

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年1月3日(03.01.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/004451 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/423 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/024886

(22) 国際出願日: 2018年6月29日(29.06.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2017-129147 2017年6月30日(30.06.2017) JP

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

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

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

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

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition that has exceptional homogeneity and contains pemafibrate, a salt thereof, or a solvate of these. A pharmaceutical composition containing 0.017-4.2% by mass of pemafibrate, a salt thereof, or a solvate of these in terms of free pemafibrate relative to the total mass of the pharmaceutical composition.

(57) 要約: ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、均質性に優れる医薬組成物を提供すること。ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017~4.2質量%含有する、医薬組成物。



WO 2019/004451 A1

明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

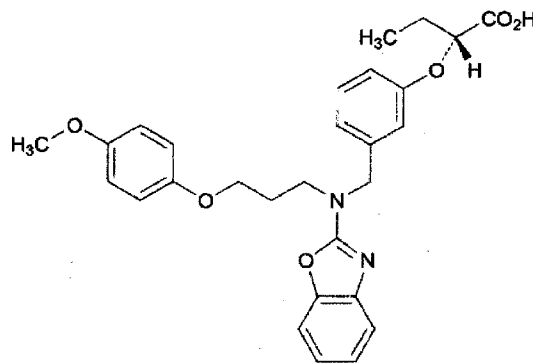
技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] 以下の構造式：

[0003] [化1]



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

[0005] ところで、医薬品の有効成分として有用な化合物は通常何らかの医薬組成物として製剤化され供給されることとなるが、期待する薬効を確実に発揮させ、また、予期せぬ副作用を回避する観点から、供給される医薬組成物につ

いて、ロット間等でばらつきなく一定の品質を確保させることは極めて重要となる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2005/023777号パンフレット

特許文献2：国際公開第2015/005365号パンフレット

非特許文献

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

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

このような背景の下、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を開発するため、本発明者らは、まずは医薬組成物を実際に製造してみた。しかるところ、医薬組成物中の成分の含量均一性は、一般的には、その成分の含有量が高値である場合には良好となるのにも拘らず、極めて意外なことに、医薬組成物中のペマフィブラートの含有量が

、医薬組成物全質量に対して0.01質量%を下回る低値の場合はおろか、5質量%を超える高値の場合においても、医薬組成物ごとにペマフィブラートの含量にばらつきが生じ、医薬組成物中のペマフィブラートの含量の均質性（含量均一性）が不良となることが判明した。医薬組成物ごとにペマフィブラートの含量が大きく異なれば、医薬組成物間で有効性・安全性にばらつきが生じることにもなりかねない。

したがって、本発明の課題は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、均質性に優れる医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] そこで、本発明者らは、医薬組成物中でのペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量均一性の問題を解決すべくさらに鋭意検討したところ、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量を、医薬組成物全質量に対して、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%の範囲内に調整することにより、医薬組成物中のペマフィブラートの含量均一性が改善されることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%含有する、医薬組成物を提供するものである。

[0011] また、本発明は、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%含有せしめる工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量均一性の改善方法を提供するものである。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、医薬組成物中のペマフィブラートの含量均一性が改善され、均質性に優れる医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0013] <ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物>

本明細書において「ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ペマフィブラート（化学名：（2R）-2-[3-（{1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル[3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル]アミノ}メチル）フェノキシ]ブタン酸（(2R)-2-[3-([1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino)methyl]phenoxy]butanoic acid）、国際一般名：Pemafibrate）そのもののほか、ペマフィブラートの薬学上許容される塩、さらにはペマフィブラートやその薬学上許容される塩と、水やアルコール（例えば、エタノール）等との溶媒和物も含まれる。薬学上許容される塩としては特に限定されないが、例えば、酸付加塩や塩基付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような無機酸との酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、コリジン、ルチジン等のアミンとの塩；リシン、アルギニン、シンコニン、シンコニジン等の有機塩基との塩基付加塩等が挙げられる。

[0014] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の形状、大きさ等は特に限定されないが、第十七改正日本薬局方 レーザー回折法による粒子径測定法に従って一次粒子の平均粒子径を測定した場合、d50、d90はそれぞれ以下の通りであるのが好ましい。

d50：100 μ m以下であるのが好ましく、50 μ m以下であるのがより好ましく、20 μ m以下であるのがさらに好ましく、1～20 μ mであるのが特に好ましい。

d90：200 μ m以下であるのが好ましく、135 μ m以下であるのがよ

り好ましく、 $80\text{ }\mu\text{m}$ 以下であるのがさらに好ましく、 $1\sim 80\text{ }\mu\text{m}$ であるのが特に好ましい。

[0015] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特許文献1、非特許文献1、米国特許第7, 109, 226号明細書に開示の方法により製造することができる。本発明においては、非特許文献1に記載の方法で製造できる、ペマフィブラートの結晶（好適には、第十七改正日本薬局方 融点測定法第1法に従って測定したとき、 $95\sim 101^{\circ}\text{C}$ 、特に好適には $97\sim 100^{\circ}\text{C}$ の融点を示す結晶）を用いるのが好ましい。なお、これらの文献の内容は、参照として本明細書に組み込まれる。

[0016] 本発明の医薬組成物におけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は、医薬組成物全質量に対して、ペマフィブラートのフリー体換算で、 $0.017\sim 4.2$ 質量%である。ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量をこのような範囲とすることによって、含量均一性が改善される。当該含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、 $0.042\sim 4.2$ 質量%であるのが好ましく、 $0.042\sim 1.7$ 質量%であるのがより好ましく、 $0.042\sim 0.83$ 質量%であるのが特に好ましい。

また、医薬組成物の投与単位当りにおけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は、上記の医薬組成物における含有量と、医薬組成物の剤形、大きさ等に応じて適宜調整すればよいが、例えば、1投与単位当り、ペマフィブラートのフリー体換算で $0.02\sim 5\text{ mg}$ 含有するのが好ましく、 $0.05\sim 1\text{ mg}$ 含有するのが特に好ましい。また、本発明の医薬組成物が錠剤である場合において、錠剤1錠当りにおけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量としては、上記と同様に、ペマフィブラートのフリー体換算で $0.02\sim 5\text{ mg}$ が好ましく、 $0.05\sim 1\text{ mg}$ が特に好ましい。

なお、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は

、例えば、医薬組成物についてHPLCで測定するなどして定量することが可能である。

[0017] 本発明の医薬組成物には、さらに任意に次の成分1～8よりなる群から選ばれる1種又は2種以上：

成分1．セルロースエーテル類

成分2．デンプン類

成分3．ポビドン類

成分4．ケイ酸化合物

成分5．多価アルコール

成分6．アルキル硫酸エステル類

成分7．二糖類

成分8．セルロース

を含有せしめてもよい。医薬組成物に、上記成分を含有せしめることにより、ペマフィブラートの含量均一性が良好となる。

[0018] <セルロースエーテル類>

本明細書において「セルロースエーテル類」とは、セルロースのヒドロキシ基の全部又は一部がエーテル結合を形成した化合物及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。なお、当該セルロースエーテル類は、エーテル化のほか、必要に応じてエステル化、架橋形成等、更なる修飾がセルロースになされたものでもよい。ここで塩としては特に限定されず、具体的には例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の第2族元素の金属との塩等が挙げられる。また、セルロースエーテル類の平均重合度や性状（結晶形）等は特に限定されないが、平均重合度は好ましくは10～10000である。

こうしたセルロースエーテル類としては、具体的には例えば、メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロース又はその塩；ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース又はその塩；ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒプロメロー

ス、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ヒプロメロースフタル酸エステル等のアルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体（エステル誘導体）又はそれらの塩；カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、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、クロスカルメロースナトリウム等のカルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体（架橋重合物）又はそれらの塩などが挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、当該セルロースエーテル類におけるアルキル基としては特に限定されないが、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基が好ましい。また、ヒドロキシアルキルセルロースにおけるヒドロキシアルコキシ基の置換度は特に限定されるものではなく、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースには、低置換度でない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のいずれもが包含される。ここで、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、第十七改正日本薬局方に記載された、乾燥させたときにヒドロキシプロポキシ基が5.0～16.0%定量されるヒドロキシプロピルセルロースをいうものとする。

[0019] セルロースエーテル類としては、含量均一性の改善作用の観点から、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース、カルボキシアルキルセルロース及びカルボキシアルキルセルロースの架橋重合物並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、C1-C6アルキルセルロース、ヒドロキシC1-C6アルキルセルロース、C1-C6アルキル（ヒドロキシC1-C6アルキル）セルロース、カルボキシC1-C6アルキルセルロース及びカルボキシC1-C6アルキルセルロースの架橋重合物並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上がより好ましく、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロース及びクロスカルメロース並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上がさらに好ましく、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース

、ヒプロメロース、カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選ばれる１種以上がさらに好ましく、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選ばれる１種以上が特に好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースとしては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、セルロースエーテル類としては、常温（１５～２５℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらのセルロースエーテル類はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、エトセル（ダウケミカル日本（株））、CMEC（フロイント産業（株））、NS-300（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、ECG-505（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、セロゲン（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、Ac-Di-Sol（旭化成（株））、HEC（住友精化（株））、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株））、信越AQOAT（信越化学工業（株））、METLOSE90SH-SR（信越化学工業（株））、HPMCP（信越化学工業（株））、METLOSE SM（信越化学工業（株））、TC-5（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、L-HPC（信越化学工業（株））等が挙げられる。

[0020] セルロースエーテル類を用いる場合において、医薬組成物におけるセルロースエーテル類の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してセルロースエーテル類の合計量として、０．５～３０質量％であるのが好ましく、１～２０質量％であるのがより好ましく、１．５～１５質量％であるのがさらに好ましく、２～１０質量％であるのが特に好ましい。

[0021] また、セルロースエーテル類としてアルキルセルロース又はその塩を使用する場合、アルキルセルロース又はその塩の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.6～22質量%が好ましく、1.1～19質量%がより好ましく、3～8質量%が特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてヒドロキシアルキルセルロース又はその塩を使用する場合、ヒドロキシアルキルセルロース又はその塩の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.7～24質量%が好ましく、1.2～18質量%がより好ましく、3～8質量%が特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてアルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を使用する場合、アルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.8～26質量%が好ましく、1.3～17質量%がより好ましく、4～9質量%が特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてカルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を使用する場合、カルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.9～28質量%が好ましく、1.4～16質量%がより好ましく、1.6～9質量%が特に好ましい。

[0022] セルロースエーテル類を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とセルロースエーテル類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、セルロースエーテル類を合計で3～200質量部含有するのが好ましく、5～150質量部含有するのがより好ましく、10～100質量部含有するのが特に好ましい。

[0023] また、セルロースエーテル類としてアルキルセルロース又はその塩を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とアルキルセルロース又はその塩との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、アルキルセルロース又はその塩を合計で4～160質量部含有するのが好ましく、6～110質量部含有するのがより好ましく、20～60質量部含有するのが特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてヒドロキシアルキルセルロース又はその塩を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とヒドロキシアルキルセルロース又はその塩との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、ヒドロキシアルキルセルロース又はその塩を合計で4～170質量部含有するのが好ましく、7～120質量部含有するのがより好ましく、20～100質量部含有するのが更に好ましく、30～70質量部含有するのが特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてアルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とアルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、アルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を合計で4～180質量部含有するのが好ましく、8～130質量部含有するのがより好ましく、20～100質量部含有するのが更に好ましく、40～80質量部含有するのが特に好ましい。

また、セルロースエーテル類としてカルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とカルボキシアルキルセル

ロース若しくはその誘導体又はそれらの塩との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、カルボキシアルキルセルロース若しくはその誘導体又はそれらの塩を合計で4～190質量部含有するのが好ましく、9～140質量部含有するのがより好ましく、14～100質量部含有するのが更に好ましく、19～90質量部含有するのが特に好ましい。

[0024] <デンプン類>

本明細書において「デンプン類」とは、デンプンそのもの、デンプンのヒドロキシ基の全部又は一部がエーテル結合を形成したもの、及びそれらの誘導体、並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。なお、デンプン類には、糊化、老化等の処理がなされたものも含まれる。また、上記誘導体には、デンプンやそのエーテル化物に、必要に応じてエステル化、架橋形成、加水分解等、更なる修飾がなされたものが包含される。ここで塩としては特に限定されず、具体的には例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の第2族元素の金属との塩等が挙げられる。

こうしたデンプン類としては、具体的には例えば、アルファ化デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプン、小麦粉、米粉、半消化デンプン等のデンプン又はその塩；ヒドロキシプロピルスターチ等の、デンプンのヒドロキシアルキルエーテル又はその塩；カルボキシメチルスターチナトリウム等の、デンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩などが挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、当該デンプン類におけるアルキル基としては特に限定されないが、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基が好ましい。

[0025] デンプン類としては、含量均一性の改善作用の観点から、デンプン、デンプンのヒドロキシアルキルエーテル及びデンプンのカルボキシアルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、デンプ

ン、デンプンのヒドロキシC 1－C 6アルキルエーテル及びデンプンのカルボキシC 1－C 6アルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上がより好ましく、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ及びカルボキシメチルスターチ並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上がさらに好ましく、デンプン及びカルボキシメチルスターチナトリウムよりなる群から選ばれる1種以上が特に好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、デンプン類としては、常温（15～25℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらのデンプン類はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、LYCATAB PGS（ロケットジャパン（株））、GLYCOLYS（ロケットジャパン（株））、デンプン（溶性）（キシダ化学（株））、トウモロコシデンプン（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、バレイショデンプン（純正化学（株））、HPS-101（フロイント産業（株））、LYCATABC（ロケット・ジャパン（株））等が挙げられる。

[0026] デンプン類を用いる場合において、医薬組成物におけるデンプン類の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してデンプン類の合計量として、0.5～50質量%であるのが好ましく、1～40質量%であるのがより好ましく、1.5～30質量%であるのがさらに好ましく、2～20質量%であるのが特に好ましい。

[0027] また、デンプン類としてデンプンを使用する場合、デンプンの含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.6～47質量%が好ましく、1.1～38質量%がより好ましく、1.6～28質量%が特に好ましい。

また、デンプン類としてデンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩を使用する場合、デンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩の含

有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.8～45質量%が好ましく、1.3～36質量%がより好ましく、1.7～26質量%が特に好ましい。

[0028] デンプン類を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とデンプン類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、デンプン類を合計で5～400質量部含有するのが好ましく、15～300質量部含有するのがより好ましく、20～200質量部含有するのが特に好ましい。

[0029] また、デンプン類としてデンプンを使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とデンプンとの含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、デンプンを合計で7～380質量部含有するのが好ましく、16～280質量部含有するのがより好ましく、30～190質量部含有するのが特に好ましい。

また、デンプン類としてデンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とデンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、デンプンのカルボキシアルキルエーテル又はその塩を合計で9～370質量部含有するのが好ましく、17～270質量部含有するのがより好ましく、40～180質量部含有するのが特に好ましい。

[0030] <ポビドン類>

本明細書において「ポビドン類」とは、1-ビニル-2-ピロリドンの重合物を意味し、1-ビニル-2-ピロリドンのホモポリマーだけでなく、1-ビニル-2-ピロリドンと他の重合性化合物との共重合体を包含する概念である。また、重合物は、非架橋重合物でも架橋重合物でもよい。

また、１－ビニル－２－ピロリドンの直鎖重合物（ポビドン）において、そのＫ値は特に限定されないが、表示のＫ値として１２～９０のものが好ましく、２５～９０のものが特に好ましい。

こうしたポビドン類としては、具体的には例えば、ポビドン等の１－ビニル－２－ピロリドンの直鎖重合物（なお、ポビドンについて、そのＫ値は特に限定されず、表示のＫ値としては、例えば１２、１７、２５、３０及び９０のものが例示される）；コポリビドン等の１－ビニル－２－ピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体；クロスポビドン等の１－ビニル－２－ピロリドンの架橋重合物等が挙げられ、これらのうち１種を単独で用いても２種以上を組み合わせ用いてもよい。

ポビドン類としては、含量均一性の改善作用の観点から、ポビドン、コポリビドン及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる１種以上が好ましく、ポビドン及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる１種以上がより好ましく、クロスポビドンが特に好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、ポビドン類としては、常温（１５～２５℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらのポビドン類はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、コリドンＣＬ、コリドンＶＡ６４、コリドン（以上、ＢＡＳＦジャパン（株））等が挙げられる。

[0031] ポビドン類を用いる場合において、医薬組成物におけるポビドン類の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してポビドン類の合計量として、０．１～２０質量％であるのが好ましく、０．５～１５質量％であるのがより好ましく、１～１０質量％であるのが特に好ましい。

[0032] また、ポビドン類として１－ビニル－２－ピロリドンの直鎖重合物を使用する場合、１－ビニル－２－ピロリドンの直鎖重合物の含有量としては、含

量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.2～16質量%が好ましく、0.6～14質量%がより好ましく、3～9質量%が特に好ましい。

また、ポビドン類として1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物を使用する場合、1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.3～17質量%が好ましく、0.7～13質量%がより好ましく、2～8質量%が特に好ましい。

[0033] ポビドン類を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とポビドン類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、ポビドン類を合計で1～200質量部含有するのが好ましく、3～150質量部含有するのがより好ましく、5～100質量部含有するのが特に好ましい。

[0034] また、ポビドン類として1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合物を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合物との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合物を合計で1.5～190質量部含有するのが好ましく、3.5～140質量部含有するのがより好ましく、6～90質量部含有するのが特に好ましい。

また、ポビドン類として1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物を合計で2～180質量部含有するのが好ましく、4～130質量部含

有するのがより好ましく、7～80質量部含有するのが特に好ましい。

[0035] <ケイ酸化合物>

本明細書において「ケイ酸化合物」としては、ケイ酸化合物そのもののほか、ケイ酸化合物の塩も含まれる。ケイ酸化合物の塩としては例えば、無機塩が挙げられ、具体的には例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等の第2族元素の金属との塩、アルミニウム塩等の第13族元素の金属との塩等が挙げられる。

このようなケイ酸化合物としては、具体的には例えば、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、含水ケイ酸マグネシウム、含水ケイ酸マグネシウム（天然）等の含水ケイ酸化合物又はその塩；軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸等の無水ケイ酸又はその塩；二酸化ケイ素、天然ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸マグネシウムナトリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等のケイ酸又はその塩のほか、ケイソウ土、ベントナイト、カオリン、タルク等が挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

ケイ酸化合物としては、含量均一性の改善作用の観点から、含水ケイ酸化合物、含水ケイ酸化合物の塩、無水ケイ酸及び無水ケイ酸の塩よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、含水ケイ酸化合物及び含水ケイ酸化合物の塩よりなる群から選ばれる1種以上が特に好ましい。

また、具体的に例示したケイ酸化合物の中では、含量均一性の改善作用の観点から、含水ケイ酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素及び軽質無水ケイ酸よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、含水ケイ酸マグネシウム及び含水二酸化ケイ素よりなる群から選ばれる1種以上が特に好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、ケイ酸化合物としては、常温（15～25℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらのケイ酸化合物はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、ノイシリンA（富士化学工業（株））、フローライト（富田製薬（株））、ケイ酸マグネシウム（富田製薬（株））、VEEGUM I グラニュー（三洋化成工業（株））、VEEGUM I HV グラニュー（三洋化成工業（株））、VEEGUM I K グラニュー（三洋化成工業（株））、VEEGUM I F（三洋化成工業（株））、サイリシア 320（富士シリシア化学（株））、サイリシア 350（富士シリシア化学（株））、サイリシア 320TP（富士シリシア化学（株））、サイリシア 320FCP（富士シリシア化学（株））、マイコンFR（富田製薬（株））、二酸化ケイ素（日本アエロジル（株））、アエロジル300（日本アエロジル（株））、アドソリダー101（フロイント産業（株））、アドソリダー102（フロイント産業（株））、サイリシア（富士シリシア化学（株））、サイロスフェア（富士シリシア化学（株））、含水無晶形酸化ケイ素（東ソー・シリカ（株））、ノイシリン（富士化学工業（株））、ケイソウ土（昭和化工（株））、タルク（三栄源エフ・エフ・アイ（株））等が挙げられる。

[0036] ケイ酸化合物を用いる場合において、医薬組成物におけるケイ酸化合物の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してケイ酸化合物の合計量として、0.1～20質量%であるのが好ましく、0.5～15質量%であるのがより好ましく、1～10質量%であるのが特に好ましい。

[0037] また、ケイ酸化合物として含水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上を使用する場合、含水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.2～19質量%が好ましく、0.6～14質量%がより好ましく、2～6質量%が特に好ましい。

また、ケイ酸化合物として無水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上を使用する場合、無水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、０．４～１７質量％が好ましく、０．８～１２質量％がより好ましく、４～８質量％が特に好ましい。

[0038] ケイ酸化合物を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とケイ酸化合物との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で１質量部に対し、ケイ酸化合物を合計で１～２００質量部含有するのが好ましく、３～１５０質量部含有するのがより好ましく、５～１００質量部含有するのが特に好ましい。

[0039] また、ケイ酸化合物として含水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と含水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で１質量部に対し、含水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上を合計で２～１６０質量部含有するのが好ましく、４～１４０質量部含有するのがより好ましく、１０～９０質量部含有するのが特に好ましい。

また、ケイ酸化合物として無水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と無水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で１質量部に対し、無水ケイ酸化合物及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上を合計で２～１８０質量部含有するのが好ましく、４～１２０質量部含有するのがより好ましく、１０～８０質量部含有するのが特に好ましい。

[0040] <多価アルコール>

本明細書において「多価アルコール」は、セルロースエーテル類のうちアルコール性水酸基を2個以上有するもの、二糖類及びセルロースを除く概念であり、これら以外のアルコール性水酸基を2個以上有する化合物を意味する。また、多価アルコールは、非重合体でも重合体でもよい。こうした多価アルコールとしては、例えば、糖アルコール、非糖アルコールが挙げられ、これらの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、多価アルコールとしては、環状エーテル構造（例えばテトラヒドロピラン環等）を分子中に含まない多価アルコール、環状エーテル構造を分子中に1個のみ有する多価アルコールが好ましく、環状エーテル構造を分子中に含まない多価アルコールがより好ましく、多価アルコールのうち非環式化合物であるものが特に好ましい。

また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、多価アルコールとしては、常温（15～25℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

[0041] 上記糖アルコールとしては、具体的には例えば、グリセリン等の炭素数3の糖アルコール（トリトール）；エリスリトール、トレイトール等の炭素数4の糖アルコール（テトリトール）；キシリトール、アラビニトール、リビトール、アドニトール等の炭素数5の糖アルコール（ペンチトール）；マンニトール、ソルビトール、イジトール、ズルシトール、ガラクトール等の炭素数6の糖アルコール（ヘキシトール）；マルチトール、ラクチトール等の炭素数12の糖アルコール（ドデシトール）などが挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、これらの糖アルコールには各種の立体異性体が存在し得るが、「糖アルコール」としてはその立体配置は特に限定されず、各種の立体異性体単独でも、各種の立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。

[0042] 上記糖アルコールの中では、含量均一性の改善作用の観点から、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、マルチトール及びラクチトールよりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、マンニトール、ソ

ルビトール及びマルチトールよりなる群から選ばれる1種以上がより好ましく、マンニトールが特に好ましい。

なお、これらの糖アルコールはいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、エリスリトール（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、キシリット（東和化成工業（株））、NEOSORB P（ロケットジャパン（株））、レシス（東和化成工業（株））、マンニトP（東和化成工業（株））、グリセリン（日油（株））、MALTISORB（ロケットジャパン（株））、アマルティシロップ（東和化成工業（株））等が挙げられる。

[0043] また、上記非糖アルコールとしては、非糖アルコールのうち非環式化合物であるものが好ましい。具体的には例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-プロパンジオール、2-メチル-1, 3-プロパンジオール、1, 3-ブタンジオール等のアルキレングリコール類；ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、マクロゴール（例えば、マクロゴール100、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、ポリエチレングリコール8000、マクロゴール20000、マクロゴール35000等が例示される。）、ポリプロピレングリコール（例えば、ポリプロピレングリコール2000等が例示される。）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（例えば、ポリオキシエチレン（3）ポリオキシプロピレン（17）グリコール、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール、ポリオキシエチレン（42）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（54）ポリオキシプロピレン（39）グリコール、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（120）ポリオキシプロピレン（40）グリコール、ポリオキシエチレン（124）ポリオキシプロピレン（39）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピ

レン（３０）グリコール、ポリオキシエチレン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレン（７０）グリコール等が例示される。）等のポリアルキレングリコール類；ポリビニルアルコール（完全けん化物）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）等のポリビニルアルコール；メグルミン等が挙げられ、これらのうち１種を単独で用いても２種以上を組み合わせ用いても良い。

[0044] 上記非糖アルコールの中では、含量均一性の改善作用の観点から、２価の非糖アルコールが好ましく、ポリアルキレングリコール類がより好ましく、マクロゴールがさらに好ましく、マクロゴール１００、マクロゴール２００、マクロゴール３００、マクロゴール４００、マクロゴール６００、マクロゴール１０００、マクロゴール１５００、マクロゴール１５４０、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、ポリエチレングリコール８０００、マクロゴール２００００及びマクロゴール３５０００よりなる群から選ばれる１種以上がさらに好ましく、平均分子量が１００～１００００のマクロゴールがさらに好ましく、２００～８０００のものがさらに好ましく、マクロゴール６０００が特に好ましい。なお、マクロゴールの平均分子量は、第十七改正日本薬局方 医薬品各条「マクロゴール４００」の項に記載の「平均分子量試験」により測定することができる。

なお、これらの非糖アルコールはいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、コリソルブＰＧ（ＢＡＳＦジャパン（株））、ジエチレングリコール（（株）日本触媒）、ユニセーフＤＰＧ－Ｒ（日油（株））、マクロゴール２００（三洋化成工業（株））、コリソルブＰＥＧ３００（ＢＡＳＦジャパン（株））、スーパーリファインドＰＥＧ４００（クローダジャパン（株））、ＣＡＲＢＯＷＡＸ Ｓｅｎｔｒｙ ＰＥＧ６００（ダウ・ケミカル日本（株））、マクロゴール１０００（日油（株））、マクロゴール１５００（三洋化成工業（株））、ＣＡＲＢＯＷＡＸ Ｓｅｎｔｒｙ ＰＥＧ１５４０（ダウ・ケミカル日本（株））、マクロゴール４０００（三

洋化成工業（株））、マクロゴール6000（三洋化成工業（株））、マクロゴール20000（三洋化成工業（株））、ニューポールPP-2000（三洋化成工業（株））、プロノン101P（日油（株））、コリスルブP124（BASFジャパン（株））、プロノン403P（日油（株））、ニューデットPE-85（三洋化成工業（株））、PEP-101（フロイント産業（株））、コリフォルP188（BASFジャパン（株））、コリフォルP407マイクロ（BASFジャパン（株））、及びユニループDP-950B（日油（株））等が挙げられる。

[0045] 多価アルコールを用いる場合において、医薬組成物における多価アルコールの含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して多価アルコールの合計量として、0.1～99質量%であるのが好ましく、0.5～95質量%であるのがより好ましく、1～90質量%であるのがさらに好ましく、1.5～50質量%が特に好ましい。

[0046] また、多価アルコールとして糖アルコールを使用する場合、糖アルコールの含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.2～98質量%が好ましく、0.6～94質量%がより好ましく、1.1～85質量%が特に好ましい。

また、多価アルコールとして非糖アルコールを使用する場合、非糖アルコールの含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.3～97質量%が好ましく、0.7～93質量%がより好ましく、1.2～80質量%が特に好ましい。

また、多価アルコールとしてポリアルキレングリコール類を使用する場合、ポリアルキレングリコール類の含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、0.4～96質量%が好ましく、0.8～92質量%がより好ましく、1.3～75質量%が特に好ましい。

[0047] 多価アルコールを用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブ

ラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と多価アルコールとの含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、多価アルコールを合計で1～2000質量部含有するのが好ましく、5～1500質量部含有するのがより好ましく、10～1000質量部含有するのがさらに好ましく、15～500質量部が特に好ましい。

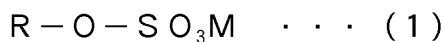
[0048] また、多価アルコールとして糖アルコールを使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と糖アルコールとの含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、糖アルコールを合計で2～1900質量部含有するのが好ましく、6～1450質量部含有するのがより好ましく、12～950質量部含有するのが特に好ましい。

また、多価アルコールとして非糖アルコールを使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と非糖アルコールとの含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、非糖アルコールを合計で3～1850質量部含有するのが好ましく、7～1400質量部含有するのがより好ましく、13～900質量部含有するのが特に好ましい。

また、多価アルコールとしてポリアルキレングリコール類を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とポリアルキレングリコール類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、ポリアルキレングリコール類を合計で4～1800質量部含有するのが好ましく、8～1350質量部含有するのがより好ましく、14～850質量部含有するのが特に好ましい。

[0049] <アルキル硫酸エステル類>

本明細書において「アルキル硫酸エステル類」とは、下記式(1)：



(式中、Rは炭素数8～22の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示し、Mはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；マグネシウム、カルシウム等の第2族元素の金属；アンモニウムイオン；又はトリエタノールアンモニウム等の炭素数2若しくは3のヒドロキシアルキル置換アンモニウムを示す。)

で表されるアルキル硫酸エステル塩を意味する。

こうしたアルキル硫酸エステル類としては、具体的には例えば、ラウリル硫酸エステル塩、テトラデシル硫酸エステル塩、ヘキサデシル硫酸エステル塩、オクタデシル硫酸エステル塩等が挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

アルキル硫酸エステル類としては、含量均一性の改善作用の観点から、ラウリル硫酸エステル塩、テトラデシル硫酸エステル塩、ヘキサデシル硫酸エステル塩及びオクタデシル硫酸エステル塩よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、ラウリル硫酸エステル塩がより好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、アルキル硫酸エステル類としては、常温（15～25℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらのアルキル硫酸エステル類はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、コリフォール SLS（BASFジャパン（株））等が挙げられる。

[0050] アルキル硫酸エステル類を用いる場合において、医薬組成物におけるアルキル硫酸エステル類の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してアルキル硫酸エステル類の合計量として、0.1～20質量%であるのが好ましく、0.5～15質量%であるのがより好ましく、1～10質量%であるのが特に好ましい。

[0051] アルキル硫酸エステル類を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とアルキル硫酸エステル類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、アルキル硫酸エステル類を合計で1～200質量部含有するのが好ましく、3～150質量部含有するのがより好ましく、5～100質量部含有するのがさらに好ましく、5～50質量部含有するのが特に好ましい。

[0052] <二糖類>

本明細書において「二糖類」とは、二糖そのもの及び二糖のヒドロキシ基の全部又は一部が塩素原子等のハロゲン原子に置換されたもの並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。ここで、溶媒和物としては、特に限定されず、具体的には例えば、水和物等が挙げられる。なお、二糖を構成する単糖の種類は特に限定されず、例えば、アラビノース、キシロース等のペントース；グルコース、ガラクトース、フルクトース、マンノース、アルトロース、ラムノース等のヘキソースなどが挙げられる。

こうした二糖類としては、具体的には例えば、ショ糖（スクロース）、ラクツロース、乳糖（ラクトース）、マルトース、トレハロース、セルビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、イソトレハロース、ネオトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ネオラクトース、ガラクトスクロース、シラビオース、ルチノース、ルチヌロース、ビシアノース、キシロビオース、プリメベロース、スクラロースなどが挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0053] 二糖類としては、含量均一性の改善作用の観点から、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロース、パラチノース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、ショ糖、乳糖、トレハロース及びスクラロース並びにそれらの水和物よりなる群から選ばれる1種以

上がより好ましく、乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる１種以上がさらに好ましく、乳糖・結晶セルロース球状顆粒、乳糖水和物、乳糖造粒物及び無水乳糖よりなる群から選ばれる１種以上が特に好ましい。また、医薬組成物（特に固形製剤）の製造の容易性の観点から、二糖類としては、常温（１５～２５℃のいずれかの温度）において固体のものが好ましい。

なお、これらの二糖類はいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品としては例えば、ノンパレルー１０５（フロイント産業（株））、乳糖水和物（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、乳糖Ｇ（フロイント産業（株））、L a c t o p r e s s a n h y d r o u s（CBC（株））、日食結晶マルトース（日本食品化工（株））、トレハロースＰ（旭化成（株））、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、P h a r m a t o s e ２００Ｍ（D F E p h a r m a社）等が挙げられる。

[0054] 二糖類を用いる場合において、医薬組成物における二糖類の含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して二糖類の合計量として、１～９９質量％であるのが好ましく、３～９５質量％であるのがより好ましく、５～９０質量％であるのがさらに好ましく、７～８５質量％であるのが特に好ましい。

[0055] また、二糖類として乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる１種以上を使用する場合、その含有量としては、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対して、２～９８質量％が好ましく、４～９３質量％がより好ましく、８～８０質量％が特に好ましい。

[0056] 二糖類を用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と二糖類との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で１質量部に対し、二糖類を合計で１０～１７５０質量部含有するのが好ましく、５０～１５００質量部含有するのがより好ましく、８０～１２０

0質量部含有するのがさらに好ましく、100～900質量部含有するのが特に好ましい。

[0057] また、二糖類として乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる1種以上を使用する場合、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる1種以上との含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる1種以上を合計で30～1150質量部含有するのが好ましく、50～1050質量部含有するのがより好ましく、70～950質量部含有するのがさらに好ましく、120～850質量部含有するのが特に好ましい。

[0058] <セルロース>

本明細書において「セルロース」とは、セルロース及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。セルロースにおいて、塩の種類は特に限定されず、具体的には例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の第2族元素の金属との塩等が挙げられる。また、セルロースの平均重合度や性状（結晶形）等は特に限定されないが、平均重合度は好ましくは50～10000である。なお、ここで、平均重合度は、第十七改正日本薬局方「結晶セルロース」の項に記載の確認試験（3）に準じて試験を行うことにより確認できる。

こうしたセルロースとしては、具体的には例えば、結晶セルロース、結晶セルロース（微粒子）、結晶セルロース（粒）、粉末セルロース、粉末セルロース（平均重合度：800～1100）等が挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、これら結晶セルロース等は、医薬品添加物辞典2016（株式会社薬事日報社発行）に記載の結晶セルロース等をいうものとする。

なお、これらのセルロースはいずれも公知の成分であり、公知の方法により製造しても良く、また、市販品を使用しても良い。なお、こうした市販品

としては例えば、セオラス PH-101（旭化成（株））、セルフィア（三栄源エフ・エフ・アイ（株））、ARBOCEL（木村産業（株））等が挙げられる。

[0059] セルロースを用いる場合において、医薬組成物におけるセルロースの含有量は特に限定されず、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、含量均一性の改善作用の観点から、医薬組成物全質量に対してセルロースの合計量として、1～40質量%であるのが好ましく、3～35質量%であるのがより好ましく、5～30質量%であるのがさらに好ましく、8～25質量%であるのが特に好ましい。

[0060] セルロースを用いる場合において、医薬組成物における、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とセルロースとの含有質量比率は特に限定されないが、含量均一性の改善作用の観点から、ペマフィブラートのフリー体換算で1質量部に対し、セルロースを合計で5～5000質量部含有するのが好ましく、30～3500質量部含有するのがより好ましく、600～2000質量部含有するのが特に好ましい。

[0061] 本明細書において「医薬組成物」の剤形は特に限定されず、固形状、半固形状、又は液状製剤のいずれであってもよく、その利用目的等に応じて選択することができる。医薬組成物の剤形としては、例えば、第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。具体的には例えば、経口投与用の剤形としては、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡顆粒剤などを含む）、散剤、丸剤等の固形製剤；経口ゼリー剤等の半固形状製剤；経口液剤（例えば、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤などを含む）等の液状製剤等が挙げられる。また、非経口投与用の剤形としては、注射剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、座剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等が挙げられる。

[0062] 医薬組成物としては、服用のし易さ及び製造のし易さの観点から、固形製剤であるのが好ましい。特に、医薬組成物が固形製剤である場合には製造が

極めて容易である一方で、一般的には、固形製剤は基本的に常温（15～25℃のいずれかの温度）で固体の成分を多く用いて製造することとなるため成分間の混合・分散が不均一となり易く、含量均一性の悪化が特に問題となり易い。しかるところ、本発明によれば、固形製剤の場合であっても、含量均一性が良好である、という優れた効果を有する。

固形製剤としては、経口投与用固形製剤が好ましく、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤がより好ましく、錠剤が特に好ましい。

[0063] 本発明の医薬組成物には、その剤形に応じて、上記成分以外に製薬上許容される担体（製剤添加物）を加えてもよい。こうした製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、可塑剤、フィルム形成剤、粉体、難水溶性高分子物質、抗酸化剤、矯味剤、甘味剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。なお、これらの製剤添加物としては、具体的には例えば、医薬品添加物辞典2016（株式会社薬事日報社発行）、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition（Pharmaceutical Press社発行）等に収載されたものを用いればよい。

[0064] 賦形剤としては、具体的には例えば、無水硫酸ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の無機系賦形剤；カラメル、カンテン、パラフィン、ブドウ糖、プルラン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、クエン酸カルシウム等の有機系賦形剤等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

賦形剤の合計含有量は特に限定されないが、医薬組成物全質量に対して、好ましくは20～99質量%、より好ましくは30～97質量%である。

[0065] 崩壊剤としては、具体的には例えば、ゼラチン、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、デヒドロ酢酸及びその塩、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油6

0等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0066] 結合剤としては、具体的には例えば、デキストリン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0067] 滑沢剤としては、具体的には例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

滑沢剤の合計含有量は特に限定されないが、医薬組成物全質量に対して、好ましくは0.01～15質量%、より好ましくは0.1～10質量%である。

[0068] 可塑剤としては、具体的には例えば、ゴマ油、ヒマシ油、ポリソルベート80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンオレイン酸エステル）等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0069] フィルム形成剤としては、具体的には例えば、アルギン酸ナトリウム等のアルギン酸又はその塩、カラギーナン、キサンタンガム、プルラン等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0070] 粉体としては、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、法定色素等の有機粉体又は無機粉体が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0071] 難水溶性高分子物質としては、具体的には例えば、カルボキシビニルポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせで使用することができる。

[0072] 抗酸化剤としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナト

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

[0073] 矯味剤としては、具体的には例えば、リモネン、ピネン、カンフェン、サイメン、シネオール、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール、リナロール、メントール、テルピネオール、ロジノール、ボルネオール、イソボルネオール、メントン、カンフル、オイゲノール、シンゼイラノール等のテルペン；トウヒ油、オレンジ油、ハッカ油、樟脳白油、ユーカリ油、テレピン油、レモン油、ショウキョウ油、チョウジ油、ケイヒ油、ラベンダー油、ウイキョウ油、カミツレ油、シソ油、スペアミント油等のテルペンを含有する精油；アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸及びこれらの塩等の酸味剤等が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0074] 甘味剤としては、例えば、アスパルテム、ステビア、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0075] 本発明の医薬組成物は、その剤形に応じて公知の方法により製造することができる。

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

より具体的には例えば、医薬組成物の剤形が顆粒剤、散剤、丸剤等の粒状の製剤の場合、必要に応じて、上記成分1～8や賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の製剤添加物を用い、これらの成分を混合した後、押出造粒、転動造粒、攪拌造粒、流動層造粒、噴霧造粒、熔融造粒、破碎造粒等の公知の造粒方法により造粒して造粒物を得、さらに必要に応じて分級、整粒等することで製造することができる。なお、得られた造粒物は、公知の方法によりコ

ーティング剤等で被覆することもできる。

また、医薬組成物の剤形が錠剤の場合、必要に応じて、上記成分 1～8 や賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の適当な製剤添加物を用い、これらの成分を混合して混合物を得、これを直接圧縮（打錠）すること（直接粉末圧縮法）や、上記の造粒物を必要に応じて分級、整粒等したあと圧縮（打錠）すること（半乾式顆粒圧縮法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法など）により製造することができる。なお、得られた圧縮物（錠剤）は、公知の方法によりコーティング剤等で被覆することもできる。

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

[0076] 本発明の医薬組成物の適用疾患は何ら限定されず、現時点で公知の、又は将来的に見出される、ペマフィブラートの投与が有効であるとされる疾患の予防又は治療に広く用いることができる。

例えば、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は優れた PPAR α アゴニスト活性を有し、血漿トリグリセライド濃度の低下や HDL コレステロールの増加等の作用を有する。従って、本発明の医薬組成物は、好適には、脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）の予防及び／又は治療剤として、さらに好適には高トリグリセライド血症の予防及び／又は治療剤等として使用できる。

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

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

[0077] 医薬組成物の服用経路は特に限定されず、適用する疾患、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができるが、服用の容易性の観点から、経口投与が好ましい。また、医薬組成物は、1日

につき1～4回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

[0078] 医薬組成物におけるペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の服用量は特に限定されず、適用する疾患、製剤の種類、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定することができる。例えば、1日あたり、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.05～0.8mg、より好適には0.075～0.6mg、特に好適には0.1～0.4mg服用すればよい。

[0079] なお、本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様を開示する。

[1-1] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%（好適には、0.042～4.2質量%、より好適には0.042～1.7質量%、特に好適には0.042～0.83質量%）含有する、医薬組成物。

[1-2] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物の1投与単位当り、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.02～5mg（好適には、0.05～1mg）含有するものである、[1-1]記載の医薬組成物。

[1-3] 固形製剤である、[1-1]又は[1-2]記載の医薬組成物。

[1-4] 剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、[1-1]～[1-3]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-5] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、錠剤1錠当り、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.02～5mg（好適には、0.05～1mg）含有するものである、[1-1]～[1-4]のいずれか記載の医薬組成物。

[0080] [1-6] さらに、次の成分(1)～(8)よりなる群から選ばれる1

種又は2種以上；

- (1) セルロースエーテル類
- (2) デンプン類
- (3) ポビドン類
- (4) ケイ酸化合物
- (5) 多価アルコール
- (6) アルキル硫酸エステル類
- (7) 二糖類
- (8) セルロース

を含有する、[1-1]～[1-5]のいずれか記載の医薬組成物。

[0081] [1-7] 成分(1)が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキル(ヒドロキシアルキル)セルロース、カルボキシアルキルセルロース及びカルボキシアルキルセルロースの架橋重合体並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]記載の医薬組成物。

[1-8] 成分(1)が、C1-C6アルキルセルロース、ヒドロキシC1-C6アルキルセルロース、C1-C6アルキル(ヒドロキシC1-C6アルキル)セルロース、カルボキシC1-C6アルキルセルロース及びカルボキシC1-C6アルキルセルロースの架橋重合体並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]記載の医薬組成物。

[1-9] 成分(1)が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]記載の医薬組成物。

[0082] [1-10] 成分(2)が、デンプン、デンプンのヒドロキシアルキルエーテル及びデンプンのカルボキシアルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-9]のいずれか記

載の医薬組成物。

[1-11] 成分(2)が、デンプン、デンプンのヒドロキシC1-C6アルキルエーテル及びデンプンのカルボキシC1-C6アルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-9]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-12] 成分(2)が、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ及びカルボキシメチルスターチ並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-9]のいずれか記載の医薬組成物。

[0083] [1-13] 成分(3)が、ポビドン及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-12]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-14] 成分(3)が、クロスポビドンである、[1-6]～[1-12]のいずれか記載の医薬組成物。

[0084] [1-15] 成分(4)が、含水ケイ酸化合物、含水ケイ酸化合物の塩、無水ケイ酸及び無水ケイ酸の塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-14]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-16] 成分(4)が、含水ケイ酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素及び軽質無水ケイ酸よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-14]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-17] 成分(4)が、含水ケイ酸マグネシウム及び含水二酸化ケイ素よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-14]のいずれか記載の医薬組成物。

[0085] [1-18] 成分(5)が、マクロゴールである、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-19] 成分(5)が、マクロゴール100、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、ポリエチレングリコール8000、

マクロゴール20000及びマクロゴール35000よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-20] 成分(5)が、平均分子量が100～10000のマクロゴールである、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-21] 成分(5)が、マクロゴール6000である、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[0086] [1-22] 成分(5)が、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、マルチトール及びラクチトールよりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-23] 成分(5)が、マンニトール及びソルビトールよりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-24] 成分(5)が、マンニトールである、[1-6]～[1-17]のいずれか記載の医薬組成物。

[0087] [1-25] 成分(6)が、ラウリル硫酸エステル塩、テトラデシル硫酸エステル塩、ヘキサデシル硫酸エステル塩及びオクタデシル硫酸エステル塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[1-6]～[1-24]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-26] 成分(6)が、ラウリル硫酸エステル塩である、[1-6]～[1-24]のいずれか記載の医薬組成物。

[1-27] 成分(6)が、ラウリル硫酸ナトリウムである、[1-6]～[1-24]のいずれか記載の医薬組成物。

[0088] [1-28] 成分(7)が、ショ糖(スクロース)、ラクツロース、乳糖(ラクトース)、マルトース、トレハロース、セルビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、イソトレハロース、ネオトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツ

ロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ネオラクトース、ガラクトスクロース、シラビオース、ルチノース、ルチヌロース、ビシアノース、キシロビオース、プリメベロース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、〔１－６〕～〔１－２７〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔１－２９〕 成分（７）が、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロース、パラチノース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、〔１－６〕～〔１－２７〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔１－３０〕 成分（７）が、ショ糖、乳糖、トレハロース及びスクラロース並びにそれらの水和物よりなる群から選ばれる１種以上である、〔１－６〕～〔１－２７〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔１－３１〕 成分（７）が、乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる１種以上である、〔１－６〕～〔１－２７〕のいずれか記載の医薬組成物。

[0089] 〔１－３２〕 成分（８）が、セルロース及びその塩よりなる群から選ばれる１種以上である、〔１－６〕～〔１－３１〕のいずれか記載の医薬組成物。

[0090] 〔１－３３〕 脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）、NAFLD（より好適には、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎））及び原発性胆汁性肝硬変から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、〔１－１〕～〔１－３２〕のいずれか記載の医薬組成物。

[0091] 〔２－１〕 ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して０．０１７～４．２質量％（好適には、０．０４２～４．２質量％、より好適には０．０４２～１．７質量％、特に好適には０．０４２～０．８３質量％）含有せしめる工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又は

それらの溶媒和物の含量均一性の改善方法（好適には、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量均一性の改善方法であって、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の医薬組成物中の含有量を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%（好適には、0.042～4.2質量%、より好適には0.042～1.7質量%、特に好適には0.042～0.83質量%）とすることを特徴とする方法。）。

〔2-2〕 前記工程が、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物の1投与単位当り、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.02～5mg（好適には、0.05～1mg）含有せしめる工程である、〔2-1〕記載の方法。

〔2-3〕 医薬組成物が、固形製剤である、〔2-1〕又は〔2-2〕記載の方法。

〔2-4〕 医薬組成物の剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、〔2-1〕～〔2-3〕のいずれか記載の方法。

〔2-5〕 前記工程が、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、錠剤1錠当り、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.02～5mg（好適には、0.05～1mg）含有せしめる工程である、〔2-1〕～〔2-4〕のいずれか記載の方法。

[0092] 〔2-6〕 次の成分（1）～（8）よりなる群から選ばれる1種又は2種以上；

- （1）セルロースエーテル類
- （2）デンプン類
- （3）ポビドン類
- （4）ケイ酸化合物
- （5）多価アルコール
- （6）アルキル硫酸エステル類
- （7）二糖類

(8) セルロース

を医薬組成物に含有せしめる工程を含む、[2-1]～[2-5]のいずれか記載の方法。

[0093] [2-7] 成分(1)が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキル(ヒドロキシアルキル)セルロース、カルボキシアルキルセルロース及びカルボキシアルキルセルロースの架橋重合体並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]記載の方法。

[2-8] 成分(1)が、C1-C6アルキルセルロース、ヒドロキシC1-C6アルキルセルロース、C1-C6アルキル(ヒドロキシC1-C6アルキル)セルロース、カルボキシC1-C6アルキルセルロース及びカルボキシC1-C6アルキルセルロースの架橋重合体並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]記載の方法。

[2-9] 成分(1)が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]記載の方法。

[0094] [2-10] 成分(2)が、デンプン、デンプンのヒドロキシアルキルエーテル及びデンプンのカルボキシアルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-9]のいずれか記載の方法。

[2-11] 成分(2)が、デンプン、デンプンのヒドロキシC1-C6アルキルエーテル及びデンプンのカルボキシC1-C6アルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-9]のいずれか記載の方法。

[2-12] 成分(2)が、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ及びカルボキシメチルスターチ並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-9]のいずれか記載の方法。

[0095] [2-13] 成分(3)が、ポビドン及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-12]のいずれか記載の方法。

[2-14] 成分(3)が、クロスポビドンである、[2-6]～[2-12]のいずれか記載の方法。

[0096] [2-15] 成分(4)が、含水ケイ酸化合物、含水ケイ酸化合物の塩、無水ケイ酸及び無水ケイ酸の塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-14]のいずれか記載の方法。

[2-16] 成分(4)が、含水ケイ酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素及び軽質無水ケイ酸よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-14]のいずれか記載の方法。

[2-17] 成分(4)が、含水ケイ酸マグネシウム及び含水二酸化ケイ素よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-14]のいずれか記載の方法。

[0097] [2-18] 成分(5)が、マクロゴールである、[2-6]～[2-17]のいずれか記載の方法。

[2-19] 成分(5)が、マクロゴール100、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、ポリエチレングリコール8000、マクロゴール20000及びマクロゴール35000よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6]～[2-17]のいずれか記載の方法。

[2-20] 成分(5)が、平均分子量が100～10000のマクロゴールである、[2-6]～[2-17]のいずれか記載の方法。

[2-21] 成分(5)が、マクロゴール6000である、[2-6]～[2-17]のいずれか記載の方法。

[0098] [2-22] 成分(5)が、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、マルチトール及びラクチトールよりなる群から選ばれ

る 1 種以上である、[2-6] ~ [2-17] のいずれか記載の方法。

[2-23] 成分(5)が、マンニトール及びソルビトールよりなる群から選ばれる 1 種以上である、[2-6] ~ [2-17] のいずれか記載の方法。

[2-24] 成分(5)が、マンニトールである、[2-6] ~ [2-17] のいずれか記載の方法。

[0099] [2-25] 成分(6)が、ラウリル硫酸エステル塩、テトラデシル硫酸エステル塩、ヘキサデシル硫酸エステル塩及びオクタデシル硫酸エステル塩よりなる群から選ばれる 1 種以上である、[2-6] ~ [2-24] のいずれか記載の方法。

[2-26] 成分(6)が、ラウリル硫酸エステル塩である、[2-6] ~ [2-24] のいずれか記載の方法。

[2-27] 成分(6)が、ラウリル硫酸ナトリウムである、[2-6] ~ [2-24] のいずれか記載の方法。

[0100] [2-28] 成分(7)が、ショ糖(スクロース)、ラクツロース、乳糖(ラクトース)、マルトース、トレハロース、セルビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、イソトレハロース、ネオトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ネオラクトース、ガラクトスクロース、シラビオース、ルチノース、ルチヌロース、ビシアノース、キシロビオース、プリメベロース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる 1 種以上である、[2-6] ~ [2-27] のいずれか記載の方法。

[2-29] 成分(7)が、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロース、パラチノース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる 1 種以上である、[2-6] ~ [2-27] のいずれか記載の方法。

[2-30] 成分(7)が、ショ糖、乳糖、トレハロース及びスクラロース並びにそれらの水和物よりなる群から選ばれる 1 種以上である、[2-

6] ~ [2-27] のいずれか記載の方法。

[2-31] 成分(7)が、乳糖及びその水和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6] ~ [2-27] のいずれか記載の方法。

[0101] [2-32] 成分(8)が、セルロース及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上である、[2-6] ~ [2-31] のいずれか記載の方法。

[0102] [2-33] 医薬組成物が、脂質異常症（高脂血症、より詳細には例えば、原発性高脂血症、続発性高脂血症等）、NAFLD（より好適には、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎））及び原発性胆汁性肝硬変から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、[2-1] ~ [2-32] のいずれか記載の方法。

実施例

[0103] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

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

また、以下の試験例において使用したペマフィブラートについて、第十七改正日本薬局方 レーザー回折法による粒子径測定法に従って一次粒子の平均粒子径を測定した結果、 d_{50} は $100\mu\text{m}$ 以下であり、 d_{90} は $200\mu\text{m}$ 以下であった。

[0104] [試験例1] 含量均一性評価試験 その1

医薬組成物中のペマフィブラート含量の均一性を評価するため、以下の試験を実施した。

すなわち、表1記載の各成分の1錠当りの分量が、表1記載の分量(mg)となるように、例1~8の錠剤を製造した。

すなわち、ペマフィブラートとクロスカルメロースナトリウムを30秒間混合し、続いて乳糖水和物及び結晶セルロースを加えて30秒間混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて30秒間混合した。その後、得られた混合物を、直径7mmの杵を取り付けた打錠機を用いて打錠し、1錠当り

120mgの錠剤1000錠を製造した。

[0105] 得られた各錠剤についてそれぞれ無作為に10錠ずつ取り出し、1錠ずつ、錠剤中のペマフィブラート含量を以下の方法により測定した。

すなわち、錠剤1錠を水に入れて破碎し、その後アセトニトリルを加えて試料溶液を得た。得られた試料溶液をHPLC装置にて分析し、ペマフィブラート由来のピーク面積を測定した。そして、得られた試料溶液中のペマフィブラート由来のピーク面積を、濃度既知のペマフィブラートの標準液のピーク面積と比較することによって、錠剤1錠ごとのペマフィブラートの含量を測定した。

[0106] 得られた錠剤1錠ごとのペマフィブラートの含量の測定値から、第十七改正日本薬局方 含量均一性試験に準じ、錠剤中のペマフィブラート含量の相対標準偏差(RSD)(%)を算出し、錠剤中のペマフィブラート含量のばらつき(均一性の程度)の指標とした。

得られた結果を表1に示す。

[0107]

[表1]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)							
	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8
ペマフィブラート	0.01	0.02	0.05	0.1	0.5	1.0	5.0	10.0
乳糖水和物	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
結晶セルロース	24	24	24	24	24	24	24	24
クロスカルメロースナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
合計	120	120	120	120	120	120	120	120
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.0083	0.017	0.042	0.083	0.42	0.83	4.2	8.3
相対標準偏差 (RSD) (%)	14.4	6.1	3.8	2.7	3.7	2.0	5.2	8.2

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0108] 表1記載の結果の通り、錠剤中のペマフィブラートの含有量が0.017

質量%未満である例1、及び4、2質量%を超える例8においては、いずれも相対標準偏差が8%を超える高値であり、錠剤当りのペマフィブラート含量の均一性が不良であった。

一方、錠剤中のペマフィブラートの含有量が0.017~4.2質量%の範囲内である例2~例7においては、いずれも相対標準偏差が8%を下回っており、錠剤当りのペマフィブラート含量の均一性が良好であった。

[0109] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物において、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量を、医薬組成物の全質量に対して、ペマフィブラートのフリー体に換算して0.017~4.2質量%の範囲内とすることによって、医薬組成物中のペマフィブラートの含量均一性が改善されることが明らかとなった。

[0110] [試験例2] 含量均一性評価試験 その2

医薬組成物中のペマフィブラート含量の均一性を評価するため、以下の試験を実施した。

すなわち、表2記載の各成分の1錠当りの分量が、表2記載の分量（mg）となるように、例9~12の錠剤を製造した。

すなわち、ペマフィブラートとセルロースエーテル類を30秒間混合し、続いて乳糖水和物及び結晶セルロースを加えて30秒間混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて30秒間混合した。その後、得られた混合物を、直径7mmの杵を取り付けた打錠機を用いて打錠し、1錠当り120mgの錠剤1000錠を製造した。

[0111] 得られた各錠剤について、それぞれ無作為に10錠ずつ取り出し、1錠ずつ、試験例1と同様の方法にて錠剤中のペマフィブラート含量を測定した。得られた錠剤1錠ごとのペマフィブラートの含量の測定値から、第十七改正日本薬局方 含量均一性試験に準じ、錠剤中のペマフィブラート含量の相対標準偏差（RSD）（%）を算出し、錠剤中のペマフィブラート含量のばらつき（均一性の程度）の指標とした。

得られた結果を表2に示す。

[0112] [表2]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)					
	例 4	例 9	例 10	例 11	例 12	
ペマフィブラート	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
クロスカルメロースナトリウム (キッコレート ND-2HS : ニチリン化学 (株))	2.4	—	—	—	—	
カルメロースナトリウム (Blanoose : Ashland 社)	—	2.4	—	—	—	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC NBD-021 : 信越化学工業 (株))	—	—	2.4	—	—	
メチルセルロース (METOLLOSE SM-400 : 信越化学工業 (株))	—	—	—	2.4	—	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E : 信越化学工業 (株))	—	—	—	—	2.4	
乳糖水和物	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	
結晶セルロース	24	24	24	24	24	
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	
合計	120	120	120	120	120	
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	
相対標準偏差 (RSD) (%)	2.7	2.0	4.9	3.0	1.4	

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0113] 表2記載の結果の通り、クロスカルメロースナトリウムの代わりに、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースをセルロースエーテル類として含有せしめた場合（例9～12）も、相対標準偏差はいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。なお、セルロースエーテル類の添加量は2.4mg（錠剤全質量に対し2質量%）と微量であった。

[0114] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物0.017～4.2質量%とともにセルロースエーテル類を含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0115] [試験例3] 含量均一性評価試験 その3

錠剤の組成が下記表3記載の成分及び分量となるようにしたほかは、試験例2と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表3に示す。

[0116] [表3]

成分名		配合量（1錠当たり：mg）		
		例 13	例 14	例 15
ペマフィブラート		0.1	0.1	0.1
デ ン ブ ン 類	α化デンプン （PD-1：旭化成（株））	2.4	—	—
	トウモロコシデンプン （トウモロコシデンプン ST-C： 日澱化学（株））	—	2.4	—
	カルボキシメチルスターチナトリウム （EXPLATAB：木村産業（株））	—	—	2.4
乳糖水和物		92.3	92.3	92.3
結晶セルロース		24	24	24
ステアリン酸マグネシウム		1.2	1.2	1.2
合計		120	120	120
ペマフィブラートの含有量（医薬組成物全質量に対する割合：ペマフィブラートのフリー体換算量） （質量%）		0.083	0.083	0.083
相対標準偏差（RSD）（%）		3.1	6.1	2.0

表中のペマフィブラート配合量（mg）及び含有量（質量%）は、仕込み量からの換算値である。

[0117] 表3記載の結果の通り、 α 化デンプン、トウモロコシデンプン又はカルボキシメチルスターチナトリウムをデンプン類として含有せしめた場合（例13～15）においても、試験例2におけるセルロースエーテル類を含有する例4、9～12の錠剤と同様に、相対標準偏差がいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。

[0118] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物0.017～4.2質量%とともにデンプン類を含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0119] [試験例4] 含量均一性評価試験 その4

錠剤の組成が下記表4記載の成分及び分量となるようにしたほかは、試験例2と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表4に示す。

[0120] [表4]

成分名		配合量（1錠当たり：mg）	
		例 16	例 17
ペマフィブラート		0.1	0.1
ポビドン類	クロスポビドン （ポリプラスドン XL：アイエスピー・ジャパン（株））	2.4	—
	ポリビニルピロリドン （コリドン K-30：BASF ジャパン（株））	—	2.4
乳糖水和物		92.3	92.3
結晶セルロース		24	24
ステアリン酸マグネシウム		1.2	1.2
合計		120	120
ペマフィブラートの含有量（医薬組成物全質量に対する割合：ペマフィブラートのフリー体換算量） （質量%）		0.083	0.083
相対標準偏差（RSD）（%）		2.8	7.6

表中のペマフィブラート配合量（mg）及び含有量（質量%）は、仕込み量からの換算値である。

[0121] 表4記載の結果の通り、クロスポビドン又はポリビニルピロリドン进行ポビドン類として含有せしめた場合（例16、17）においても、試験例2におけるセルロースエーテル類を含有する例4、9～12の錠剤と同様に、相対標準偏差がいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が

良好であることが明らかとなった。

[0122] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 0.017～4.2 質量%とともにポビドン類を含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0123] [試験例 5] 含量均一性評価試験 その 5

錠剤の組成が下記表 5 記載の成分及び分量となるようにしたほかは、試験例 2 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 5 に示す。

[0124] [表 5]

成分名		配合量 (1 錠当たり : mg)	
		例 18	例 19
ペマフィブラート		0.1	0.1
ケイ酸化合物	含水ケイ酸マグネシウム (タルク : 日本タルク (株))	2.4	—
	含水二酸化ケイ素 (アドソリダー 102 : フロイント産業 (株))	—	2.4
乳糖水和物		92.3	92.3
結晶セルロース		24	24
ステアリン酸マグネシウム		1.2	1.2
合計		120	120
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)		0.083	0.083
相対標準偏差 (RSD) (%)		3.1	6.6

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0125] 表 5 記載の結果の通り、含水ケイ酸マグネシウム又は含水二酸化ケイ素をケイ酸化合物として含有せしめた場合 (例 18、19) においても、試験例 2 におけるセルロースエーテル類を含有する例 4、9～12 の錠剤と同様に、相対標準偏差がいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。

[0126] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 0.017～4.2 質量%とともにケイ酸化合物を含有する医薬組成物

は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0127] [試験例 6] 含量均一性評価試験 その 6

錠剤の組成が下記表 6 記載の成分及び分量となるようにしたほかは、試験例 2 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 6 に示す。

[0128] [表 6]

成分名	配合量 (1 錠当り : mg)
	例 20
ペマフィブラート	0.1
マクロゴール 6000 (マクロゴール 6000 : 日油 (株))	2.4
乳糖水和物	92.3
結晶セルロース	24
ステアリン酸マグネシウム	1.2
合計	120
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.083
相対標準偏差 (RSD) (%)	1.7

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0129] 表 6 記載の結果の通り、多価アルコールとしてマクロゴールを含有せしめた場合 (例 20) においても、試験例 2 におけるセルロースエーテル類を含有する例 4、9～12 の錠剤と同様に、相対標準偏差がいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。

[0130] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物 0.017～4.2 質量%とともに多価アルコールを含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0131] [試験例 7] 含量均一性評価試験 その 7

錠剤の組成が下記表 7 記載の成分及び分量となるようにしたほかは、試験例 2 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 7 に示す。

[0132] [表7]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)
	例 21
ペマフィブラート	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム (ラウリル硫酸ナトリウム : 和光純薬工業 (株))	2.4
乳糖水和物	92.3
結晶セルロース	24
ステアリン酸マグネシウム	1.2
合計	120
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.083
相対標準偏差 (RSD) (%)	1.0

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0133] 表7記載の結果の通り、アルキル硫酸エステル類としてラウリル硫酸ナトリウムを含有せしめた場合 (例21) においても、試験例2におけるセルロースエーテル類を含有する例4、9～12の錠剤と同様に、相対標準偏差がいずれも小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。

[0134] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物0.017～4.2質量%とともにアルキル硫酸エステル類を含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0135] [試験例8] 含量均一性評価試験 その8

医薬組成物中のペマフィブラート含量の均一性を評価するため、以下の試験を実施した。

すなわち、表8記載の各成分の1錠当りの分量が、表8記載の分量 (mg) となるように、例22～25の錠剤を製造した。具体的な手順は以下に示すとおりである。

(例22)

ペマフィブラート、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを5分間混合した後、精製水を加えて3分間練合し、造粒し、乾燥した後、整粒して造粒物を得た。得られた造粒物にステア

リン酸マグネシウムを混合した後、打錠し、1錠当り120mgの錠剤1000錠を製造した。

(例23)

乳糖水和物の一部を結晶セルロースに置き換えたほかは例22と同様の方法により、1錠当り120mgの錠剤1000錠を製造した。

(例24)

乳糖水和物の全量をマンニトールに置き換えたほかは例23と同様の方法により、1錠当り120mgの錠剤1000錠を製造した。

(例25)

乳糖水和物の全量を結晶セルロースに置き換えたほかは例22と同様の方法により、1錠当り120mgの錠剤1000錠を製造した。

[0136] 得られた各錠剤について、それぞれ無作為に10錠ずつ取り出し、1錠ずつ、試験例1と同様の方法にて錠剤中のペマフィブラート含量を測定した。得られた錠剤1錠ごとのペマフィブラートの含量の測定値から、第十七改正日本薬局方 含量均一性試験に準じ、錠剤中のペマフィブラート含量の相対標準偏差(RSD)(%)を算出し、錠剤中のペマフィブラート含量のばらつき(均一性の程度)の指標とした。

得られた結果を表8に示す。

[0137]

[表8]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)			
	例 22	例 23	例 24	例 25
ペマフィブラート	0.1	0.1	0.1	0.1
乳糖水和物 (Pharmatose 200M : DFE pharma 社)	110.3	98.3	—	—
マンニトール (マンニトール P : 三菱商事フードテック (株))	—	—	98.3	—
結晶セルロース (セオラス PH-102 : 旭化成 (株))	—	12.0	12.0	110.3
クロスカルメロースナトリウム (キツコレート ND-2HS : ニチリン化学 (株))	残部	残部	残部	残部
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L : 日本曹達 (株))	残部	残部	残部	残部
ステアリン酸マグネシウム	120	120	120	120
合計	0.083	0.083	0.083	0.083
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	1.6	1.4	2.2	4.0
相対標準偏差 (RSD) (%)				

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0138] 表8記載の結果の通り、二糖類として乳糖水和物を含有せしめた場合 (例

２２、２３）、多価アルコールとしてマンニトールを含有せしめた場合（例２４）、セルロースとして結晶セルロースを含有せしめた場合（例２５）のいずれにおいても、相対標準偏差が小さく、錠剤当たりのペマフィブラート含量の均一性が良好であることが明らかとなった。

[0139] 以上の試験結果から、ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物０．０１７～４．２質量％とともに、二糖類、多価アルコール及びセルロースよりなる群から選ばれる種以上を含有する医薬組成物は、含量均一性が良好であることが明らかとなった。

[0140] [製造例１～６]

表９に記載の成分及び分量（ｍｇ）を１錠当りに含有する錠剤を、常法により製造できる。

[0141] [表９]

成分名	配合量（１錠当り：mg）					
	製造例 １	製造例 ２	製造例 ３	製造例 ４	製造例 ５	製造例 ６
ペマフィブラート	0.03	0.1	0.2	1	2	3
乳糖水和物	適量	適量	適量	適量	適量	適量
結晶セルロース	20	20	20	20	20	20
クロスカルメロース ナトリウム	2	2	2	2	2	2
ステアリン酸マグネ シウム	1	1	1	1	1	1
合計	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの 含有量（医薬組成物 全質量に対する割合 ：ペマフィブラート のフリー体換算量） （質量％）	0.03	0.1	0.2	1	2	3

表中のペマフィブラート配合量（mg）及び含有量（質量％）は、仕込み量からの換算値である。

[0142] [製造例７～１２]

表１０～１１に記載の成分及び分量（ｍｇ）を１錠当りに含有する錠剤を、常法により湿式顆粒圧縮法にて製造できる。

[0143]

[表10]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 7	製造例 8	製造例 9
ペマフィブラート	0.05	0.8	4
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
カルメロースナトリウム	3		6
クロスカルメロースナトリウム	1		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		2	4
クロスポビドン		3	
カルメロースカルシウム	2		
ポビドン K 25		1	
エチルセルロース		5	
ヒドロキシエチルメチルセルロース		1	
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル			4
ヒプロメロースフタル酸エステル			6
ヒドロキシエチルセルロース	1		2
ヒドロキシプロピルセルロース	1		
ヒプロメロース		1	
メチルセルロース	1		
ポリビニルアルコール (部分けん化物)			1
ケイ酸アルミン酸マグネシウム			3
ケイ酸マグネシウムアルミニウム			2
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.05	0.8	4

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0144]

[表11]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 10	製造例 11	製造例 12
ペマフィブラート	0.025	0.4	2
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
カルメロースナトリウム			1
クロスカルメロースナトリウム	2		1
カルメロース		5	
カルメロースカリウム			3
ポビドンK90	4		
コポリビドン		3	
ヒドロキシエチルメチルセルロース		9	
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル			2
カルボキシメチルエチルセルロース	5		2
ヒドロキシプロピルセルロース	1		
ヒプロメロース		0.5	
メチルセルロース			1
バレイショデンプン		15	
マクロゴール400			2
マクロゴール4000			2
マクロゴール6000		6	
ポリビニルアルコール (完全けん化物)	1		
ケイ酸カルシウム	1		
含水ケイ酸マグネシウム		5	
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		1	
メグルミン			0.5
ベントナイト			6
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.025	0.4	2

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0145] [製造例13～18]

表12～13に記載の成分及び分量 (mg) を1錠当りに含有する錠剤を、常法により直接粉末圧縮法にて製造できる。

[0146]

[表12]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 13	製造例 14	製造例 15
ペマフィブラート	0.1	0.4	1
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
アルファ化デンプン	3		
コムギデンプン	15		
コメデンプン		10	
トウモロコシデンプン		20	
部分アルファー化デンプン			3
小麦粉			10
含水二酸化ケイ素		1	
含水無晶形酸化ケイ素			0.5
カオリン			0.4
タルク	5		
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3		
エリスリトール	20		
キシリトール		30	
D-マンニトール			40
プロピレングリコール			1
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.1	0.4	1

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0147]

[表13]

成分名	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 16	製造例 17	製造例 18
ペマフィブラート	0.3	0.6	0.9
乳糖水和物	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
アルファ化デンプン			2
部分アルファー化デンプン			6
米粉	10		
半消化デンプン	5		
ヒドロキシプロピルスターチ		8	1
カルボキシメチルスターチナトリウム (デンプングリコール酸ナトリウム)		3	
軽質無水ケイ酸	2		
重質無水ケイ酸		0.3	
二酸化ケイ素			0.1
天然ケイ酸アルミニウム			0.8
合成ケイ酸アルミニウム		0.7	
ケイソウ土	0.2		
D-ソルビトール	50		
マルチトール		60	
ラクチトール			70
ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロ ピレン (5) グリコール		0.5	
ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロ ピレン (30) グリコール			2
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質 量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー 体換算量) (質量%)	0.3	0.6	0.9

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0148] [製造例 19 ~ 21]

表 14 に記載の成分及び分量 (mg) を 1 錠当りに含有する錠剤を、常法により湿式顆粒圧縮法にて製造できる。

[0149]

[表14]

	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 19	製造例 20	製造例 21
ペマフィブラート	0.06	0.3	1.5
トウモロコシデンプン	適量	適量	適量
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10	20	5
ポリビニルピロリドン	5	5	5
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1
乳糖水和物	20		
トレハロース水和物		30	
スクラロース			50
還元麦芽糖水アメ			
結晶セルロース			
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.06	0.3	1.5

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0150] [製造例 22 ~ 24]

表 15 に記載の成分及び分量 (mg) を 1 錠当りに含有する錠剤を、常法により直接粉末圧縮法にて製造できる。

[0151] [表15]

	配合量 (1錠当り : mg)		
	製造例 22	製造例 23	製造例 24
ペマフィブラート	0.07	0.7	1.4
トウモロコシデンプン	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1
乳糖水和物	60		5
トレハロース水和物			5
スクラロース			5
還元麦芽糖水アメ		40	5
結晶セルロース	5	15	25
合計	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量 (医薬組成物全質量に対する割合 : ペマフィブラートのフリー体換算量) (質量%)	0.07	0.7	1.4

表中のペマフィブラート配合量 (mg) 及び含有量 (質量%) は、仕込み量からの換算値である。

[0152] [製造例 25 ~ 30]

表 1 6 に記載の成分及び分量（m g）を 1 錠当りに含有する錠剤を、常法により製造できる。

[0153] [表16]

成分名	配合量（1 錠当り：mg）					
	製造例 25	製造例 26	製造例 27	製造例 28	製造例 29	製造例 30
ペマフィブラート	0.1	0.4	0.1	0.2	0.4	0.2
乳糖水和物	適量	適量	適量	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
カルメロースナトリウム	3		6			1
クロスカルメロースナトリウム	1			2		1
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		2	4			
カルメロース		3		6		
カルメロースカリウム	3				5	
カルメロースカルシウム		2			5	3
ヒドロキシエチルセルロース	1		2			
ヒドロキシプロピルセルロース	1			1		
ヒプロメロース		1			0.5	
メチルセルロース	1					1
結晶セルロース		5				40
粉末セルロース	50					
酢酸フタル酸セルロース	3				4	
エチルセルロース		5				
ヒドロキシエチルメチルセルロース		1			9	
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル			4			2
ヒプロメロースフタル酸エステル			6			
カルボキシメチルエチルセルロース				5		2
合計	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ペマフィブラートの含有量（医薬組成物全質量に対する割合：ペマフィブラートのフリー体換算量）（質量％）	0.1	0.4	0.1	0.2	0.4	0.2

表中のペマフィブラート配合量（mg）及び含有量（質量％）は、仕込み量からの換算値である。

産業上の利用可能性

[0154] 本発明によれば、血漿トリグリセライド濃度の低下やHDLコレステロールの増加等の作用を示すペマフィブラートを含有し、均質性に優れる医薬組

成物を提供できるため、例えば医薬品産業等において利用できる。

請求の範囲

- [請求項1] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%含有する、医薬組成物。
- [請求項2] 固形製剤である、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項3] 剤形が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は丸剤である、請求項1又は2記載の医薬組成物。
- [請求項4] さらに、セルロースエーテル類、デンプン類、ポビドン類、ケイ酸化合物、多価アルコール、アルキル硫酸エステル類、二糖類及びセルロースよりなる群から選ばれる1種又は2種以上を含有する、請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記セルロースエーテル類が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキル（ヒドロキシアルキル）セルロース、カルボキシアルキルセルロース及びカルボキシアルキルセルロースの架橋重合物並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記セルロースエーテル類が、C1～C6アルキルセルロース、ヒドロキシC1～C6アルキルセルロース、C1～C6アルキル（ヒドロキシC1～C6アルキル）セルロース、カルボキシC1～C6アルキルセルロース及びカルボキシC1～C6アルキルセルロースの架橋重合物並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4又は5記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記セルロースエーテル類が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4～6のいずれか1項記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記デンプン類が、デンプン、デンプンのヒドロキシアルキルエー

テル及びデンプンのカルボキシアルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～７のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項９] 前記デンプン類が、デンプン、デンプンのヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルエーテル及びデンプンのカルボキシＣ１－Ｃ６アルキルエーテル並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～８のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１０] 前記デンプン類が、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ及びカルボキシメチルスターチ並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～９のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１１] 前記ポビドン類が、ポビドン及びクロスポビドンよりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～１０のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１２] 前記ケイ酸化合物が、含水ケイ酸化合物、含水ケイ酸化合物の塩、無水ケイ酸及び無水ケイ酸の塩よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～１１のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１３] 前記ケイ酸化合物が、含水ケイ酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素及び軽質無水ケイ酸よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～１２のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１４] 前記多価アルコールが、マクロゴール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、マルチトール及びラクチトールよりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～１３のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１５] 前記アルキル硫酸エステル塩が、ラウリル硫酸エステル塩、テトラデシル硫酸エステル塩、ヘキサデシル硫酸エステル塩及びオクタデシル硫酸エステル塩よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項４～１４のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項１６] 前記アルキル硫酸エステル塩が、ラウリル硫酸ナトリウムである、

請求項4～15のいずれか1項記載の医薬組成物。

- [請求項17] 前記二糖類が、ショ糖、ラクツロース、乳糖、マルトース、トレハロース、セルビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、イソトレハロース、ネオトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ネオラクトース、ガラクトスクロース、シラビオース、ルチノース、ルチヌロース、ビシアノース、キシロビオース、プリメベロース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4～16のいずれか1項記載の医薬組成物。
- [請求項18] 前記二糖類が、ショ糖、乳糖、マルトース、トレハロース、パラチノース及びスクラロース並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4～17のいずれか1項記載の医薬組成物。
- [請求項19] 前記セルロースが、セルロース及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項4～18のいずれか1項記載の医薬組成物。
- [請求項20] ペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、医薬組成物全質量に対してペマフィブラートのフリー体に換算して0.017～4.2質量%含有せしめる工程を含む、医薬組成物中のペマフィブラート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量均一性の改善方法。
- [請求項21] さらに、セルロースエーテル類、デンプン類、ポビドン類、ケイ酸化合物、多価アルコール、アルキル硫酸エステル類、二糖類及びセルロースよりなる群から選ばれる1種又は2種以上を含有せしめる工程を含む、請求項20記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/024886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/423(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i,
A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61K47/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i,
A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i,
A61K47/38(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/423, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/20,
A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P1/16,
A61P3/06

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/050134 A1 (KOWA CO., LTD.) 03 April 2014, claims, paragraph [0042], table 3 & US 2015/0196538 A1, claims, paragraph [0063], table 3 & EP 2902025 A1 & CN 104640544 A & KR 10-2015-0063035 A	1-21
X	WO 2005/023777 A1 (KOWA CO., LTD.) 17 March 2005, claims, example 85, paragraphs [0124]-[0134] & JP 4226005 B2 & EP 1661890 A1, claims, example 85, paragraphs [0116]-[0126] & US 2005/0101636 A1 & CN 1845905 A & KR 10-2006-0119890 A	1-21

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

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
03 August 2018 (03.08.2018)

Date of mailing of the international search report
21 August 2018 (21.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/024886

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 2015/005365 A1 (KOWA CO., LTD.) 15 January 2015, claims, paragraphs [0030]-[0031] & EP 3020401 A1, claims, paragraphs [0026]-[0027] & US 2016/0136138 A1 & CN 105307652 A & KR 10-2016-0030479 A	1-21
P, A	パルモデニア錠 0.1 mg 審議結果報告書, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 03 July 2017, entire text, in particular, "2.2.1 formulation, prescription, and formulation design" of examination report (17 May 2017), non-official translation (Report on the deliberation results of parmodia tablets 0.1 mg, Pharmaceutical Evaluation Division of Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare)	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/423(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/423, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/20, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P1/16, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 8 年

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

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2014/050134 A1 (興和株式会社) 2014.04.03, 請求の範囲, 段落[0042], 表 3 & US 2015/0196538 A1, 請求の範囲, 段落[0063], 表 3 & EP 2902025 A1 & CN 104640544 A & KR 10-2015-0063035 A	1-21
X	WO 2005/023777 A1 (興和株式会社) 2005.03.17, 請求の範囲, 実施例 85, 段落[0124]-[0134] & JP 4226005 B2 & EP 1661890 A1, 請求の範囲, 実施例 85, 段落[0116]-[0126] & US 2005/0101636 A1 & CN 1845905 A & KR 10-2006-0119890 A	1-21

☑ 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 3 . 0 8 . 2 0 1 8

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 2 0 1 8

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)

今村 明子

4 C

3 8 4 7

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2015/005365 A1 (興和株式会社) 2015. 1. 15, 請求の範囲, 段落[0030]- [0031] & EP 3020401 A1, 請求の範囲, 段落[0026]-[0027] & US 2016/0136138 A1 & CN 105307652 A & KR 10-2016-0030479 A	1-21
P, A	パルモディア錠 0. 1 m g 審議結果報告書, 厚生労働省医薬・生 活衛生局医薬品審査管理課, 2017. 07. 03, 全文, 特に審査報告書(平 成 29 年 5 月 17 日) の「2. 2. 1 製剤及び処方並びに製剤設計」	1-21