(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
2025年2月20日(20.02.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/037595 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/50 (2006.01)	*A61K 47/22* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)	*A61K 47/26* (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)	*A61K 47/28* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)	*A61K 47/32* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)	*A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)	*A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)	*A61K 47/40* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)	*A61K 47/42* (2017.01)
A61K 47/20 (2006.01)	*A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/028626

(22) 国際出願日： 2024年8月9日(09.08.2024)

(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 2023-131996 2023年8月14日(14.08.2023) JP

(71) 出願人：三生医薬株式会社(**SUNSHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]；〒4190201 静岡県富士市厚原１４６８ Shizuoka (JP). 学校法人神戸学院(**KOBE GAKUIN EDUCATIONAL FOUNDATION**) [JP/JP]；〒6508586 兵庫県神戸市中央区港島一丁目１番地３ Hyogo (JP).

(72) 発明者：大川原 正喜 (**OOKAWARA Masaki**)；〒4190201 静岡県富士市厚原１４６８ 三生医薬株式会社内 Shizuoka (JP). 峯田 三寿々 (**MINEDA Misuzu**)；〒4190201 静岡県富士市厚原１４６８ 三生医薬株式会社内 Shizuoka (JP). 武田 真莉子(**TAKEDA Mariko**)；〒6508586 兵庫県神戸市中央区港島一丁目１番地３ 学校法人神戸学院 神戸学院大学 薬学部内 Hyogo (JP).

(74) 代理人：小林 浩，外 (**KOBAYASHI Hiroshi** et al.)；〒1006612 東京都千代田区丸の内１丁目９番２号 グラントウキョウサウスタワー１２階 阿部・井窪・片山法律事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

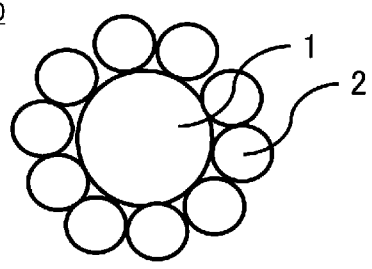
(54) **Title:** ABSORPTION-PROMOTING GRANULATED MATERIAL, METHOD FOR PRODUCING SAME, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND COMBINED PREPARATION

(54) 発明の名称： 吸収促進造粒物およびその製造方法、医薬組成物、並びに組み合わせ剤

(57) **Abstract:** Provided are a granulated material and others which can provide novel application methods for absorption promoters. This absorption-promoting granulated material includes a core particle A that contains an absorption promoter and a coating particle layer A that coats the core particle.

(57) 要約：吸収促進剤の新たな適用方法を提供できる造粒物等を提供する。 吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子を被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物。

[図1]



WO 2025/037595 A1

[続葉有]

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て：

一　不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て（規則4.17(v)）

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

吸収促進造粒物およびその製造方法、医薬組成物、並びに組み合わせ剤

技術分野

[0001] 本発明は、吸収促進造粒物およびその製造方法、医薬組成物、並びに組み合わせ剤等に関する。

背景技術

[0002] 医薬品の投与経路は多岐にわたっており、投与経路としては、例えば、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、皮膚投与、経肺投与、経腸投与等が挙げられる。このうち、経口投与は、安全かつ簡便に医薬品を投与できることから、最も多く用いられている。

[0003] しかしながら、経口投与の場合、医薬品の薬効成分は、通常、口腔、食道、および胃を経由して小腸で吸収されることが多いため、例えば、小腸における膜透過の制限等により、適用できる薬効成分が制限される傾向にあった。

[0004] このような経口投与の適用が制限される薬効成分に対して、近年、小腸等での薬効成分の吸収を可能とするために、吸収促進剤を利用する技術が注目されている。

[0005] 例えば、特許文献１には、経口投与による医薬として使用するためのＧＬＰ－１ペプチドおよびエンハンサーを含む固体組成物に係る発明が記載されている。特許文献１には、エンハンサー（吸収促進剤）が、ＧＬＰ－１ペプチドのバイオアベイラビリティを増加させる化合物であること、吸収促進剤の具体例として、カプリン酸ナトリウム、ＳＮＡＣが挙げられることが記載されている。なお、特許文献１の実施例では、ＧＬＰ－１ペプチド、エンハンサー（吸収促進剤）、および添加剤を混合し、ローラー圧密化することにより、錠剤組成物を調製したことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表２０１６－５１９１２８号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 特許文献１に記載の技術によれば、薬効成分および吸収促進剤が添加剤（賦形剤等）とともに一緒に混合される。このような場合、例えば、薬効成分および吸収促進剤が製剤内で相互作用することにより製剤の安定性が低下する可能性がある。また、２つの成分を一緒に包含させる必要があるため適用できる製剤技術に制限が生じる可能性がある。さらに、２つの成分の配合比率を最適化しようとすると、含有比率の異なる製剤を準備しなければならない手間を要することがある。そこで、本発明は、吸収促進剤の新たな適用方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、例えば、以下の態様を含む。

[0009] ［１－１］吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物。

［１－２］薬効成分を含まない、上記［１－１］に記載の吸収促進造粒物。

［１－３］前記核粒子Ａが、増粘剤をさらに含む、上記［１－１］または［１－２］に記載の吸収促進造粒物。

［１－４］前記核粒子Ａが、疎水性増粘剤をさらに含む、上記［１－１］～［１－３］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［１－５］前記増粘剤が、カラギーナン、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン、寒天、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、およびアンモニオアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［１－３］

または［１－４］に記載の吸収促進造粒物。

［１－６］前記被覆粒子層Ａが、ベントナイト、エチルセルロース、トウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、低置換度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、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、ゼオライト、二酸化ケイ素、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、およびタルクからなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［１－１］～［１－５］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［１－７］前記核粒子Ａが、腸溶性高分子をさらに含む、上記［１－１］～［１－６］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［１－８］上記［１－１］～［１－７］のいずれかに記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、医薬組成物。

［１－９］前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、上記［１－８］に記載の医薬組成物。

［１－１０］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［１－９］に記載の医薬組成物。

［１－１１］前記薬効成分が、高分子成分である、上記［１－８］～［１－１０］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－１２］吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、医薬組成物。

［１－１３］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［１－１２］に記載の医薬組成物。

［１－１４］前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［１－１２］に記載の医薬組成物。

［１－１５］前記薬効成分が、高分子成分である、上記［１－１２］～［１－１４］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１－１６］上記［１－１］～［１－７］のいずれかに記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

［１－１７］前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、上記［１－１６］に記載の組み合わせ剤。

［１－１８］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［１－１７］に記載の組み合わせ剤。

［１－１９］前記第１の造粒物が、前記吸収促進造粒物と同時投与される、上記［１－１６］～［１－１８］のいずれかに記載の組み合わせ剤。

［１－２０］吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

［１－２１］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［１－２０］に記載の組み合わせ剤。

［１－２２］前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［１－２０］または［１－２１］に記載の組み合わせ剤。

［１－２３］前記薬効成分含有造粒物が、前記第２の造粒物と同時投与される、上記［１－２０］～［１－２２］のいずれかに記載の組み合わせ剤。

［１－２４］吸収促進剤を含む造粒溶液の液滴を、被覆粒子が流動する流動床に投入して、液滴の表面に前記被覆粒子を付着させて造粒する造粒工程を含む、上記［１－１］～［１－７］のいずれかに記載の吸収促進造粒物の製造方法。

［２－１］吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、医薬組成物。

［２－２］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［２－１］に記載の医薬組成物。

［２－３］前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤ

ＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［２－１］または［２－２］に記載の医薬組成物。

［２－４］前記薬効成分が、高分子成分である、上記［２－１］～［２－３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２－５］吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

［２－６］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［２－５］に記載の組み合わせ剤。

［２－７］前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［２－５］または［２－６］に記載の組み合わせ剤。

［２－８］前記薬効成分含有造粒物が、前記第２の造粒物と同時投与される、上記［２－５］～［２－７］のいずれかに記載の組み合わせ剤。

［２－９］吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物。

［２－１０］薬効成分を含まない、上記［２－９］に記載の吸収促進造粒物。

［２－１１］前記核粒子Ａが、増粘剤をさらに含む、上記［２－９］また

は［２－１０］に記載の吸収促進造粒物。

［２－１２］前記核粒子Ａが、疎水性増粘剤をさらに含む、上記［２－９］～［２－１１］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［２－１３］前記増粘剤が、カラギーナン、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン、寒天、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、およびアンモニオアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［２－１１］または［２－１２］に記載の吸収促進造粒物。

［２－１４］前記被覆粒子層Ａが、ベントナイト、エチルセルロース、トウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、低置換度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、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、ゼオライト、二酸化ケイ素、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、およびタルクからなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記［２－９］～［２－１３］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［２－１５］前記核粒子Ａが、腸溶性高分子をさらに含む、上記［２－９］～［２－１４］のいずれかに記載の吸収促進造粒物。

［２－１６］上記［２－９］～［２－１５］のいずれかに記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、医薬組成物。

［２－１７］前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、上記［２－１６］に記載の医薬組成物。

［２－１８］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［２－１７］に記載の医薬組成物。

［２－１９］前記薬効成分が、高分子成分である、上記［２－１６］～［２－１８］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２－２０］上記［２－９］～［２－１５］のいずれかに記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

［２－２１］前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、上記［２－２０］に記載の組み合わせ剤。

［２－２２］前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、上記［２－２１］に記載の組み合わせ剤。

［２－２３］前記第１の造粒物が、前記吸収促進造粒物と同時投与される、上記［２－２０］～［２－２２］のいずれかに記載の組み合わせ剤。

［２－２４］吸収促進剤を含む造粒溶液の液滴を、被覆粒子が流動する流動床に投入して、液滴の表面に前記被覆粒子を付着させて造粒する造粒工程を含む、上記［２－９］～［２－１５］のいずれかに記載の吸収促進造粒物の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、吸収促進剤の新たな適用方法を提供できる造粒物等が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本発明の一実施形態に係る吸収促進造粒物の模式図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。

[0013] １　吸収促進造粒物

本発明の一形態の吸収促進造粒物は、吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む。

[0014] 本発明の一態様の吸収促進造粒物は、好ましくは薬効成分を含まない。こ

れにより、例えば、製剤内における薬効成分および吸収促進剤の相互作用を回避できる、含有される吸収促進剤に適した添加剤を配合した造粒物を調製できる、吸収促進剤に対して各種の製剤技術、例えば、徐放性の付与等を行うことができる等のうち少なくとも１つの効果を奏しうる。また、薬効成分と吸収促進剤の配合比率を最適化する際、含有比率の異なる製剤を準備しなければならない手間が削減されうる。なお、本明細書において、「造粒物」とは、粉末状の１以上の成分が凝集、結着、複合化等をすることにより取り扱い性が向上した粒状または顆粒状の形態を有するものを意味する。

[0015] 以下、図面を参照しながら本発明を説明する。なお、図面は説明のために誇張して記載されている場合があり、実際の寸法と異なることがある。

[0016] 図１は、本発明の一実施形態に係る吸収促進造粒物の模式図である。

吸収促進造粒物１０は、吸収促進剤を含む核粒子Ａ１、および核粒子Ａ１を被覆する被覆粒子層Ａ２を有する。核粒子Ａ１表面に被覆粒子が付着して形成される被覆粒子層Ａ２を有することで、吸収促進造粒物１０の形状に造粒することができる。

[0017] 本発明の一実施形態において、吸収促進造粒物１０は、例えば、別途調製された薬効成分を含む造粒物とともに医薬組成物（例えば、カプセル剤）に製剤化される。このような医薬組成物を服用すると、吸収促進造粒物１０は、吸収促進剤の安定性および薬物動態、使用される薬効成分に対する吸収促進作用等が最適となるように製剤化されているため、医薬組成物中の薬効成分の小腸における吸収促進、副作用の低減等が可能となりうる。

[0018] 吸収促進造粒物の平均粒径は、１０～１０００μｍであることが好ましく、１００～５００μｍであることがより好ましい。吸収促進造粒物の平均粒径が１０μｍ以上であると、十分な硬度が得られ、打錠等の製剤化工程で形状が維持できることから好ましい。他方、吸収促進造粒物の平均粒径が１０００μｍ以下であると、得られる錠剤等が服用容易な大きさとなりうることから好ましい。なお、本明細書において、「粒径」とは、対象物の輪郭線上の二点間の距離のうち最大のものを意味する。また、「平均粒径」とは、走

査電子顕微鏡（ＳＥＭ）の一視野中に含まれる任意の５０の対象物の粒径の平均値を意味する。

[0019] 以下、本発明の組成物の各構成について詳細に説明する。

[0020] ［核粒子Ａ］

核粒子Ａは、吸収促進剤を含む。核粒子Ａは、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等をさらに含んでいてもよい。なお、核粒子Ａは薬効成分を含まないことが好ましい。

[0021] （吸収促進剤）

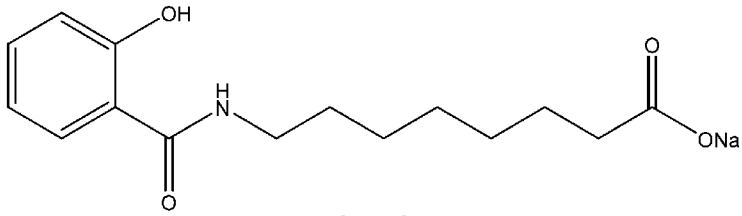
吸収促進剤は、薬効成分の吸収を促進する機能を有する成分であれば特に制限されないが、例えば小腸等の細胞膜、細胞間隙等に作用して薬効成分の吸収を促進する機能等を有する。

[0022] 吸収促進剤としては、特に制限されないが、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含むことが好ましく、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、およびトリプトファンからなる群から選択される少なくとも１つを含むことがより好ましく、カプリン酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、およびトリプトファンからなる群から選択される少なくとも１つを含むことがさらに好ましい。

[0023] 「ＳＮＡＣ」は、サルカプロザートナトリウムとも呼ばれ、以下の構造を有する。

[0024]

[化1]



SNAC

[0025] 「Ｃ－ＣＰＥ」は、ウェルシュ菌エンテロトキシン（Clostridium perfringens enterotoxin）のＣ末端断片およびその変異体を含み、C-CPE184-319、C-CPE194-319、C-CPE Y306W/S313Hが挙げられる。

[0026] 「Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１」はウェルシュ菌(Clostridium perfringens)が産生するイオタ毒素を構成する２種のタンパク質（Ｉａ成分およびＩｂ成分）のうち、Ｉｂ成分の４２１番～６４４番のアミノ酸領域である。

[0027] ポリオキシエチレンアルキルエーテル類としては、ポリオキシエチレンカプリルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル等が挙げられる。

[0028] アルキルサッカライドとしては、β－オクチルグルコシド、β－デシルグルコシド、β－デシルガラクトシド、β－オクチルマンノシド、β－ドデシルマルトシド、β－ドデシルイソマルトシド、β－ドデシルマルトトリオシド、β－ステアリルグルコシド、β－ステアリルガラクトシド、β－ステアリルマンノシド、β－ステアリルマルトシド、β－ステアリルイソマルトシド、デシルオリゴグルコシド、ドデシルオリゴグルコシド等が挙げられる。

[0029] Ｎ－アシルアミノ酸としては、後述する炭素数８～３０の脂肪酸でアミノ酸をＮ－アシル化したものが挙げられる。前記アミノ酸としては、特に制限されないが、グルタミン酸、アスパラギン酸、グリシン、アラニンであることが好ましい。前記脂肪酸としては、特に制限されないが、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸であることが好ましく、ラウリン酸であることがより好ましい。

[0030] ショ糖脂肪酸エステルとしては、後述する炭素数８～３０の脂肪酸でショ糖のヒドロキシ基をエステル化したものが挙げられる。この際、前記脂肪酸としては、特に制限されないが、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸であることが好ましく、ラウリン酸であることがより好ましい。ショ糖脂肪酸は、モノエステルであってもよいし、ジエステルであってもよいし、トリエステルであってもよいし、テトラエステルであってもよいし、これらの混合物であってもよい。ショ糖脂肪酸エステルのＨＬＢ（親水親油バランス）は、１～１８であることが好ましく、３～１５であることがより好ましい。

[0031] 炭素数８～３０の脂肪酸としては、炭素数８～３０の飽和脂肪酸および炭素数８～３０の不飽和脂肪酸が挙げられる。炭素数８～３０の飽和脂肪酸としては、特に制限されないが、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸等が挙げられる。また、炭素数８～３０の不飽和脂肪酸としては、特に制限されないが、オレイン酸、リノール酸、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸等が挙げられる。

[0032] 上述の吸収促進剤は、単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0033] 一実施形態において、吸収促進剤の含有量は、吸収促進造粒物の全質量に対して、０．０１～８０質量％であることが好ましく、０．０１～７０質量％、０．０１～６０質量％、０．０１～５０質量％、０．０１～３０質量％、０．０１～２０質量％、０．０１～１５質量％、０．０１～１０質量％、０．１～７０質量％、０．１～６０質量％、０．１～５０質量％、０．１～３０質量％、０．１～２０質量％、０．１～１５質量％、０．１～１０質量％、０．３～７０質量％、０．３～６０質量％、０．３～５０質量％、０．３～３０質量％、０．３～２０質量％、０．３～１５質量％、０．３～１０質量％、１～７０質量％、１～６０質量％、１～５０質量％、１～３０質量％、１～２０質量％、１～１０質量％、３～７０質量％、３～６０質量％、

３～５０質量%、３～３０質量%、３～２０質量%、３～１０質量%、５～７０質量%、５～６０質量%、５～５０質量%、５～３０質量%、５～２０質量%、５～１０質量%、１０～５０質量%、１０～７０質量%、１０～６０質量%、１０～５０質量%、１０～３０質量%、１０～２０質量%、１５～７０質量%、１５～６０質量%、１５～５０質量%、２０～７０質量%、２０～６０質量%、２０～５０質量%、３０～７０質量%、３０～６０質量%、３０～５０質量%であることがより好ましい。本発明に係る吸収促進造粒物によれば、被覆粒子層Ａによる形状保持機能等により、吸収促進剤の含有量を広範に設定することができ、例えば、吸収促進剤を多量に含有させても吸収促進造粒物の形状は好適に保持されうる。

[0034] また、本発明に係る吸収促進造粒物によれば、吸収促進剤の含有量（割合）を高くすることができ、吸収促進剤の含有量（割合）の増加に伴って薬物の吸収を促進させることができる（Buckley et al., Sci. Transl. Med. 10, eaar7047 (2018) 14等参照）。

[0035] （増粘剤）

本発明の一実施形態によれば、核粒子Ａが増粘剤をさらに含む。増粘剤は、例えば、核粒子Ａの形状を安定化する機能、吸収促進造粒物の物性（硬度等）を調整する機能、生体内において薬効成分の小腸等における膜透過を促進する機能等を有しうる。

[0036] 増粘剤としては、疎水性増粘剤および親水性増粘剤が挙げられる。なお、本明細書において、「疎水性増粘剤」とは、２５℃において、２５ｍＬの水中に増粘剤１ｇを添加したときの溶解度が１００ｍｇ／ｍＬ未満であることを意味する。また、「親水性増粘剤」とは、２５℃において、２５ｍＬの水中に増粘剤１ｇを添加したときの溶解度が１００ｍｇ／ｍＬ以上であることを意味する。

[0037] 疎水性増粘剤としては、特に制限されないが、モノステアリン酸グリセリン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。

[0038] 親水性増粘剤としては、特に制限されないが、カラギーナン、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0039] 一実施形態において、増粘剤は、疎水性増粘剤を含むことが好ましく、モノステアリン酸グリセリンを含むことがより好ましい。疎水性増粘剤は、生体内において薬効成分の小腸等における膜透過を促進させることでバイオアベイラビリティを向上させうる。

[0040] また、一実施形態において、増粘剤は、カラギーナンを含むことが好ましい。カラギーナンは、口腔、食道、胃、および小腸において水と接触することで少なくとも一部が膨潤しうる。その結果、例えば、消化酵素、胃酸等による吸収促進剤の分解抑制作用、小腸内における吸収促進剤の徐放作用等を示すことで、薬効成分の吸収促進作用を向上させうる。

[0041] 一実施形態において、増粘剤は、カラギーナン、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン、寒天、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、およびアンモニオアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも１つを含むことが好ましく、カラギーナン、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン、寒天、およびポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも１つを含むことがより好ましく、カラギーナン、ゼラチン、およびモノステアリン酸グリセリンからなる群から選択される少なくとも１つを含むことがさらに好ましい。

[0042] なお、上述の増粘剤は、単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0043] 増粘剤の含有量は、吸収促進造粒物の全質量に対して、１～８５質量％であることが好ましく、１～７５質量％であることがより好ましく、５～６５質量％であることがさらに好ましい。増粘剤の含有量が１質量％以上であると、射出後に造粒されるまで形状を保持しやすくできることから好ましい。

一方、増粘剤の含有量が８５質量％以下であると、造粒溶液を射出に適した粘度にできることから好ましい。

[0044] （腸溶性高分子）

本発明の一実施形態によれば、核粒子Ａが腸溶性高分子をさらに含む。腸溶性高分子は、例えば、その内部に核粒子Ａ内で吸収促進剤の少なくとも一部を包含することで、胃内における吸収促進剤の放出および／または分解を抑制する機能等を有しうる。なお、本明細書において、「腸溶性高分子」とは、胃内では溶解せず、腸内で溶解する性質を有する高分子を意味する。また、「腸溶性」とは、小腸腸溶性および／または大腸腸溶性を意味し、好ましくは小腸腸溶性である。

[0045] 腸溶性高分子としては、特に制限されないが、メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリ酢酸フタル酸ビニル、酢酸フタル酸セルロース（セラセフェート）、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース（ＣＭＥＣ）、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、ポリビニルアルコールフタレート（ＰＶＡＰ）等が挙げられる。これらのうち、腸溶性高分子は、メタクリル酸コポリマー、ＨＰＭＣＰ、およびＣＭＥＣからなる群から選択される少なくとも１つを含むことが好ましく、メタクリル酸コポリマーを含むことがより好ましい。なお、上述の腸溶性高分子は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0046] 腸溶性高分子の含有量は、吸収促進造粒物の全質量に対して、２０質量％以下であることが好ましく、１５質量％以下であることがより好ましく、０．１～１０質量％であることがさらに好ましい。

[0047] （制酸剤）

核粒子Ａは、制酸剤をさらに含んでいてもよい。制酸剤は、胃酸を中和して胃内ｐＨを高くすることで、薬効成分、吸収促進剤の分解を防止する機能や吸収促進剤の溶解性を高める機能等を有する。

[0048] 制酸剤としては、特に制限されないが、ナトリウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、アルミニウム化合物等が挙げられる。

[0049] 前記ナトリウム化合物としては、炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。

前記カルシウム化合物としては、炭酸カルシウム等が挙げられる。

前記マグネシウム化合物としては、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

前記アルミニウム化合物としては、水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。

[0050] これらのうち、制酸剤は、ナトリウム化合物を含むことが好ましく、炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）を含むことがより好ましい。なお、上述の制酸剤は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0051] 制酸剤の含有量は、吸収促進造粒物の全質量に対して、６０質量％以下であることが好ましく、０．０１～５０質量％であることがより好ましく、０．０１～４０質量％であることがさらに好ましい。

[0052] （ｐＨ調整剤）

核粒子Ａは、ｐＨ調整剤をさらに含んでいてもよい。ｐＨ調整剤は、核粒子Ａ内のｐＨを制御することで吸収促進剤の安定性を向上させる機能等を有する。

[0053] ｐＨ調整剤としては、特に制限されないが、乳酸、酢酸、酢酸塩（酢酸ナトリウム等）、クエン酸、クエン酸塩（クエン酸ナトリウム等）、リン酸、リン酸塩（リン酸ナトリウム等）、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、Ｌ－アルギニン等が挙げられる。これらのｐＨ調整剤は、単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0054] （溶媒）

核粒子Ａは、溶媒を含んでもよい。溶媒は、吸収促進剤の分散性、吸収促進造粒物の硬度等を調整する機能を有する。

[0055] 溶媒としては、水または有機溶媒が挙げられる。

[0056] 前記有機溶媒としては、特に制限されないが、モノカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、オクチルデシルトリグリセリド、オレイン酸、クエン酸トリエチル、ジメチルポリシロキサン、シンナムアルデヒド、中鎖モノ・ジグリセリド、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリアセチン、ピペロニルブトキシド、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、ミリスチン酸オクチルドデシル、酪酸エチル、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。

[0057] これらのうち、溶媒は、水を含むことが好ましい。なお、上述の溶媒は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0058] 溶媒の含有量は、吸収促進造粒物の全質量に対して、２０質量％以下であることが好ましく、０．０１～１５質量％であることがより好ましく、０．１～１０質量％であることがさらに好ましい。

[0059] （添加剤）

核粒子Ａは、添加剤を含んでいてもよい。

[0060] 添加剤としては特に制限されないが、着色剤、マスキング剤、甘味料、酸化防止剤、保存料、滑沢剤、香料等が挙げられる。これらの添加剤は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0061] 核粒子Ａの平均粒径は、５～１０００μｍであることが好ましく、１０～８００μｍであることがより好ましく、１００～５００μｍであることがさらに好ましい。核粒子の平均粒径が５μｍ以上であると、核粒子の割合を高くできることから好ましい。他方、核粒子の平均粒径が１０００μｍ以下であると、得られる錠剤等が服用容易な大きさとなりうることから好ましい。

[0062] 核粒子Ａは、吸収促進造粒物の全質量に対して、９０質量％以下であることが好ましく、１０～９０質量％であることがより好ましい。核粒子Ａが９０質量％以下であると、吸収促進造粒物の形状安定性が高くなりうることか

ら好ましい。

[0063] ［被覆粒子層Ａ］

本発明の吸収促進造粒物の被覆粒子層Ａは、核粒子Ａを被覆する。前記被覆粒子層Ａは、被覆粒子を含む。被覆粒子が核粒子Ａ表面に付着して層状の形態となることで被覆粒子層Ａとなる。本発明の被覆粒子層Ａは層状であるが、核粒子Ａを完全に被覆する形態も、核粒子Ａの一部を被覆する形態も含む。核粒子Ａの一部を被覆する形態では、被覆粒子層Ａで被覆されていない核粒子Ａの一部は露出していることになる。

[0064] 被覆粒子としては、特に限定されないが、通常、水不溶性の粒子である。被覆粒子の具体例としては、例えば、２価以上の金属塩、無機物、多糖類またはその誘導体、有機高分子等が挙げられる。

[0065] 前記２価以上の金属塩としては、塩化カルシウム、炭酸カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ステアリン酸カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、ケイ酸アルミニウム、カリミョウバン、塩化鉄ミョウバン、アンモニウムミョウバン、硫酸第二鉄、クエン酸鉄、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、およびこれらの水和物等が挙げられる。

[0066] 前記無機物としては、無水ケイ酸、二酸化ケイ素、酸化チタン、カオリン、ケイソウ土、ベントナイト、ゼオライト、タルク等が挙げられる。

[0067] 前記多糖類またはその誘導体としては、トウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、カンテン末、結晶セルロース、エチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、低置換度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等が挙げられる。

[0068] 前記有機高分子としては、クロスポピドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、メタクリル酸コポリマーＬ、乾燥メタクリル酸コポリマーＬＤ、メタクリル酸コポリマーＳ、アンモニオアルキルメタクリレートコポ

リマー等が挙げられる。

[0069] これらのうち、被覆粒子層Ａは、被覆粒子として、ベントナイト、エチルセルロース、トウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、低置換度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、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、ゼオライト、二酸化ケイ素、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、およびタルクからなる群から選択される少なくとも１つを含むことが好ましく、ベントナイトおよび／またはトウモロコシデンプンを含むことが好ましい。なお、ベントナイトは、例えば、核粒子Ａに存在する増粘剤のカラギーナンに作用することで、カラギーナンの膨潤を促進しうる。これにより吸収促進造粒物は好ましくは腸溶性、より好ましくは小腸腸溶性を示しうる。一実施形態において、吸収促進造粒物は、吸収促進剤、およびカラギーナンを含む、核粒子Ａと、前記核粒子Ａを被覆する、ベントナイトを含む被覆粒子層Ａとを含むことが好ましい。また、上述の被覆粒子は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0070] 被覆粒子の平均粒径は、１～１００μｍであることが好ましく、２～５０μｍであることがより好ましく、３～３０μｍであることがさらに好ましい。被覆粒子の平均粒径が１μｍ以上であると、被覆粒子の流動性を高くできることから好ましい。他方、被覆粒子の平均粒径が１００μｍ以下であると、表面積が小さく核粒子Ａとの結合力が高くなりうることから好ましい。

一実施形態において、被覆粒子の平均粒径は、粒子間の空隙が大きくなることにより核粒子Ａが消化液（唾液、胃酸、腸液、膵液等）と好適に接触することで吸収性が向上する観点から、３０～１００μｍであることが好ましく、３０～８０μｍであることがより好ましく、３０～７０μｍであることがさらに好ましく、４０～６０μｍであることが特に好ましい。

[0071] 被覆粒子層Ａは、吸収促進造粒物の全質量に対して、９０質量％以下であることが好ましく、１０～８５質量％であることがより好ましく、１５～７

０質量％であることがさらに好ましく、２０～７０質量％であることが特に好ましい。被覆粒子層Ａが９０質量％以下であると、吸収促進造粒物の形状安定性が高くなりうることから好ましい。

[0072] ２　吸収促進造粒物の製造方法

本発明の一形態によれば、吸収促進造粒物の製造方法が提供される。本発明の製造方法は、吸収促進剤を含む造粒溶液の液滴を、被覆粒子が流動する流動床に投入して、液滴の表面に前記被覆粒子を付着させて造粒する造粒工程を含む。造粒溶液の液滴の表面に被覆粒子を付着させた際に造粒溶液の成分（増粘剤、溶媒等）が被覆粒子に吸収されることで造粒することができる。

[0073] ［造粒工程］

造粒工程は、例えば特開２０１９－０７３４５９号公報の造粒方法を用いることができ、具体的には吸収促進剤を含む造粒溶液の液滴を、被覆粒子が流動する流動床に投入して、液滴の表面に前記被覆粒子を付着させて造粒する工程である。より詳細には、造粒溶液を所定量ずつ間欠的に射出して、当該造粒溶液の液滴を被覆粒子からなる流動床に投入し、当該液滴の表面に上記被覆粒子を付着させて成分（増粘剤、溶媒等）を被覆粒子に吸収させることができる。

[0074] （造粒溶液）

造粒溶液は、吸収促進剤を含む。造粒溶液は、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等をさらに含んでいてもよい。なお、造粒溶液は薬効成分を含まないことが好ましい。造粒溶液が吸収促進造粒物の核粒子Ａに含まれうる。

[0075] 吸収促進剤、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等の各成分は上述したとおりである。

[0076] 吸収促進剤、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等の各成分の含有量は、吸収促進造粒物の核粒子Ａ中での含有量が上記範囲となるような量に調整することが好ましい。なお、造粒溶液中の固形分の含

有量（造粒溶液中の溶媒以外の成分の総含有量）を調整することで、吸収促進造粒物中の核粒子Ａの含有量、核粒子Ａの平均粒径を調整することができる。

[0077] 一実施形態において、造粒溶液は、水を含むことが好ましい。この際、水の含有量は、造粒溶液の全質量に対して、６０～９８質量％であることが好ましく、７０～９５質量％であることがより好ましく、８０～９０質量％であることがさらに好ましい。水の含有量が上記範囲であると、造粒溶液の液滴を後述する被覆粒子からなる流動床に投入した際に、吸収促進造粒物の形態を好適に形成できることから好ましい。

[0078] 造粒溶液の粘度は、特に制限されないが、０．５～２００００ｍＰａであることが好ましく、１～１００００ｍＰａであることがより好ましい。造粒溶液の粘度が０．５ｍＰａ以上であると、射出された造粒溶液の液滴が流動床に投入される場合に形状を保持しやすいことから好ましい。造粒溶液の粘度が２００００ｍＰａ以下であると、生産性に優れることから好ましい。

[0079] （造粒溶液の射出）

造粒溶液は、好ましくは所定量ずつ間欠的に射出される。この際、射出された造粒溶液は液滴の形状となる。造粒溶液の射出は、例えば、吐出ノズルを備える液剤定量吐出装置等により行うことができる。

[0080] 造粒溶液の１回当たりの射出量は、通常、液剤定量吐出装置の吐出ノズルのノズル径および吐出圧によって制御されうる。なお、造粒溶液の射出量を調整することで、核粒子Ａの平均粒径を制御することができる。

[0081] 吐出ノズルのノズル径としては、特に制限されないが、０．１～１．０ｍｍであることが好ましく、０．２～０．５ｍｍであることがより好ましい。吐出ノズルのノズル径が０．１ｍｍ以上であると、高粘性の造粒溶液でも吐出できる、生産性に優れる等の観点から好ましい。一方、吐出ノズルのノズル径が１．０ｍｍ以下であると、流動床と接触した際に、液滴の形状が保持できることから好ましい。

[0082] 吐出圧としては、特に制限されないが、０．１～５．０ＭＰａであること

が好ましく、０．１～２．０ＭＰａであることがより好ましい。吐出圧が０．１ＭＰａ以上であると、高粘性の造粒溶液でも吐出できる、生産性に優れる等の観点から好ましい。一方、吐出圧が５．０ＭＰａ以下であると、流動床と接触した際に、液滴の形状が保持できることから好ましい

[0083] 造粒溶液の射出間隔の時間（間欠時間）は、通常、液剤定量吐出装置の間欠射出数により制御される。間欠射出数としては、特に制限されないが、５００～５００００ｒｐｍであることが好ましく、１０００～２００００ｒｐｍであることがより好ましい。間欠射出数が５００ｒｐｍ以上であると、生産性を高くできることから好ましい。一方、間欠射出数が５００００ｒｐｍ以下であると、摩擦による装置の発熱を抑えることができることから好ましい。なお、本明細書において、「間欠射出数」とは、1分間当たりの射出数を意味する。

[0084] （流動床への投入）

射出された造粒溶液の液滴は、流動床に投入される。流動床には、被覆粒子が収容されており、液滴が流動床の被覆粒子と接触することで液滴の表面に被覆粒子が付着する。次いで、付着した被覆粒子が液滴中の成分（増粘剤、溶媒等）を吸収することで、液滴の流動性が低下して核粒子Ａとなる。また核粒子Ａに付着した被覆粒子が層状の構成となることで被覆粒子層Ａとなる。これにより吸収促進造粒物を製造することができる。なお、被覆粒子は上述したとおりである。

[0085] 流動床は、例えば、パン造粒機に被覆粒子を収容して転動させたものが挙げられる。回転するパン（皿）が被覆粒子に転動作用を与えることで、液滴が被覆粒子と接触した際に被覆粒子が層状の構成となることができる。また、後続する液滴との衝突を防止または抑制することができる。

[0086] 流動床において被覆粒子に与える振動は、特に制限されないが、１０～５００ｒｐｍであることが好ましく、２０～２００ｒｐｍであることがより好ましい。前記振動が１０ｒｐｍ以上であると、後続する液滴との衝突を防止または抑制できることから好ましい。一方、前記振動が５００ｒｐｍ以下で

あると、被覆粒子が遠心力により偏ることを抑制することができることから好ましい。

[0087] ３　医薬組成物

本発明の一形態によれば医薬組成物が提供される。前記医薬組成物は、吸収促進剤を含む造粒物と、薬効成分を含む造粒物とを含む。なお、本明細書において、「医薬組成物」とは、造粒物、添加剤等を組み合わせて１つの製剤に成形、充填、一包化等がされることにより患者が服用できる形態となったものを意味する。前記医薬組成物の形態としては、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等の固形製剤、懸濁化剤等の液体製剤が挙げられる。前記医薬組成物は、固形製剤であることが好ましく、錠剤、カプセル剤、散剤であることがより好ましく、錠剤、カプセル剤であることがさらに好ましい。

[0088] 上記のとおり、医薬組成物は、個別に調製された「吸収促進剤を含む造粒物」および「薬効成分を含む造粒物」を用いて製剤化されていればよい。このため、吸収促進剤を含む造粒物および薬効成分を含む造粒物は、それぞれ特に制限されず、公知のものが使用される。

例えば、医薬組成物が、「吸収促進剤を含む造粒物」として上述した吸収促進造粒物を含み、「薬効成分を含む造粒物」として任意の造粒物を含む形態が挙げられる（第１の実施形態）。

また、医薬組成物が、「吸収促進剤を含む造粒物」として任意の造粒物を含み、「薬効成分を含む造粒物」として薬効成分含有造粒物（上述した吸収促進造粒物において、吸収促進剤に代えて薬効成分を含むものであり、具体的には後述する）を含む形態が挙げられる（第２の実施形態）。

[0089] ３－１　第１の実施形態（吸収促進造粒物および任意の薬効成分を含む造粒物を含む形態）

第１の実施形態において、医薬組成物は、上述の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む、第１の造粒物と、を含む。すなわち、第１の実施形態は、上述した吸収促進造粒物を含む医薬組成物である。

[0090] ＜吸収促進造粒物＞

吸収促進造粒物は、上述したものを使用することができる。この際、吸収促進造粒物は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0091] 吸収促進剤の含有量は、吸収促進造粒物と第１の造粒物との合計質量に対して、０．０１～９０質量％であることが好ましく、０．０１～８０質量％であることがより好ましい。

また、吸収促進剤の含有量は、薬効成分１質量部に対して、１～５００質量部であることが好ましく、１～３００質量部であることがより好ましく、１～２００質量部、１～１００質量部、１～７０質量部、１～６０質量部、１～５０質量部、１～２０質量部、１～１０質量部、１～５質量部、１０～１００質量部、２０～１００質量部、５０～２００質量部、６０～２００質量部、７０～２００質量部、１００～２００質量部であることがさらに好ましい。

[0092] ＜第１の造粒物＞

第１の造粒物は、薬効成分を含む。

[0093] 第１の造粒物の形態は限定されず、どのような形態であってもよい。

第１の造粒物は、例えば、薬効成分が結合剤等を介して凝集した凝集造粒物、賦形剤核粒子と前記賦形剤核粒子を被覆する薬効成分を含むコーティング層とを含む積層造粒物、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む造粒物（以下、「薬効成分含有造粒物」ともいう）等が挙げられる。これらの第１の造粒物は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0094] これらのうち、第１の造粒物は、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む薬効成分含有造粒物であることが好ましい。すなわち、好ましい一実施形態において、医薬組成物は、上述の吸収促進造粒物と、第１の造粒物は、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む薬効成分含有造粒物と、を含む。

[0095] 以下、第１の造粒物が、薬効成分含有造粒物である場合について詳細に説明する。

[0096] 薬効成分含有造粒物は、上述の吸収促進組成物に含まれる吸収促進剤に代えて、薬効成分を使用した構成を有する。すなわち、薬効成分含有造粒物は、好ましくは吸収促進組成物を含まない。なお、薬効成分の種類等に応じて、薬効成分含有造粒物の構成を適宜調整することが好ましい。

[0097] ［核粒子Ｂ］

核粒子Ｂは、薬効成分を含む。核粒子Ｂは、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等をさらに含んでいてもよい。なお、核粒子Ｂは吸収促進剤を含まないことが好ましい。

[0098] （薬効成分）

薬効成分は、特に制限されないが、高分子成分であることがより好ましい。なお、本明細書において、「高分子」とは、分子量が５００以上であることを意味し、好ましくは５００～１０００００、より好ましくは５００～２００００、さらに好ましくは５００～１００００である。

[0099] 前記高分子成分としては、抗体、ペプチド、タンパク質、高分子化物質、核酸、およびこれらのバイオシミラーが挙げられる。

[0100] 高分子成分の具体例としては、例えば、インスリン、カルシトニン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスモプレシン、ＬＨ－ＲＨ（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスポリン、ソマトメジン、セクレチン、ｈ－ＡＮＰ（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、ＡＣＴＨ（副腎皮質刺激ホルモン）、ＭＳＨ（黒色素胞刺激ホルモン）、β－エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ボンベシン、ＶＩＰ（血管作用性腸ペプチド）、ＣＣＫ－８（コレシストキニン－８）、ＰＴＨ（副甲状腺ホルモン）、ＣＧＲＰ（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、ＴＲＨ（チロトロピン放出ホルモン）、エンドセリン、ｈＧＨ（ヒト成長ホルモン）、またインターロイキン、インターフェロン、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子等のサイトカイン類、ＧＬＰ－１受容体作動薬（セマグルチド）、シアノコバラミン等が挙げられる。

[0101] これらの薬効成分は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0102] 一実施形態において、薬効成分の含有量は、薬効成分含有造粒物の全質量に対して、０．０１～１０質量％であることが好ましく、０．０１～５質量％であることが好ましく、０．０３～３質量％であることがより好ましく、０．０５～１質量％であることがさらに好ましく、０．１５～０．８質量％であることが特に好ましい。

別の一実施形態において、薬効成分の含有量は、薬効成分含有造粒物の全質量に対して、０．１～１０質量％であることが好ましく、０．４～１０質量％であることがより好ましく、０．４～５質量％、１～１０質量％であることがさらに好ましく、１～５質量％であることが特に好ましく、１．５～４質量％であることが最も好ましい。

[0103] （増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤）

核粒子Ｂは、増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤等の少なくとも１つをさらに含んでいてもよい。

[0104] 増粘剤、腸溶性高分子、制酸剤、ｐＨ調整剤、溶媒、添加剤は、吸収促進造粒物の核粒子Ａで使用されるものと同じものを使用することができる。

[0105] ［被覆粒子層Ｂ］

被覆粒子層Ｂは、核粒子Ｂを被覆する。

被覆粒子層Ｂは、吸収促進造粒物の被覆粒子層Ａと同様の構成とすることができる。

[0106] ［第１の造粒物の含有量等］

第１の造粒物の含有量は、吸収促進造粒物と第１の造粒物との合計質量に対して、０．０１～８０質量％であることが好ましく、０．０１～５０質量％であることがより好ましい。

また、薬効成分の含有量は、吸収促進造粒物と第１の造粒物との合計質量に対して、０．０１～２０質量％であることが好ましく、０．０１～１０質量％であることがより好ましい。

[0107] ＜添加剤＞

医薬組成物は、添加剤をさらに含んでいてもよい。なお、前記添加剤は、通常、吸収促進造粒物および第１の造粒物に含まれうる添加剤とは異なるものであり、医薬組成物の製造（製剤化）の際に使用される添加剤である。

[0108] 添加剤としては、公知のものを使用することができ、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、保存剤、乳化剤、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、矯味剤、着色剤等を挙げることができる。

[0109] ３－２　第２の実施形態（任意の吸収促進造剤を含む造粒物および薬効成分含有造粒物を含む形態）

第２の実施形態において、医薬組成物は、吸収促進剤を含む第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む薬効成分含有造粒物と、を含む。すなわち、第２の実施形態は、上記第１の実施形態で記載した薬効成分含有造粒物を含む医薬組成物である。

[0110] ＜第２の造粒物＞

第２の造粒物は、吸収促進剤を含む。

[0111] 第２の造粒物の形態は、上述の吸収促進造粒物以外の形態であれば特に限定されず、どのような形態であってもよい。

第２の造粒物は、例えば、吸収促進剤が結合剤等を介して凝集した凝集造粒物、賦形剤核粒子と前記賦形剤核粒子を被覆する吸収促進剤を含むコーティング層とを含む積層造粒物等が挙げられる。これらの第２の造粒物は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。第２の造粒物は、制酸剤をさらに含んでいてもよい。

[0112] 第２の造粒物で使用される吸収促進剤は、吸収促進造粒物で使用されるものと同様である。

[0113] 一実施形態において、吸収促進剤の含有量は、第２の造粒物の全質量に対して、０．０１～８０質量％であることが好ましく、０．０１～７０質量％であることがより好ましい。

[0114] 第２の造粒物は公知の方法で調製することができる。

[0115] 第２の造粒物の含有量は、第２の造粒物と薬効成分含有造粒物との合計質量に対して、０．０１～９０質量％であることが好ましく、０．０１～８０質量％であることがより好ましい。

また、吸収促進剤の含有量は、薬効成分１質量部に対して、１～５００質量部であることが好ましく、１～３００質量部であることがより好ましく、１～２００質量部、１～１００質量部、１～７０質量部、１～６０質量部、１～５０質量部、１～２０質量部、１～１０質量部、１～５質量部、１０～１００質量部、２０～１００質量部、５０～２００質量部、６０～２００質量部、７０～２００質量部、１００～２００質量部であることがさらに好ましい。

[0116] ＜薬効成分含有造粒物＞

薬効成分含有造粒物は、上述したものを使用することができる。この際、薬効成分含有造粒物は単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

薬効成分含有造粒物の含有量は、第２の造粒物と薬効成分含有造粒物との合計質量に対して、０．０１～８０質量％であることが好ましく、０．０１～５０質量％であることがより好ましい。

また、薬効成分の含有量は、第２の造粒物と薬効成分含有造粒物との合計質量に対して、０．０１～２０質量％であることが好ましく、０．０１～１０質量％であることがより好ましい。

[0117] ＜添加剤＞

医薬組成物は、添加剤をさらに含んでいてもよい。なお、前記添加剤は、通常、第２の造粒物および薬効成分含有造粒物に含まれうる添加剤とは異なるものであり、医薬組成物の製造（製剤化）の際に使用される添加剤である。

[0118] 添加剤としては、公知のものを使用することができ、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、保存剤、乳化剤、溶剤、溶解補助

剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、矯味剤、着色剤等を挙げることができる。

[0119] また、第２の実施形態において、医薬組成物は、制酸剤をさらに含んでいてもよい。第２の実施形態において制酸剤を使用する場合、制酸剤は、核粒子Ａで使用されるものと同じものを使用することができ、また、好ましい制酸剤としても核粒子Ａにおけるものと同様である。第２の実施形態において、制酸剤の含有量は、吸収促進剤との合計含有量に対して、６０質量％以下であることが好ましく、０．０１～５０質量％であることがより好ましく、０．０１～４０質量％であることがさらに好ましい。

[0120] ４　組み合わせ剤

本発明の一形態によれば、組み合わせ剤が提供される。前記組み合わせ剤は、吸収促進剤を含む造粒物と、薬効成分を含む造粒物とが組み合わされてなる。なお、本明細書において、「組み合わせ剤」とは、それぞれ個別に調製され、それぞれ個別に服用される造粒物または医薬組成物の２種以上の組み合わせを意味する。

[0121] ４－１　第１の実施形態

第１の実施形態において、組み合わせ剤は、上述の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む第１の造粒物と、を含む。すなわち、第１の実施形態は、上述した吸収促進造粒物と、第１の造粒物とをそれぞれ個別に服用する形態である。

[0122] 吸収促進造粒物および第１の造粒物は、上述したものを使用することができる。この際、吸収促進造粒物および第１の造粒物は、それぞれ単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0123] 一実施形態において、組み合わせ剤は、吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子を被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物とを含む。吸収促進造粒物および薬効成分含有造粒物は同様の構成を有するため、服用した際に薬効成分の吸収に適した組成に調整すること

ができる。

[0124] 第１の造粒物は、吸収促進造粒物より先投与しても、同時投与しても、後投与してもよい。好ましい一実施形態において、第１の造粒物は、吸収促進造粒物と同時投与される。同時投与することで、製剤設計が容易となる、コンプライアンスが向上する等の効果を奏しうる。

[0125] ４－２　第２の実施形態

第２の実施形態において、組み合わせ剤は、吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子を被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物とを含む。

[0126] 第２の造粒物および薬効成分含有造粒物は、上述したものを使用することができる。この際、第２の造粒物および薬効成分含有造粒物は、それぞれ単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0127] 薬効成分含有造粒物は、第２の造粒物より先投与しても、同時投与しても、後投与してもよい。好ましい一実施形態において、第１の造粒物は、吸収促進造粒物と同時投与される。同時投与することで、製剤設計が容易となる、コンプライアンスが向上する等の効果を奏しうる。

[0128] ４－３　変形例

上記第１の実施形態で使用される吸収促進造粒物および第１の造粒物、並びに第２の実施形態で使用される第２の造粒物および薬効成分含有造粒物は、造粒物であることから、粒状または顆粒状の形態であり、服用しにくい場合がある。このため、服用をより容易にする観点から、吸収促進造粒物、第１の造粒物、第２の造粒物、および薬効成分含有造粒物の少なくとも１つを、添加剤を用いて医薬組成物の形態（錠剤、カプセル剤等）とすることができる。

実施例

[0129] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0130] ［調製例１］

薬効成分としてインスリンを含む核粒子Ｂ、および核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む薬効成分含有造粒物を調製した。

[0131] 具体的には、増粘剤であるゼラチンおよび水を９０℃で加温溶解し、次いで、７０℃まで降温してからインスリンを添加することで、造粒溶液を調製した。

[0132] 調製した造粒溶液を８０℃に加温しながら、液剤定量吐出装置（吐出ノズル径：０．３ｍｍ）に仕込み、吐出圧０．５ＭＰａ、間欠射出数１００００ｒｐｍに設定した。

[0133] 吐出ノズルから下方７０ｃｍに開放パン造粒機（パン口径：３００ｍｍ）を設置し、開放パン造粒機にトウモロコシデンプン（平均粒径：５０μｍ）を収容した。開放パン造粒機を９０ｒｐｍにて公転振動させることで、トウモロコシデンプンが転動流動する流動床を形成した。

[0134] 液剤定量吐出装置から造粒溶液を間欠的に射出して、造粒溶液の液滴を流動床に投入した。液滴の表面にトウモロコシデンプンが付着することで、造粒溶液に由来する核粒子およびトウモロコシデンプンの被覆粒子層を有する薬効成分含有造粒物を製造した。なお、開放パン造粒機の薬効成分含有造粒物およびトウモロコシデンプンを分級し、目開き５００μｍの篩の篩下かつ目開き１８０μｍの篩の篩上の画分にある薬効成分含有造粒物を回収した。調製した薬効成分含有造粒物の組成を表１に示す。

[0135] ［実施例１－１］

吸収促進剤としてＬ－トリプトファンを含む核粒子Ａ、および核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む吸収促進造粒物を調製した。

[0136] 具体的には、インスリンに代えてＬ－トリプトファンを用い、表１の組成となるように調整したことを除いては、調製例１と同様の方法で吸収促進造粒物を調製した。

[0137]

[表1]

	核粒子			被覆粒子層
	薬効成分	吸収促進剤	増粘剤	被覆粒子
	インスリン（質量%）	トリプトファン（質量%）	ゼラチン（質量%）	トウモロコシデンプン（質量%）
調製例1（薬効成分含有造粒物）	9	0	60.3	30.7
実施例1－1（吸収促進造粒物）	0	59.6	14.9	25.5

[0138] ［実施例２－１］

調製例１の薬効成分含有造粒物４６．２部と、実施例１－１の吸収促進造粒物５３．８部とを、水５７２０．８部に懸濁化させて医薬組成物を製造した。

[0139] ［実施例２－２］

調製例１の薬効成分含有造粒物１６．６部と、実施例１－１の吸収促進造粒物１９．３部と、吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム（ＳＮＡＣ）６４．１部とを、水２０５４．２部に懸濁化させて医薬組成物を製造した。

[0140] ［実施例２－３］

調製例１の薬効成分含有造粒物２０．６部と、吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム（ＳＮＡＣ）７９．４部とを、水２５４５．８部に懸濁化させて医薬組成物を製造した。

[0141] ［実施例２－４］

調製例１の薬効成分含有造粒物１５．１部と、炭酸水素ナトリウム２６．５部と、吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム（ＳＮＡＣ）５８．４部とを、水１８７０．６部に懸濁化させて医薬組成物を製造した。

[0142] ［比較例２－１］

インスリン水溶液（濃度：０．３６質量%）をコントロールとして用いた。

[0143] ［比較例２－２］

調製例１の薬効成分含有造粒物１００部を水１２３７６．２部に懸濁化させて医薬組成物を製造した。

[0144] 実施例２－１～２－４、および比較例２－１～２－２で製造した医薬組成物を下記表２に示す。なお、表２において、各成分の質量％の値は、医薬組成物の固形分量に対する含有率（溶剤である水を除いた固形分の全質量に対する含有率）を意味する。

[0145] [表2]

	薬効成分含有造粒物	薬効成分（単独添加）	吸収促進造粒物	吸収促進剤（単独添加）	制酸剤	溶剤
	調製例1（質量%）	インスリン（質量%）	実施例1－1（質量%）	SNAC（質量%）	$NaHCO_3$（質量%）	水
実施例2－1	46.2	0	53.8	0	0	5720.8
実施例2－2	16.6	0	19.3	64.1	0	2054.2
実施例2－3	20.6	0	0	79.4	0	2545.8
実施例2－4	15.1	0	0	58.4	26.5	1870.6
比較例2－1	0	100.0	0	0	0	27472.5
比較例2－2	100.0	0	0	0	0	12376.2

[0146] ［評価］

血糖値および血中インスリン濃度に関する評価を行った。

[0147] （血糖値）

雄性Sprague-Dawley(SD)ラット（日本エルエスシー株式会社）に実施例２－１～２－４および比較例２－１～２－２で製造した医薬組成物またはコントロールを、インスリンの投与量が２５Ｕ／ｋｇまたは５０Ｕ／ｋｇとなるように経口投与した。また、インスリンの投与量が１Ｕ／ｋｇとなるようにインスリン溶液（コントロール）を背側頚部より皮下投与した。

[0148] 経口投与した場合、皮下投与した場合それぞれについて、投与直前、および投与から１５分後、３０分後、６０分後、１２０分後、１８０分後、２４０分後、３００分後に、それぞれ尾静脈から採血を行い、血糖値をワンタッチウルトラビュー（LifeScan Japan社製）で測定した。

[0149] 投与後の血糖値を投与直前の血糖値で除することにより血糖値の相対値を算出した。AAC（Area above the curve；血糖低下面積）は、血糖値の相対値を投与後の経過時間に対してプロットしたグラフから、台形面積法により算出した。そして、経口投与後のAACを皮下投与後のAACで除して、投与量の比で補正することにより、PA（Pharmacological availability；薬理学的利用率）を算出した。

[0150] （血中インスリン濃度）

雄性Sprague-Dawley(SD)ラット（日本エルエスシー株式会社）に実施例２－３～２－４および比較例２－２で製造した医薬組成物を、インスリンの投与量が５０Ｕ／ｋｇとなるように経口投与した。

[0151] 投与直後、および投与から１０分後、１５分後、３０分後、６０分後、９０分後、１２０分後に、それぞれ尾静脈から採血を行い、血中インスリン濃度をMercodiaインスリンELISAキット（Mercodia社製）で測定した。

[0152] AUC（Area under the curve；血中濃度時間曲線下面積）は、血中インスリン濃度を投与後の経過時間に対してプロットしたグラフから、台形面積法により算出した。

[0153] [表3]

	血糖値		血中インスリン濃度							
	投与量	PA（%）	0分	10分	15分	30分	60分	90分	120分	AUC（μU/mL·min）
実施例2－1	50	0.52	－	－	－	－	－	－	－	－
実施例2－2	50	0.6	－	－	－	－	－	－	－	－
実施例2－3	50	0.34	0	101.8	46.4	30.3	24.0	0.3	0	2638.3
実施例2－4	50	0.96	0	238.0	123.6	22.6	7.4	1.5	0	3796.5
	25	1.58	－	－	－	－	－	－	－	－
比較例2－1	50	0.05	－	－	－	－	－	－	－	－
比較例2－2	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0154] 表３の結果から、実施例２－１～２－４の医薬組成物の形態において、インスリンの小腸内での吸収が可能であったことが分かる。

符号の説明

[0155] １　核粒子Ａ

２　被覆粒子層Ａ

１０　吸収促進造粒物

請求の範囲

[請求項1] 吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、医薬組成物。

[請求項2] 前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項4] 前記薬効成分が、高分子成分である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項5] 吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、

薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

[請求項6] 前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、請求項５に記載の組み合わせ剤。

[請求項7] 前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ＳＮＡＣ、細胞膜透過性ペプチド、Ｃ－ＣＰＥ、Ａｎｇｕｂｉｎｄｉｎ－１、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ラウリル硫酸ナ

トリウム、サポニン、キトサン、シクロデキストリン、アルキルサッカライド、ショ糖脂肪酸エステル、Ｎ－アシルアミノ酸、Ｎ－アシルタウリン、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、サリチル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリプトファン、アルギニン、および炭素数８～３０の脂肪酸からなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項５に記載の組み合わせ剤。

[請求項8] 前記薬効成分含有造粒物が、前記第２の造粒物と同時投与される、請求項５に記載の組み合わせ剤。

[請求項9] 吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物。

[請求項10] 薬効成分を含まない、請求項９に記載の吸収促進造粒物。

[請求項11] 前記核粒子Ａが、増粘剤をさらに含む、請求項９に記載の吸収促進造粒物。

[請求項12] 前記核粒子Ａが、疎水性増粘剤をさらに含む、請求項９に記載の吸収促進造粒物。

[請求項13] 前記増粘剤が、カラギーナン、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン、寒天、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、およびアンモニオアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項１１に記載の吸収促進造粒物。

[請求項14] 前記被覆粒子層Ａが、ベントナイト、エチルセルロース、トウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、低置換度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、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、ゼオライト、二酸化ケイ素、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、

およびタルクからなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項９に記載の吸収促進造粒物。

[請求項15] 前記核粒子Ａが、腸溶性高分子をさらに含む、請求項９に記載の吸収促進造粒物。

[請求項16] 請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、医薬組成物。

[請求項17] 前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、請求項１６に記載の医薬組成物。

[請求項18] 前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、請求項１７に記載の医薬組成物。

[請求項19] 前記薬効成分が、高分子成分である、請求項１６に記載の医薬組成物。

[請求項20] 請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、

薬効成分を含む、第１の造粒物と、

を含む、組み合わせ剤。

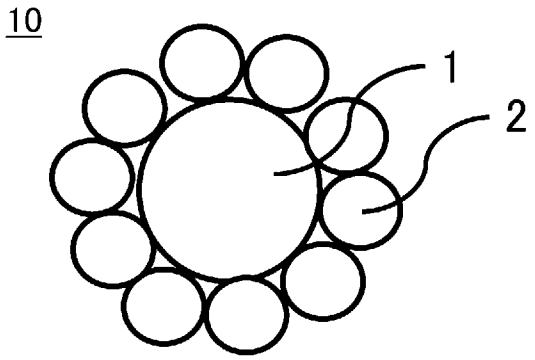
[請求項21] 前記第１の造粒物が、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物である、請求項２０に記載の組み合わせ剤。

[請求項22] 前記薬効成分含有造粒物が、吸収促進剤を含まない、請求項２１に記載の組み合わせ剤。

[請求項23] 前記第１の造粒物が、前記吸収促進造粒物と同時投与される、請求項２０に記載の組み合わせ剤。

[請求項24] 吸収促進剤を含む造粒溶液の液滴を、被覆粒子が流動する流動床に投入して、液滴の表面に前記被覆粒子を付着させて造粒する造粒工程を含む、請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/028626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/50(2006.01)i; ***A61K 9/16***(2006.01)i; ***A61K 38/28***(2006.01)i; ***A61K 47/02***(2006.01)i; ***A61K 47/04***(2006.01)i; ***A61K 47/10***(2017.01)i; ***A61K 47/12***(2006.01)i; ***A61K 47/18***(2017.01)i; ***A61K 47/20***(2006.01)i; ***A61K 47/22***(2006.01)i; ***A61K 47/26***(2006.01)i; ***A61K 47/28***(2006.01)i; ***A61K 47/32***(2006.01)i; ***A61K 47/36***(2006.01)i; ***A61K 47/38***(2006.01)i; ***A61K 47/40***(2006.01)i; ***A61K 47/42***(2017.01)i; ***A61P 3/10***(2006.01)i

FI: A61K9/50; A61K9/16; A61K38/28; A61K47/02; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/28; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/40; A61K47/42; A61P3/10

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)

A61K9/50; A61K9/16; A61K38/28; A61K47/02; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/28; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/40; A61K47/42; A61P3/10

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-531487 A (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 20 October 2005 (2005-10-20) claims, paragraphs [0013], [0029]-[0030], [0035]-[0038], examples	1-8, 16-23
Y	JP 2015-512374 A (NOVO NORDISK AS) 27 April 2015 (2015-04-27) claims, paragraph [0018], examples	1-8, 16-23
Y	JP 2005-505533 A (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 24 February 2005 (2005-02-24) claims, examples	1, 3-5, 7-8, 16-17, 19-21, 23
A		2, 6, 18, 22
Y	JP 2019-182856 A (SANSHO PHARMA) 24 October 2019 (2019-10-24) claims, examples, fig. 1-4	1-8, 16-23

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October 2024	**29 October 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/028626

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2023/068289 A1 (SANSHO PHARMA) 27 April 2023 (2023-04-27) claims, paragraphs [0051]-[0057]	1-8, 16-23
Y	JP 2005-060309 A (TOWA YAKUHIN KK) 10 March 2005 (2005-03-10) claims, examples	1-8, 16-23
Y	JP 2020-070287 A (TEVA TAKEDA PHARMA LTD.) 07 May 2020 (2020-05-07) claims	1-8, 16-23
X	森　美賢ほか, ユニオーブ(登録商標)技術を活用したインスリン経口製剤の糖尿病治療薬としての有効性評価, 日本薬剤学会年会講演要旨集, 38, 08 May 2023, p. 132, 1-5-10, lines 1-14 (MORI, Misato et al., Evaluation of the efficacy of an oral insulin formulation for the treatment of diabetes using the UniORV technology, abstracts of the annual meeting of The Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan)	1-8, 16-23
A	平澤　亙, ユニオーブ医薬品生産工場の展望, Pharm Tech Japan, vol. 39, no. 4, 01 April 2023, pp. 691-695 (HIRASAWA, Wataru, Prospects for the UniORV pharmaceutical production plant) fig. 1	1-8, 16-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/028626

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:

The present international application does not comply with the requirement of unity of invention (Enforcement Rule 13 (PCT Rules 13.1, 13.2 and 13.3)) for the following reasons.
(Invention group 1)
The invention including "a pharmaceutical composition comprising second granules, which comprise an absorption promoter, and medicinal component-containing granules, which comprise core particles B comprising a medicinal component, and coating particle layers B coating the core particles B," in claims 1-4,
the invention including "a combined agent comprising second granules, which comprise an absorption promoter, and medicinal component-containing granules, which comprise core particles B comprising a medicinal component, and coating particle layers B coating the core particles B" in claims 5-8,
the invention including "a pharmaceutical composition comprising absorption promoting granules, which are set forth in any one of claims 9-15, and first granules, which comprise a medicinal component," in claims 16-19,
and the invention including "a combined agent comprising absorption promoting granules, which are set forth in any one of claims 9-15, and first granules, which comprise a medicinal component," in claims 20-23.

(Invention group 2)
The invention including "absorption promoting granules comprising core particles A, which comprise an absorption promoter, and coating particle layers A coating the core particles A" in claims 9-15 and 24.

Claims 1-24 share a common technical feature of "granules" "comprising an absorption promoter."
However, since granules comprising an absorption promoter are publicly known as shown in documents A-C below, said technical feature cannot be said to be a special technical feature that makes a contribution over the prior art.
Accordingly, of the inventions of "granules comprising an absorption promoter," the invention in claims 1-8 and 16-23, which share the common technical feature of "a pharmaceutical composition comprising absorption promoting granules and medicinal component-containing granules," are classified as the invention that is initially set forth (invention group 1).
The invention in claims 9-15 and 24, which do not have the technical feature of invention group 1, are classified as the aforementioned invention group 2.

Document A: JP 2005-531487 A (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 20 October 2005 (2005-10-20), claims, paragraphs [0013], [0029]-[0030], [0035]-[0038], examples
Document B: JP 2015-512374 A (NOVO NORDISK AS) 27 April 2015 (2015-04-27) , claims, examples
Document C: JP 2005-505533 A (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 24 February 2005 (2005-02-24) , claims, examples

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.: **The invention including "a pharmaceutical composition comprising second granules, which comprise an absorption promoter, and medicinal component-containing granules, which comprise core particles B comprising a medicinal component, and coating particle layers B coating the core particles B," in claims 1-4, the invention including "a combined agent comprising second granules, which comprise an absorption promoter, and medicinal component-containing granules, which comprise core particles B comprising a medicinal component, and coating particle layers B coating the core particles B," in claims 5-8, the invention including "a pharmaceutical composition comprising absorption promoting granules, which are set forth in any one of claims 9-15, and first granules, which comprise a medicinal component," in claims**

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

16-19, and the invention including "a combined agent comprising absorption promoting granules, which are set forth in any one of claims 9-15, and first granules, which comprise a medicinal component," in claims 20-23.

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
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/028626

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2005-531487 A	20 October 2005	US 2003/0083286 A1 claims, paragraphs [0016], [0032]-[0033], [0039]-[0042], examples WO 2003/018134 A2 CA 2458443 A1	
JP 2015-512374 A	27 April 2015	US 2015/0072926 A1 claims, paragraph [0016], examples WO 2013/139694 A1 CN 104203266 A KR 10-2014-0138873 A	
JP 2005-505533 A	24 February 2005	US 2003/0124196 A1 claims, examples WO 2003/017940 A2 CA 2458442 A1	
JP 2019-182856 A	24 October 2019	US 2021/0161820 A1 claims, examples, fig. 1-4 WO 2019/198612 A1	
WO 2023/068289 A1	27 April 2023	(Family: none)	
JP 2005-060309 A	10 March 2005	(Family: none)	
JP 2020-070287 A	07 May 2020	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/028626

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 9/50(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 38/28(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/04(2006.01)i; A61K 47/10(2017.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/28(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i; A61P 3/10(2006.01)i
FI: A61K9/50; A61K9/16; A61K38/28; A61K47/02; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/28; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/40; A61K47/42; A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K9/50; A61K9/16; A61K38/28; A61K47/02; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/28; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/40; A61K47/42; A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４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）

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

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	JP 2005-531487 A（アイシス・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド）20.10.2005 (2005-10-20) 特許請求の範囲，[0013]，[0029]-[0030]，[0035]-[0038]，実施例	1-8，16-23
Y	JP 2015-512374 A（ノヴォ ノルディスク アー／エス）27.04.2015 (2015-04-27) 特許請求の範囲，[0018]，実施例	1-8，16-23
Y	JP 2005-505533 A（アイシス・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド）24.02.2005 (2005-02-24) 特許請求の範囲，実施例	1，3-5，7-8，16-17，19-21，23
A		2，6，18，22

☑ 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
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日
17.10.2024	29.10.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
愛清　哲 4C 1967

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2019-182856 A (三生医薬株式会社) 24.10.2019 (2019-10-24) 特許請求の範囲, 実施例, 図1-4	1-8, 16-23
Y	WO 2023/068289 A1 (三生医薬株式会社) 27.04.2023 (2023-04-27) 特許請求の範囲, [0051]-[0057]	1-8, 16-23
Y	JP 2005-060309 A (東和薬品株式会社) 10.03.2005 (2005-03-10) 特許請求の範囲, 実施例	1-8, 16-23
Y	JP 2020-070287 A (武田テバファーマ株式会社) 07.05.2020 (2020-05-07) 特許請求の範囲	1-8, 16-23
X	森　美賢ほか, ユニオーブ(登録商標)技術を活用したインスリン経口製剤の糖尿病治療薬としての有効性評価, 日本薬剤学会年会講演要旨集, 38, 2023.05.08, p.132, 1-5-10 1-14行目	1-8, 16-23
A	平澤　亙, ユニオーブ医薬品生産工場の展望, Pharm Tech Japan, vol.39, no.4, 2023.04.01, pp.691-695 図1	1-8,16-23

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/028626

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の国際調査機関は認めた。

次に示す理由により、この国際出願は発明の単一性の要件（法施行規則第13条（ＰＣＴ規則13.1、13.2及び13.3））を満たしていないと認める。
(発明群1)
　請求項1-4における、「吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、を含む、医薬組成物。」を含む発明、
　請求項5-8における、「吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、を含む、組み合わせ剤。」を含む発明、
　請求項16-19における、「請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む、第１の造粒物と、を含む、医薬組成物。」を含む発明、
　及び、請求項20-23における、「請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む、第１の造粒物と、を含む、組み合わせ剤。」を含む発明。

(発明群2)
　請求項9-15，24における、「吸収促進剤を含む核粒子Ａおよび前記核粒子Ａを被覆する被覆粒子層Ａを含む、吸収促進造粒物。」を含む発明。

　請求項1-24は、「吸収促進剤を含む」「造粒物」の発明という点で、共通の技術的特徴を有する。
　しかしながら、下記文献A-Cに示されるように吸収促進剤を含む造粒物は公知であるから、当該技術的特徴は、先行技術に対して貢献をもたらす特別な技術的特徴であるとはいえない。
　したがって、「吸収促進剤を含む造粒物」の発明のうち、「吸収促進造粒物と薬効成分含有造粒物とを含む、医薬組成物」という、共通の技術的特徴を有する発明である、請求項1-8，16-23に係る発明を、最初に記載された発明（発明群1）とする。
　そして、発明群1の技術的特徴を有しない請求項9-15，24に係る発明を、上述の発明群2とする。

文献A: JP2005-531487 A（アイシス・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド）
20.10.2005(2005-10-20)，特許請求の範囲，[0013]，[0029]-[0030]，[0035]-[0038]，実施例
文献B: JP2015-512374 A（ノヴォ ノルディスク アー／エス）27.04.2015（2015-04-27），特許請求の範囲，実施例
文献C: JP2005-505533 A（アイシス・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド）
24.02.2005(2005-02-24)，特許請求の範囲，実施例

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ので、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ので、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。　請求項1-4における、「吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、を含む、医薬組成物。」を含む発明、　請求項5-8における、「吸収促進剤を含む、第２の造粒物と、薬効成分を含む核粒子Ｂおよび前記核粒子Ｂを被覆する被覆粒子層Ｂを含む、薬効成分含有造粒物と、を含む、組み合わせ剤。」を含む発明、　請求項16-19における、「請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む、第１の造粒物と、を含む、医薬組成物。」を含む発明、　及び、請求項20-23における、

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/028626

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）

「請求項９～１５のいずれか１項に記載の吸収促進造粒物と、薬効成分を含む、第１の造粒物と、を含む、組み合わせ剤。」を含む発明。

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。

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/028626

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2005-531487 A	20.10.2005	US 2003/0083286 A1 特許請求の範囲，[0016]，[0032]-[0033]，[0039]-[0042]，実施例 WO 2003/018134 A2 CA 2458443 A1	
JP 2015-512374 A	27.04.2015	US 2015/0072926 A1 特許請求の範囲，[0016]，実施例 WO 2013/139694 A1 CN 104203266 A KR 10-2014-0138873 A	
JP 2005-505533 A	24.02.2005	US 2003/0124196 A1 特許請求の範囲，実施例 WO 2003/017940 A2 CA 2458442 A1	
JP 2019-182856 A	24.10.2019	US 2021/0161820 A1 特許請求の範囲，実施例，図1-4 WO 2019/198612 A1	
WO 2023/068289 A1	27.04.2023	（ファミリーなし）	
JP 2005-060309 A	10.03.2005	（ファミリーなし）	
JP 2020-070287 A	07.05.2020	（ファミリーなし）	