

(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
2016年6月30日(30.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/104643 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/26 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/086097

(22) 国際出願日: 2015年12月24日(24.12.2015)

(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 2014-262702 2014年12月25日(25.12.2014) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 今井 淳(IMAI, Jun); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 越智 一樹(OCHI, Kazuki); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 徳田 卓之(TOKUDA, Takayuki); 〒

5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 古川 諒一(FURUKAWA, Ryoichi); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 伊藤 竜也(ITO, Tatsuya); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

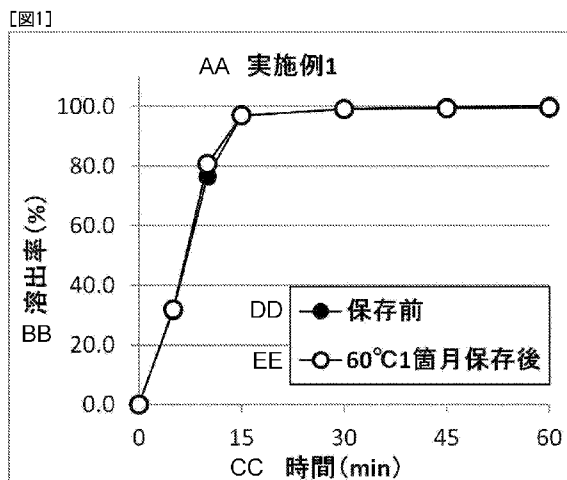
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

(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

[続葉有]

(54) Title: SOLID PREPARATION FOR TREATING DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療用固形製剤



AA Example 1

BB Elution rate (%)

CC Time (min)

DD Before storing

EE After storing for 1 month at 60°C

て存在することを特徴とする固形製剤。

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a solid preparation that comprises teneligliptin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and canagliflozin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and has an excellent storage stability irrespective of the manufacturing lots of the bulk drugs. A solid preparation prepared by blending a part that comprises teneligliptin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and another part that comprises canagliflozin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said solid preparation is characterized in that teneligliptin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and canagliflozin or a pharmaceutically acceptable salt thereof are independently present in the preparation so as not to substantially come into contact with each other.

(57) 要約: 本発明は、テネリグリブチン又はその薬学的に許容し得る塩と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容し得る塩とを含有し、原薬の製造ロットにかかわらず、保存安定性に優れた固形製剤を提供することを目的とする。テネリグリブチン又はその薬学的に許容し得る塩を含有する部分と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容し得る塩を含有する部分とを配合してなる固形製剤であって、テネリグリブチン又はその薬学的に許容し得る塩と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容し得る塩とが実質的に互いに接しないように該製剤中に独立し



ロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：糖尿病治療用固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、2型糖尿病治療薬として有用なテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とを配合してなる固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 本発明の固形製剤に含有されるテネリグリプチン〔化学名：{(2S,4S)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl} (1,3-thiazolidin-3-yl)methanone〕は、インスリン分泌を高めるホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を分解する酵素であるジペプチジルペプチダーゼⅣ (DPP-4) の阻害薬であり、2型糖尿病の治療薬として臨床で使用されている（特許文献1～3）。同様に本発明の固形製剤に含有されるカナグリフロジン〔化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol〕は、ナトリウム・グルコース共役輸送体2 (sodium glucose co-transporter 2: SGLT2) を阻害してブドウ糖を尿中に排泄することにより血糖値を低下させる新しい作用機序の2型糖尿病治療薬である（特許文献4～6）。

[0003] テネリグリプチンは、その優れた薬理作用から、他の糖尿病治療用薬物と組み合わせて治療に適用させることが検討されている。当該組み合わせにより得られる効果としては、例えば、メトホルミンと組み合わせることによる食後血糖値の低下作用の増強、 α -グルコシダーゼ阻害薬と組み合わせることによるインスリン分泌を伴わない食後血糖値の低下作用（特許文献3）等が知られている。また、テネリグリプチンとカナグリフロジンとを組み合わせることによる、高血糖症状に対する治療効果の増強作用（特許文献6）が期待されている。

[0004] 上記の通り、テネリグリプチン、及びカナグリフロジンは、それぞれが2

型糖尿病の治療に有効であり、両有効成分を配合してなる固形製剤（配合剤）を提供することは臨床上の有用性が極めて高い。しかし、テネリグリプチンを含む製剤について、保存後の溶出安定性を改善する製剤が知られており（特許文献7）、また、カナグリフロジンを含む製剤について知られている（特許文献8）が、テネリグリプチン及びカナグリフロジンを含む具体的な配合剤については、これまで一切報告されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第02／014271号
特許文献2：国際公開第2006／088129号
特許文献3：国際公開第2006／129785号
特許文献4：国際公開第2005／012326号
特許文献5：国際公開第2008／069327号
特許文献6：国際公開第2009／091082号
特許文献7：国際公開第2011／074660号
特許文献8：国際公開第2011／142478号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] これまで、テネリグリプチン又はその塩とカナグリフロジン又はその塩とを同一の製剤に含有させる固形製剤は報告されていない。従って、一つの固形製剤中に、テネリグリプチン又はその塩とカナグリフロジン又はその塩とを配合することにより、これら有効成分の保存安定性等にどのような影響を及ぼすかについては一切知られていなかった。

本発明者らは、テネリグリプチン又はその塩とカナグリフロジン又はその塩とを配合してなる固形製剤（配合剤）を開発するため、それらの有効成分を含む配合剤の保存安定性について検討したところ、テネリグリプチン又はその塩とカナグリフロジン又はその塩とを混合すると、相互作用により

、類縁物質の増加、色調変化、異臭等が生じ、保存安定性に影響を与える可能性があることが判明した。また、製造ロットの組合せによって相互作用の程度が異なることが確認された。これは、単一成分を含有する製剤の原薬レベルとしては全く問題のない規格のロットであっても、規格品質試験等では感知できない程度のロット間の違いが、配合剤においては重大な問題となる可能性を意味しており、配合剤医薬品としての安定供給を実現する上での課題である。

従って、本発明の課題は、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とを含有し、原薬の製造ロットにかかわらず、保存安定性に優れた固形製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とを、これらの有効成分が実質的に接触しないような状態で同一の固形製剤中に含有させることにより、両成分の相互作用を抑制することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は次の通りである。

[1] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分とを配合してなる固形製剤であって、

テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが実質的に互いに接しないように該製剤中に独立して存在することを特徴とする固形製剤。

[2] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分をさらに含有する、上記[1]記載の固形製剤。

[3] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、及びカナグリフロ

ジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分に崩壊剤及び滑沢剤を含有する、上記〔２〕記載の固形製剤。

〔４〕 テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤を含有し、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤を含有する、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔５〕 テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤及び結合剤を含有し、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤及び結合剤を含有する、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔６〕 テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が流動層造粒により製造された顆粒である上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔７〕 カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が高速攪拌造粒により製造された顆粒である上記〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔８〕 テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が粒状であり、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が粒状である上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔９〕 （Ａ） テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物と、（Ｂ） カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物とを含有し、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが互いに接しないように配置されている固形製剤。

〔１０〕 テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物が流動層造粒により製造された顆粒である上記〔９〕記載の固形製剤。

〔１１〕 カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有

する固形組成物が高速攪拌造粒により製造された顆粒である上記〔９〕又は〔１０〕に記載の固形製剤。

〔１２〕剤形が、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又は錠剤である上記〔１〕～〔１１〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔１３〕テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を、テネリグリプチン換算で、１０ｍｇ～４０ｍｇを１日量として含有する上記〔１〕～〔１２〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔１４〕カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を、カナグリフロジン換算で、５０～２００ｍｇを１日量として含有する上記〔１〕～〔１３〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔１５〕テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を、テネリグリプチン換算で、２０ｍｇを１日量として含有する上記〔１３〕記載の固形製剤。

〔１６〕カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を、カナグリフロジン換算で、１００ｍｇを１日量として含有する上記〔１４〕記載の固形製剤。

〔１７〕テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩が、テネリグリプチン臭化水素酸塩である上記〔１〕～〔１６〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔１８〕カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩が、カナグリフロジン水和物である上記〔１〕～〔１７〕のいずれかに記載の固形製剤。

〔１９〕固形製剤１００重量％に対して、

(Ａ) ０．１～５０重量％のテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、０～５０重量％の賦形剤及び０～５重量％の結合剤を含有する固形組成物と、

(Ｂ) ０．１～９５重量％のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、０～５０重量％の賦形剤及び０～５重量％の結合剤を含有する固形組成物とを独立して含有し、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩と

カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが互いに接しないように配置されている固形製剤。

〔20〕固形製剤100重量%に対して、

0.1～99重量%のテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分を含有する上記〔19〕記載の固形製剤。

〔21〕固形製剤100重量%に対して、

(A) 12.5重量%のテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、18.8重量%のマンニトール及び1.0重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形組成物と、

(B) 41.3重量%のカナグリフロジン水和物、7.3重量%のマンニトール及び1.6重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形組成物とを独立して含有し、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物とが互いに接しないように配置されている固形製剤。

〔22〕テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分として、9.7重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び2.8重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含有する上記〔21〕記載の固形製剤。

〔23〕糖尿病又は糖尿病関連症状の治療及び／又は予防のための、上記〔1〕～〔22〕のいずれかに記載の固形製剤。

発明の効果

〔0009〕 本発明の固形製剤は、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有し、優れた保存安定性を有する。テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩の溶出性において、本発明の固形製剤は、「有効成分としてテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩のみを含有する固形製剤」や「有効成分としてカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩のみを含有する固形製剤」と同等である。このことから

、本発明の固形製剤は、これらの2つの有効成分間の相互作用による悪影響（保存安定性の低下、溶出安定性の低下）が抑制されており、かつ、該単一成分を含有する2つの製剤の併用と比較して服薬上の利便性に優れており、2型糖尿病治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、保存前の実施例1の錠剤と60℃で1箇月保存した実施例1の錠剤の溶出試験の結果である。保存後の実施例1の錠剤において、溶出遅延は認められなかった。

[図2]図2は、保存前の実施例2の錠剤と60℃で1箇月保存した実施例2の錠剤の溶出試験の結果である。保存後の実施例2の錠剤において、溶出遅延は認められなかった。

[図3]図3は、比較例1の錠剤と60℃で1箇月保存した比較例1の錠剤の溶出試験の結果である。60℃で1箇月保存した比較例1の錠剤において、溶出遅延が確認された。

[図4]図4は、比較例2の錠剤と60℃で1箇月保存した比較例2の錠剤の溶出試験の結果である。60℃で1箇月保存した比較例2の錠剤において、溶出遅延が確認された。

[図5]図5は、実施例1の錠剤と60℃で1箇月保存した実施例1の錠剤の溶出試験の結果である。60℃で1箇月保存した実施例1の錠剤において、溶出遅延は認められなかった。

[図6]図6は、実施例2の錠剤と60℃で1箇月保存した実施例2の錠剤の溶出試験の結果である。60℃で1箇月保存した実施例2の錠剤において、溶出遅延は認められなかった。

[図7]図7は、比較例1の錠剤と60℃で1箇月保存した比較例1の錠剤の溶出試験の結果である。60℃で1箇月保存した比較例1の錠剤において、溶出遅延は認められなかった。

[図8]図8は、比較例2の錠剤と60℃で1箇月保存した比較例2の錠剤の溶出試験の結果である。比較例2の錠剤においては、保存前及び60℃で1箇

月保存後の錠剤とも溶出遅延していることが確認された。

発明を実施するための形態

- [0011] 本発明の固形製剤は、テネリグリプチン又はその薬学的に許容し得る塩（以下、「テネリグリプチンの塩等」とも称する）と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容し得る塩（以下、「カナグリフロジンの塩等」とも称する）とを実質的に互いに接しないように含有することを特徴とする保存安定性に優れた固形製剤に関する。以下に、本発明の固形製剤を詳細に説明する。
- [0012] 本発明の固形製剤に配合されるテネリグリプチンの塩等には、テネリグリプチンのみならず、テネリグリプチンの薬学的に許容しうる塩、さらにはそれらの水和物が含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。
- [0013] 同様に、本発明の固形製剤に用いられるカナグリフロジンの塩等には、カナグリフロジンのみならず、カナグリフロジンの薬学的に許容しうる塩、さらにはそれらの水和物が含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造できるほか、市販のものを用いることができる。
- [0014] テネリグリプチン又はカナグリフロジンの薬学的に許容しうる塩としては、無機酸との塩、有機酸との塩等が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、安息香酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。
- [0015] テネリグリプチンの薬学的に許容しうる塩の好適な例としては、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられ、より好ましくは臭化水素酸との塩が挙げられる。
- [0016] 本発明において、テネリグリプチンの塩等としては、テネリグリプチンの2, 5 臭化水素酸塩の水和物が最も好ましい。
- [0017] 本発明において、カナグリフロジンの塩等としては、カナグリフロジンの

水和物が最も好ましい。

[0018] 本発明の固形製剤は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分と、カナグリフロジンの塩等を含有する部分とを配合してなる固形製剤であって、テネリグリプチンの塩等と、カナグリフロジンの塩等とが実質的に互いに接しないように該製剤中に独立して存在することを特徴とする固形製剤である。

本発明の固形製剤において、「テネリグリプチンの塩等を含有する部分」は、カナグリフロジンの塩等を実質的に含有しない。

該「カナグリフロジンの塩等を実質的に含有しない」とは、テネリグリプチンの塩等を含有する部分 100 重量部に対して、カナグリフロジンの塩等の含有量が、例えば、1 重量部以下、好ましくは 0.1 重量部以下、より好ましくは 0 重量部であることを言う。

本発明の固形製剤において、「カナグリフロジンの塩等を含有する部分」は、テネリグリプチンの塩等を実質的に含有しない。

該「テネリグリプチンの塩等を実質的に含有しない」とは、カナグリフロジンの塩等を含有する部分 100 重量部に対して、カナグリフロジンの塩等の含有量が、例えば、1 重量部以下、好ましくは 0.1 重量部以下、より好ましくは 0 重量部であることを言う。

本発明において、「テネリグリプチンの塩等を含有する部分と、カナグリフロジンの塩等を含有する部分とを配合してなる固形製剤」とは、テネリグリプチンの塩等を含有しカナグリフロジンの塩等を実質的に含有しない構成部分と、カナグリフロジンの塩等を含有しテネリグリプチンの塩等を実質的に含有しない構成部分とを有する固形製剤を意味する。本発明の固形製剤は、後述するように、さらに他の構成部分（例えば、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含有しない構成部分）を有していてもよい。

[0019] ここで、本明細書において、「配合」、「配合してなる」は、1 つの固形製剤中に、2 種又はそれ以上の有効成分を含むことであり、「配合剤」は、1 つの固形製剤中に、2 種又はそれ以上の有効成分を含む固形製剤のことで

ある。

本発明の固形製剤における「テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分」は、テネリグリプチンの塩等、必要に応じて製剤分野において慣用の添加剤（例えば、賦形剤）を含有する部分（固形組成物）である。テネリグリプチンの塩等を含有する部分は、後述するカナグリフロジンの塩等を含有する部分と一緒に固形製剤を形成でき、かつ生体に投与（好ましくは経口投与）可能であれば如何なる形状、大きさであってもよい。

[0020] テネリグリプチンの塩等を含有する部分は賦形剤を含有することが好ましい。

テネリグリプチンの塩等を含有する部分における賦形剤としては、ラクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、フルクトース、乳糖、ショ糖、白糖、デンプン、プレゼラチン化デンプン、デキストロース、トウモロコシデンプン、変性トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、デキストリン／デキストレート、マルトデキストリン及び圧縮用糖類等の炭水化物；クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム及びメタケイ酸アルミン酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム及び硫酸カルシウム等の無機塩；結晶セルロース又は木材セルロース等のセルロース誘導体等が挙げられる。また、上記賦形剤の2つ以上の混合物を使用してもよい。好ましくは、マンニトール、キシリトール、トウモロコシデンプンであり、より好ましくはマンニトールである。

[0021] テネリグリプチンの塩等の含有量は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0.1～100重量部、より好ましくは1～70重量部、さらに好ましくは10～65重量部、特に好ましくは30～55重量部である。

テネリグリプチンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～99重量部、より好ましくは1～95重量部、さらに好ましくは10～90

重量部、特に好ましくは40～67重量部である。

本発明の一実施態様において、テネリグリプチンの塩等を含有する部分の含有量は、固形製剤100重量部に対して、0.5～90重量部、より好ましくは5～80重量部、特に好ましくは15～50重量部である。

本発明の固形製剤におけるテネリグリプチンの塩等の含有量は、該固形製剤の投与量や投与回数、投与経路に応じて、適宜検討して決定すればよい。好ましくは、テネリグリプチンの塩等の含有量は、固形製剤100重量部に対して0.1～50重量部、より好ましくは1～35重量部、さらに好ましくは5～30重量部、特に好ましくは10～20重量部である。1日1回投与用の固形製剤であれば、成人1人あたり、テネリグリプチン換算で5～80mg、好ましくは10～40mg、より好ましくは、15～25mgである。なお、「テネリグリプチン換算」とは、無機酸、有機酸、水和水等を除いたテネリグリプチンとしての状態を意味する。

本発明の固形製剤におけるテネリグリプチンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～50重量部、より好ましくは1～45重量部、さらに好ましくは5～30重量部、特に好ましくは15～25重量部である。

[0022] 本発明における「カナグリフロジンの塩又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分」は、カナグリフロジンの塩等と、必要に応じて製剤分野において慣用の添加剤（例えば、賦形剤）を含有する部分（固形組成物）である。カナグリフロジンの塩等を含有する部分は、前述のテネリグリプチンの塩等を含有する部分と一緒に固形製剤を形成でき、かつ生体に投与（好ましくは経口投与）可能であれば如何なる形状、大きさであってもよい。

[0023] カナグリフロジンの塩等を含有する部分は賦形剤を含有することが好ましい。

カナグリフロジンの塩等を含有する部分における賦形剤としては、前記テネリグリプチンの塩等を含む部分における賦形剤として例示したものが挙げられる。好ましくは、乳糖、ショ糖、エリスリトール、マンニトールであり

、より好ましくは、マンニトールである。

[0024] カナグリフロジンの塩等の含有量は、カナグリフロジンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0.1～100重量部、より好ましくは20～95重量部、さらに好ましくは30～90重量部、特に好ましくは65～90重量部である。

カナグリフロジンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、カナグリフロジンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～99重量部、より好ましくは5～80重量部、さらに好ましくは9～69重量部、特に好ましくは9～34重量部である。

本発明の一実施態様において、カナグリフロジンの塩等を含有する部分の含有量は、固形製剤100重量部に対して0.5～95重量部、より好ましくは10～90重量部、特に好ましくは30～80重量部である。

本発明の固形製剤におけるカナグリフロジンの塩等の含有量は、投与量や投与回数、投与経路に応じて、適宜検討して決定すればよい。好ましくは、カナグリフロジンの塩等の含有量は、固形製剤100重量部に対して0.1～90重量部、より好ましくは10～80重量部、特に好ましくは20～60重量部である。1日1回投与用の固形製剤であれば、成人1人あたり、カナグリフロジン換算で20～300mg、好ましくは50～200mg、より好ましくは50～150mg、特に好ましくは80～120mgである。なお、「カナグリフロジン換算」とは、無機酸、有機酸、水和水等を除いたカナグリフロジンとしての状態を意味する。

本発明の固形製剤におけるカナグリフロジンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～50重量部、より好ましくは2～40重量部、さらに好ましくは5～35重量部、特に好ましくは5～20重量部である。

[0025] 「テネリグリプチンの塩等を含有する部分」あるいは「カナグリフロジンの塩等を含有する部分」は、さらに製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。該添加剤としては、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH

調整剤、界面活性剤、安定化剤、矯味剤、香料、流動化剤、コーティング基剤、コーティング添加剤等が挙げられる。これら添加剤は、特に述べない限り、製剤分野において慣用の量が用いられる。

[0026] 崩壊剤の好適な例としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が挙げられる。これらのなかでも、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

[0027] 結合剤の好適な例としては、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム等が挙げられる。これらのなかでも、ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

[0028] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアрилナトリウム等が挙げられる。これらのなかでも、フマル酸ステアрилナトリウムが好ましい。

[0029] 着色剤の好適な例としては、カロチノイド、酸化鉄及びクロロフィルが挙げられる。着色料の例には、また、食用色素赤色第2号及び第3号、食用色素黄色第4号及び第5号、食用色素緑色第3号、食用色素青色第1及び第2号、これらの食用色素のアルミニウムレーキ、三二酸化鉄ならびに黄色三二酸化鉄等が挙げられる。

[0030] pH調整剤の好適な例としては、クエン酸、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、酢酸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てもよい。

- [0031] 界面活性剤の好適な例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。
- [0032] 安定化剤の好適な例としては、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、エリソルビン酸、トコフェロール等が挙げられる。
- [0033] 矯味剤の好適な例としては、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸等の酸味料、サッカリン及びアスパルテーム等の甘味料が挙げられる。
- [0034] 香料の好適な例としては、メントール、ハッカ油、オレンジ油及びレモン油等が挙げられる。
- [0035] 流動化剤の好適な例としては、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、タルク等が挙げられる。
- [0036] コーティング基剤の好適な例としては、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤等が挙げられる。
- [0037] 糖衣基剤としては、例えば、白糖、精製白糖、エリスリトール等の糖アルコールが用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種又は2種以上を併用してもよい。
- [0038] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類等が挙げられる。
- [0039] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、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、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸

セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物等が挙げられる。

[0040] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液等のアクリル酸系高分子等が挙げられる。

[0041] コーティング添加剤の好適な例としては、酸化チタン等の遮光剤、タルク等の流動化剤、及び／又は三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄等の着色剤；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類等の可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸等の有機酸等が挙げられる。

[0042] 上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して使用してもよい。

[0043] 本発明における、テネリグリプチンの塩等を含有する部分は、好ましくは、テネリグリプチンの塩等、賦形剤（好ましくはマンニトール）、及び結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）を含有する。

テネリグリプチンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～99重量部、より好ましくは1～95重量部、さらに好ましくは10～90重量部、特に好ましくは40～67重量部であり、テネリグリプチンの塩等を含有する部分における結合剤の含有量は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～10重量部、より好ましくは0～5重量部、さらに好ましくは1～5重量部である。

本発明の固形製剤におけるテネリグリプチンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～50重量部、より好ましくは1～45重量部、さらに好ましくは5～30重量部、特に好ましくは15～25重量部であり、テネリグリプチンの塩等を含有する部分における結合剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～5重量部、より

好ましくは0～3重量部、さらに好ましくは0.5～3重量部である。

[0044] 本発明における、カナグリフロジンの塩等を含有する部分は、好ましくは、カナグリフロジンの塩等、賦形剤（好ましくはマンニトール）、及び結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）を含有する。

カナグリフロジンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、カナグリフロジンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～99重量部、より好ましくは5～80重量部、さらに好ましくは9～69重量部、特に好ましくは9～34重量部であり、カナグリフロジンの塩等を含有する部分における結合剤の含有量は、カナグリフロジンの塩等を含有する部分100重量部に対して、好ましくは0～10重量部、より好ましくは0～5重量部、さらに好ましくは1～5重量部である。

本発明の固形製剤におけるカナグリフロジンの塩等を含有する部分における賦形剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～50重量部、より好ましくは2～40重量部、さらに好ましくは5～35重量部、特に好ましくは5～20重量部であり、カナグリフロジンの塩等を含有する部分における結合剤の含有量は、固形製剤100重量部に対して0～5重量部、より好ましくは0～3重量部、さらに好ましくは0.5～3重量部である。

[0045] 本発明の固形製剤中におけるテネリグリプチンの塩等を含有する部分及びカナグリフロジンの塩等を含有する部分は、通常、固体である。また、その形状は、後述の様に本発明の固形製剤中においてテネリグリプチンの塩等とカナグリフロジンの塩等とが実質的に互いに接しないように独立して存在することが可能な限り特段限定されず、粒状ないし塊状のいずれであってもよく、好ましくは粒状である。本明細書において「粒状」とは、細粒状、顆粒状を包含する概念である。

[0046] 該部分が粒状の場合、その粒径は特段限定されない。好ましくは重量平均粒子径（以下、「D50」と表記する）が30 μ m以上、350 μ m以下、更に好ましくは、D50が50 μ m以上、250 μ m以下のものである。テネリグリプチンの塩等を含有する部分の場合、より好ましくは、粒径は約8

0～250 μm 、特に好ましくは約100～150 μm である。カナグリフロジンの塩等を含有する部分の場合、より好ましくは、粒径は約50～100 μm である。

本明細書中で用いる用語「重量平均粒子径」とは、篩分け法により、目開きの異なる複数の篩を用い、目開きの大きい篩が上段になるように重ね、その最上段に測定する粉末を投入し、手動又は機械によって振動を与え、各々の篩の上に残った粉末の量を測定し、その50%重量に当たる粒子が分別された時点での粒子径を意味する。

[0047] 本発明において、「実質的に互いに接しないように独立して存在する」とは、固形製剤中、テネリグリプチンの塩等と、カナグリフロジンの塩等とが相互作用を発現しない程度に接触しないよう含有されることを意味するが、テネリグリプチンの塩等と、カナグリフロジンの塩等が直接接触しないように含有されることが好ましい。すなわち、本発明の固形製剤は、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分を有していることが好ましい。

本発明の固形製剤において、テネリグリプチンの塩等を含有する部分とカナグリフロジンの塩等を含有する部分との間に、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分が存在していることが好ましい。該「実質的に含まない」とは、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分100重量部に対して、テネリグリプチンの塩等、カナグリフロジンの塩等が、それぞれ、例えば、1重量部以下、好ましくは0.1重量部以下、より好ましくは0重量部であることを言う。

具体的には、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分が連続相（固相）を構成し、該連続相中に、テネリグリプチンの塩等を含有する部分（例えば、テネリグリプチンの塩等を含有する顆粒）及びカナグリフロジンの塩等を含有する部分（例えば、カナグリフロジンの塩等を含有する顆粒）が、それぞれ、分散している固形製剤（例えば、

錠剤)が、本発明の固形製剤の一態様として挙げられる。

また、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない連続相(固相)中に、テネリグリプチンの塩等を含有する部分(例えば、テネリグリプチンの塩等を含有する顆粒)が分散している層と、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない連続相(固相)中に、カナグリフロジンの塩等を含有する部分(例えば、カナグリフロジンの塩等を含有する顆粒)が分散している層が、積層した固形製剤(例えば、錠剤)が、本発明の固形製剤の一態様として挙げられる。

[0048] テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分は、製剤分野において慣用の添加剤を含有する部分である。該添加剤としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、矯味剤、香料、流動化剤、コーティング基剤、コーティング添加剤等が挙げられる。これら添加剤は、特に述べない限り、製剤分野において慣用の量が用いられる。これらの添加剤としては、「テネリグリプチンの塩等を含有する部分」あるいは「カナグリフロジンの塩等を含有する部分」の説明において例示した添加剤と同様のものが例示される。

本発明における、テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分は、好ましくは、崩壊剤(好ましくは低置換ヒドロキシプロピルセルロース)、及び滑沢剤(好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム)を含有する。

テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分の含有量は、好ましくは固形製剤100重量部に対して0.1~99重量部、より好ましくは1~50重量部、特に好ましくは5~25重量部である。

[0049] 本発明の固形製剤は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分と、カナグリフロジンの塩等を含有する部分とが一体的に成型された製剤であれば特に制限はなく、これらの部分を、必要により上記添加剤とともに、自体公知の方法に従って混合し、圧縮成形するか、又は一方の部分に他方の部分を被覆

することによって製造することができる。好ましい添加剤としては、滑沢剤（好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム）及び崩壊剤（好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）が挙げられる。

[0050] 具体的な本発明の固形製剤としては、テネリグリプチンの塩等を含有する部分（好ましくはテネリグリプチン臭化水素酸塩又はその水和物を含有する部分）、カナグリフロジンの塩等を含有する部分（好ましくはカナグリフロジン水和物を含有する部分）、崩壊剤（好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）、及び滑沢剤（好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム）を含有する。

[0051] また、本発明の固形製剤は、テネリグリプチンの塩等を含有する部分と、カナグリフロジンの塩等を含有する部分との間に、不活性な中間層（テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない中間層）を有していてもよい。

例えば、テネリグリプチンの塩等を含有する部分及び／又はカナグリフロジンの塩等を含有する部分が粒状（細粒状、顆粒状）又は塊状である場合、該粒又は塊をコーティングすることで、不活性な中間層を形成してもよい。

[0052] 上記中間層用の材料としては、例えば、上記したコーティング基剤やコーティング添加剤として例示されたもの等が挙げられる。固形製剤中における中間層の含有量は、製剤100重量部に対して、通常、約0.1～50重量部、好ましくは約0.5～45重量部、より好ましくは約1～20重量部である。中間層の形成は常法によって行うことができる。

また、中間層は1層のみならず、複数の層（好ましくは、2～3層）で形成されていてもよい。

[0053] 本発明における固形製剤が、このような中間層を有する場合、活性成分が互いに作用することによる悪影響（経時的な活性成分の分解や活性低下等の保存安定性の低下、経時的な活性成分溶出パターンの変化等の溶出安定性の低下等）をより効果的に抑えることができる。

[0054] 本発明の固形製剤の剤形は、特に限定されないが、服用のしやすさ等の観

点から、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤等の経口投与製剤が挙げられる。本発明の固形製剤は、公知の方法により、糖衣やフィルムコーティング等により、被覆されていてもよい。

[0055] 本発明の固形製剤の一実施態様としては以下のものが挙げられる。

(A) テネリグリプチンの塩等及び賦形剤を含有する固形組成物と、(B) カナグリフロジンの塩等及び賦形剤を含有する固形組成物とを含有し、テネリグリプチンの塩等とカナグリフロジンの塩等とが互いに接しないように配置されている固形製剤。

当該(A)及び(B)の固形組成物の形態は、それぞれ、例えば、粉状、粒状(細粒状、顆粒状)、錠剤状のような形態である。

[0056] 本発明の固形製剤の具体的な形態として、以下の(イ)～(へ)等を例示することができ、これらは前述のとおり公知の方法により、適宜添加物を用いて、製造、製剤化することができる。

[0057] (イ) テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等のうちいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方の塩等を造粒せずに配合した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法でコーティングした製剤。

(ロ) テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等をそれぞれ適当な方法で別個に造粒して粒状物とし、これらを配合して製造した散剤、又は顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法でコーティングした製剤。

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

(ニ) 上記(イ)又は(ロ)で製した粒状物等を圧縮成形等の適当な方法で製錠して得た錠剤。

(ホ) テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等が実質的に互いに接触しないように、例えば圧縮成形等によって製した多層錠、並びに当該多層錠を更に適当な方法でコーティングした製剤。当該多層錠としては、テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等を、互いに異なる層

にしたものが好ましい。なお、テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等として、上記（イ）や（ロ）で製した粒状物を用いることができる。

（ヘ）テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等のいずれか一方を核錠（芯錠、中心錠ともいう）として配置し、テネリグリプチンの塩等、及びカナグリフロジンの塩等が実質的に互いに接触しないように製した有核錠、並びに当該有核錠を更に適当な方法でコーティングした製剤。

[0058] 本発明において、造粒（例えば、上記（イ）及び（ロ）における粒状）は、例えば、押し出し造粒（例、スクリュウ押し出し造粒装置、ロール押し出し式造粒装置等による）、転動造粒（例、回転ドラム型造粒装置、遠心転動型造粒装置等による）、攪拌造粒（例、攪拌造粒装置、高速攪拌造粒装置等による）、流動層造粒（例、流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等による）、噴霧乾燥造粒（例、噴霧乾燥造粒装置等による）、破碎造粒（例、スクリーン型破碎造粒機、スクリーンレス型破碎造粒機等による）、熔融造粒（例、フレーカー型、噴射型、板上滴下型等の方式による）等の公知の造粒方法により、行うことができる。

本発明においては、テネリグリプチンの塩等を含有する粒状物は流動層造粒により、カナグリフロジンの塩等を含有する粒状物は高速攪拌造粒により製されることが好ましい。

[0059] 本発明において、混合（例えば、上記各工程における配合（混合））は、例えば、V型混合機、タンブラー混合機等の混合機；及び高速攪拌造粒機、流動層造粒乾燥機、押し出し造粒機、ローラーコンパクター等の造粒機を用いて行うことができる。

本発明において、圧縮成形（例えば、上記各工程における圧縮成形）は、例えば、単発錠剤機、ロータリー式打錠機等を用いて行うことができる。なお、単発錠剤機、ロータリー式打錠機等を用いる際には、通常 $1 \sim 35 \text{ kN} / \text{cm}^2$ （好ましくは $5 \sim 35 \text{ kN} / \text{cm}^2$ ）の打錠圧を採用することが好ましく、さらに、キャッピング防止を目的として、テーパ形状の臼を用いる

ことが好ましい。

本発明において、コーティング（例えば、上記各工程におけるコーティング）は、例えばフィルムコーティング装置等を用いて行うことができる。

[0060] 本発明の固形製剤は、積層錠剤の形態としても提供され得る。積層錠剤は、好ましくは、以下の製造工程に従って製造することができる。

1) テネリグリプチンの塩等及び賦形剤を、結合剤の溶媒分散液を用いて造粒する。

2) 得られた造粒物を乾燥し、整粒した後、得られた整粒末と、崩壊剤、滑沢剤、及び、必要に応じて、賦形剤とを混合して、顆粒を得る。

1') カナグリフロジンの塩等及び賦形剤を、結合剤の溶媒分散液を用いて造粒する。

2') 得られた造粒物を乾燥し、整粒した後、得られた整粒末と、崩壊剤、滑沢剤、及び、必要に応じて、賦形剤とを混合して、顆粒を得る。

3) 上記2) で得られた顆粒と2') で得られた顆粒とを、層状に積み重ねて圧縮成形（好ましくは打錠）する。

[0061] 本発明の固形製剤は、有核錠剤の形態としても提供され得る。有核錠剤は、好ましくは、以下の製造工程に従って製造することができる。

1) テネリグリプチンの塩等（又はカナグリフロジンの塩等）及び賦形剤を、結合剤の溶媒分散液を用いて造粒する。

2) 得られた造粒物を乾燥し、整粒した後、得られた整粒末と、崩壊剤、滑沢剤、及び、必要に応じて、賦形剤とを混合し、圧縮成形（好ましくは打錠）して素錠を得る。好ましくは薬物の接触を避けるため、素錠をコーティングする。

1') カナグリフロジンの塩等（又はテネリグリプチンの塩等）及び賦形剤を、結合剤の溶媒分散液を用いて造粒する。

2') 得られた造粒物を乾燥し、整粒した後、得られた整粒末と、崩壊剤、滑沢剤、及び、必要に応じて、賦形剤とを混合して、顆粒を得る。

3) 上記2) で得られたテネリグリプチンの塩等を含む錠剤を内核錠とし、

2') で得られたカナグリフロジンの塩等を含む顆粒を外層部分として圧縮成形（好ましくは打錠）するか、上記2') で得られたカナグリフロジンの塩等を含む錠剤を内核錠とし、2') で得られたテネリグリプチンの塩等を含む顆粒を外層部分として圧縮成形（好ましくは打錠）する。

[0062] 上記積層錠剤や有核錠剤を、カプセル（例、ゼラチンカプセル）に充填することによって製造されるカプセル剤も本発明の固形製剤に含まれる。

また、上記積層錠剤や有核錠剤を、コーティング剤及びコーティング添加剤によってフィルムコーティングすることによって製造されるフィルムコーティング製剤も本発明の固形製剤に含まれる。

[0063] 本発明の固形製剤は医薬として有用であり、具体的には、テネリグリプチンが有するDPP-4阻害作用によってDPP-4に起因する各種疾患等、カナグリフロジンが有するSGLT2阻害作用によってSGLT2に起因する各種疾患等の治療又は予防の為に、ヒト及びヒト以外の哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）に対して経口的に安全に投与することができる。従って、本発明の固形製剤は、糖尿病又は糖尿病関連症状の治療、予防又は遅延に使用することができる。糖尿病関連症状とは、糖尿病に付随するか、糖尿病を原因とするか、あるいは糖尿病の結果発症する種々の病的な兆候を意味する。本発明は、好ましくは2型糖尿病又は糖尿病関連症状の治療及び／又は予防の為に使用することができる。

[0064] 本発明の固形製剤の服用経路としては、経口投与が好ましい。また、本発明の固形製剤は、経口投与する場合、1日1回、好ましくは1日1回朝食前に投与される。

[0065] 本発明の固形製剤の特に好ましい具体例としては、「1錠あたりカナグリフロジン水和物（カナグリフロジン換算で100mg）及びテネリグリプチン2.5臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチン換算で20mg）を含有する被覆錠剤、積層錠剤又は有核錠剤」が挙げられる。

実施例

[0066] 以下に実施例、比較例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、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、実施例では、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物として、テネリグリプチン 2.5 臭化水素酸塩 X 水和物又はテネリグリプチン 2.5 臭化水素酸塩 1.0 - 2.0 水和物を用いた。カナグリフロジン水和物として、カナグリフロジン 1 / 2 水和物を用いた。また、オパドライ（カラコン社）を、コーティング剤として用いた。

[0067] 実施例 1 テネリグリプチン及びカナグリフロジンの配合剤（1）

表 1 に示す処方に従って、以下の方法により、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩（テネリグリプチンの塩等）を含有する部分と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩（カナグリフロジンの塩等）を含有する部分とが実質的に互いに接しないように独立して存在する製剤を製造した。

表 1 において、＜テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒内成分＞が、本発明における「テネリグリプチンの塩等を含有する部分」の成分であり、＜カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒内成分＞が、本発明における「カナグリフロジンの塩等を含有する部分」の成分であり、＜顆粒外成分＞及びオパドライが「テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分」の成分である。

（1）流動層造粒乾燥機（NFL O-30S J、フロイント産業株式会社、日本）中で、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（12.5 重量％）及びマンニトール（18.8 重量％）を均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース（1.0 重量％）を含む水溶液を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末を 1 mm φ 丸穴スクリーンを取り付けたコーミル（QC-194S、パウレック株式会社、日本）を用いて解砕してテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒をテネリグリプチンの塩等を含有する部分として得た。

[0068] （2）高速攪拌造粒機（FM-VG-100、パウレック株式会社、日本）に

カナグリフロジン水和物（41.1重量%）、マンニトール（7.3重量%）及びヒドロキシプロピルセルロース（1.6重量%）を投入し、精製水を投入して造粒した。得られた造粒末を5mmの円形孔スクリーンを取り付けたニュースピードミル（ND-10S、岡田精工株式会社、日本）を用いて粉碎した後、流動層乾燥機（NFL O-30SJ、フロイント産業株式会社、日本）に入れ、乾燥させた。さらに、乾燥後の顆粒を22メッシュの篩で整粒し、カナグリフロジン水和物を含む顆粒をカナグリフロジンの塩等を含有する部分として製造した。

[0069] (3) (1) で得られたテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の一部（32.3重量%）及び(2) で得られたカナグリフロジン水和物を含む顆粒の一部（50.0重量%）に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（9.7重量%）及びフマル酸ステアリルナトリウム（2.8重量%）を加え、W型混合機（W-60、株式会社徳寿工作所、日本）で混合することにより、打錠用顆粒を得た。

[0070] (4) (3) で得られた打錠用顆粒を、ロータリー式打錠機（VIRGO 518SS2AZ、株式会社菊水製作所、日本）で8.5mmφの杵を用いて成型し、素錠を得た。

[0071] (5) コーティング機（HC-LABO、フロイント産業株式会社、日本）を用いて、(4) で得た素錠にオパドライ（5.2重量%）を精製水に分散・溶解したコーティング液を噴霧することにより、1錠当たり248mgのコーティング錠を得た。

[0072]

[表1]

(表1)

成分	w/w%
<テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒内成分>	
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	12.5
マンニトール	18.8
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0
<カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒内成分>	
カナグリフロジン水和物	41.1
マンニトール	7.3
ヒドロキシプロピルセルロース	1.6
<顆粒外成分>	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9.7
フマル酸ステアリルナトリウム	2.8
素錠部総量	94.8
オパドライ	5.2
総量	100.0

[0073] 実施例2 テネリグリプチン及びカナグリフロジンの配合剤(2)

表2に示す処方に従って、テネリグリプチンの塩等を含有する部分と、カナグリフロジンの塩等を含有する部分とが実質的に互いに接しないように独立して存在する製剤を製造した。

表2において、<テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒内成分>が、本発明における「テネリグリプチンの塩等を含有する部分」の成分であり、<カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒内成分>が、本発明における「カナグリフロジンの塩等を含有する部分」の成分であり、<テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒外成分>、<カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒外成分>及びオパドライが「テネリグリプチンの塩等及びカナグリフロジンの塩等を実質的に含まない部分」の成分である。

(1) 実施例1の(1)で得られたテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の一部(32.3重量%)に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(3.7重量%)及びフマル酸ステアリルナトリウム(1.1重量%)を加え、ポリ袋で混合することにより、打錠用顆粒(1)を得た。

(2) 実施例1の(2)で得られたカナグリフロジン水和物を含む顆粒の一部(50.2重量%)に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(5.7重量%)及びフマル酸ステアリルナトリウム(1.7重量%)を加え、ポリ袋で混合することにより、打錠用顆粒(11)を得た。

[0074] (3) 打錠用顆粒(1)(37.1重量%)及び打錠用顆粒(11)(57.6重量%)を、ロータリー式打錠機(AQUARIUS LDA、株式会社菊水製作所、日本)で8.5mmφの杵を用いて層状に成型し、素錠を得た。

[0075] (4) コーティング機(HC-LABO、フロイント産業株式会社、日本)を用いて、(3)で得た素錠に、オパドライ(5.3重量%)を精製水に分散・溶解したコーティング液を噴霧することにより1錠当たり247mgのコーティング錠を得た。

[0076] [表2]

(表2)

成分	w/w%
<テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒内成分>	
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	12.5
マンニトール	18.8
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0
<テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を含む顆粒の顆粒外成分>	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.7
フマル酸ステアリルナトリウム	1.1
<カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒内成分>	
カナグリフロジン水和物	41.3
マンニトール	7.3
ヒドロキシプロピルセルロース	1.6
<カナグリフロジン水和物を含む顆粒の顆粒外成分>	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.7
フマル酸ステアリルナトリウム	1.7
素錠部総量	94.7
オパドライ	5.3
総量	100.0

[0077] 比較例1 テネリグリプチン及びカナグリフロジンの配合剤(3)

表3に示す処方に従って、製剤を製造した。

[0078] [表3]

(表3)

成分	w/w%
<顆粒内成分>	
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	12.7
カナグリフロジン水和物	41.8
マンニトール	26.5
ヒドロキシプロピルセルロース	2.6
<顆粒外成分>	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9.8
フマル酸ステアリルナトリウム	2.9
素錠部総量	96.3
オパドライ	3.7
総量	100.0

[0079] (1) 高速攪拌造粒機 (F S-G S-2 J、深江パウテック株式会社、日本) にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (12.7重量%)、カナグリフロジン水和物 (41.8重量%)、マンニトール (26.5重量%) 及びヒドロキシプロピルセルロース (2.6重量%) を投入し、精製水を投入して造粒した。得られた造粒末を、流動層乾燥機 (M P-01、パウレック株式会社、日本) を用いて乾燥した。乾燥末を22メッシュ篩で整粒し、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物を含む顆粒を製造した。

[0080] (2) 得られたテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物を含む顆粒の一部 (83.6重量%) に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (9.8重量%) 及びフマル酸ステアリルナトリウム (2.9重量%) を加え、ポリ袋で混合することにより、打錠用顆粒を得た。

[0081] (3) 打錠用顆粒を、ロータリー式打錠機 (V E L A 2、菊水製作所、日本) で8.5mmφの杵を用いて成型し、素錠を得た。

[0082] (4) コーティング機 (H C-L A B O、フロイント産業株式会社、日本) を用いて、(3) で得た素錠に、オパドライ (3.7重量%) を精製水に分散・溶解したコーティング液を噴霧することにより、1錠当たり244mgの

コーティング錠を得た。

[0083] 比較例 2 テネリグリプチン及びカナグリフロジンの配合剤 (4)

表 3 に示す処方に従って、製剤を製造した。その際、比較例 1 で用いたものと異なる製造ロットのカナグリフロジン水和物とテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を使用した。

[0084] 試験例 1 相互作用の検討 - 1

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物をビーカーに秤量し、スターラーを用いて混合後、精製水をテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物に対して 5 % 添加して練合した。得られた練合物を 60℃ で 1 時間乾燥し、コレクションバイアル (20 mL) に入れ、各種保存条件下で 1 箇月保存した。保存開始直後、各種保存条件下で 1 箇月後のコレクションバイアル内の状態を評価し、結果を表 4 に示した。

[0085] [表 4]

(表 4)

保存条件	保存開始直後	25℃密栓	25℃60%RH 開放	40℃密栓	40℃75%RH 開放	50℃密栓	60℃密栓
保存期間	1 箇月保存						
外観	白色	淡赤褐色	白色	赤褐色	白色	赤褐色	褐色
臭い	酢酸臭	硫黄臭	硫黄臭	硫黄臭	硫黄臭	硫黄臭	硫黄臭
テネリグリプチン 定量値 (%)	86.9	83.7	97.2	82.3	96.2	84.6	78.6
カナグリフロジン 定量値 (%)	97.5	98.8	100.2	99.3	98.7	98.1	98.3

[0086] 表 4 に示した通り、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物の練合・乾燥物を調製・保存すると、変色と酢酸臭、又は硫黄臭の発生が観察された。

[0087] 試験例 2 化学的安定性試験

実施例 1、実施例 2、比較例 1 及び比較例 2 の錠剤を、60℃又は 40℃75%RH にてガラス瓶密栓の条件下で保存し、テネリグリプチン及びカナグリフロジンに由来する総類縁物質量を測定することにより、化学的安定性を評価した。結果を表 5 に示す。

[0088] 表 5 に示される通り、本発明の錠剤は、化学安定性が改善された錠剤であ

ることが明らかとなった。

[表5]

(表5)

	保存条件	保存期間	総類縁物質質量 (%)
実施例1	保存開始直後		0.03
	60℃	1箇月	0.31
	40℃	6箇月	0.12
実施例2	保存開始直後		0.03
	60℃	1箇月	0.19
	40℃	6箇月	—
比較例1	保存開始直後		0.05
	60℃	1箇月	0.30
	40℃	6箇月	0.71
比較例2	保存開始直後		0.06
	60℃	1箇月	1.45
	40℃	6箇月	1.04

表中、「—」は、化学的安定性試験を実施しなかったことを示す。

[0089] 試験例3 溶出試験1

実施例1、実施例2、比較例1及び比較例2の錠剤を、60℃にてガラス瓶密栓の条件下で保存し、精製水を用いたパドル法（50rpm）によりテネリグリプチンの溶出性を評価した。結果を図1～4に示す。各値は、各々、錠剤3～6個の溶出率の平均値を示す。

[0090] 実施例1～2（図1～2）では、保存後に溶出遅延が認められなかった。一方、比較例1～2（図3～4）では、保存により溶出遅延が認められた。このことから、本発明の固形製剤が保存の前後でのテネリグリプチンの溶出性が改善されたものであり、速放性製剤として優れていることが示された。

[0091] 試験例4 溶出試験2

実施例1、実施例2、比較例1及び比較例2の錠剤を、60℃にてガラス瓶密栓の条件下で保存し、0.1%（w/w）ポリソルベート80を含有するリン酸緩衝液pH6.8（JP16の第2液）を用いたパドル法（75rpm）によりカナグリフロジンの溶出性を評価した。結果を図5～8に示す。各値は、各々、錠剤3～6個の溶出率の平均値を示す。

[0092] 実施例1～2、比較例1（図5～7）では、保存後における溶出遅延が認

められなかった。一方、比較例 2（図 8）では溶出遅延が認められた。このことから、本発明の固形製剤が保存の前後でのカナグリフロジンの溶出性が改善されたものであり、速放性製剤として優れていることが示された。

産業上の利用可能性

[0093] 本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬等として有用であり、優れた保存安定性と溶出安定性を兼ね備えている。

[0094] 本出願は、日本で出願された特願 2014-262702 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分とを配合してなる固形製剤であって、
- テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩と、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが実質的に互いに接しないように該製剤中に独立して存在することを特徴とする固形製剤。
- [請求項2] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分をさらに含有する、請求項1記載の固形製剤。
- [請求項3] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分に崩壊剤及び滑沢剤を含有する、請求項2記載の固形製剤。
- [請求項4] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤を含有し、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の固形製剤。
- [請求項5] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤及び結合剤を含有し、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分に賦形剤及び結合剤を含有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の固形製剤。
- [請求項6] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が流動層造粒により製造された顆粒である請求項1～5のいずれか1項に記載の固形製剤。
- [請求項7] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が高速攪拌造粒により製造された顆粒である請求項1～6のいずれか1項に記載の固形製剤。
- [請求項8] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が

粒状であり、カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を含有する部分が粒状である請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

- [請求項9] (A) テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物と、(B) カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物とを含有し、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが互いに接しないように配置されている固形製剤。
- [請求項10] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物が流動層造粒により製造された顆粒である請求項 9 記載の固形製剤。
- [請求項11] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩及び賦形剤を含有する固形組成物が高速攪拌造粒により製造された顆粒である請求項 9 又は 10 に記載の固形製剤。
- [請求項12] 剤形が、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又は錠剤である請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。
- [請求項13] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を、テネリグリプチン換算で、10 mg ～ 40 mg を 1 日量として含有する請求項 1 ～ 12 のいずれかに 1 項に記載の固形製剤。
- [請求項14] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を、カナグリフロジン換算で、50 ～ 200 mg を 1 日量として含有する請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。
- [請求項15] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩を、テネリグリプチン換算で、20 mg を 1 日量として含有する請求項 13 記載の固形製剤。
- [請求項16] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を、カナグリフロジン換算で、100 mg を 1 日量として含有する請求項 14 記載の固

形製剤。

[請求項17] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩が、テネリグリプチン臭化水素酸塩である請求項1～16のいずれか1項に記載の固形製剤。

[請求項18] カナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩が、カナグリフロジン水和物である請求項1～17のいずれかに1項に記載の固形製剤。

[請求項19] 固形製剤100重量%に対して、

(A) 0.1～50重量%のテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩、0～50重量%の賦形剤及び0～5重量%の結合剤を含有する固形組成物と、

(B) 0.1～95重量%のカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩、0～50重量%の賦形剤及び0～5重量%の結合剤を含有する固形組成物とを独立して含有し、テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩とカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩とが互いに接しないように配置されている固形製剤。

[請求項20] 固形製剤100重量%に対して、

0.1～99重量%のテネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分を含有する請求項19記載の固形製剤。

[請求項21] 固形製剤100重量%に対して、

(A) 12.5重量%のテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、18.8重量%のマンニトール及び1.0重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形組成物と、

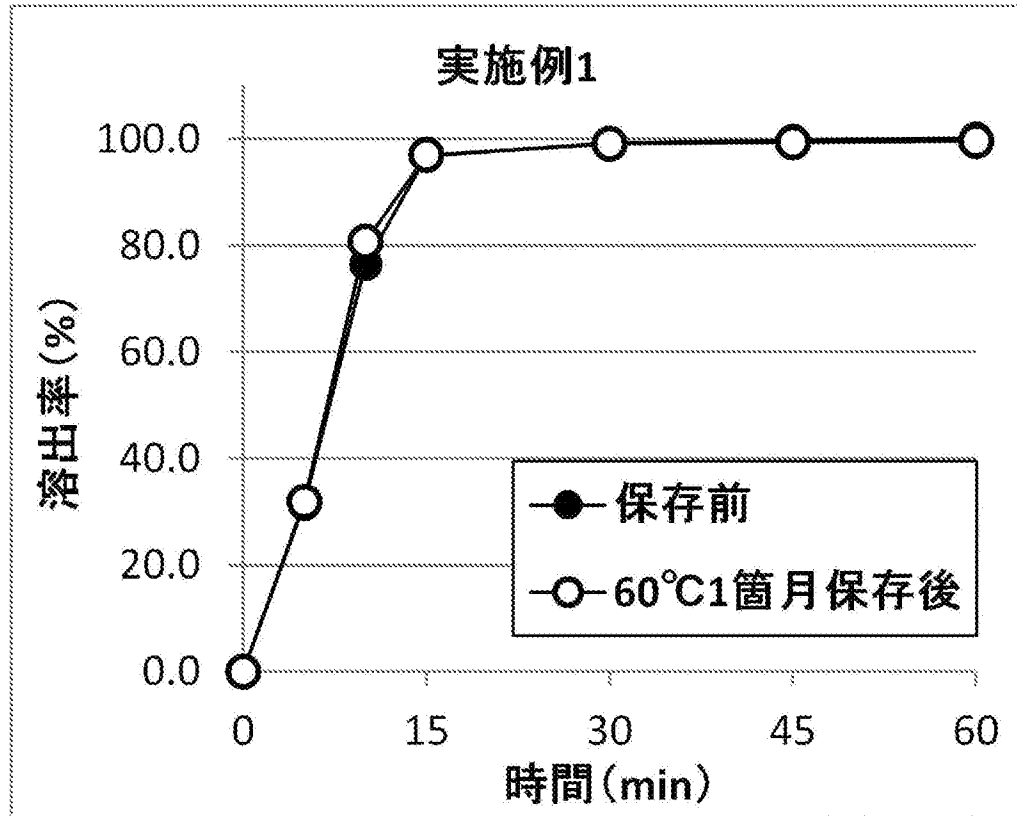
(B) 41.3重量%のカナグリフロジン水和物、7.3重量%のマンニトール及び1.6重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形組成物とを独立して含有し、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物とが互いに接しないように配置され

ている固形製剤。

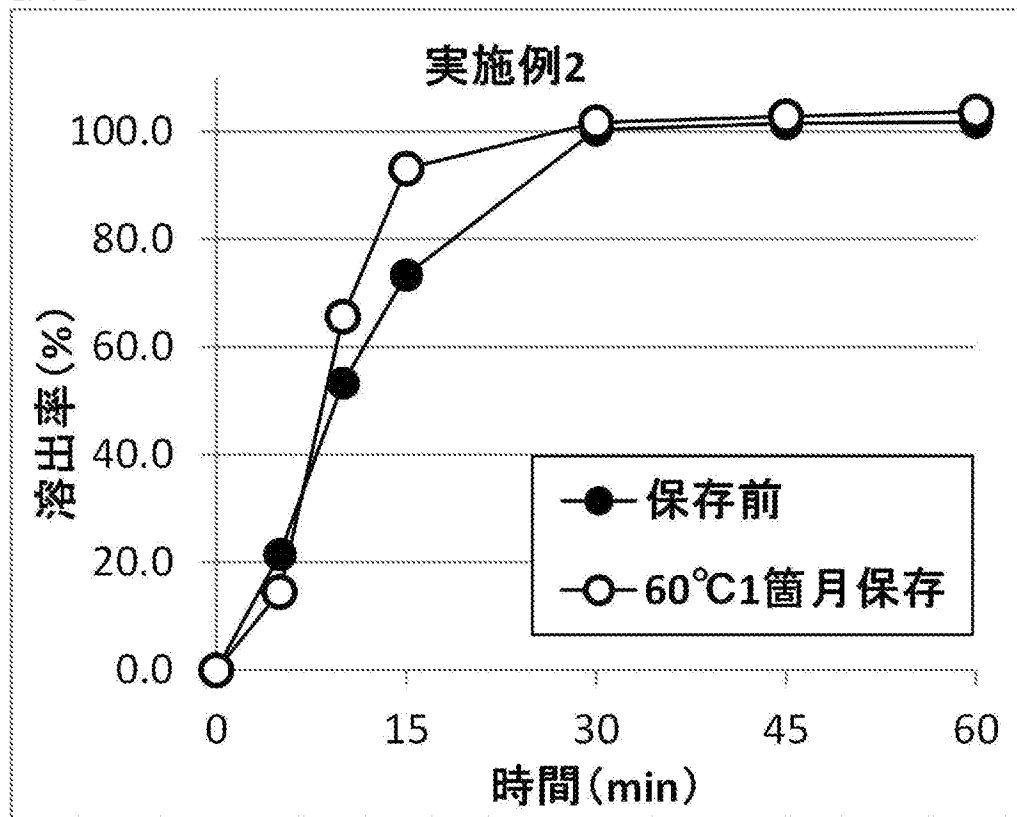
[請求項22] テネリグリプチン又はその薬学的に許容しうる塩及びカナグリフロジン又はその薬学的に許容しうる塩を実質的に含まない部分として、
9.7重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び2.8重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含有する請求項21記載の固形製剤。

[請求項23] 糖尿病又は糖尿病関連症状の治療及び／又は予防のための、請求項1～22のいずれか1項に記載の固形製剤。

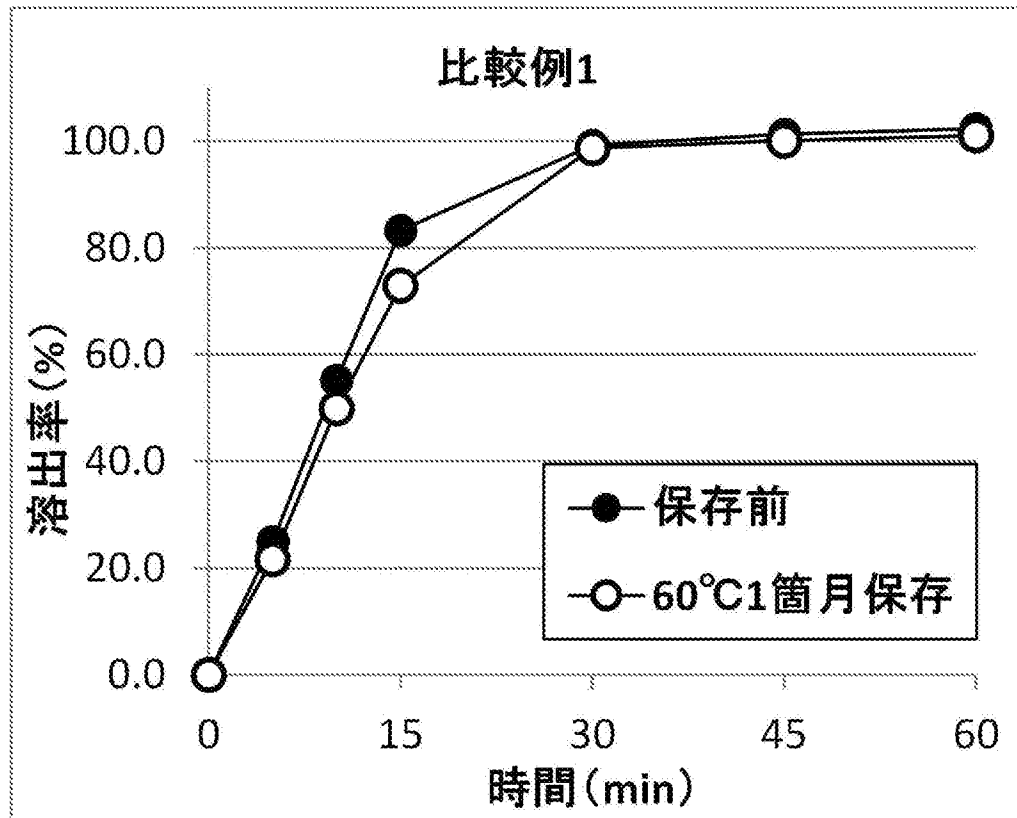
[図1]



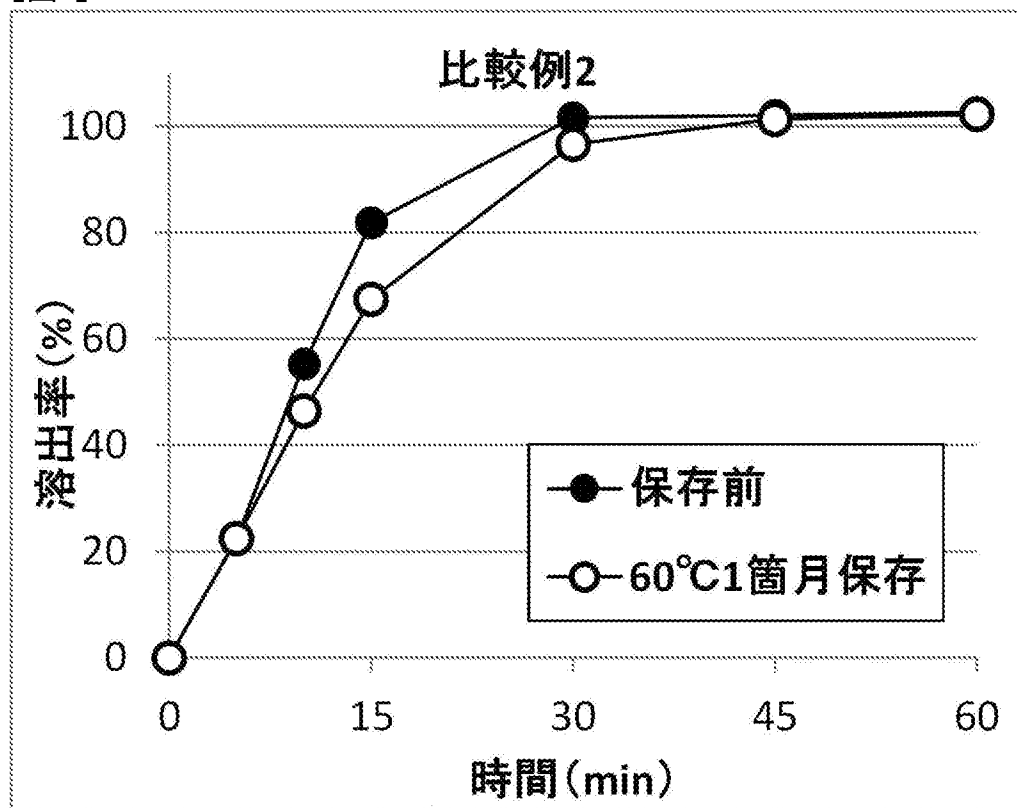
[図2]



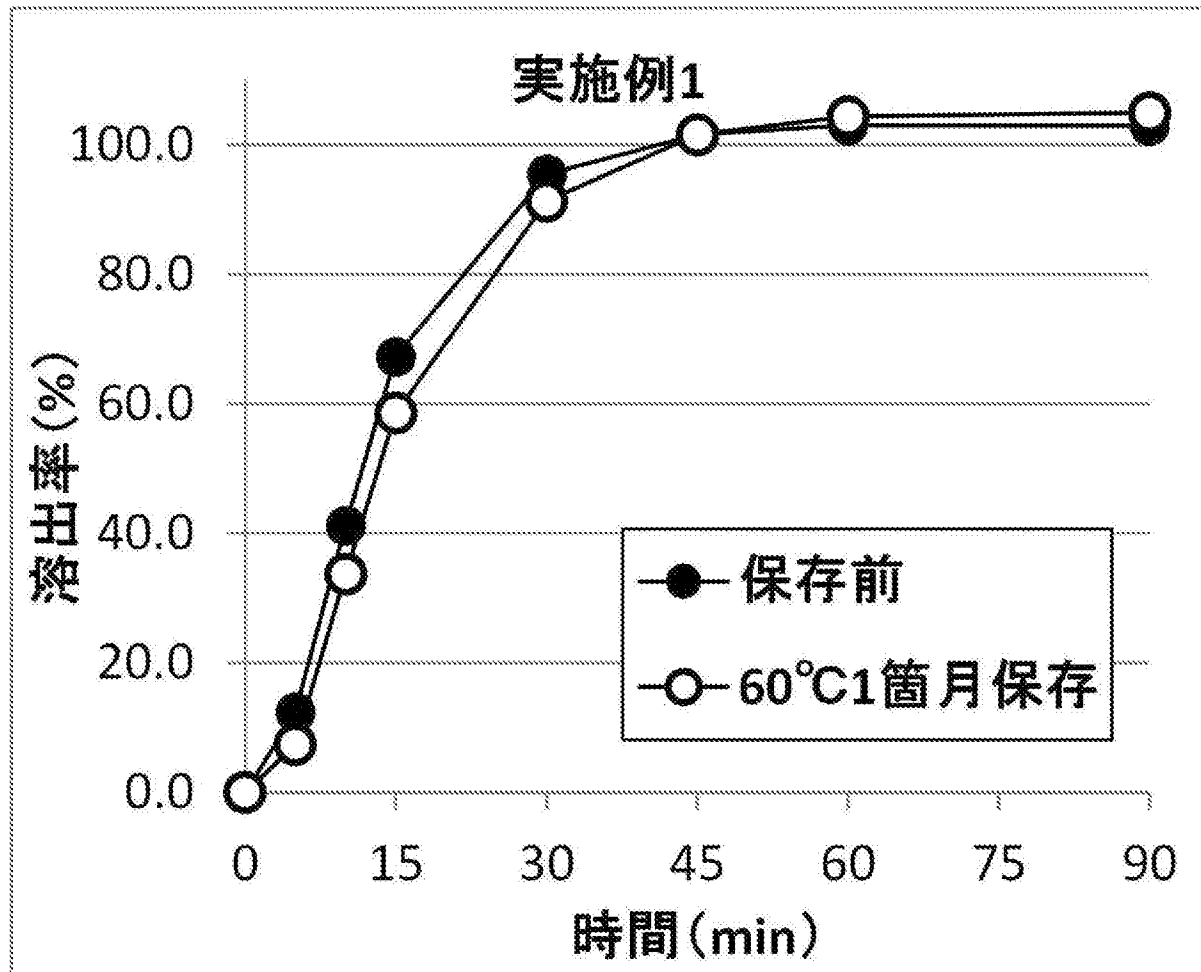
[図3]



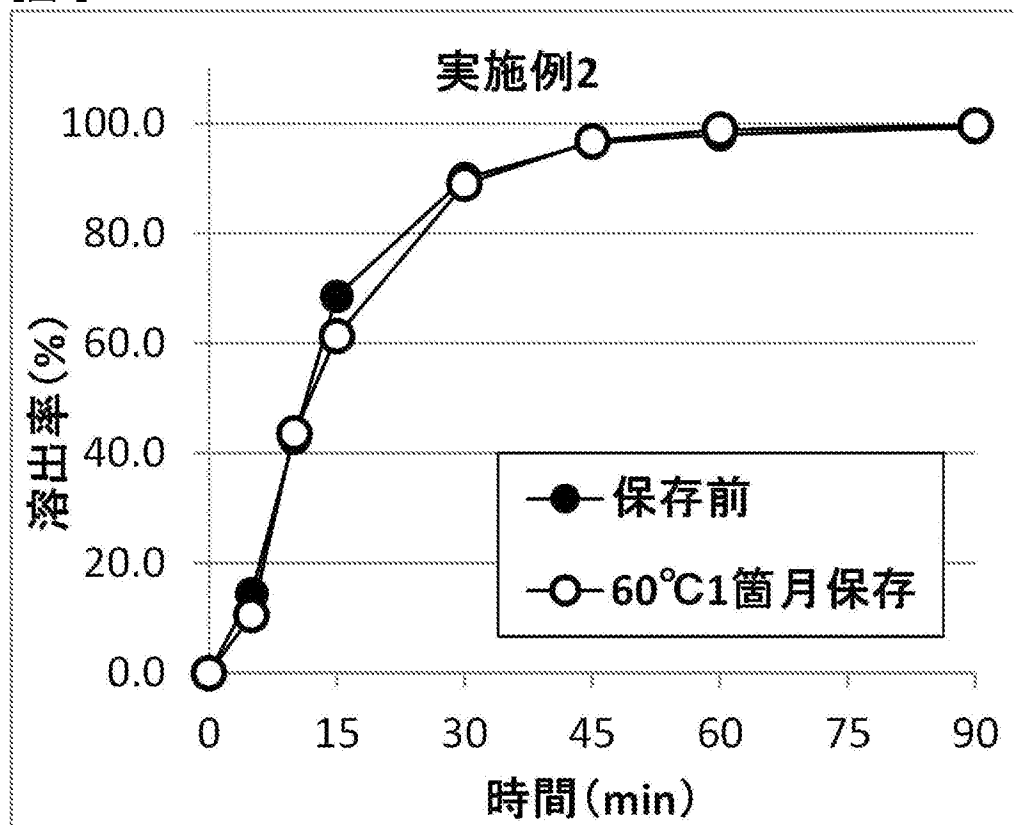
[図4]



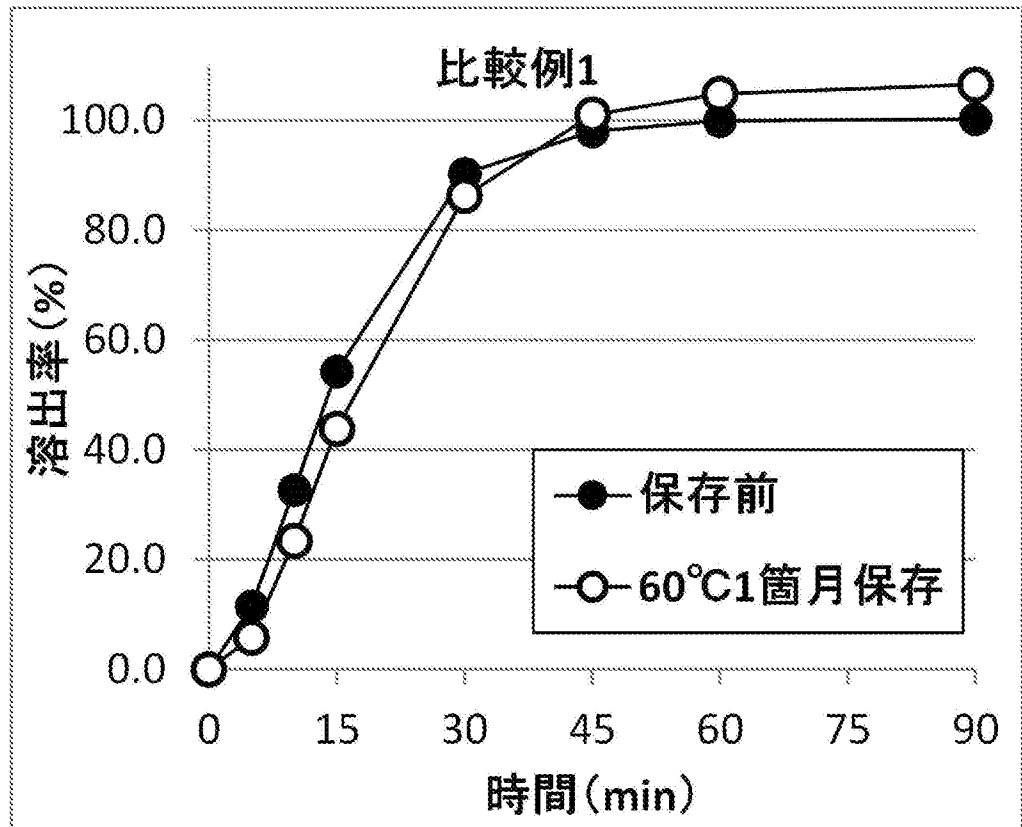
[図5]



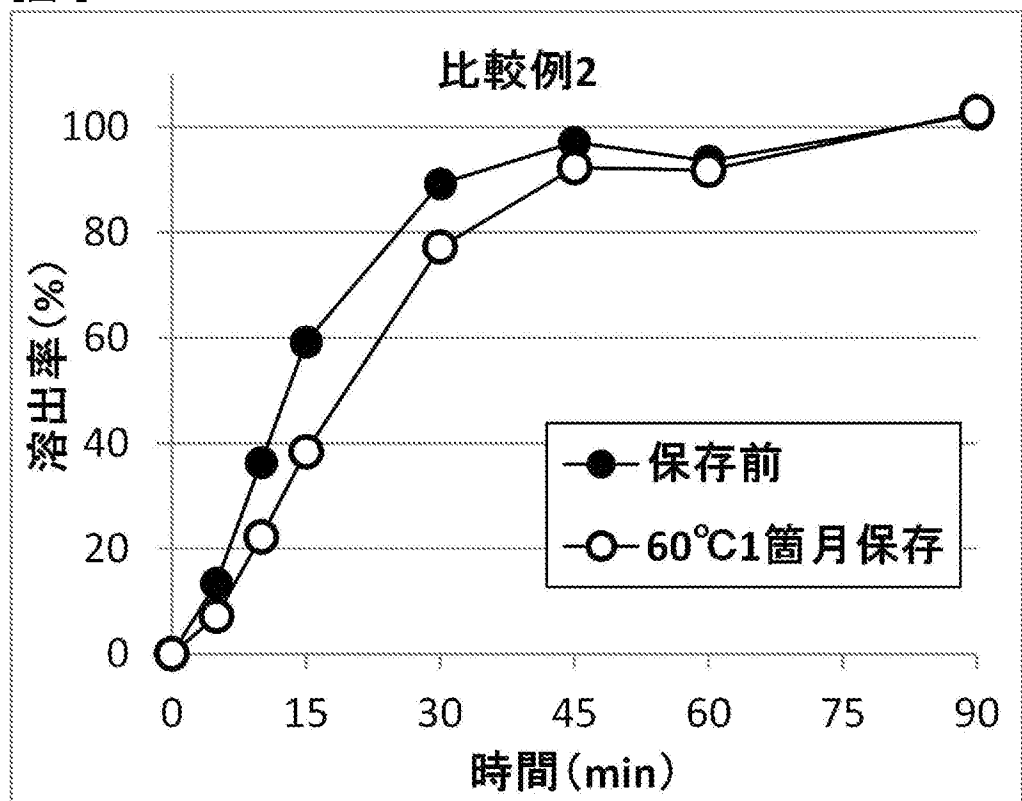
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/26(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i,
A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/7042(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(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)

A61K9/26, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/496, A61K31/7042,
A61K47/10, A61K47/12, A61K47/38, A61P3/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/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.
A	JP 2011-509922 A (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 31 March 2011 (31.03.2011), entire text & US 2011/0059912 A1 whole document & WO 2009/091082 A1 & EP 2252289 A1 & AR 70193 A & AU 2009205060 A & CA 2712614 A & KR 10-2010-0103874 A & MX 2010007818 A & CN 101932321 A & TW 200932249 A	1-23

☒ 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
"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
26 February 2016 (26.02.16)

Date of mailing of the international search report
08 March 2016 (08.03.16)

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/JP2015/086097

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Shuji KINOSHITA et al., "Shinki SGLT2 Sogaiyaku Canagliflozin to DPP-4 Sogaiyaku Teneligliptin no Kenko Seijin ni Okeru Yakubutsu Dotai Oyobi Yakurikigakuteki Sogo Sayo", The Journal of the Japan Diabetic Society, 25 April 2014 (25.04.2014), vol.57, no.Supplement 1, page S.173, entire text	1-23
A	Tomoko KIUCHI et al., "Zucker Diabetic Fatty Rat ni Okeru Teneligliptin to Shinki SGLT2 Sogaiyaku Canagliflozin no Heiyo Koka no Kento", The Journal of the Japan Diabetic Society, 25 April 2014 (25.04.2014), vol.57, no.Supplement 1, page S.313, entire text	1-23
A	JP 2013-526482 A (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 24 June 2013 (24.06.2013), entire text & US 2013/0052266 A1 whole document & WO 2011/142478 A1 & EP 2568971 A1 & TW 201200164 A & CN 102985075 A & KR 10-2013-0106279 A	1-23
A	WO 2011/074660 A1 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 23 June 2011 (23.06.2011), entire text & US 2012/0276166 A1 whole document & WO 2011/074660 A1 & EP 2514422 A1 & CN 102711761 A & KR 10-2012-0098878 A & TW 201130522 A	1-23
A	JP 2012-517458 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 02 August 2012 (02.08.2012), entire text & US 2010/0209506 A1 whole document & WO 2010/092124 A1 & EP 2395984 A1 & AR 75422 A & AP 2810 A & IL 213721 D & CA 2752434 A & TW 201040185 A & KR 10-2011-0114658 A & AU 2010212866 A & CN 102316861 A & SG 173036 A & MX 2011008171 A & MA 33045 B	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086097

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-517937 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 May 2010 (27.05.2010), entire text & US 2010/0092551 A1 whole document & WO 2008/093882 A1 & EP 2107905 A1 & DE 602008003522 D & CL 2792008 A & AR 65097 A & CA 2677201 A & KR 10-2009-0109115 A & CN 101646420 A	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086097

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K47/38(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K9/26(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/7042(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K9/26, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/496, A61K31/7042, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/38, 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	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 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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)

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/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
A	JP 2011-509922 A (田辺三菱製薬株式会社) 2011.03.31, 全文 & US 2011/0059912 A1, whole document & WO 2009/091082 A1 & EP 2252289 A1 & AR 70193 A & AU 2009205060 A & CA 2712614 A & KR 10-2010-0103874 A & MX 2010007818 A & CN 101932321 A & TW 200932249 A	1 - 2 3

☑ 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

2 6 . 0 2 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

0 8 . 0 3 . 2 0 1 6

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)

牧野 晃久

4 C

4 4 3 8

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
A	木下秀司ら, 新規 SGLT2 阻害薬カナグリフロジンと DPP-4 阻害薬テネリグリプチンの健康成人における薬物動態及び薬力学的相互作用, 糖尿病, 2014.04.25, Vol.57, No.Supplement 1, Page.S.173, 全文	1-23
A	木内智子ら, Zucker Diabetic Fatty ラットにおけるテネリグリプチンと新規 SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの併用効果の検討, 糖尿病, 2014.04.25, Vol.57, No.Supplement 1, Page.S.313, 全文	1-23
A	JP 2013-526482 A (田辺三菱製薬株式会社) 2013.06.24, 全文 & US 2013/0052266 A1, whole document & WO 2011/142478 A1 & EP 2568971 A1 & TW 201200164 A & CN 102985075 A & KR 10-2013-0106279 A	1-23
A	WO 2011/074660 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 2011.06.23, 全文 & US 2012/0276166 A1, whole document & WO 2011/074660 A1 & EP 2514422 A1 & CN 102711761 A & KR 10-2012-0098878 A & TW 201130522 A	1-23
A	JP 2012-517458 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2012.08.02, 全文 & US 2010/0209506 A1, whole document & WO 2010/092124 A1 & EP 2395984 A1 & AR 75422 A & AP 2810 A & IL 213721 D & CA 2752434 A & TW 201040185 A & KR 10-2011-0114658 A & AU 2010212866 A & CN 102316861 A & SG 173036 A & MX 2011008171 A & MA 33045 B	1-23
A	JP 2010-517937 A (武田薬品工業株式会社) 2010.05.27, 全文 & US 2010/0092551 A1, whole document & WO 2008/093882 A1 & EP 2107905 A1 & DE 602008003522 D & CL 2792008 A & AR 65097 A & CA 2677201 A & KR 10-2009-0109115 A & CN 101646420 A	1-23