用いる場合は、常温時に固体であって、加熱により溶融又は軟化するような融点（凝固点）が低い結合剤を用いることが好ましい。このような結合剤の融点（凝固点）としては、本発明に係る成分（ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分等）の融点よりも低いものが好ましい。具体的には、融点（凝固点）が30～100℃の結合剤が好ましく、50～80℃のものがより好ましい。このようなものとしては、例えば、マクロゴール類（例えば、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000等）；油脂類（例えば、牛脂硬化油、硬化油、水素添加植物油、ダイズ硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ミツロウ、モクロウ等）；炭化水素類（例えば、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等）；高級アルコール類（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール等）；脂肪酸類（例えば、ステアリン酸等）；脂肪酸エステル類（例えば、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン等）等が挙げられる。

[0131] 賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、粉末セルロース、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、トレハロース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素等が挙げられる。

[0132] 崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ等が挙げられる。

[0133] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、酸化チ

タン等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用青色 1 号、食用青色 2 号、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用緑色 3 号、食用赤色 2 号、食用赤色 3 号、食用赤色 102 号、食用赤色 104 号、食用赤色 105 号、食用赤色 106 号等が挙げられる。

[0134] 本発明の医薬組成物としては、次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) ロキソプロフェン又はその塩 ;

(B) 次の成分 (B-1-1) ~ (B-7) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上 ; (B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルビノキサミン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、(B-3-1) グアヤコール誘導体又はその塩、(B-3-2) クレゾール誘導体又はその塩、(B-3-3) アセトアミノフェン、(B-3-4) エテンザミド、(B-4) コデイン類、(B-5) エフェドリン類、(B-6) リゾチーム又はその塩、(B-7) デキストロメトルファン又はその塩 ;

(C) カフェイン ;

を含有する医薬組成物が好ましく、

[0135] 次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) ロキソプロフェン又はその塩 ;

(B) 次の成分 (B-1-1) ~ (B-7) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上 ; (B-1-1) クロルフェニラミン又はその塩、(B-1-2) クレマスチン又はその塩、(B-1-3) カルビノキサミン又はその塩、(B-1-4) ジフェニルピラリン又はその塩、(B-2-1) ブロムヘキシシン又はその塩、(B-2-2) アンブロキソール又はその塩、(B-3-1-1) グアイフェネシン又はその塩、(B-3-1-2) グアヤコールスルホン酸又はその塩、(B-3-2-1) クレゾールスルホン酸又はその塩、(B-3-3) アセトアミノフェン、(B-3-4) エテンザミド、(B

ー４）コデイン類、（Ｂ－５）エフェドリン類、（Ｂ－６）リゾチーム又はその塩、（Ｂ－７）デキストロメトルファン又はその塩；

（Ｃ）カフェイン；

を含有する医薬組成物がより好ましい。

[0136] 本発明の医薬組成物の服用経路としては、経口及び経直腸や経膣等の非経口が挙げられ、本発明においては、経口投与製剤が好ましい。また、本発明の医薬組成物は、１日につき１～４回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

[0137] 本発明の医薬組成物には、医薬成分として、ロキソプロフェン又はその塩、相互作用性成分以外の薬物、例えば、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、ノスカピン類、気管支拡張剤、去痰剤、ビタミン類、抗炎症剤、胃粘膜保護剤、抗コリン剤、生薬類、漢方処方等からなる群より選ばれる１種又は２種以上を含んでいてもよい。これら成分は、上記固形製剤中に配合するのが好ましい。

[0138] 解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、チアラミド塩酸塩、ラクチルフェネチジン等が挙げられる。

[0139] 抗ヒスタミン剤としては、例えば、アゼラスチン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、イソチペンジル塩酸塩、イプロヘプチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、トリプロリジン塩酸塩、トリペレナミン塩酸塩、トンジルアミン塩酸塩、フェネタジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、メキタジン、メトジラジン塩酸塩、メブヒドロリンナパジシル酸塩等が挙げられる。

[0140] 鎮咳剤としては、例えば、アロクラミド塩酸塩、エプラジノン塩酸塩、カルベタペンタンクエン酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、ジブナートナトリウム、ジメモルファンリン酸塩、チペピジンクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩等が挙げられる。

[0141] ノスカピン類としては、例えば、ノスカピン塩酸塩、ノスカピン等が挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えば、トリメトキノール塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩等が挙げられる。

[0142] 去痰剤としては、例えば、アンモニア・ウイキョウ精、エチルシステイン塩酸塩、塩化アンモニウム、カルボシステイン、メチルシステイン塩酸塩、ローメントール等が挙げられる。

催眠鎮静剤としては、例えば、アリルイソプロピルアセチル尿素やブロムフレリル尿素等が挙げられる。

[0143] ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₅、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類等（例えば、チアミン、チアミン塩化物塩酸塩、チアミン硝化物、ジセチアミン塩酸塩、セトチアミン塩酸塩、フルスルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩、オクトチアミン、シコチアミン、チアミンジスルフィド、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステル、リボフラビン酪酸エステル、リン酸リボフラビンナトリウム、パンテノール、パンテチン、パントテン酸ナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキサーリン酸エステル、シアノコバラミン、メコバラミン、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、ヘスペリジン等）が挙げられる。

[0144] 抗炎症剤としては、例えば、グリチルリチン酸及びその誘導体並びにそれらの塩類（例えば、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）、セアプローゼ、セミアルカリプロティナーゼ、セラペプターゼ、トラネキサム酸、プロクターゼ、プロナーゼ、ブロメライン等が挙げられる。

[0145] 胃粘膜保護剤としては、例えば、ゲファルナート、セトラキサート塩酸塩、ソファルコン、テプレノン、メチルメチオニンスルホニウムクロリド等が挙げられる。

[0146] 抗コリン薬としては、例えば、オキシフェンサイクリミン塩酸塩、ジサイクロミン塩酸塩、メチキセン塩酸塩、スコポラミン臭化水素酸塩、ダツラエキス、チペピジウム臭化物、メチルアトロピン臭化物、メチルアニトロピン臭化物、メチルスコポラミン臭化物、メチルーーヒーヨスチアミン臭化物、メチルベナクチジウム臭化物、ピレンゼピン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物、ベラドンナアルカロイド、ベラドンナエキス、ベラドンナ総アルカロイド、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルペリジノメチルジオキサラン、ロートエキス、ロート根、ロート根総アルカロイドクエン酸塩等が挙げられる。

[0147] 生薬類としては、例えば、アカメガシワ（赤芽柏）、アセンヤク（阿仙薬）、インヨウカク（淫羊藿）、ウイキョウ（茴香）、エンゴサク（延胡索）、オウゴン（黄芩）、オウセイ（黄精）、オウバク（黄柏）、オウヒ（桜皮）、オウレン（黄連）、オンジ（遠志）、ガジュツ（我朮）、カノコソウ（鹿子草）、カミツレ、カロニン（か楼仁）、キキョウ（桔梗）、キョウニン（杏仁）、クコシ（枸杞子）、クコヨウ（枸杞葉）、ケイガイ（荊芥）、ケイヒ（桂皮）、ケツメイシ（決明子）、ゲンチアナ、ゲンノショウコ（現証拠）、コウブシ（香附子）、ゴオウ（牛黄）、ゴミシ（五味子）、サイシン（細辛）、サンショウ（山椒）、シオン（紫苑）、ジコッピ（地骨皮）、シャクヤク（芍薬）、ジャコウ（麝香）、シャジン（沙参）、シャゼンシ（車前子）、シャゼンソウ（車前草）、獣胆（ユウタン（熊胆）を含む）、ショウキョウ（生姜）、ジリュウ（地竜）、シンイ（辛夷）、セキサン（石蒜）、セネガ、センキュウ（川きゅう）、ゼンコ（前胡）、センブリ（千振）、ソウジュツ（蒼朮）、ソウハクヒ（桑白皮）、ソヨウ（蘇葉）、タイサン（大蒜）、チクセツニンジン（竹節人参）、チョウジ（丁子）、チンピ（陳皮）、トウキ（当帰）、トコン（吐根）、ナンテンジツ（南天実）、ニンジン（人参）、バイモ（貝母）、バクモンドウ（麦門冬）、ハンゲ（半夏）、バンコウカ（番紅花）、ハンピ（反鼻）、ビャクシ（白朮）、ビャクジュツ（白朮）、ブクリョウ（茯苓）、ボタンピ（牡丹皮）、ロクジョウ（鹿茸）等の生薬及びこれらの抽出物（エキス、チンキ、乾

燥エキス等）等が挙げられる。

[0148] 漢方処方としては、例えば、ケイシトウ（桂枝湯）、コウソサン（香蘇散）、サイコケイシトウ（柴胡桂枝湯）、ショウサイコトウ（小柴胡湯）、バクモンドウトウ（麦門冬湯）、ハンゲコウボクトウ（半夏厚朴湯）等が挙げられる。

[0149] 本発明の医薬組成物は、さらに乾燥剤存在下、容器内で保存してもよい。以下、本発明の医薬組成物及び乾燥剤を容器中に含むものを、本発明の「医薬製剤」ということもある。

[0150] 本発明の医薬製剤において、乾燥剤は、本発明の医薬組成物とともに保存した際に、相互作用をより抑制又は改善するものであれば、特に限定されるものではない。また、その形状も限定されず、例えば、板状や袋状のシート型、円柱状（錠剤型）に成形されたもの等が挙げられ、円柱状のものにペーパーラッピングやフィルムコーティングを施したものでよい。

[0151] 乾燥剤としては、具体的には例えば、シリカゲル、シリカアルミナゲル（アロフェン）、天然ゼオライト、合成ゼオライト（モレキュラーシーブ）、塩化カルシウム、生石灰（酸化カルシウム）、ベントナイトクレイ（モンモリロナイト）、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられ、これらと活性炭を混合したものであってもよい。これらのうち、シリカゲル、シリカアルミナゲル（アロフェン）、合成ゼオライト（モレキュラーシーブ）、及び塩化カルシウムからなる群より選ばれる１種以上がより好ましく、中でも、相互作用抑制の点で、合成ゼオライトがさらに好ましい。

[0152] 乾燥剤としては、種々の市販品を用いることができ、市販品としては例えば、株式会社東海化学工業所製のシブレット、MS-タブレット、MS-セラムW、トーカイゲル、デシカイト25、アルプシート、山仁薬品株式会社製のドライヤーン（登録商標）分包品、ドライヤーン（登録商標）タブレット、ドライヤーン（登録商標）シート、品川化成株式会社製のセカード、アロシート、ゼオシート、株式会社OZO化学技研製のOZO、株式会社アイディ製のアイディシート、アイディパッキング乾燥剤等が挙げられる。

[0153] 本発明の医薬製剤において、乾燥剤の含有量は適宜検討して決定すればよいが、本発明に係る医薬組成物中に含まれるロキソプロフェン又はその塩 1 質量部に対して、0.05～35 質量部が好ましく、0.15～17 質量部がより好ましい。

また、本発明の医薬組成物 1 質量部に対しては、0.001～1 質量部が好ましく、0.004～0.4 質量部がより好ましい。

本発明の医薬製剤に用いられる容器は、食品、サプリメント、医薬品や健康食品等の容器として使用可能なものであれば特に限定されるものではなく、定形容器、不定形容器のいずれも用いることができ、密閉可能なものが好ましい。当該定形容器としては、例えば、瓶、缶、箱等が挙げられる。不定形容器としては、例えば、袋（ピロー包装、スティック包装、PTP 包装、SP 包装等）等が挙げられる。これら容器のうち、具体的には瓶、袋が好ましい。

[0154] 容器の形成部材は、特に限定されるものではなく、例えば、紙、ガラス、樹脂若しくは樹脂フィルム、又は金属若しくは金属フィルム等の部材を挙げることができ、これら部材を適宜組み合わせた複合構造や多層構造としたものでもよい。また、紙などの透湿性を有する部材については透湿防止処理が施されていることが好ましい。当該容器は透明、半透明、不透明のいずれでもよい。

[0155] 本発明の医薬製剤を製するには、本発明の医薬組成物及び乾燥剤を容器中へ収納すればよく、その方法は特に限定されるものではない。いずれをも容器内へ投入等の適当な手段により配置することで達成できる。

[0156] 容器内への収納は、例えば、容器が瓶の場合、乾燥剤（好ましくは、円柱状（錠剤型））を瓶内に配置、又は瓶蓋の裏側（内キャップ）に格納するとともに、本発明の医薬組成物を瓶内に格納する等により達成できる。また、容器が袋の場合は、乾燥剤（好ましくは、板状や袋状のシート型）と本発明の医薬組成物を袋内に格納する等により達成できる。

[0157] さらに、本発明の医薬製剤は、本発明の医薬組成物を SP (Strip

Package) 包装、PTP (Press Through Package) 包装、スティック包装や袋等により一旦包装し、次いで包装された本発明の医薬組成物と乾燥剤を袋等に同封した形態とすることもできる。より具体的には、SP包装、PTP包装又はスティック包装した本発明の固形製剤と、板状や袋状のシート型乾燥剤とを併せてピロー包装する形態等が挙げられる。さらに当該ピロー包装形態のものは箱等に格納されてもよい。

[0158] そして、本発明の医薬組成物は、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分とを含有するにも拘わらず、医薬組成物は保存安定性に優れる。また、後述する実施例に示すように、キサンチン誘導体は、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用を生じるものであるにもかかわらず、全く意外にも、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制・軽減する。

また、本発明の医薬組成物は、NSAIDの一種であるロキソプロフェン又はその塩を含有することから、頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽頭痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛、悪寒・発熱時の解熱、かぜの諸症状（どの痛み、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）等に効能又は効果を有し、総合感冒薬（かぜ薬）や解熱鎮痛薬として有用である。

実施例

[0159] 以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

[0160] [試験例1] 相互作用の検討（1）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0.5 g 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）0.61 g を混合し、ガラス瓶（3 K規格瓶）に入れ、40℃75%RHで保存した。保存開始直後、1週間後、1ヶ月後、2ヶ月後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表1に示した。

[0161] [表1]

保存開始直後	1 週間後	1 ヶ月後	2 ヶ月後
白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化

[0162] 表 1 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と無水カフェインを混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 週間後に固化状態に変化した。

[0163] [試験例 2] 相互作用の検討 (2)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 0.5 g 及び安息香酸ナトリウムカフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン) 0.74 g を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、40℃75% RH で保存した。保存開始直後、1 週間後、1 ヶ月後、2 ヶ月後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 2 に示した。

[0164] [表2]

保存開始直後	1 週間後	1 ヶ月後	2 ヶ月後
白色粉体	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化

[0165] 表 2 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインを混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 ヶ月後には固化状態に変化した。

[0166] [試験例 3] 相互作用の検討 (3)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 202.6 mg 及び安息香酸ナトリウムカフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 安息香酸ナトリウムカフェイン) 297.4 mg を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、60℃で保存した。保存開始直後、1 日後、2 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 3 に示した。

[0167]

[表3]

保存開始直後	1 日後	2 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化

[0168] 表3から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と安息香酸ナトリウムカフェインを混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は1日後には固化状態に変化した。

[0169] [試験例4] 相互作用の検討(4)

ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製:商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物)491.5mg及びdークロルフェニラミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン)8.5mgを混合し、ガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、60℃で保存した(比較例1)。

別途、ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製:商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物)491.5mg、dークロルフェニラミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン)8.5mg及び無水カフェイン(静岡カフェイン工業所製:商品名 無水カフェイン)601.5mgを混合し、比較例1と同様に60℃で保存した(実施例1)。

また、ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製:商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物)491.5mg、dークロルフェニラミンマレイン酸塩(金剛化学製:商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン)8.5mg及び無水カフェイン(静岡カフェイン工業所製:商品名 無水カフェイン)601.5mgを混合し、さらに、瓶内に乾燥剤として合成ゼオライト(新越化成工業製:商品名 MS-W1506)1gを入れ、同様に60℃で保存した(実施例2)。

比較例1、実施例1及び2各々につき、保存開始直後、1日後、3日後、及び1週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表

4 に示した。

[0170] [表4]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 1	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体固化	微黄色粉体固化
実施例 1	白色粉体	白色粉体	白色粉体やや湿潤	白色粉体やや湿潤
実施例 2	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0171] 表 4 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は湿潤・固化、さらに変色した（比較例 1）。

これに対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物及び d-クロルフェニラミンマレイン酸塩に、無水カフェインをさらに混合することにより、上記の相互作用が抑制（改善）されることが判明した（実施例 1）。また、無水カフェインを混合し、さらに乾燥剤を用いることにより、開始時と同じ状態が保たれ、実施例 1 と比較して、上記の相互作用がより抑制（改善）されることが判明した（実施例 2）。

[0172] また、試験例 1～4 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体との間、及びロキソプロフェン又はその塩とクロルフェニラミン又はその塩との間に、それぞれ相互作用が生じることが判明した。

したがって、ロキソプロフェン又はその塩とクロルフェニラミン又はその塩に、キサンチン誘導体を混合すると、3 成分間の相互作用が増大すると予測される。

しかしながら、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とクロルフェニラミン又はその塩との間の相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（実施例 1）。

[0173] [実施例 3] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニ

ラミン) 7 質量部、無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製: 商品名 HPC-L) 145.8 質量部、カルメロースカルシウム (五徳薬品製: 商品名 ECG505) 486 質量部、結晶セルロース (旭化成ケミカルズ製: 商品名 セオラスPH-101) 3684 質量部を高速攪拌造粒機 (パウレック製: VG-25 型) に投入して混合後、精製水 1972.6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機 (フロイント産業製: FLO-5 型) に投入して乾燥後、整粒機 (岡田精工製: ND-10 型) を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム (太平化学工業製: 商品名 ステアリン酸マグネシウム (植物性)) 48.6 質量部を混合機 (コトブキ製: PM50 型) に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機 (畑鉄工所製: HT-AP18SS 型) を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0174] [実施例 4] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 408.6 質量部、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン) 7 質量部、無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製: 商品名 HPC-L) 145.8 質量部、カルメロースカルシウム (五徳薬品製: 商品名 ECG505) 486 質量部、乳糖水和物 (DMV 製: 商品名 乳糖 200M) 3684 質量部を高速攪拌造粒機 (パウレック製: VG-25 型) に投入して混合後、精製水 232 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機 (フロイント産業製: FLO-5 型) に投入して乾燥後、整粒機 (岡田精工製: ND-10 型) を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム (太平化学工業製: 商品名 ステアリン酸マグネシウム (植物性)) 48.6 質量部を

混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0175] [実施例5] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）7質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1842質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1842質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水696.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0176] [実施例6] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 D-マレイン酸クロルフェニラミン）7質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：

商品名 ECG505) 486質量部、乳糖水和物(DMV製:商品名 乳糖200M) 1228質量部、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ製:商品名 セオラスPH-101) 1228質量部、トウモロコシデンプン(日澱化学製:商品名 トウモロコシデンプン ST-C) 1228質量部を高速攪拌造粒機(パウレック製:VG-25型)に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機(フロイント産業製:FLO-5型)に投入して乾燥後、整粒機(岡田精工製:ND-10型)を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学工業製:商品名 ステアリン酸マグネシウム(植物性)) 48.6質量部を混合機(コトブキ製:PM50型)に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機(畑鉄工所製:HT-AP18SS型)を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0177] [実施例7]

実施例3で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト(新越化成工業製:商品名 MS-W1506) 1gをガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、医薬製剤を製した。

[0178] [実施例8]

実施例4で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト(新越化成工業製:商品名 MS-W1506) 1gをガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、医薬製剤を製した。

[0179] [実施例9]

実施例5で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト(新越化成工業製:商品名 MS-W1506) 1gをガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、医薬製剤を製した。

[0180] [実施例10]

実施例6で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト(新越化成工業製:商品名 MS-W1506) 1gをガラス瓶(3K規格瓶)に入れ、医薬製剤を製

した。

[0181] [実施例 1 1] 解熱試験

Wistar系ラット (Std:Wistar/ST、雄、8週齢、体重 202.0～252.8g) を用い、1群4～8匹として試験を実施した。

まず、微小精密温度計 (BAT-12、Physitemp) を直腸に 4.5cm 挿入し、ラットの直腸温を測定して、これを平常時体温とした。次いで、粉碎したビール酵母 (エビオス錠、アサヒフードアンドヘルスケア) を生理食塩液に懸濁し 20% 濃度としたものを、ラット背部皮下に 10mL/kg 投与した。

ラットを酵母投与後絶食 (水は自由摂取とした。) し、投与約 16 時間後、直腸温を測定し、これを発熱時体温とした。発熱量 (発熱時温度 - 平常時温度) が 1℃ 以上の個体を、平均発熱量がほぼ等しくなるように群分けした。

群 (1) に、被験薬物として、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (LX) を 0.5% メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、所定量 (1mg/kg) 経口投与した。また、群 (2) に、被験薬物として、無水カフェイン (Caf) と d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (CM) を 0.5% MC 溶液に懸濁し、所定量 (Caf: 0.15mg/kg、CM: 3.5mg/kg) 経口投与した。群 (3) には、被験薬物として、LX、Caf 及び CM を 0.5% MC 溶液に懸濁し、所定量 (LX: 1mg/kg、Caf: 0.15mg/kg、CM: 3.5mg/kg) 経口投与した。また、対照群には溶媒 (0.5% MC) のみを経口投与した。いずれの群も、投与容量は 5mL/kg とした。被験薬物投与 1 時間後に、直腸温を測定し、被験薬物投与群の発熱量及び対照投与群の発熱量を算出して、以下の数式に基づき、発熱抑制率 (%) を算出した。結果を表 5 に示した。

$$\text{発熱抑制率 (\%)} = (1 - \text{発熱量 [被験薬物投与群]} / \text{発熱量 [対照群]}) \times 100$$

[0182]

[表5]

群	発熱抑制率 (%)
群 (1) : L X	5 0 . 0
群 (2) : C a f + C M	- 1 . 7
群 (3) : L X + C a f + C M	6 7 . 2

[0183] 表5から明らかなように、ロキソプロフェン又はその塩は発熱抑制、すなわち解熱作用を示した（群（1））。一方、キサンチン誘導体とクロルフェニラミン又はその塩の併用投与は、発熱を促進する傾向にあり、少なくとも解熱作用は示さないことが確認された（群（2））。

ところが、解熱作用を示すロキソプロフェン又はその塩と、解熱作用を示さないキサンチン誘導体及びクロルフェニラミン又はその塩との組み合わせを併用すると、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩の有する解熱作用が増強されることがわかり、本発明の優れた効果が見出された（群（3））。

[0184] [試験例5] 相互作用の検討（5）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）497mg及びクレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）3mgを混合し、ガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、60℃で1週間保存した（比較例2）。

別途、ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）497mg、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）3mg及び無水カフェイン608mg（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）を混合し、比較例2と同様に60℃で保存した（実施例12）。

また、ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）497mg、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）3mg及び無水

カフェイン 608 mg（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）を混合し、さらに瓶内に、乾燥剤として合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g を入れ、同様に 60℃ で保存した（実施例 13）。

比較例 2、実施例 12 及び 13 各々につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 6 に示した。

[0185] [表6]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 2	白色粉体	白色粉体やや湿潤	白色粉体湿潤	微黄色粉体湿潤
実施例 12	白色粉体	白色粉体	白色粉体やや湿潤	白色粉体やや湿潤
実施例 13	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0186] 表 6 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は湿潤し、さらに変色した（比較例 2）。

これに対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物及びクレマスチンフマル酸塩に、無水カフェインをさらに混合することにより、上記の相互作用が抑制（改善）されることが判明した（実施例 12）。また、無水カフェインを混合し、さらに乾燥剤を用いることにより、開始時と同じ状態が保たれ、実施例 12 と比較して、上記の相互作用がより抑制（改善）されることが判明した（実施例 13）。

[0187] また、試験例 1～3 及び 5 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体との間、及びロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩との間に、それぞれ相互作用が生じることが判明した。

したがって、ロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩に、キサンチン誘導体を混合すると、3 成分間の相互作用が増大すると予測される。

しかしながら、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とクレマスチン又はその塩と間の相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（実施例 12）。

[0188] [実施例 14] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）2.7 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG 505）486 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）3688.3 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 1972.6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0189] [実施例 15] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）2.7 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG 505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）3

688. 3質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水232質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811. 4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48. 6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8. 5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0190] [実施例16] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408. 6質量部、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）2. 7質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145. 8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1844. 3質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1844質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水696. 2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811. 4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48. 6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8. 5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0191] [実施例17] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、クレマスチンフマル酸塩（ダイト製：商品名 クレマスチンフマル酸塩）2.7質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1229.5質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1229.4質量部、トウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）1229.4質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0192] [実施例18]

実施例14で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0193] [実施例19]

実施例15で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0194] [実施例20]

実施例16で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品

名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0195] [実施例 2 1]

実施例 1 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0196] [試験例 6] 相互作用の検討 (6)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 4 8 3 m g 及びカルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 1 7 m g を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 °C で保存した (比較例 3) 。

別途、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 4 8 3 m g 、カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 1 7 m g 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 5 9 0 m g を混合し、比較例 3 と同様に 6 0 °C で保存した (実施例 2 2) 。

また、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 4 8 3 m g 、カルビノキサミンマレイン酸塩 (金剛化学製: 商品名 マレイン酸カルビノキサミン) 1 7 m g 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 5 9 0 m g を混合し、さらに、瓶内に乾燥剤として合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) を入れ、同様に 6 0 °C で保存した (実施例 2 3) 。

比較例 3 、実施例 2 2 及び 2 3 各々につき、保存開始直後、1 日後、及び 3 日後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 7 に示した。

[0197] [表7]

	保存開始直後	1 日後	3 日後
比較例 3	白色粉体	白色粉体固化	微黄色粉体固化
実施例22	白色粉体	白色粉体やや湿潤	白色粉体一部固化
実施例23	白色粉体	白色粉体	白色粉体やや湿潤

[0198] 表 7 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とカルビノキサミンマレイン酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は保存開始 1 日後には固化し、さらに変色した（比較例 3）。

これに対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物及びカルビノキサミンマレイン酸塩に、無水カフェインをさらに混合することにより、上記の相互作用が抑制（改善）されることが判明した（実施例 2 2）。また、無水カフェインを混合し、さらに乾燥剤を用いることにより、実施例 2 2 と比較して、上記の相互作用がより抑制（改善）されることが判明した（実施例 2 3）。

[0199] また、試験例 1 ～ 3 及び 6 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体との間、及びロキソプロフェン又はその塩とカルビノキサミン又はその塩との間に、それぞれ相互作用が生じることが判明している。

したがって、ロキソプロフェン又はその塩とカルビノキサミン又はその塩に、キサンチン誘導体を混合すると、3 成分間の相互作用が増大すると予測される。

しかしながら、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とカルビノキサミン又はその塩との間の相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（実施例 2 2）。

[0200] [実施例 2 4] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）15 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H

P C - L) 1 4 5 . 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5 ） 4 8 6 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H - 1 0 1 ） 3 6 7 6 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 1 9 7 2 . 6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1 . 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性）） 4 8 . 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0201] [実施例 2 5] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物） 4 0 8 . 6 質量部、カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン） 1 5 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン） 8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L) 1 4 5 . 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5 ） 4 8 6 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 2 0 0 M) 3 6 7 6 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 2 3 2 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1 . 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性）） 4 8 . 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0202] [実施例 26] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）15 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）1838 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）1838 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 696.2 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0203] [実施例 27] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、カルビノキサミンマレイン酸塩（金剛化学製：商品名 マレイン酸カルビノキサミン）15 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）1226 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）1225 質量部、トウモロコシデンプン（日澱化学

製：商品名 トウモロコシデンプン S T - C) 1 2 2 5 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 9 2 8 . 2 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1 . 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性）） 4 8 . 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0204] [実施例 2 8]

実施例 2 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6 ） 1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0205] [実施例 2 9]

実施例 2 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6 ） 1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0206] [実施例 3 0]

実施例 2 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6 ） 1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0207] [実施例 3 1]

実施例 2 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6 ） 1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0208] [試験例 7] 相互作用の検討（7）

比較例 4：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名

日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 490.5 mg 及びジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 9.5 mg を混合し、混合物を得た。

実施例32: ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 490.5 mg、ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 9.5 mg 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 600 mg を混合し、混合物を得た。

上記比較例4 及び実施例32の各々混合物をガラス瓶 (3K規格瓶) に入れ、60℃で保存した。

また、実施例33として、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 490.5 mg、ジフェニルピラリン塩酸塩 (金剛化学製: 商品名 塩酸ジフェニルピラリン) 9.5 mg 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 600 mg の混合物に加えてさらに合成ゼオライト (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3K規格瓶) に入れ、60℃で保存した (実施例33)。

各々につき、保存開始直後、1日後、3日後、1週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表8に示した。

[0209] [表8]

	保存開始直後	1日後	3日後	3日後
比較例4	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化
実施例32	白色粉体	白色粉体	白色粉体やや湿潤	白色粉体やや湿潤
実施例33	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0210] 表8から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリンを混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は保存開始1日後には固化した (比較例4)。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジフェニルピラリンに加えて、カフェインをさらに混合し

たものは、相互作用を改善することが判明した（実施例 3 2）。また、カフェインに加えて、乾燥剤をさらに加えたものは、1 週間経過しても保存開始直後と同じ状態を維持し、当該相互作用を抑制することができることが判明した（実施例 3 3）。

[0211] 試験例 1 ～ 3 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体を混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘らず、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とジフェニルピラリン又はその塩との相互作用をキサンチン誘導体が改善することが判明した。

また、キサンチン誘導体に加え、さらに乾燥剤を併せて使用することにより、ロキソプロフェン又はその塩とジフェニルピラリンとの相互作用をさらに抑制することが判明した。

[0212] [実施例 3 4] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8 . 6 質量部、ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L ）1 4 5 . 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5 ）4 8 6 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H - 1 0 1 ）3 6 8 3 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水 1 9 7 2 . 6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1 . 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8 . 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0213] [実施例 3 5] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG 505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）3683 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 232 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0214] [実施例 3 6] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG 505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）1842 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）1841 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 696.2 質量部を添加して練合し、造粒物

を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0215] [実施例 3 7] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、ジフェニルピラリン塩酸塩（金剛化学製：商品名 塩酸ジフェニルピラリン）8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C－L）1 4 5. 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 8 6 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）1 2 2 8 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H－1 0 1）1 2 2 8 質量部、トウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン S T－C）1 2 2 7 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－2 5 型）に投入して混合後、精製水 9 2 8. 2 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0216] [実施例 3 8]

実施例 3 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品

名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0217] [実施例 3 9]

実施例 3 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト (新越化成工業製 : 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[実施例 4 0]

実施例 3 6 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト (新越化成工業製 : 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[実施例 4 1]

実施例 3 7 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト (新越化成工業製 : 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0218] [試験例 8] 相互作用の検討 (8)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 1. 7 g 及びブロムヘキシン塩酸塩 (山洋化学製 : 商品名 ブロムヘキシン塩酸塩) 0. 1 g を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 °C で保存した。保存開始直後、1 日後、2 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 9 に示した。

[0219] [表 9]

保存開始直後	1 日後	2 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

[0220] 表 9 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩を混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後には固化し、さらに 3 日後には変色した。

[0221] [試験例 9] 相互作用の検討 (9)

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0.5 g 及びアンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール）0.5 g を混合し、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、60℃で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 10 に示した。

[0222] [表10]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体固化	淡黄色粉体固化	淡黄色粉体固化

[0223] 表 10 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキシール塩酸塩を混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後には固化し、さらに 3 日後には変色した。

[0224] [試験例 10] 相互作用の検討 (10)

比較例 5：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）945 mg 及びブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）55 mg を混合し、混合物を得た。

実施例 42：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）945 mg、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）55 mg 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）1156 mg を混合し、混合物を得た。

上記比較例 5 及び実施例 42 の各々混合物をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、60℃で保存した。また、実施例 43 として、実施例 42 の混合物に加えてさらに合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、60℃で保存した。各々につき、保

存開始直後、1日後、3日後、1週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表11に示した。

[0225] [表11]

	保存開始直後	1日後	3日後	3日後
比較例5	白色粉体	白色粉体固化	微黄色粉体固化	微黄色粉体固化
実施例42	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化
実施例43	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0226] 表11から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、保存開始1日後には、混合物は固化し、3日後には、変色した（比較例5）。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシン塩酸塩に加えて、カフェインをさらに混合して保存したものは、変色を抑制できることが判明した（実施例42）。また、カフェインの混合に加えて、さらに乾燥剤を加えたものは、1週間経過しても開始時と同じ状態を保ち、当該相互作用を抑制できることが判明した（実施例43）。

[0227] 試験例1～3及び10の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体、又はロキソプロフェン若しくはその塩とブロムヘキシン又はその塩をそれぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず（試験例1～3）、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とブロムヘキシン又はその塩との相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（試験例10）。

[0228] [試験例11] 相互作用の検討（11）

比較例6：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）819mg及びアンプロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキソール）181mgを混合し、混合物を得た。

実施例44：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品

名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 819 mg、アンプロキソール塩酸塩 (静岡カフェイン工業所製: 商品名 塩酸アンプロキソール) 181 mg 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 1002 mg を混合し、混合物を得た。

上記比較例 6 及び実施例 44 の各々混合物をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、60℃で保存した。また、実施例 45 として、実施例 3 の混合物に加えてさらに合成ゼオライト (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) 1 g をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、60℃で保存した。各々につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の変色の有無を評価し、結果を表 12 に示した。

[0229] [表12]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 6	白色粉体	微黄色粉体	微黄褐色粉体	微黄褐色粉体
実施例 44	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例 45	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0230] 表 12 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とアンプロキソール塩酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、保存開始 1 日後には、混合物は微黄色に変色し、3 日後には、さらに強く微黄褐色に変色した (比較例 6)。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とブロムヘキシシン塩酸塩に加えて、カフェインをさらに混合して保存したもの (実施例 44) は、変色が抑制できることが判明した。また、カフェインの混合に加えて、さらに乾燥剤を加えたもの (実施例 45) も、変色を抑制できることが判明した。

[0231] 試験例 1～3 及び 11 の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体、又はロキソプロフェン若しくはその塩とアンプロキソール又はその塩をそれぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず (試験例 1～3)、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とアンプロキソール又はその塩との相互作用を、キサンチン誘導体が抑制

することが判明した（試験例 1 1）。

[0232] [実施例 4 6] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）24 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）3667 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 1972.6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0233] [実施例 4 7] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）24 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）3667 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 232 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流

動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0234] [実施例 4 8] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、ブロムヘキシン塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）2 4 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C－L）1 4 5. 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 8 6 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）1 8 3 4 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H－1 0 1）1 8 3 3 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－2 5 型）に投入して混合後、精製水 6 9 6. 2 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0235] [実施例 4 9] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、ブロムヘキシン

塩酸塩（山洋化学製：商品名 ブロムヘキシン塩酸塩）24質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1223質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1222質量部、トウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）1222質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0236] [実施例50] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、アンプロキシール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アンプロキシール）90質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）3601質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水1972.6質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型

）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0237] [実施例 51] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、アムブロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アムブロキソール）90 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）3601 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 232 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0238] [実施例 52] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、アムブロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アムブロキソール）90 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H

PC-L) 145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1801質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1800質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水696.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0239] [実施例53] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、アंबロキソール塩酸塩（静岡カフェイン工業所製：商品名 塩酸アंबロキソール）90質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L) 145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1201質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1200質量部、トウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）1200質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム

ム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0240] [実施例54]

実施例46で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0241] [実施例55]

実施例47で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0242] [実施例56]

実施例48で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0243] [実施例57]

実施例49で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0244] [実施例58]

実施例50で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0245] [実施例59]

実施例51で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0246] [実施例 6 0]

実施例 5 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0247] [実施例 6 1]

実施例 5 3 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0248] [試験例 1 1] 相互作用の検討（1 1）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0. 5 g 及びグアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）0. 6 1 g を混合し、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 2 に示した。

[0249] [表13]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	透明液体	透明液体	透明液体

[0250] 表 1 2 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイフェネシンを混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後に透明液体に変化した。

[0251] [試験例 1 2] 相互作用の検討（1 2）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0. 5 g 及びグアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）0. 6 1 g を混合し、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で 1 週間保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、す

なわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 3 に示した。

[0252] [表14]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体	白色湿潤粉体	白色湿潤粉体

[0253] 表 1 3 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイコールスルホン酸カリウムを混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は 3 日後に湿潤状態に変化した。

[0254] [試験例 1 3] 相互作用の検討 (1 3)

比較例 7 : ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 2 2 5 m g 及びグアイフェネシン (アルプス薬品製 : 商品名 グアイフェネシン) 2 7 5 m g を混合し、混合物を得た。

実施例 6 2 : ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 2 2 5 m g 、グアイフェネシン (アルプス薬品製 : 商品名 グアイフェネシン) 2 7 5 m g 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製 : 商品名 無水カフェイン) 2 7 5 m g を混合し、混合物を得た。

上記比較例 7 及び実施例 6 2 の各々混合物をにつき、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 ° C で保存した。各々につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 4 に示した。

[0255] [表15]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 7	白色粉体	透明液体	透明液体	透明液体
実施例62	白色粉体	白色湿潤粉体	白色湿潤粉体	白色湿潤粉体

[0256] 表 1 4 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイフェネシンを混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合

物は保存開始 1 日後には透明液体に変化した（比較例 7）。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアイフェネシンに加えて、カフェインをさらに混合して保存したものでは相互作用が抑制できることが判明した（実施例 6 2）。

試験例 1 ～ 3 及び 1 3 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体を混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘らず、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とグアイフェネシンの相互作用をキサンチン誘導体が改善することが判明した。

[0257] [試験例 1 4] 相互作用の検討（1 4）

比較例 8：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）2 2 5 m g 及びグアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）2 7 5 m g を混合し、混合物を得た。

実施例 6 3：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）2 2 5 m g、グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）2 7 5 m g 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）2 7 5 m g を混合し、混合物を得た。

上記比較例 8 及び実施例 6 3 の各々混合物をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で保存した。また、実施例 6 4 として、ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）2 2 5 m g、グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）2 7 5 m g 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）2 7 5 m g の混合物に加えてさらに合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W 1 5 0 6）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で保存した。

各々につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 5 に示した。

[0258] [表16]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 8	白色粉体	白色粉体	白色湿潤粉体	白色湿潤粉体
実施例63	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体やや湿潤
実施例64	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0259] 表 1 5 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムを混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は保存開始 3 日後には湿潤状態に変化した（比較例 8）。一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とグアヤコールスルホン酸カリウムに加えて、カフェインをさらに混合したものは、相互作用が改善することが判明した（実施例 6 3）。また、カフェインに加えて、乾燥剤をさらに加えたものは、1 週間経過しても保存開始直後と同じ状態を維持し、当該相互作用を抑制することができることが判明した（実施例 6 4）。

試験例 1 ～ 3 及び 1 4 の結果から、ロキソプロフェン又はその塩とキサンチン誘導体を混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘らず、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とグアヤコールスルホン酸との相互作用をキサンチン誘導体が改善することが判明した。

また、キサンチン誘導体に加え、さらに乾燥剤を併せて使用することにより、ロキソプロフェン又はその塩とグアヤコールスルホン酸との相互作用をさらに抑制することが判明した。

[0260] [実施例 6 5] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8 . 6 質量部、グアイフェネシン（アルプス薬品製：商品名 グアイフェネシン）5 0 0 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L）1 4 5 . 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 8 6 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス

PH-101) 3191 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 1972.6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0261] [実施例 66] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、グアヤコールスルホン酸カリウム（米沢浜理薬品工業製：商品名 グアヤコールスルホン酸カリウム）500 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101) 3191 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合後、精製水 1972.6 質量部を添加して練合し、造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム 48.6 質量部（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0262] [実施例 67]

実施例 65 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0263] [実施例 68]

実施例 66 で得た錠剤 30 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0264] [試験例 14] 相互作用の検討（14）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）500 mg 及びジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）60 mg を混合し、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、60℃で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 15 に示した。

[0265] [表17]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

[0266] 表 15 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後には固化し、さらに 1 週間後には変色した。

[0267] [試験例 15] 相互作用の検討（15）

比較例 9：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）495 mg 及びジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）5 mg を混合し、混合物を得た。

実施例 69：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）495 mg、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シ

オノギ」) 5 m g 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製 : 商品名 無水カフェイン) 5 0 0 m g を混合し、混合物を得た。

上記比較例 9 及び実施例 6 9 の混合物を各々ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 °C で保存した。また、実施例 7 0 として、実施例 6 9 の混合物に加えて合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 MS-W 1 5 0 6) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 °C で保存した。

各々につき、保存開始直後、1 日後、3 日後、1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 6 に示した。

[0268] [表18]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
比較例 9	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化
実施例69	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例70	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0269] 表 1 6 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩を混合しただけで保存したものは、相互作用が生じた結果、保存開始 1 日後には、混合物は固化した (比較例 9)。

一方、ロキソプロフェンナトリウム水和物とジヒドロコデインリン酸塩に加えて、無水カフェインをさらに混合して保存したものは、1 週間経過後も開始時と同じ状態が保たれ、上記相互作用が抑制されていた (実施例 6 9)。
また、無水カフェインの混合に加えて、さらに乾燥剤を加えたものも、1 週間経過後も開始時と同じ状態が保たれ、上記相互作用が抑制されることが判明した (実施例 7 0)。

[0270] 試験例 1 ~ 3 及び 1 5 の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体とを、又はロキソプロフェン若しくはその塩とコデイン類とを、それぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず (試験例 1 ~ 3)、驚くべきことに、ロキソプロフェンとコデイン類との相互作用が、キサンチン誘導体によって抑制されることが判明した (試験例 1 5)。

[0271] [実施例 7 1] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）48 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス PH-101）3643 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合し、次いで、精製水 1972.6 質量部を添加して練合して造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤を得た。

[0272] [実施例 7 2] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）48 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486 質量部及び乳糖水和物（DMV 製：商品名 乳糖 200M）3643 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25 型）に投入して混合し、次いで、精製水 232 質量部を添加して練合し

て造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0273] [実施例 7 3] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、ジヒドロコデインリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）4 8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C－L）1 4 5. 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）4 8 6 質量部、乳糖水和物（D M V 製：商品名 乳糖 2 0 0 M）1 8 2 2 質量部及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H－1 0 1）1 8 2 1 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－2 5 型）に投入して混合し、次いで、精製水 6 9 6. 2 質量部を添加して練合して造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1. 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））4 8. 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8. 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[0274] [実施例 7 4] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、ジヒドロコデイン

ンリン酸塩（塩野義製薬製：商品名 リン酸ジヒドロコデイン「シオノギ」）48質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）80質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC-L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1215質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1214質量部及びトウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）1214質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合し、次いで、精製水928.2質量部を添加して練合して造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0275] [実施例75]

実施例71で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0276] [実施例76]

実施例72で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[実施例77]

実施例73で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1gをガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を

製した。

[0277] [実施例 7 8]

実施例 7 4 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）1 g をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0278] [試験例 1 5] 相互作用の検討（1 5）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0. 9 g 及び d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末）0. 1 g を混合し、ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 6 に示した。

[0279] [表19]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	微黄色粉体固化

[0280] 表 1 6 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l -メチルエフェドリン塩酸塩を混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後には固化し、1 週間後に変色した。

[0281] この結果から、ロキソプロフェン又はその塩とエフェドリン類とを混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じることが明らかとなった。

[0282] [試験例 1 6] 相互作用の検討（1 6）

比較例 1 0：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0. 9 g 及び d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末）0. 1 g を混合し、混合物を得た。

実施例 7 9：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0. 9 g、d l -メ

チルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末）0.1 g 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）1.0 g を混合し、混合物を得た。

実施例 80：無水カフェインの含有量を 1.0 g から 2.0 g に換えたこと以外は実施例 79 と同様にして混合物を得た。

実施例 81：無水カフェインの含有量を 1.0 g から 4.0 g に換えたこと以外は実施例 79 と同様にして混合物を得た。

上記比較例 10 及び実施例 79～81 の混合物を各々ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、50℃で保存した。保存開始直後、1 日後、4 日後及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 17 に示した。

[0283] [表20]

	保存開始直後	1 日後	4 日後	1 週間後
比較例10	白色粉体	白色粉体固化	白色粉体固化	白色粉体固化
実施例79	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例80	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例81	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0284] 表 17 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l -メチルエフェドリン塩酸塩を混合した混合物は、相互作用が生じた結果、保存開始 1 日後には固化した（比較例 10）。これに対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物と d l -メチルエフェドリン塩酸塩に加えて、無水カフェインを配合した実施例 79～81 の混合物は、1 週間経過しても白色粉体であった。

[0285] 試験例 1～3 及び 16 の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体、又はロキソプロフェン若しくはその塩とエフェドリン類をそれぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず（試験例 1～3）、驚くべきことに、ロキソプロフェンとエフェドリン類との相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（試験例 16）。

[0286] [実施例 8 2] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末）120 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）150 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）486 質量部、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H - 1 0 1）3501 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水1972.6 質量部を添加して練合し、混合物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径8.5 mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1錠の質量が270 mg の錠剤を得た。

[0287] [実施例 8 3] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6 質量部、d l -メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末）120 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）150 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C - L）145.8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5）486 質量部、及び乳糖水和物（D M V 製：商品名 乳糖200 M）3501 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合後、精製水232 質量部を添

加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－５型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－１０型）を用いて整粒した。この整粒物４８１１．４質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））４８．６質量部を混合機（コトブキ製：P M ５０型）に投入して混合した後、直径８．５mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P １８ＳＳ型）を用いて打錠し、１錠の質量が２７０mgの錠剤を得た。

[0288] [実施例８４] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）４０８．６質量部、d l－メチルエフェドリン塩酸塩（アルプス薬品工業製：商品名 日本薬局方 d l－塩酸メチルエフェドリン末）１２０質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）１５０質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 H P C－L）１４５．８質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G ５０５）４８６質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖２００M）１７５１質量部、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスP H－１０１）１７５０質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G－２５型）に投入して混合後、精製水６９６．２質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O－５型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D－１０型）を用いて整粒した。この整粒物４８１１．４質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））４８．６質量部を混合機（コトブキ製：P M ５０型）に投入して混合した後、直径８．５mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T－A P １８ＳＳ型）を用いて打錠し、１錠の質量が２７０mgの錠剤を得た。

[0289] [実施例８５] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局

方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 408.6質量部、d l -メチルエフェドリン塩酸塩 (アルプス薬品工業製: 商品名 日本薬局方 d l -塩酸メチルエフェドリン末) 120質量部、無水カフェイン (静岡カフェイン製: 商品名 無水カフェイン) 150質量部、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製: 商品名 HPC-L) 145.8質量部、カルメロースカルシウム (五徳薬品製: 商品名 ECG505) 486質量部、乳糖水和物 (DMV製: 商品名 乳糖200M) 1167質量部、結晶セルロース (旭化成ケミカルズ製: 商品名 セオラスPH-101) 1167質量部、及びトウモロコシデンプン (日澱化学製: 商品名 トウモロコシデンプン ST-C) 1167質量部を高速攪拌造粒機 (パウレック製: VG-25型) に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機 (フロイント産業製: FLO-5型) に投入して乾燥後、整粒機 (岡田精工製: ND-10型) を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム (太平化学工業製: 商品名 ステアリン酸マグネシウム (植物性)) 48.6質量部を混合機 (コトブキ製: PM50型) に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機 (畑鉄工所製: HT-AP18SS型) を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0290] [実施例86]

実施例82で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) をガラス瓶 (3K規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0291] [実施例87]

実施例83で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g (新越化成工業製: 商品名 MS-W1506) をガラス瓶 (3K規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0292] [実施例88]

実施例84で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g (新越化成工業製:

商品名 MS-W1506) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0293] [実施例 8 9]

実施例 8 5 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g (新越化成工業製 : 商品名 MS-W1506) をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、医薬製剤を製した。

[0294] [試験例 1 7] 相互作用の検討 (1 7)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 3 4 7. 1 m g 及びリゾチーム塩酸塩 (エーザイ製 : 商品名 塩化リゾチーム) 1 5 2. 9 m g を混合し、ガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、6 0 °C で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 1 8 に示した。

[0295] [表 21]

保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体固化	白色粉体固化

[0296] 表 1 8 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩を混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は 1 日後には湿潤し、3 日後には固化状態に変化した。

[0297] この結果から、ロキソプロフェン又はその塩とリゾチーム又はその塩とを混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じることが明らかとなった。

[0298] [試験例 1 8] 相互作用の検討 (1 8)

比較例 1 1 : ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 2 0 4. 3 m g 及びリゾチーム塩酸塩 (エーザイ製 : 商品名 塩化リゾチーム) 9 0 m g を混合し、混合物を得た。

実施例 9 0 : ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製 : 商品

名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 204.3 mg、リゾチーム塩酸塩 (エーザイ製: 商品名 塩化リゾチーム) 90 mg 及び無水カフェイン (静岡カフェイン工業所製: 商品名 無水カフェイン) 250 mg を混合し、混合物を得た。

上記比較例 11 及び実施例 90 の各々混合物をガラス瓶 (3 K 規格瓶) に入れ、50℃で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後、4 日後及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 19 に示した。

[0299] [表22]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	4 日後	1 週間後
比較例11	白色粉体	白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤
実施例90	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0300] 表 19 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩を混合した比較例 1 の混合物は、相互作用が生じた結果、混合物は保存開始 3 日後には湿潤した。これに対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物とリゾチーム塩酸塩に加えて、カフェインを配合した実施例 90 の混合物は、1 週間経過しても白色粉体であった。

[0301] 試験例 1～3 及び 18 の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体、又はロキソプロフェン若しくはその塩とリゾチーム又はその塩をそれぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず (試験例 1～3)、驚くべきことに、ロキソプロフェン又はその塩とリゾチーム又はその塩との相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した (試験例 18)。

[0302] [実施 91] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (大和薬品工業製: 商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 408.6 質量部、リゾチーム塩酸塩 (エーザイ製: 商品名 塩化リゾチーム) 180 質量部、無水カフェイン

(静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン) 150質量部、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製：商品名 HPC-L) 145.8質量部、カルメロースカルシウム(五徳薬品製：商品名 ECG505) 486質量部、及び結晶セルロース(旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101) 3441質量部を高速攪拌造粒機(パウレック製：VG-25型)に投入して混合後、精製水1972.6質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機(フロイント産業製：FLO-5型)に投入して乾燥後、整粒機(岡田精工製：ND-10型)を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム(植物性)) 48.6質量部を混合機(コトブキ製：PM50型)に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機(畑鉄工所製：HT-AP18SS型)を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0303] [実施例92] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物(大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物) 408.6質量部、リゾチーム塩酸塩(エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム) 180質量部、無水カフェイン(静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン) 150質量部、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製：商品名 HPC-L) 145.8質量部、カルメロースカルシウム(五徳薬品製：商品名 ECG505) 486質量部、及び乳糖水和物(DMV製：商品名 乳糖200M) 3441質量部を高速攪拌造粒機(パウレック製：V質量部-25型)に投入して混合後、精製水232質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機(フロイント産業製：FLO-5型)に投入して乾燥後、整粒機(岡田精工製：ND-10型)を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム(植物性)) 48.6質量部を混合機(コトブキ製：PM50型)に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機(畑鉄工所製

：HT－AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0304] [実施例93] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、リゾチーム塩酸塩（エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム）180質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）150質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC－L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1721質量部、及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH－101）1720質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG－25型）に投入して混合後、精製水696.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO－5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND－10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT－AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0305] [実施例94] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）408.6質量部、リゾチーム塩酸塩（エーザイ製：商品名 塩化リゾチーム）180質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン製：商品名 無水カフェイン）150質量部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製：商品名 HPC－L）145.8質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 ECG505）486質量部、乳糖水和物（DMV製：商品名 乳糖200M）1147質量部、結

晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラスPH-101）1147質量部、及びトウモロコシデンプン（日澱化学製：商品名 トウモロコシデンプン ST-C）1147質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：VG-25型）に投入して混合後、精製水928.2質量部を添加して練合し、造粒物を得た。これを流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10型）を用いて整粒した。この整粒物4811.4質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性））48.6質量部を混合機（コトブキ製：PM50型）に投入して混合した後、直径8.5mmの杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS型）を用いて打錠し、1錠の質量が270mgの錠剤を得た。

[0306] [実施例95]

実施例91で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0307] [実施例96]

実施例92で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[実施例97]

実施例93で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[実施例98]

実施例94で得た錠剤30錠及び合成ゼオライト1g（新越化成工業製：商品名 MS-W1506）をガラス瓶（3K規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

[0308] [試験例19] 鎮痛試験

5～6週齢のWistar系雄性ラット（体重102.7～120.5g）の右後肢足の疼痛閾値を測定し、「炎症惹起前疼痛閾値」とした。

炎症惹起前疼痛閾値の測定後、右後肢足蹠に20%酵母液を100μL皮下投与して炎症を惹起した。炎症惹起3時間後に疼痛閾値を測定し、「薬物投与前疼痛閾値」とした。

薬物投与前疼痛閾値の測定直後に被験薬物を経口投与し、当該薬物投与の1時間後を測定ポイントとして疼痛閾値を測定し、「薬物投与後疼痛閾値」とした。

なお、疼痛閾値は、ランダルセリット式鎮痛効果測定装置（MK-201D：室町機械（株）製）を用いて測定した。以下の群構成（第1群～第5群）の各被験薬物を投与した。

[0309] 第1群：ロキソプロフェンナトリウム水和物 単独投与群（以下、「LX単独」と表記する。） ロキソプロフェンナトリウム水和物を0.1mg/kg体重の用量で、0.5%メチルセルロース溶液に溶解又は懸濁させて投与した。

第2群：クレマスチンフマル酸塩3mg/kg 単独投与群（以下、「CF単独（3mg/kg）」と表記する。）

クレマスチンフマル酸塩を3mg/kg体重の用量で、0.5%メチルセルロース溶液に溶解又は懸濁させて投与した。

第3群：ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩3mg/kgの2成分併用投与群（以下、「LX+CF（3mg/kg）」と表記する。）

ロキソプロフェンナトリウム水和物を0.1mg/kg体重の用量で、クレマスチンフマル酸塩を3mg/kg体重の用量で、0.5%メチルセルロース溶液に溶解又は懸濁させて、同時に投与した。

[0310] 第4群：クレマスチンフマル酸塩30mg/kg 単独投与群（以下、「CF単独（30mg/kg）」と表記する。）

クレマスチンフマル酸塩を30mg/kg体重の用量で、0.5%メチル

セルロース溶液に溶解又は懸濁させて投与した。

第5群：ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩 30 mg/kg の2成分併用投与群（以下、「LX+CF（30 mg/kg）」と表記する。）

ロキソプロフェンナトリウム水和物を 0.1 mg/kg 体重の用量で、クレマスチンフマル酸塩を 30 mg/kg 体重の用量で、0.5%メチルセルロース溶液に溶解又は懸濁させて、同時に投与した。上記試験にて得られた疼痛閾値から、以下の式に従い、疼痛改善率を算出した。

$$[0311] \text{ 疼痛改善率 (\%)} = (\text{薬物投与後疼痛閾値} - \text{薬物投与前疼痛閾値}) / (\text{炎症惹起前疼痛閾値} - \text{薬物投与前疼痛閾値}) \times 100$$

なお、被験薬物投与群それぞれ各群につき、4匹のラットを使用した。

結果を表20に示した。なお、疼痛改善率は、各群当りの平均値±標準誤差で表示した。

[0312] [表23]

群	疼痛改善率(%)
第1群:LX単独	20.3 ± 4.4
第2群:CF単独(3mg/kg)	1.3 ± 2.4
第3群:LX+CF(3mg/kg)	41.1 ± 3.1
第4群:CF単独(30mg/kg)	2.0 ± 1.8
第5群:LX+CF(30mg/kg)	67.9 ± 2.1

[0313] 表20から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩の組み合わせは、優れた鎮痛作用を有することが明らかとなった（第3群の疼痛改善率：約41%、第5群の疼痛改善率：約68%）。

したがって、ロキソプロフェンナトリウム水和物とクレマスチンフマル酸塩の組み合わせは、優れた鎮痛作用を示し、クレマスチンはロキソプロフェンの鎮痛作用を増強させることが明らかとなった。

[0314] [試験例20] 相互作用の検討（19）

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）404.9 mg 及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）95.1 mg を混合し、ガラス瓶（3 K規格瓶）に入れ、60℃で保存した。保存開始直後、1日後、3日後及び1週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表21に示した。

[0315] [表24]

保存開始直後	1日後	3日後	1週間後
白色粉体	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤	白色粉体湿潤

[0316] 表21から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を混合しただけで保存すると、相互作用が生じた結果、混合物は1日後には湿潤した。

[0317] この結果から、ロキソプロフェン又はその塩とデキストロメトルファン又はその塩とを混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じることが明らかとなった。

[0318] [試験例21] 相互作用の検討（20）

実施例99：ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）0.81 g、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン HBR）0.19 g 及び無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）1.0 g を混合し、混合物を得た。

実施例100：無水カフェインの含有量を1.0 g から2.0 g に換えたこと以外は実施例99と同様にして混合物を得た。

実施例101：無水カフェインの含有量を1.0 g から4.0 g に換えたこと以外は実施例99と同様にして混合物を得た。

上記比較例 1 2 及び実施例 9 9 ～ 1 0 1 の混合物を各々ガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、6 0℃で保存した。保存開始直後、1 日後、3 日後及び 1 週間後の混合物の状態、すなわち相互作用の有無を評価し、結果を表 2 2 に示した。

[0319] [表25]

	保存開始直後	1 日後	3 日後	1 週間後
実施例99	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例100	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体
実施例101	白色粉体	白色粉体	白色粉体	白色粉体

[0320] 表 2 2 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物に加えて、無水カフェインを配合した実施例 9 9 ～ 1 0 1 の混合物は、1 週間経過しても白色粉体であった。

一方、試験例 2 0 の表 2 1 から明らかなように、ロキソプロフェンナトリウム水和物とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を混合した混合物は、相互作用が生じた結果、保存開始 1 日後には固化した。

[0321] 試験例 1 ～ 3 及び 2 0 の結果から、ロキソプロフェン若しくはその塩とキサンチン誘導体、又はロキソプロフェン若しくはその塩とデキストロメトルファン又はその塩をそれぞれ混合すると、これら化合物の間に相互作用が生じるにも拘わらず（試験例 1 ～ 3 及び 2 0 ）、驚くべきことに、ロキソプロフェンとデキストロメトルファンとの相互作用を、キサンチン誘導体が抑制することが判明した（試験例 2 1 ）。

[0322] [実施例 1 0 2] 錠剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物（大和薬品工業製：商品名 日本薬局方 ロキソプロフェンナトリウム水和物）4 0 8. 6 質量部、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（第一ファインケミカル製：商品名 デキストロメトルファン H B R）4 8 質量部、無水カフェイン（静岡カフェイン工業所製：商品名 無水カフェイン）8 0 質量部、ヒドロキシプロピルセルロ

ース（日本曹達製：商品名 H P C - L ） 1 4 5 . 8 質量部、カルメロースカルシウム（五徳薬品製：商品名 E C G 5 0 5 ） 4 8 6 質量部及び結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製：商品名 セオラス P H - 1 0 1 ） 3 6 4 3 質量部を高速攪拌造粒機（パウレック製：V G - 2 5 型）に投入して混合し、次いで、精製水 1 9 7 2 . 6 質量部を添加して練合して造粒物を得た。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：F L O - 5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：N D - 1 0 型）を用いて整粒した。この整粒物 4 8 1 1 . 4 質量部及びステアリン酸マグネシウム（太平化学工業製：商品名 ステアリン酸マグネシウム（植物性）） 4 8 . 6 質量部を混合機（コトブキ製：P M 5 0 型）に投入して混合した後、直径 8 . 5 m m の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：H T - A P 1 8 S S 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 2 7 0 m g の錠剤を得た。

[実施例 1 0 3]

実施例 1 0 2 で得た錠剤 3 0 錠及び合成ゼオライト 1 g （新越化成工業製：商品名 M S - W 1 5 0 6 ）をガラス瓶（3 K 規格瓶）に入れ、医薬製剤を製した。

産業上の利用可能性

[0323] 本発明によれば、ロキソプロフェン又はその塩と相互作用性成分との相互作用を抑制できる。従って、保存安定性が優れた、ロキソプロフェン又はその塩、及び相互作用性成分を含む医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

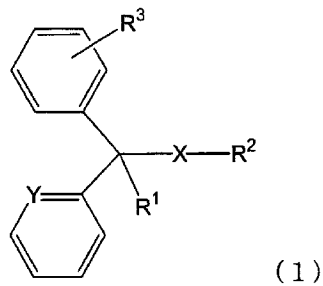
[請求項1] 下記成分 (A)、(B) 及び (C) を含有する医薬組成物。

(A) ロキソプロフェン又はその塩；

(B) 次の成分 (B-1) ~ (B-7) からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上

(B-1) 下記一般式 (1)

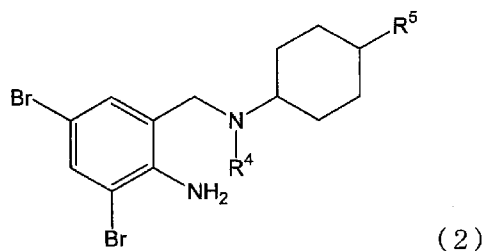
[化1]



[式 (1) 中、Xは単結合又は酸素原子を示し、Yはメチン基又は窒素原子を示し、R¹は水素原子、水酸基又はアルキル基を示し、R²は置換基を有してもよい環状アミノ基、又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示す。] で表される化合物又はその塩

(B-2) 下記一般式 (2)

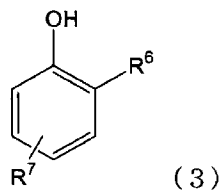
[化2]



[式 (2) 中、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は水素原子又は水酸基を示す。] で表される化合物又はその塩

(B-3) 下記一般式 (3)

[化3]



[式(3)中、 R^6 は水素原子、アルキル基、カルバモイル基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基を示し、 R^7 は水素原子、アシルアミノ基又はスルホ基を示す。なお、式(3)中のフェノール性水酸基はエーテル化されていてもよい。]で表される化合物又はその塩

(B-4) コデイン類

(B-5) エフェドリン類

(B-6) リゾチーム又はその塩

(B-7) デキストロメトルファン又はその塩；

(C) キサンチン誘導体

[請求項2] 成分(A)が、ロキソプロフェンナトリウム水和物である請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] 成分(A)を、ロキソプロフェンナトリウム無水物換算で、10～300mgを1日量として含有する請求項1又は2記載の医薬組成物。

[請求項4] 成分(C)が、カフェイン類である請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項5] 成分(C)が、カフェイン水和物、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン及びクエン酸カフェインから選ばれる1種以上である請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 成分(C)を、10～1000mgを1日量として含有する請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 成分(B)が、一般式(1)で表される化合物又はその塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

- [請求項8] 成分（Ｂ）が、クロルフェニラミン若しくはその塩、クレマスチン若しくはその塩、カルビノキサミン若しくはその塩、又はジフェニルピラリン若しくはその塩である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 成分（Ｂ）が、一般式（２）で表される化合物又はその塩である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 成分（Ｂ）が、ブロムヘキシシン若しくはその塩、又はアンブロキシール若しくはその塩である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 成分（Ｂ）が、一般式（３）で表される化合物又はその塩である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 成分（Ｂ）が、グアヤコール誘導体若しくはその塩、クレゾール誘導体若しくはその塩、アセトアミノフェン、又はエテンザミドである請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 成分（Ｂ）が、グアイフェネシン又はグアヤコールスルホン酸カリウムである請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 成分（Ｂ）が、コデイン類である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 成分（Ｂ）が、コデイン、ジヒドロコデイン及びこれらの塩並びにこれらの溶媒和物からなる群より選ばれる１種又は２種以上である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 成分（Ｂ）が、コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 成分（Ｂ）が、エフェドリン類である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 成分（Ｂ）が、エフェドリン及びその誘導体並びにこれらの塩からなる群より選ばれる１種又は２種以上である請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

- [請求項19] 成分（B）が、メチルエフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリンサッカリン塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項20] 成分（B）が、リゾチーム又はその塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 成分（B）が、リゾチーム塩酸塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 成分（B）が、デキストロメトルファン又はその塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 成分（B）が、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物又はデキストロメトルファンフェノールフタリン塩である請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項24] 剤形が、固形製剤である請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 請求項1～24のいずれか1項に記載の医薬組成物、及び乾燥剤を容器中に含む医薬製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/192, A61K9/20, A61K31/09, A61K31/136, A61K31/137, A61K31/185, A61K31/40, A61K31/4402, A61K31/4465, A61K31/4748, A61K31/485, A61K38/46, A61K47/22, A61P37/08, A61P1/02, A61P19/02, A61P29/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-139971 A (Sankyo Co., Ltd.), 25 May 1999 (25.05.1999),	1-6, 11-13, 24
Y	claims; pharmaceutical preparation examples 5 to 10 (Family: none)	25
X	JP 2001-172175 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-10, 14-16, 20, 21, 24
Y	26 June 2001 (26.06.2001), examples 3, 4; claims (Family: none)	25
X	JP 2001-199882 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-21, 24
Y	24 July 2001 (24.07.2001), examples 1, 4; claims (Family: none)	25

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2012 (08.08.12)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2012 (21.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/126001 A1 (Daiichi Sankyo Healthcare Co., Ltd.),	1-6, 14-19,
Y	08 November 2007 (08.11.2007), examples 1 to 4 & JP 2007-314517 A	24 25
X	JP 2002-316927 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-8, 11-13,
Y	31 October 2002 (31.10.2002), example 3; claims (Family: none)	24 25
Y	JP 2002-128698 A (Sankyo Co., Ltd.), 09 May 2002 (09.05.2002), claims (Family: none)	1-8, 24, 25
Y	JP 2009-185058 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 20 August 2009 (20.08.2009), claims (Family: none)	1-8, 24, 25
Y	JP 2011-26302 A (Kowa Co., Ltd.), 10 February 2011 (10.02.2011), claims (Family: none)	1-6, 11-13, 24, 25
Y	JP 2010-83882 A (Kowa Co., Ltd.), 15 April 2010 (15.04.2010), claims; examples (Family: none)	1-6, 22-25
Y	JP 2010-235599 A (Kowa Co., Ltd.), 21 October 2010 (21.10.2010), claims; examples (Family: none)	1-6, 22-25
Y	JP 10-279503 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 October 1998 (20.10.1998), claims & US 2001/0056098 A1 & EP 856310 A2 & DE 69819569 D & CA 2228536 A	1-6, 22-25
Y	JP 7-97325 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 April 1995 (11.04.1995), claims; paragraph [0015]; examples & US 5629316 A & EP 631782 A1 & DE 69418252 C & CA 2127085 A	1-6, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-46692 A (Kowa Co., Ltd.), 10 March 2011 (10.03.2011), claims; examples (Family: none)	25
Y	JP 2010-215611 A (Kowa Co., Ltd.), 30 September 2010 (30.09.2010), claims; examples (Family: none)	25
Y	JP 2011-006407 A (Kowa Co., Ltd.), 13 January 2011 (13.01.2011), claims; examples (Family: none)	25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K31/192(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/09(2006.01)i,
A61K31/136(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/185(2006.01)i,
A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4465(2006.01)i,
A61K31/4748(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61K38/46(2006.01)i,
A61K47/22(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)n,
A61P19/02(2006.01)n, A61P29/00(2006.01)n

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

Claim 1 describes multiple inventions which share a common matter, i.e., a pharmaceutical composition comprising loxoprofen and caffeine. However, the common matter is known to persons skilled in the art, as disclosed in documents 1-5 and so on. Therefore, it is not considered that the common matter makes any contribution over the prior art and cannot be regarded as a special technical feature of the invention.

(Continued to extra sheet)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062800

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

Further, since any other point which can be deemed to be an inventive special technical feature cannot be found, there is no technical relationship among the above-said multiple inventions for so linking the inventions with one another as to form a single general inventive concept, and therefore, said multiple inventions do not comply with the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K31/192, A61K9/20, A61K31/09, A61K31/136, A61K31/137, A61K31/185, A61K31/40, A61K31/4402, A61K31/4465, A61K31/4748, A61K31/485, A61K38/46, A61K47/22, A61P37/08, A61P1/02, A61P19/02, A61P29/00

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 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 11-139971 A (三共株式会社) 1999. 05. 25, 特許請求の範囲、製剤例 5 - 1 0 (ファミリーなし)	1-6, 11-13, 24 25
X Y	JP 2001-172175 A (大正製薬株式会社) 2001. 06. 26, 実施例 3, 4、特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-10, 14-16, 20, 21, 24 25
X Y	JP 2001-199882 A (大正製薬株式会社) 2001. 07. 24, 実施例 1, 4、特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-21, 24 25

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 8 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 2 0 1 2

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)

鈴木 理文

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

4 4 3 1

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
X Y	WO 2007/126001 A1 (第一三共ヘルスケア株式会社) 2007. 11. 08, 実施例 1 - 4 & JP 2007-314517 A	1-6, 14-19, 24 25
X Y	JP 2002-316927 A (大正製薬株式会社) 2002. 10. 31, 実施例 3、特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-8, 11-13, 24 25
Y	JP 2002-128698 A (三共株式会社) 2002. 05. 09, 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-8, 24, 25
Y	JP 2009-185058 A (第一三共株式会社) 2009. 08. 20, 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-8, 24, 25
Y	JP 2011-26302 A (興和株式会社) 2011. 02. 10, 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-6, 11-13, 24, 25
Y	JP 2010-83882 A (興和株式会社) 2010. 04. 15, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-6, 22-25
Y	JP 2010-235599 A (興和株式会社) 2010. 10. 21, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-6, 22-25
Y	JP 10-279503 A (千寿製薬株式会社) 1998. 10. 20, 特許請求の範囲 & US 2001/0056098 A1 & EP 856310 A2 & DE 69819569 D & CA 2228536 A	1-6, 22-25
Y	JP 7-97325 A (武田薬品工業株式会社) 1995. 04. 11, 特許請求の範囲、【0015】、実施例 & US 5629316 A & EP 631782 A1 & DE 69418252 C & CA 2127085 A	1-6, 22-25
Y	JP 2011-46692 A (興和株式会社) 2011. 03. 10, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	25
Y	JP 2010-215611 A (興和株式会社) 2010. 09. 30, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	25
Y	JP 2011-006407 A (興和株式会社) 2011. 01. 13, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	25

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（P C T 17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 _____ 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、
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P C T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。

請求項1には、ロキソプロフェン及びカフェインを含有する医薬組成物という点で共通する複数の発明が記載されているが、当該共通点は、文献1－5等に記載されるとおり、当業者に周知のものであり、先行技術に対し何等貢献をもたらすものであるとも認められないから、これを発明の特別な技術的特徴であるとすることはできない。

また、他に発明の特別な技術的特徴といえる点を見出せないため、上記複数の発明は、相互に単一の一般的発明概念を形成するように連関している技術的關係ではなく、発明の単一性の要件を満たしていない。

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。

発明の属する分野の分類

A61K31/192(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/09(2006.01)i, A61K31/136(2006.01)i,
A61K31/137(2006.01)i, A61K31/185(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4465(2006.01)i, A61K31/4748(2006.01)i,
A61K31/485(2006.01)i, A61K38/46(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P1/02(2006.01)n, A61P19/02(2006.01)n, A61P29/00(2006.01)n