

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6168673号
(P6168673)

(45) 発行日 平成29年7月26日 (2017. 7. 26)

(24) 登録日 平成29年7月7日 (2017. 7. 7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/40	(2006. 01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 47/26	(2006. 01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/38	(2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/36	(2006. 01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 44 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-197725 (P2016-197725)
 (22) 出願日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)
 (65) 公開番号 特開2017-71599 (P2017-71599A)
 (43) 公開日 平成29年4月13日 (2017. 4. 13)
 審査請求日 平成28年10月21日 (2016. 10. 21)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-199694 (P2015-199694)
 (32) 優先日 平成27年10月7日 (2015. 10. 7)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000001029
 協和発酵キリン株式会社
 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和
 (74) 代理人 100105153
 弁理士 朝倉 悟
 (74) 代理人 100120617
 弁理士 浅野 真理
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールアルキルアミン化合物含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(4-((3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤、および塩基性添加剤を含む、医薬組成物であって、

該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、かつ

該塩基性添加剤が、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである、
 医薬組成物。

【請求項 2】

(4-((3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤、および塩基性添加剤を含み、かつコーティング被膜を有する、医薬組成物であって、

該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、

該塩基性添加剤が、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムであり、かつ

該コーティング被膜が水溶性ポリマーのコーティング剤を含む、
 医薬組成物。

【請求項 3】

水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体およびポリエチレングリコールから選ばれる 1 種以上のポリマーである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロースおよびポリエチレングリコールから選ばれる 1 種以上のポリマーである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

医薬組成物が、コーティング被膜を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

コーティング被膜が、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタンおよびタルクから選ばれる 1 種以上のコーティング剤を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体およびポリエチレングリコールから選ばれる 1 種以上のポリマーである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

賦形剤が、乳糖、白糖、マルトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、グルコース、結晶セルロース、コーンスターチ、ポテトスターチ、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸カルシウムから選ばれる 1 種以上の物質である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

賦形剤が、マンニトールおよび結晶セルロースである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

医薬組成物 100 重量部に対し、賦形剤を 0.1 重量部 ~ 99.9 重量部含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

医薬組成物が、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤から選ばれる 1 種以上の添加物をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

結合剤が、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテンおよびアラビアゴムから選ばれる 1 種以上の物質である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、部分 化デンプンおよびデンプンから選ばれる 1 種以上の物質である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

50

滑沢剤が、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、モノステアリン酸グリセリン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウムおよびショ糖脂肪酸エステル類から選ばれる1種以上の物質である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

着色剤が、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、カーボンブラック、薬用炭、食用色素、カンゾウエキス、緑茶末、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウムおよびミリスチン酸オクチルドデシルから選ばれる1種以上の物質である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

光沢化剤が、カルナウバロウ、シェラック、ミツロウ、硬化油およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる1種以上の物質である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

医薬組成物100重量部に対し、添加物を0.1重量部～99.9重量部含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

コーティング被膜100重量部に対し、コーティング剤を0.1重量部～100重量部含む、請求項 2 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含有する第一のコーティング被膜と、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタンおよびタルクから選ばれる1種以上のコーティング剤を含有する第二のコーティング被膜を有する、請求項 2 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

第二のコーティング被膜が着色剤を含有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

医薬組成物100重量部に対し、

0.5～5.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、
50.0～90.0重量部の賦形剤、ここで、該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、
1.0～5.0重量部の結合剤、
0.5～5.0重量部の塩基性添加剤、ここで、該塩基性添加剤が炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムであり、
2.0～10.0重量部の崩壊剤、
0.5～3.0重量部の滑沢剤、
3.0～10.0重量部のコーティング剤、および
0.1～1.0重量部の着色剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 2】

医薬組成物100重量部に対し、

0.5～2.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、
70.0～90.0重量部の賦形剤、ここで、該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、
1.0～3.0重量部の結合剤、
0.5～2.0重量部の塩基性添加剤、ここで、該塩基性添加剤が炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムであり、
2.0～5.0重量部の崩壊剤、
0.5～2.0重量部の滑沢剤、
5.0～10.0重量部のコーティング剤、および

10

20

30

40

50

0.1～1.0重量部の着色剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 3】

医薬組成物100重量部に対し、

0.5～5.0重量部の(4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、

50.0～90.0重量部の賦形剤、ここで、該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、

1.0～5.0重量部の結合剤、

0.5～5.0重量部の塩基性添加剤、

2.0～10.0重量部の崩壊剤、

0.5～3.0重量部の滑沢剤、

3.0～10.0重量部のコーティング剤、ここで、該コーティング剤が水溶性ポリマーであり、および

0.1～1.0重量部の着色剤を含有し、

ここで、該賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、該結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、該塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、該崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、該滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、かつ該着色剤が黄色三二酸化鉄である、医薬組成物。

【請求項 2 4】

医薬組成物100重量部に対し、

0.5～2.0重量部の(4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、

70.0～90.0重量部の賦形剤、ここで、該賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質であり、

1.0～3.0重量部の結合剤、

0.5～2.0重量部の塩基性添加剤、

2.0～5.0重量部の崩壊剤、

0.5～2.0重量部の滑沢剤、

5.0～10.0重量部のコーティング剤、ここで、該コーティング剤が水溶性ポリマーであり、および

0.1～1.0重量部の着色剤を含有し、

ここで、該賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、該結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、該塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、該崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、該滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、かつ該着色剤が黄色三二酸化鉄である、医薬組成物。

【請求項 2 5】

水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体およびポリエチレングリコールから選ばれる1種以上のポリマーである、請求項2 3または2 4に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロースおよびポリエチレングリコールから選ばれる1種以上のポリマーである、請求項2 3または2 4に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

さらに医薬組成物100重量部に対して0.01～1重量部の光沢化剤を含有する、請求項2 1または2 2に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

さらに医薬組成物100重量部に対して0.01～1重量部の光沢化剤を含有する、

10

20

30

40

50

請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

賦形剤がマンニトールおよび／または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる１種以上のコーティング剤であり、かつ着色剤が黄色三酸化鉄である、請求項 2 1、2 2、および2 7のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

水溶性ポリマーがポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロースおよびポリエチレングリコールから選ばれる１種以上の水溶性ポリマーである、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 1】

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が75 μm 以下である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が50 μm 以下である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

20

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が35 μm 以下である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

医薬組成物が、副甲状腺機能亢進症の予防用組成物または治療用組成物である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

医薬組成物が、経口用製剤である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

30

医薬組成物が、固形製剤である、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

固形製剤が、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップの形状を有する、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

固形製剤が、錠剤である、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか１項に記載の医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を用いて製造された、ブリスター包装品。

【請求項 4 0】

40

ポリマーをラミネートしたフィルムが、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンおよびポリ塩化トリフルオロエチレンから選ばれる１種以上のポリマーをラミネートしたフィルムである、請求項 3 9 に記載のブリスター包装品。

【請求項 4 1】

アルミ箔が、接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔である、請求項 3 9 または 4 0 に記載のブリスター包装品。

【請求項 4 2】

請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか１項に記載のブリスター包装品が包装体に封入された、医薬包装品。

【請求項 4 3】

50

包装体が、アルミ袋である、請求項 4 2 に記載の医薬包装品。

【請求項 4 4】

包装体内に、さらに脱酸素剤および/または乾燥剤が封入された、請求項 4 2 または 4 3 に記載の医薬包装品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルシウム感受性受容体 (CaSR) に対する活性化作用を有し、医薬、特に副甲状腺機能亢進症等の予防または治療薬として有用なアリールアルキルアミン化合物を含有する医薬組成物等に関する。

【背景技術】

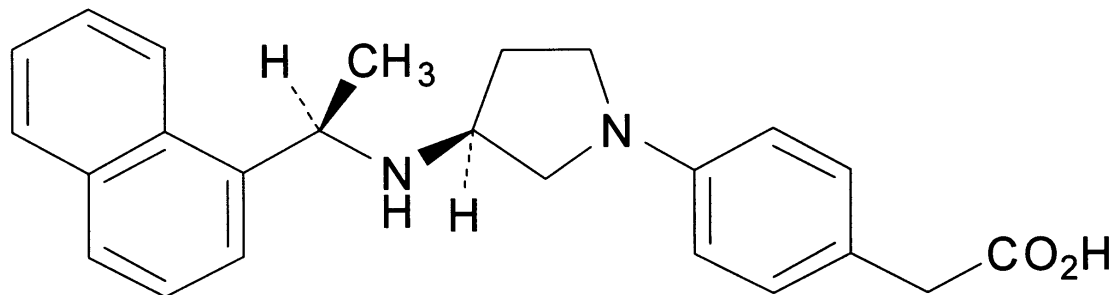
【0002】

副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨吸収を誘導して血中カルシウム (Ca) を増加させる生理的機能を有し、血中 Ca の恒常性を保つための役割を担っているホルモンである。PTH の分泌亢進が慢性的に持続すると、骨からの持続的な Ca の溶出によって血中 Ca 濃度が上昇し、代謝異常が生じる。このため、PTH の分泌と合成は、細胞外カルシウムイオン (Ca²⁺) 濃度を感知する Ca 感受性受容体 (CaSR) を介したシグナル伝達により厳密に制御されている。また、CaSR に対する活性化作用を有する化合物は、血中 PTH 濃度の低下を通じて抗副甲状腺機能亢進作用を示すことを期待されることが報告されている (特許文献1および非特許文献1~5参照)。

【0003】

一方で、特許文献1には、CaSR に対する活性化作用又は拮抗作用を有するアリールアルキルアミン化合物として、以下の構造を有する (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸 [4-{(3S)-3-[(1R)-1-(naphthalen-1-yl)ethylamino]pyrrolidin-1-yl}phenyl acetic acid] (以下、「化合物A」) が開示されている。

【化1】



化合物A

【0004】

しかしながら、特許文献1には、化合物Aの光や熱 (温度) 等に対する安定性等の物理的・化学的性質について何ら開示されておらず、医薬品として使用し得る化合物Aを含有する医薬組成物についても何ら開示されていない。一方、特許文献5には化合物Aの結晶の安定性試験の結果が開示されている。

【0005】

また特許文献2には、コーティング顆粒の内核顆粒に炭酸カルシウムを配合することにより、温湿度環境下における硫酸イオンの生成量を低減させ、主薬 (トピラマート) の安定性を改善することが記載され、特許文献3には、錠剤の剤皮に無機物および/または着色剤を存在させることにより、遮光性フィルムコーティングを施し、核錠中に存在するジアリールビニレン化合物の光安定性を改善することが記載され、特許文献4には錠剤中に結

晶セルロースを配合することにより、温湿度環境下における不純物生成量を低減させ、主薬であるレボチロキシンの安定性を改善することがそれぞれ記載されているが、特許文献2～4の何れにも、特許文献1と同様に、医薬品として使用し得る化合物Aを含有する医薬組成物について何ら開示されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2005/115975号

【特許文献2】特開2012-056948号公報

【特許文献3】国際公開第2005/030219号

【特許文献4】特許第4880457号

【特許文献5】国際公開第2015/034031号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Nature, 366:p.575-580, 1993 ;

【非特許文献2】Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:p.4040-4045, 1998 ;

【非特許文献3】Annu. Rev. Nutr., 20:p.507-533, 2000

【非特許文献4】The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 32:p.789-804, 2000

【非特許文献5】Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 9; p.123-132, 2000

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、副甲状腺機能亢進症等の予防または治療薬として有用なアリールアルキルアミン化合物を含有し、医薬品として許容し得る安定な医薬組成物等を提供することにある。

【0009】

本発明は以下の(1)～(39)に関する。

(1) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩および賦形剤を含む、医薬組成物。

(2) 賦形剤が、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体および無機塩から選ばれる1種以上の物質である、前記(1)に記載の医薬組成物。

(3) 賦形剤が、乳糖、白糖、マルトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、グルコース、結晶セルロース、コーンスターチ、ポテトスターチ、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸カルシウムから選ばれる1種以上の物質である、前記(1)または(2)に記載の医薬組成物。

(4) 医薬組成物100重量部に対し、賦形剤を0.1重量部～99.9重量部含む、前記(1)～(3)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(5) 医薬組成物が、結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤から選ばれる1種以上の添加物をさらに含む、前記(1)～(4)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(6) 結合剤が、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテンおよびアラビアゴムから選ばれる1種以上の物質である、前記(5)に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

(7) 塩基性添加剤が、塩基性酸化物、塩基性水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、ケイ酸塩およびメタケイ酸アルミン酸塩から選ばれる1種以上の物質である、前記(5)に記載の医薬組成物。

(8) 塩基性添加剤が、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、ケイ酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1種以上の物質である、前記(7)に記載の医薬組成物。

(9) 崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、部分 化デンプンおよびデンプンから選ばれる1種以上の物質である、前記(5)に記載の医薬組成物。

10

(10) 滑沢剤が、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、モノステアリン酸グリセリン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウムおよびショ糖脂肪酸エステル類から選ばれる1種以上の物質である、前記(5)に記載の医薬組成物。

(11) 着色剤が、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、カーボンブラック、薬用炭、食用色素、カンゾウエキス、緑茶末、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウムおよびミリスチン酸オクチルドデシルから選ばれる1種以上の物質である、前記(5)に記載の医薬組成物。

(12) 光沢化剤が、カルナウバロウ、シェラック、ミツロウ、硬化油およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる1種以上の物質である、(5)に記載の医薬組成物。

20

(13) 医薬組成物100重量部に対し、添加物を0.1重量部～99.9重量部含む、前記(1)～(12)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(14) 医薬組成物が、コーティング被膜を有する、前記(1)～(13)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(15) コーティング被膜が、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタンおよびタルクから選ばれる1種以上のコーティング剤を含む、前記(14)に記載の医薬組成物。

(16) 水溶性ポリマーが、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体およびポリエチレングリコールから選ばれる1種以上のポリマーである、前記(15)に記載の医薬組成物。

30

(17) コーティング被膜100重量部に対し、コーティング剤を0.1重量部～100重量部含む、前記(14)～(16)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(18) ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含有する第一のコーティング被膜と、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタンおよびタルクから選ばれる1種以上のコーティング剤を含有する第二のコーティング被膜を有する前記(14)～(17)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(19) 第二のコーティング被膜が水溶性ポリマー、乳糖、および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤を含有する前記(18)に記載の医薬組成物

40

(20) 第二のコーティング被膜が着色剤を含有する前記(19)に記載の医薬組成物。

(21) 医薬組成物100重量部に対し、

0.5～5.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、

50.0～90.0重量部の賦形剤、

1.0～5.0重量部の結合剤、

0.5～5.0重量部の塩基性添加剤、

2.0～10.0重量部の崩壊剤、

0.5～3.0重量部の滑沢剤、

3.0～10.0重量部のコーティング剤、および

50

0.1～1.0重量部の着色剤を含有する医薬組成物。

(22) 医薬組成物100重量部に対し、

0.5～2.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、

70.0～90.0重量部の賦形剤、

1.0～3.0重量部の結合剤、

0.5～2.0重量部の塩基性添加剤、

2.0～5.0重量部の崩壊剤、

0.5～2.0重量部の滑沢剤、

5.0～10.0重量部のコーティング剤、および

0.1～1.0重量部の着色剤を含有する医薬組成物。

(23) さらに医薬組成物100重量部に対して0.01～1重量部の光沢化剤を含有する前記(21)または(22)に記載の医薬組成物。

(24) 賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤であり、着色剤が黄色三酸化鉄である、前記(21)～(23)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(25) 水溶性ポリマーがポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロースおよびポリエチレングリコールから選ばれる1種以上の水溶性ポリマーである前記(24)に記載の医薬組成物。

(26) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が75 μm 以下である、前記(1)～(25)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(27) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が50 μm 以下である、前記(1)～(25)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(28) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩のメジアン径(D_{90})が35 μm 以下である、前記(1)～(25)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(29) 医薬組成物が、副甲状腺機能亢進症の予防用組成物または治療用組成物である、前記(1)～(28)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(30) 医薬組成物が、経口用製剤である、前記(1)～(29)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(31) 医薬組成物が、固形製剤である、前記(1)～(30)のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(32) 固形製剤が、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップの形状を有する、前記(31)に記載の医薬組成物。

(33) 固形製剤が、錠剤である、前記(31)に記載の医薬組成物。

(34) 前記(1)～(33)のいずれか1項に記載の医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を用いて製造された、ブリスター包装品。

(35) ポリマーをラミネートしたフィルムが、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンおよびポリ塩化トリフルオロエチレンから選ばれる1種以上のポリマーをラミネートしたフィルムである、前記(34)に記載のブリスター包装品。

(36) アルミ箔が、接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔である、前記(34)または(35)に記載のブリスター包装品。

(37) 前記(34)～(36)のいずれか1項に記載のブリスター包装品が包装体に封入された、医薬包装品。

(38) 包装体が、アルミ袋である、前記(37)に記載の医薬包装品。

10

20

30

40

50

(39) 包装体内に、さらに脱酸素剤および/または乾燥剤が封入された、前記(37)または(38)に記載の医薬包装品。

【0010】

本発明により、副甲状腺機能亢進症等の予防または治療薬として有用なアリールアルキルアミン化合物を含有し、医薬品として許容し得る安定な医薬組成物等を提供することができる。

【発明の具体的説明】

【0011】

本発明の医薬組成物は、有効成分であるアリールアミン化合物として化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩および賦形剤を含んでなる。

10

【0012】

本発明における化合物Aの構造は上記した通りであり、これは国際公開第2005/115975号に開示された方法、またはこれに準じた方法で製造することができる。化合物Aの薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アミン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。本発明の化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物、あるいは水和物等のいずれも含まれるものである。本発明の医薬組成物において、化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩の含有量は特に限定されるものではないが、例えば、医薬組成物中に0.01mg~100mg含むことが好ましく、0.1mg~20mg含むことがより好ましく、0.5mg~5mg含むことがさらに好ましく、1mg~2mg含むことがとりわけ好ましい。本発明の医薬組成物において、化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩の含有量は特に限定されるものではないが、医薬組成物100重量部に対し、0.3重量部~5.0重量部含むことが好ましく、0.5重量部~5.0重量部含むことがより好ましく、0.5重量部~2.0重量部含むことがさらに好ましく、0.5重量部~1.5重量部含むことがさらに好ましい。また、本発明の医薬組成物に用いられる化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩の粒子径は、メジアン径(D_{50})として100 μ m以下が好ましく、75 μ m以下がより好ましく、50 μ m以下がさらに好ましく、35 μ m以下がとりわけ好ましい。

20

【0013】

本発明の医薬組成物に含まれる賦形剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されるものではないが、例えば、糖、糖アルコール、セルロース誘導体、デンプン誘導体、無機塩等が挙げられ、好ましくは乳糖(より好ましくは、乳糖水和物)、白糖、マルトース、スクロース、マンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、グルコース、結晶セルロース、コーンスターチ、ポテトスターチ、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カルシウム等であり、これら賦形剤を2種以上組み合わせて使用してもよい。本発明の医薬組成物に含まれる賦形剤は、マンニトール(好ましくは、D-マンニトール)と、結晶セルロースとを組み合わせて用いることが好ましい。本発明の医薬組成物において、賦形剤の含有量は特に限定されるものではないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、賦形剤を0.1重量部~99.9重量部含むことが好ましく、1重量部~95重量部含むことがより好ましく、10重量部~90重量部含むことがさらに好ましい。本発明の医薬組成物は、化合物Aおよび賦形剤以外に、医薬として使用される他の添加物を含んでいてもよく、例えば、医薬製剤に使用される結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、および光沢化剤から選ばれる1種以上の添加物を含んでいてもよい。なお、本明細書における結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、光沢化剤は、それぞれ記載した用途(機能)に限られるものではなく、他の用途(機能)にも使用できるものである(例えば、結合剤を賦形剤として使用すること、賦形剤を結合剤として使用すること等)。

30

40

【0014】

本発明における結合剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキ

50

シエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース誘導体、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコール(マクロゴール)、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテン、アラビアゴム等が挙げられ、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等であることが好ましく、これら2種以上の結合剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、結合剤の含有量は特に限定されないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、0.1重量部~10重量部含むことが好ましく、0.5重量部~7重量部含むことがより好ましく、1重量部~5重量部含むことがさらに好ましい。

10

【0015】

本発明における塩基性添加剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、塩基性酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、ケイ酸塩およびメタケイ酸アルミン酸塩等が挙げられ、塩基性酸化物としては、酸化マグネシウム等が挙げられ、塩基性水酸化物としては、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等が挙げられ、炭酸水素塩としては、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、ケイ酸塩としては、ケイ酸カルシウム等が挙げられ、メタケイ酸アルミン酸塩としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。これらの塩基性添加剤の中で、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸カルシウム等が好ましく、炭酸カルシウムがより好ましく、これら2種以上の塩基性添加剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、塩基性添加剤の含有量は特に限定されないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、0.01重量部~50重量部含むことが好ましく、0.1重量部~30重量部含むことがより好ましく、0.5重量部~10重量部含むことがさらに好ましい。

20

【0016】

本発明における崩壊剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、部分 化デンプン、デンプン等が挙げられ、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン等であることが好ましく、これら2種以上の崩壊剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、崩壊剤の含有量は特に限定されないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、0.5重量部~20重量部含むことが好ましく、1重量部~15重量部含むことがより好ましく、3重量部~10重量部含むことがさらに好ましい。

30

【0017】

本発明における滑沢剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、モノステアリン酸グリセリン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル類(例えばショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステル等)等であることが好ましく、これら2種以上の滑沢剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、滑沢剤の含有量は特に限定されないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、0.05重量部~10重量部含むことが好ましく、0.1重量部~5重量部含むことがより好ましく、0.5重量部~3重量部含むことがさらに好ましい。

40

【0018】

本発明における着色剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、カーボンブラック、薬用炭、食用色素、カンゾウエキス、緑茶末、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウムおよびミリスチン酸オクチルドデシル等が挙げられ、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タルク、三二酸化

50

鉄等であることが好ましく、これら2種以上の着色剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、着色剤の含有量は特に限定されないが、例えば、化合物Aまたはその薬理的に許容される塩100重量部に対し、0.0001重量部～10000重量部含むことが好ましく、0.01重量部～1000重量部含むことがより好ましく、0.1重量部～500重量部含むことがさらに好ましい。

【0019】

本発明における光沢化剤は、医薬として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、カルナウバロウ、シェラック、ミツロウ、硬化油、ステアリン酸マグネシウム等であることが好ましく、これら2種以上の光沢化剤を組み合わせ使用してもよい。本発明の医薬組成物において、光沢化剤の含有量は特に限定されないが、例えば、医薬組成物100重量部に対し、0.0001重量部～100重量部含むことが好ましく、0.001重量部～10重量部含むことがより好ましく、0.01重量部～1重量部含むことがさらに好ましい。

【0020】

本発明における賦形剤、結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤には、それらの水和物、溶媒和物、塩なども含まれる。

【0021】

本発明の医薬組成物は、コーティング被膜（剤皮）を有しなくともよいが、光安定性や温湿度に対する保存安定性等を付与する目的でコーティング被膜（剤皮）を有することが好ましい。当該コーティング被膜は、本発明の医薬組成物をコーティング処理することにより付与することができ、当該コーティング処理は、化合物A等を含む素剤に、コーティング剤を含有するコーティング液をスプレーコーティング法等によって噴霧することにより行うことができる。当該コーティング剤はコーティング液中に溶解、懸濁、分散等して使用するが、このコーティング液を構成する溶媒としては、水、メタノールやエタノール等のアルコール類等が挙げられ、水であることがより好ましい。当該コーティング剤を構成する成分としては、特に限定されないが、例えば、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタン、タルク、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、当該水溶性ポリマーとしては、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールアクリル酸メタクリル酸メチル共重合体、ポリエチレングリコール等が挙げられる。当該コーティング剤の含有量は特に限定されないが、例えば、コーティング被膜100重量部に対し、コーティング剤を0.1重量部～100重量部含むことが好ましく、0.5重量部～80重量部含むことがより好ましく、1重量部～60重量部含むことがさらに好ましい。

当該コーティング処理に用いるコーティング液の使用量としては、医薬組成物に光安定性等を付与することができれば特に限定されないが、素剤（コーティング処理を行っていない製剤）100重量部に対しコーティング被膜（剤皮）が乾燥状態で0.01重量部～90重量部であることが好ましく、0.05重量部～70重量部であることがより好ましく、0.1重量部～50重量部であることがさらに好ましい。本発明の医薬組成物は、第一のコーティング被膜と、第二のコーティング被膜とを有することが好ましく、第一のコーティング被膜としては、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含有することが好ましく、第二のコーティング被膜としては、水溶性ポリマー、乳糖、白糖、酸化チタンおよびタルクから選ばれる1種以上のコーティング剤を含有することが好ましく、水溶性ポリマー、乳糖、および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤を含有することがより好ましい。本発明の医薬組成物の別の態様として、第二のコーティング被膜として、着色剤を含有することが好ましい。

【0022】

本発明の医薬組成物の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.5～5.0重量部の（4-（（3S）-3-（（1R）-1-（ナフタレン-1-イル）エチルアミノ）ピロリジン-1-イル）フェニル）酢酸（化合物A）またはその薬理的に許容される塩、50.0～90.0重量部の賦形剤、1.0～5.0重量部の結合剤、0.5～5.0重量部の塩基性添加剤、2.0～10.0重量部の崩壊剤、0.5～3.0重量部の滑沢剤、3.0～10.0重量部のコーティング剤、および0.1～1.0重

量部の着色剤を含有する医薬組成物が提供される。ここで、賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤であり、かつ着色剤が黄色三二酸化鉄であることが好ましい。

【0023】

本発明の医薬組成物の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.5~5.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]}ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、50.0~89.0重量部の賦形剤、1.0~5.0重量部の結合剤、0.5~5.0重量部の塩基性添加剤、3.0~10.0重量部の崩壊剤、0.5~3.0重量部の滑沢剤、3.0~10.0重量部のコーティング剤、および0.1~1.0重量部の着色剤を含有する医薬組成物が提供される。ここで、賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤であり、かつ着色剤が黄色三二酸化鉄であることが好ましい。

【0024】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.5~2.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]}ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、70.0~90.0重量部の賦形剤、1.0~3.0重量部の結合剤、0.5~2.0重量部の塩基性添加剤、2.0~5.0重量部の崩壊剤、0.5~2.0重量部の滑沢剤、5.0~10.0重量部のコーティング剤、および0.1~1.0重量部の着色剤を含有する医薬組成物が提供される。ここで、賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤であり、かつ着色剤が黄色三二酸化鉄であることが好ましい。

【0025】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.5~2.0重量部の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]}ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、70.0~89.0重量部の賦形剤、1.0~3.0重量部の結合剤、0.5~2.0重量部の塩基性添加剤、3.0~5.0重量部の崩壊剤、0.5~2.0重量部の滑沢剤、5.0~10.0重量部のコーティング剤、および0.1~1.0重量部の着色剤を含有する医薬組成物が提供される。ここで、賦形剤がマンニトールおよび/または結晶セルロースであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースであり、塩基性添加剤が炭酸カルシウムであり、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、コーティング剤が水溶性ポリマー、乳糖および酸化チタンから選ばれる1種以上のコーティング剤であり、かつ着色剤が黄色三二酸化鉄であることが好ましい。

【0026】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3~5.0重量部(好ましくは0.5~5.0重量部、より好ましくは0.5~2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部~1.5重量部)の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]}ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤として50.0~70.0重量部(好ましくは、50.0~60.0重量部)のマンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、および賦形剤として20.0~40.0重量部(好ましくは、20.0~30.0重量部)の結晶セルロースを含有する医薬組成物が提供される。賦形剤として、マ

ンニトールおよび結晶セルロースを共に含むことにより、化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩の安定化を図ることができる。

【0027】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3～5.0重量部（好ましくは0.5～5.0重量部、より好ましくは0.5～2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部～1.5重量部）の（4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸（化合物A）またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤として50.0～70.0重量部（好ましくは、50.0～60.0重量部）のマンニトール（好ましくは、D-マンニトール）、賦形剤として20.0～40.0重量部（好ましくは、20.0～30.0重量部）の結晶セルロース、および崩壊剤として3.0～10.0重量部（好ましくは、3.0～5.0重量部）のクロスカルメロースナトリウムを含有する医薬組成物が提供される。

10

【0028】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3～5.0重量部（好ましくは0.5～5.0重量部、より好ましくは0.5～2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部～1.5重量部）の（4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸（化合物A）またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤として50.0～70.0重量部（好ましくは、50.0～60.0重量部）のマンニトール（好ましくは、D-マンニトール）、賦形剤として20.0～40.0重量部（好ましくは、20.0～30.0重量部）の結晶セルロース、および塩基性添加剤として0.5～5.0重量部（好ましくは、0.5～2.0重量部）の炭酸カルシウムを含有する医薬組成物が提供される。

20

【0029】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3～5.0重量部（好ましくは0.5～5.0重量部、より好ましくは0.5～2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部～1.5重量部）の（4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸（化合物A）またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤として50.0～70.0重量部（好ましくは、50.0～60.0重量部）のマンニトール（好ましくは、D-マンニトール）、賦形剤として20.0～40.0重量部（好ましくは、20.0～30.0重量部）の結晶セルロース、塩基性添加剤として0.5～5.0重量部（好ましくは、0.5～2.0重量部）の炭酸カルシウム、およびコーティング剤として3.0～10.0重量部（好ましくは、4.0～7.0重量部）の水溶性ポリマー（好ましくは、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物）を含有する医薬組成物が提供される。

30

【0030】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3～5.0重量部（好ましくは0.5～5.0重量部、より好ましくは0.5～2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部～1.5重量部）の（4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル}酢酸（化合物A）またはその薬理学的に許容される塩、賦形剤として50.0～70.0重量部（好ましくは、50.0～60.0重量部）のマンニトール（好ましくは、D-マンニトール）、賦形剤として20.0～40.0重量部（好ましくは、20.0～30.0重量部）の結晶セルロース、塩基性添加剤として0.5～5.0重量部（好ましくは、0.5～2.0重量部）の炭酸カルシウム、コーティング剤（第一のコーティング被膜）として0.5～5.0重量部（好ましくは、1.0～2.0重量部）の水溶性ポリマー（好ましくは、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー）、およびコーティング剤（第二のコーティング被膜）として0.5～5.0重量部（好ましくは、1.0～3.1重量部）の水溶性ポリマー（好ましくは、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール（例えば、マクロゴール）、および/またはそれらの混合物）を含有する医薬組成物が提供される。

40

【0031】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3～5.0重量部（好ましくは0.5～5.0重量部、より好ましくは0.5～2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部～1.5重量部）の（4-{{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミ

50

ノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理的に許容される塩、賦形剤として50.0~70.0重量部(好ましくは、50.0~60.0重量部)のマンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、賦形剤として20.0~40.0重量部(好ましくは、20.0~30.0重量部)の結晶セルロース、および結合剤として1.0~5.0重量部(好ましくは、1.0~3.0重量部)のヒドロキシプロピルセルロースを含有する医薬組成物が提供される。

【0032】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3~5.0重量部(好ましくは0.5~5.0重量部、より好ましくは0.5~2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部~1.5重量部)の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理的に許容される塩、賦形剤として50.0~70.0重量部(好ましくは、50.0~60.0重量部)のマンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、賦形剤として20.0~40.0重量部(好ましくは、20.0~30.0重量部)の結晶セルロース、および滑沢剤として0.5~3.0重量部(好ましくは、0.5~2.0重量部)のステアリン酸マグネシウムを含有する医薬組成物が提供される。

10

【0033】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3~5.0重量部(好ましくは0.5~5.0重量部、より好ましくは0.5~2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部~1.5重量部)の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理的に許容される塩、賦形剤として50.0~70.0重量部(好ましくは、50.0~60.0重量部)のマンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、賦形剤として20.0~40.0重量部(好ましくは、20.0~30.0重量部)の結晶セルロース、およびコーティング剤として3.0~10.0重量部(好ましくは、4.0~7.0重量部)の水溶性ポリマー(好ましくは、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物)を含有する医薬組成物が提供される。

20

【0034】

本発明の医薬組成物の別の好ましい態様によれば、医薬組成物100重量部に対し、0.3~5.0重量部(好ましくは0.5~5.0重量部、より好ましくは0.5~2.0重量部、さらに好ましくは0.5重量部~1.5重量部)の(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸(化合物A)またはその薬理的に許容される塩、賦形剤として50.0~70.0重量部(好ましくは、50.0~60.0重量部)のマンニトール(好ましくは、D-マンニトール)、賦形剤として20.0~40.0重量部(好ましくは、20.0~30.0重量部)の結晶セルロース、コーティング剤(第一のコーティング被膜)として0.5~5.0重量部(好ましくは、1.0~2.0重量部)の水溶性ポリマー(好ましくは、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー)、およびコーティング剤(第二のコーティング被膜)として0.5~5.0重量部(好ましくは、1.0~3.1重量部)の水溶性ポリマー(好ましくは、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、および/またはそれらの混合物)を含有する医薬組成物が提供される。

30

【0035】

本発明の医薬組成物は、例えば、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺癌または副甲状腺摘出術不能もしくは術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の予防や治療薬等に用いることができ、好ましくは副甲状腺機能亢進症(より好ましくは、二次性副甲状腺機能亢進症)の予防や治療薬に用いることができる。

40

【0036】

本発明の医薬組成物は、経口用製剤または非経口用製剤のいずれでもよく、好ましくは経口用製剤であり、この経口用製剤には着色剤、矯味剤等をさらに添加することができる。

【0037】

本発明の医薬組成物の形状は、特に限定されないが、固形製剤であることが好ましく、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップの形状を有することがよ

50

り好ましく、錠剤であることがさらに好ましい。

【0038】

本発明の医薬組成物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、圧縮成形等の製剤学の技術分野において一般的に用いられる方法により製造することができ、例えば、押し出し造粒法(スクリー押し出し造粒装置、ロール押し出し式造粒装置等による)、転動造粒法(回転ドラム型造粒装置、遠心転動型造粒装置等による)、流動層造粒法(流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等による)、攪拌造粒法(攪拌造粒装置等による)等を用いて湿式造粒を行うことにより製造することができる。いずれの場合も、例えば、化合物Aまたはその薬理学的に許容される塩および添加物を混合し、得られた混合物に溶媒または結合剤溶液を添加して造粒し、得られた造粒物を乾燥する方法であることが好ましい。使用する溶媒としては、例えば水、エタノール、イソプロピルアルコール、これらの混合溶媒等があげられ、結合剤溶液としては、例えば水、エタノール、イソプロピルアルコール、これらの混合溶媒等に結合剤を溶解したものがあげられるが、結合剤の水溶液が最適である。次いで、例えば、錠剤を調製する際には、得られた乾燥造粒物を圧縮打錠機を用いて錠剤を形成させることが挙げられる。打錠圧は、例えば300~3000kg/cm²の範囲から適当に選択できる。錠剤サイズは特に制限されないが、例えば1錠あたりの重量が20~3000mg、錠剤の直径が5~15mmであるものが好ましい。錠剤にコーティング処理を施す場合には、得られた錠剤(素錠)を、コーティング組成物を溶解/分散させた溶液/分散液でコーティングし、剤皮を形成させることが挙げられる。当該コーティング組成物を溶解/分散させる溶媒としては、例えば水、エタノール、イソプロピルアルコール、これらの混合溶媒等が挙げられるが、中でも水が好ましい。コーティングは例えば、従来型のパン型コーティング機、通期式コーティング機、流動層型コーティング装置、転動流動型コーティング装置等を用いて行われる。

【0039】

本発明のブリスター包装品は、上記化合物A等を含む医薬組成物、ならびにポリマーをラミネートしたフィルムおよびアルミ箔を用いて製造されたものである。当該ポリマーをラミネートしたフィルムは、ブリスター包装品に一般的に用いられているものであれば特に限定されないが、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化トリフルオロエチレン等のポリマーをラミネートしたフィルム等が好ましい。当該アルミ箔としては、ブリスター包装品に用いられているものであれば特に限定されず、一般的な汎用アルミ箔でもよいが、接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔であることが好ましい。本発明のブリスター包装品の製造方法は、特に限定されるものではないが、一般的に用いられるブリスター包装機を用いて当該ポリマーをラミネートしたフィルムにポケットを成形して、錠剤を投入し、アルミ箔を、熱等によりシールすることで得られる。

【0040】

本発明の医薬包装品は、前記ブリスター包装品を包装体に封入したものである。当該包装体としては、医薬包装品に一般的に用いられているものであれば特に限定されないが、アルミ袋等が好ましい。当該医薬包装品には、一般的な医薬包装品に封入される物を同時に封入してもよく、脱酸素剤および/または乾燥剤を前記ブリスター包装品と同時に封入することが好ましい。本発明の医薬包装品は、前記のように製造されたブリスター包装品等を、アルミ袋等の包装体に封入し、ヒートシール機等を用いてシールすることにより製造することができる。

【0041】

本発明の別の態様によれば、有効量の(4-((3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤とを含む組成物を、対象(好ましくは、それを必要とする対象)に投与することを含む、治療または予防方法が提供される。この治療または予防方法は、好ましくは副甲状腺機能亢進症の治療または予防方法である。

【0042】

本発明の別の態様によれば、医薬としての使用のための、4-((3S)-3-[(1R)-1-(ナフタ

レン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩、および賦形剤を含む組成物が提供される。

【0043】

本発明の別の態様によれば、副甲状腺機能亢進症の治療または予防に使用するための、4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩、および賦形剤を含む組成物が提供される。

【0044】

本発明の別の態様によれば、副甲状腺機能亢進症の治療または予防のための薬剤の製造における、4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩、および賦形剤を含む組成物の使用が提供される。

10

【0045】

本発明の別の態様によれば、副甲状腺機能亢進症の治療または予防のための、4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩、および賦形剤を含む組成物の使用が提供される。

【0046】

ここで、上記組成物に含まれる賦形剤は、上記の本発明の医薬組成物に含まれる賦形剤と同じであってもよく、さらに本発明の医薬組成物と同様に、結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤から選ばれる1種以上の添加物などをさらに含んでもよい。また、上記組成物は、上記の本発明の医薬組成物と同様に、副甲状腺癌または副甲状腺摘出術不能もしくは術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症にも用いることができる。

20

【0047】

本発明の別の態様によれば、(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩に、賦形剤を含有させることを特徴とする、(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩の安定化方法が提供される。ここで、安定化とは、(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩を長期保存(例えば、60で1ヶ月保存)した場合であっても、類縁物質の生成が、賦形剤を含まない場合と比較して、より抑制されることを意味する。従って、本発明の好ましい別の態様によれば、(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩に、賦形剤を含有させることを特徴とする、(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸またはその薬理的に許容される塩の類縁物質生成抑制方法が提供される。ここで、本発明の安定化方法において、本発明の医薬組成物と同様に、結合剤、塩基性添加剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤から選ばれる1種以上の添加物などにより、さらに安定化してもよい。

30

【実施例】

【0048】

次に、実施例および試験例により、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの記載に限定されるものではない。なお、以下の実施例等に関する記載では「(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)酢酸[(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethylamino]pyrrolidin-1-yl}phenyl)acetic acid]」のことを「化合物A」と称する。化合物Aは国際公開第2005/115975号記載の方法で得ることができる。また、以下で用いた化合物Aは、国際公開第2015/034031号で記載された化合物Aの「A形結晶」を用いた。

40

【0049】

実施例1-1 賦形剤としてマンニトールを使用した錠剤の調製

化合物A 45.0 g、D-マンニトール(日局、以下同じ) 3757.5 g、結晶セルロース(セオ

50

ラスPH301（登録商標）、旭化成ケミカルズ、以下同じ）1462.5 gおよびクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol、FMC、以下同じ）292.5 gを流動層造粒機（FLO-5、フロイント産業）に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液（HPC-L、日本曹達、以下同じ）2094 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機（コーミルQC-197S、パウレック）で篩過し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒（5450 g）およびステアリン酸マグネシウム（111.2 g）を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機（コレクト12、菊水製作所製）を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、素錠を得た。被膜混合物1〔100g中にヒプロメロース（置換度タイプ2910、粘度3 mPa・s）（日局）52.0g、酸化チタン（日局）23.25g、マクロゴール6000（日局）14.0g、乳糖水和物（日局）10.0g、黄色三二酸化鉄（薬添規）0.5g、三二酸化鉄（薬添規）0.25gを含む〕を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。素錠4885 gに錠剤コーティング機（HC-Multi、フロイント産業）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるようにコーティングを行うことにより目的とする錠剤を得た。

【0050】

実施例1-2 賦形剤として乳糖を使用した錠剤の調製

化合物A 10.0 g、乳糖水和物（日局、以下同じ）1043.0 g、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC、信越化学、以下同じ）195.0 gを流動層造粒機（MP-01、パウレック）に入れて混合し、HPC-L水溶液 487.5 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を目開き710 μm篩で篩過し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒（1089 g）およびステアリン酸マグネシウム（11 g、Pardeck LUB MST、メルク、以下同じ）を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機（コレクト12、菊水製作所製）を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、素錠（質量：130 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径）、以下同じ）を得た。被膜混合物1（上記と同様の組成を有する）を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。素錠200 gに錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で4重量部になるようにコーティングを行うことにより目的とする錠剤を得た。

以下の第1表に、実施例1-1および実施例1-2で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【0051】

【表1】

成分	実施例1-1	実施例1-2
化合物 A (mg)	1.0	1.0
乳糖水和物(mg)	-	104.3
D-マンニトール(mg)	83.5	-
結晶セルロース(mg)	32.5	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(mg)	-	19.5
クロスカルメロースナトリウム(mg)	6.5	-
ヒドロキシプロピルセルロース(mg)	3.9	3.9
ステアリン酸マグネシウム(mg)	2.6	1.3
被膜混合物 1 (mg)	6.5	5.2
計(mg)	136.5	135

【0052】

試験例1

実施例1-1および実施例1-2で得られた錠剤について、ガラス瓶（開放）に入れ、60の条件で1ヵ月保存し、以下に示す測定条件（測定条件1）にて、類縁物質の生成量を評価した。結果を第3表に示す。RRT（相対保持時間）0.45において、実施例1-1で得られた製

剤では類縁物質の生成は認められず、実施例1-2で得られた製剤でも類縁物質の生成はわずかであった。これらの結果から、D-マンニトールおよび乳糖水和物の何れの賦形剤においても良好な保存安定性が得られることが理解できる。ここで、RRT（相対保持時間）とは、化合物Aの保持時間に対する、類縁物質の相対保持時間を意味する。

【0053】

（測定条件1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220 nm）

カラム：L-column2（CERI）4.6mm I.D. × 150mm

カラム温度：約40 の一定温度

移動相A：水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸（1900/100/1）

移動相B：アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（1800/200/1）

流量：1.0mL/分

移動相の送液方法：移動相Aおよび移動相Bの混合比を、以下のように変更して濃度勾配を制御し、送液した。

【0054】

【表2】

第2表 移動相の濃度勾配

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 80	95 → 35	5 → 65
80 ~ 90	35	65
90 ~ 90.1	35 → 95	65 → 5
90.1 ~ 105	95	5

【0055】

【表3】

第3表 類縁物質生成量（相対保持時間（RRT）0.45：保存条件、60℃：ガラス瓶開放）

保存期間	実施例1-1	実施例1-2
開始時	ND	ND
1ヵ月	ND	0.32%

ND：検出限界以下

【0056】

実施例2-1 結晶セルロースを添加した錠剤およびそのアルミ袋包装品の調製

化合物A 3.8 g、D-マンニトール646.2 g、結晶セルロース（MCC、セオラス PH301（登録商標）、旭化成ケミカル、以下同じ）250.0 gおよびクロスカルメロースナトリウム30.0 gを流動層造粒機（MP-01、パウレック）に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 375.0 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を用いて、実施例1-1と同様の方法により、錠剤を得た。得られた錠剤をポリプロピレン製シート（TAS-2230V、大成化工、以下同じ）および接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔（UACJ）を用いて、半自動PTPシート調製機（FABNTASY、O.M.A.R社、以下同じ）により包装し、ブリスター包装品を得た。得られたブリスター包装品をアルミ袋（細川洋行）に入れてヒートシーラー（クイックシーラー、志賀包装機、以下同じ）によりシールし、目的とするアルミ袋包装品を得た。

【0057】

実施例2-2 結晶セルロースを添加した錠剤およびそのアルミ袋包装品の調製

実施例2-1と同様に錠剤を調製した。さらに、得られた錠剤をポリプロピレン製シートおよび汎用のアルミ箔（UACJ）を用いて、実施例2-1と同様の方法により、目的とするア

ルミ袋包装品を得た。

【 0 0 5 8 】

実施例3-1 結晶セルロースを添加した錠剤およびそのアルミ袋包装品の調製

化合物A 3.8 g、D-マンニトール746.2 g、結晶セルロース150.0 gおよびクロスカルメロースナトリウム50.0 gを用いて、実施例2-1と同様の方法により、錠剤を調製した。実施例2-2と同様の方法により、得られた錠剤から目的とするアルミ袋包装品を得た。

【 0 0 5 9 】

実施例3-2 結晶セルロース無添加の錠剤およびそのアルミ袋包装品の調製

化合物A 3.8 g、D-マンニトール896.2 gおよびクロスカルメロースナトリウム50.0 gを用いて実施例2-1と同様の方法により、錠剤を調製した。実施例2-2と同様の方法により、得られた錠剤から目的とするアルミ袋包装品を得た。

【 0 0 6 0 】

以下の第4表に、実施例2-1、2-2、3-1および3-2で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【表 4】

第 4 表

成分	実施例 2-1	実施例 2-2	実施例 3-1	実施例 3-2
化合物 A (mg)	0.5	0.5	0.5	0.5
D-マンニトール (mg)	84.0	84.0	97.0	116.5
結晶セルロース (mg)	32.5	32.5	19.5	—
クロスカルメロース ナトリウム (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
ヒドロキシプロピル セルロース (mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
ステアリン酸マグネ シウム (mg)	2.6	2.6	2.6	2.6
被膜混合物 1 (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
計	137 mg	137 mg	137 mg	137 mg

【 0 0 6 1 】

試験例2

実施例2-1および実施例2-2で得られたアルミ袋包装品について、60 の条件で1ヵ月保存し、試験例1と同様の条件にて錠剤の類縁物質の生成量を評価した。結果を第5表に示す。実施例2-1および実施例2-2で得られたアルミ袋包装品中の錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例2-1で得られたアルミ袋包装品（接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔を使用）中の錠剤は、実施例2-2のそれと比較して、相対保持時間（RRT）1.28を有する類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量がより抑制されていた。

【表 5】

第5表 類縁物質生成量（RRT：相対保持時間、保存条件：60℃）

試料	保存期間	類縁物質量 (%)				
		RRT0.45	RRT0.52	RRT0.99	RRT1.28	総量
実施例2-1	開始時	ND	0.20	<0.05	ND	0.38
	1ヵ月	ND	0.96	0.15	0.15	1.93
実施例2-2	開始時	ND	0.20	<0.05	ND	0.38
	1ヵ月	ND	0.33	0.08	1.26	10.32

ND：検出限界以下

【 0 0 6 2 】

試験例3

実施例2-1、実施例3-1および実施例3-2で得られたアルミ袋包装品について、60 の条件で1ヵ月保存し、以下に示す測定条件2にて錠剤の類縁物質の生成量を評価した。結果を第6表に示す。実施例2-1、実施例3-1および実施例3-2で得られたアルミ袋包装品中の錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例2-1および実施例3-1で得られたアルミ袋包装品中の錠剤は、実施例3-2で得られたそれと比較して、類縁物質の生成量がより抑制された。さらに結晶セルロースの添加量が多い実施例2-1は類縁物質の生成抑制効果がより顕著であった。

【 0 0 6 3 】

【表 6】

第6表 類縁物質生成量 (RRT(相対保持時間) 0.99、保存条件: 60° C)

保存期間	実施例2-1	実施例3-1	実施例3-2
開始時	ND	ND	ND
1ヵ月	ND	0.14%	1.56%

ND: 検出限界以下

【 0 0 6 4 】

(測定条件2)

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220 nm)

カラム: L-column2 (CER) 4.6mm I.D. × 150mm

カラム温度: 約40 の一定温度

移動相A: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 (1900/100/1)

移動相B: アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (1800/200/1)

流量: 1.0mL/分

移動相の送液方法; 移動相A/移動相B (79/21) にて送液した。

【 0 0 6 5 】

実施例4-1 炭酸カルシウムを添加した錠剤の調製

化合物A 7.69 g、D-マンニトール1272.3 g、結晶セルロース500.0 g、クロスカルメロースナトリウム100.0 gおよび炭酸カルシウム(日局、日東粉化工業、以下同じ) 20.0 gを流動層造粒機(FLO-2、フロイント産業)に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 750.0 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機(コーミルQC-197S、パウレック)で解砕し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒(980.0 g)およびステアリン酸マグネシウム(20.0 g)を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、目的とする錠剤(質量: 130mg、錠剤の形状: 円形状(7 mm径))を得た。

【 0 0 6 6 】

実施例4-2 炭酸カルシウム無添加錠剤の調製

化合物A 7.69 g、D-マンニトール1292.3 g、結晶セルロース500.0 gおよびクロスカルメロースナトリウム100.0 gを流動層造粒機(FLO-2、フロイント産業)に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 750.0 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を用いて、実施例4-1と同様の方法により、目的とする錠剤(質量: 130mg、錠剤の形状: 円形状(7 mm径))を得た。

【 0 0 6 7 】

実施例5-1 炭酸カルシウムを添加した錠剤の調製

化合物A 7.69 g、D-マンニトール1252.3 g、結晶セルロース500.0 g、クロスカルメロースナトリウム100.0 gおよび炭酸カルシウム40.0 gを流動層造粒機(FLO-2、フロイント産業)に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液750.0 gをスプレー

10

20

30

40

50

して造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を用いて、実施例4-1と同様の方法により、目的とする錠剤（質量：130mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

【 0 0 6 8 】

以下の第7表に、実施例4-1、実施例4-2および実施例5-1で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【表 7】

第7表

成分	実施例 4-1	実施例 4-2	実施例 5-1
化合物 A (mg)	0.5	0.5	0.5
D-マンニトール (mg)	82.7	84.0	81.4
結晶セルロース (mg)	32.5	32.5	32.5
クロスカルメロースナトリウム (mg)	6.5	6.5	6.5
炭酸カルシウム (mg)	1.3	—	2.6
ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	3.9	3.9	3.9
ステアリン酸マグネシウム (mg)	2.6	2.6	2.6
計	130 mg	130 mg	130 mg

10

20

【 0 0 6 9 】

試験例4

実施例4-1、実施例4-2および実施例5-1で得られた錠剤について、ガラス瓶（開放）に入れ、40℃/75%RHの条件で1ヵ月保存し、前記測定条件1にて、類縁物質の生成量を評価した。結果を第8表に示す。実施例4-1、実施例4-2および実施例5-1で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例4-2で得られた錠剤と比較して、炭酸カルシウムを添加した実施例4-1および実施例5-1で得られた錠剤は、保存後の類縁物質（RRT（相対保持時間）0.52および総量）の生成がより抑制された。さらに実施例5-1ではその効果が顕著であった。

30

【 0 0 7 0 】

【表 8】

第8表 類縁物質生成量（RRT：相対保持時間、保存条件：40℃/75%RH）

試料	保存期間	類縁物質量 (%)	
		RRT0.52	総量
実施例4-1	開始時	0.28	0.41
	1ヵ月	1.32	1.62
実施例4-2	開始時	0.35	0.47
	1ヵ月	2.86	3.27
実施例5-1	開始時	0.25	0.37
	1ヵ月	0.88	1.16

40

【 0 0 7 1 】

実施例5-2 コーティングを施していない錠剤の調製

実施例1-2と同様の手法により、目的とする素錠（質量：130 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径）、以下同じ）を得た。

【 0 0 7 2 】

実施例6 コーティングを施した錠剤の調製

前記被膜混合物1を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。前記実施例5-2で得られた素錠に対し錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック）を用

50

いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で4重量部になるようにコーティングを行うことにより目的とする錠剤を得た。

【0073】

実施例7 コーティングを施した錠剤の調製

前記被膜混合物1を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。前記実施例5-2で得られた素錠に対し錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で6重量部になるようにコーティングを行うことにより目的とする錠剤を得た。

【0074】

実施例8 コーティングを施した錠剤の調製

前記被膜混合物1を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。前記実施例5-2で得られた素錠に対し錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で8重量部になるようにコーティングを行うことにより目的とする錠剤を得た。

以下の第9表に、実施例6～8および実施例5-2で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【0075】

【表9】

第9表

成分	実施例6	実施例7	実施例8	実施例5-2
化合物A (mg)	1.0	1.0	1.0	1.0
乳糖水和物 (mg)	104.3	104.3	104.3	104.3
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(mg)	19.5	19.5	19.5	19.5
ヒドロキシプロピルセルロース(mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
ステアリン酸マグネシウム(mg)	1.3	1.3	1.3	1.3
被膜混合物1(mg)	5.2	7.8	10.4	—
計	135 mg	138 mg	140 mg	130 mg

【0076】

試験例5

日米EU三極医薬品承認審査調和国際会議（ICH）における新原薬および新製剤の光安定性試験ガイドライン（1996年11月6日）に従って、実施例6～8および実施例5-2でそれぞれ得られた錠剤に関して、以下に示す条件で安定性試験を行った。曝光後、前記測定条件1にて、類縁物質（RRT(相対保持時間)0.52および総量）の生成量を評価した。結果を第10表に示す。実施例6～8および実施例5-2で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例5-2で得られた錠剤と比較して、コーティング処理が施された実施例6～8の錠剤は、曝光後の類縁物質（RRT(相対保持時間)0.52および総量）の生成がより抑制された。

【0077】

【表 10】

第10表 類縁物質生成量 (RRT: 相対保持時間、曝光条件: 総照度120,000 lxh)

試料	保存条件	類縁物質 (%)	
		RRT0.52	総量
実施例6	曝光前	0.33	0.96
	曝光後	0.56	1.31
実施例7	曝光前	0.38	1.03
	曝光後	0.47	1.16
実施例8	曝光前	0.39	1.05
	曝光後	0.44	1.11
実施例5-2	曝光前	0.30	0.84
	曝光後	2.49	4.54

10

(光安定性試験条件)

光源: キセノンランプ

照度: 30,000 lx

曝光時間: 40時間 (総照度120,000 lxh)

【0078】

実施例9-1 脱酸素剤および乾燥剤が封入されていないアルミ袋包装品の調製

化合物A 63.1 g、D-マンニトール 10432.9 g、結晶セルロース 4100.0 g、クロスカルメロースナトリウム 820.0 gおよび炭酸カルシウム 492.0 gを流動層造粒機 (FLO-15、フロイント産業) に入れて混合し、8重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 6150.0 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機で解砕し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒 (8000.0 g) およびステアリン酸マグネシウム (163.3 g) を混合機 (TBM-60、徳寿工作所、以下同じ) で混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機 (AQUARIUS、菊水製作所製) を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、素錠を得た。被膜混合物2 (100 g 中に、ヒプロメロース (置換度タイプ2910、粘度3 mPa・s) (日局) 52.0g、酸化チタン (日局) 20.0g、マクロゴール6000 (日局) 14.0g、乳糖水和物 (日局) 10.0g、黄色三二酸化鉄 (葉添規) 4.0gを含む) を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液を調製した。素錠3500.0 gに錠剤コーティング機 (DRC-500、パウレック) を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるようにコーティングを行うことにより錠剤を得た。得られた錠剤を25 /60%RH の保存条件で5日間保存後、ポリプロピレン製シート (TAS-2230V、大成化工) および接着剤中のメラミン樹脂量を低減したアルミ箔 (UACJ) を用いて、PTP包装機 (No.855PX型、岩黒製作所) により、プリスター包装品を得た。得られたプリスター包装品をアルミ袋 (細川洋行、以下同じ) に入れてヒートシール機 (クイックシーラー、志賀包装機、以下同じ) によりシールし、目的とするアルミ袋包装品を得た。

20

30

【0079】

実施例9-2 脱酸素剤が封入されたアルミ袋包装品

実施例9-1と同様の方法により、プリスター包装品を得た。プリスター包装品 10シートおよび脱酸素剤 (ファーマキープKC-20、三菱ガス化学) をアルミ袋 (細川洋行) に入れてヒートシール機によりシールし、目的とするアルミ袋包装品を得た。

40

【0080】

実施例10 乾燥剤が封入されたアルミ袋包装品の調製

実施例9-1と同様の方法により、プリスター包装品を得た。プリスター包装品 10シートおよび乾燥剤 (MSセラムW 3G、東海化学工業所) をアルミ袋 (細川洋行) に入れてヒートシール機 (クイックシーラー、志賀包装機、以下同じ) によりシールし、目的とするアルミ袋包装品を得た。

【0081】

以下の第11表に、実施例9-1、実施例9-2および実施例10で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

50

【 0 0 8 2 】

【表 1 1】

第 11 表

成分	実施例 9-1、実施例 9-2 および実施例 10
化合物 A (mg)	0.5
D-マンニトール (mg)	82.7
結晶セルロース (mg)	32.5
クロスカルメロースナトリウム(mg)	6.5
炭酸カルシウム (mg)	1.3
ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	3.9
ステアリン酸マグネシウム (mg)	2.6
被膜混合物 2 (mg)	6.5
計	137 mg

10

【 0 0 8 3 】

試験例 6

実施例 9-1、実施例 9-2 および実施例 10 で得られたアルミ袋包装品について、60 の条件で 1 ヶ月保存し、前記試験例 1 と同様の条件にて錠剤の類縁物質の生成量を評価した。結果を第 12 表に示す。実施例 9-1、実施例 9-2 および実施例 10 で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例 9-2 および実施例 10 で得られたアルミ袋包装品中の錠剤は、実施例 9-1 のそれと比較して、保存後の類縁物質の総生成量がより抑制された。特に実施例 9-2 でその効果が顕著であった。

20

【 0 0 8 4 】

【表 1 2】

第 12 表 類縁物質生成量 (RRT: 相対保持時間、保存条件: 60°C)

試料	保存期間	類縁物質量 (%)	
		RR10.52	総量
実施例 9-1	開始時	0.25	0.25
	1 ヶ月	0.92	1.58
実施例 9-2	開始時	0.25	0.25
	1 ヶ月	0.22	0.22
実施例 10	開始時	0.25	0.25
	1 ヶ月	0.27	0.53

30

【 0 0 8 5 】

実施例 11-1 ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーによるコーティングが施されていない錠剤の調製

化合物 A 38.5 g、D-マンニトール 6161.5 g、結晶セルロース 1250.0 g、クロスカルメロースナトリウム 250.0 g および炭酸カルシウム 50.0 g を流動層造粒機 (FLO-15、フロイント産業) に入れて混合し、8 重量% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 1875.0 g をスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機 (コーミル QC-197 S、パウレック) で解砕し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒 (4410.0 g) およびステアリン酸マグネシウム (90.0 g) を混合機 (TBM-25、徳寿工作所) で混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機 (AQUARIUS、菊水製作所製) を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、素錠を得た。前記被膜混合物 2 を精製水に分散し、固形分濃度 10 重量% のコーティング液を調製した。素錠 3500.0 g に錠剤コーティング機 (DRC-500、パウレック) を用いて、素錠 100 重量部に対し剤皮が乾燥状態で 8 重量部になるようにコーティングを行うことにより錠剤を得た。

40

【 0 0 8 6 】

実施例 11-2 ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーに

50

よるコーティングが施された錠剤の調製

実施例11-1と同様の方法により、素錠を得た。ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（コリコートIR（登録商標）、BASF）を精製水に溶解し、固形分濃度5重量%のコーティング液1を調製した。さらに前記被膜混合物2を精製水に分散し、固形分濃度10重量%のコーティング液2を調製した。素錠200.0 gに錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック）を用いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で2重量部になるように前記コーティング液1を、続いて、素錠100重量部に対し剤皮が乾燥状態で5重量部になるように前記コーティング液2をそれぞれ噴霧し、コーティングを行うことにより錠剤を得た。

【0087】

10

以下の第13表に、実施例11-1および実施例11-2で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【表13】

第13表

成分	実施例 11-1	実施例 11-2
化合物 A (mg)	1.0	1.0
D-マンニトール (mg)	82.2	82.2
結晶セルロース (mg)	32.5	32.5
クロスカルメロースナトリウム(mg)	6.5	6.5
炭酸カルシウム (mg)	1.3	1.3
ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	3.9	3.9
ステアリン酸マグネシウム (mg)	2.6	2.6
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (mg)	—	2.6
被膜混合物 2 (mg)	10.4	6.5
計	140 mg	139 mg

20

【0088】

試験例7

30

実施例11-1および実施例11-2で得られた錠剤について、プラスチックシャーレ（開放）に入れ、25 / 60%RHの条件で2週間および1ヵ月保存し、前記測定条件1にて、類縁物質の生成量を評価した。結果を第14表に示す。実施例11-1および実施例11-2で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例11-1で得られた錠剤と比較して、実施例11-2で得られた錠剤は、保存後の類縁物質（RRT(相対保持時間)0.52および総量）の生成がより抑制された。

【表14】

第14表 類縁物質生成量（RRT：相対保持時間、保存条件：25℃／60%RH）

試料	保存期間	類縁物質量 (%)
		RRT0.52
実施例 11-1	開始時	0.14
	2 週間	0.25
	1 ヶ月	0.34
実施例 11-2	開始時	0.14
	2 週間	0.16
	1 ヶ月	0.18

40

【0089】

実施例12 - 1 塩基性添加剤を含有しない錠剤の調製

50

化合物A 22.5 g、D-マンニトール3780.0 g、結晶セルロース1462.5 gおよびクロスカルメロースナトリウム292.5 gを流動層造粒機（FL0-5、フロイント産業）に入れて混合し、以降、実施例1-1と同様の方法でコーティング錠を得た。

【0090】

実施例12-2 ケイ酸カルシウムを添加した錠剤の調製

化合物A 3.8 g、D-マンニトール646.2 g、結晶セルロース250.0 gおよびクロスカルメロースナトリウム50.0 gを流動層造粒機（MP-01、パウレック）に入れて混合し、HPC-L水溶液 375.0 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機（コーミルQC-197S、パウレック）で篩過し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒（388.1 g）、ケイ酸カルシウム（4.0 g、ナカライテスク、以下同じ）およびステアリン酸マグネシウム（7.9 g）を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機（コレクト12、菊水製作所製）を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、目的とする錠剤（質量：131 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

10

【0091】

実施例12-3 ケイ酸カルシウムを添加した錠剤の調製

実施例12-2で得られた整粒顆粒（380.3 g）、ケイ酸カルシウム（11.9 g）およびステアリン酸マグネシウム（7.8 g）を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機（コレクト12、菊水製作所製）を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、目的とする錠剤（質量：134 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

【0092】

20

実施例12-4 メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加した錠剤の調製

化合物A 5.0 g、D-マンニトール840.0 g、結晶セルロース325.0 gおよびクロスカルメロースナトリウム65.0 gを流動層造粒機（MP-01、パウレック）に入れて混合し、HPC-L水溶液 487.5 gをスプレーして造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒を整粒機（コーミルQC-197S、パウレック）で篩過し、整粒顆粒とした。得られた整粒顆粒（384.3 g）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（7.8 g、ノイシリンFH2（登録商標）、富士化学工業）およびステアリン酸マグネシウム（7.8 g）を混合し、打錠用顆粒を得た。打錠機（コレクト12、菊水製作所製）を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、目的とする錠剤（質量：133 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

【0093】

30

以下の第15表に、実施例12-1、実施例12-2、実施例12-3および実施例12-4で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【表 15】

第 15 表

成分	実施例 12-1	実施例 12-2	実施例 12-3	実施例 12-4
化合物 A (mg)	0.5	0.5	0.5	0.5
D-マンニトール (mg)	84.0	84.0	84.0	84.0
結晶セルロース (mg)	32.5	32.5	32.5	32.5
クロスカルメロー スナトリウム (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
ヒドロキシプロピ ルセルロース (mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
ステアリン酸マグ ネシウム (mg)	2.6	2.6	2.6	2.6
ケイ酸カルシウム (mg)	—	1.3	4.0	—
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム (mg)	—	—	—	2.6
被膜混合物 1 (mg)	6.5	—	—	—
計	136.5 mg	131.3 mg	134 mg	132.6 mg

【0094】

試験例8

実施例12-1、実施例12-2、実施例12-3および実施例12-4で得られた錠剤について、褐色ガラス瓶（開放）に入れ、40℃/75%RHの条件で1ヵ月保存し、前記測定条件1にて、類縁物質の生成量を評価した。結果を第16表に示す。実施例12-1、実施例12-2、実施例12-3および実施例12-4で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例12-1で得られた錠剤と比較して、実施例12-2、実施例12-3および実施例12-4で得られた錠剤は、保存後の類縁物質（RRT(相対保持時間)0.52および総量）の生成がより抑制された。

【0095】

【表 16】

第 16 表 類縁物質生成量（RRT：相対保持時間）（保存条件：40℃/75%RH）

試料	保存期間	類縁物質質量 (%)					
		RRT 約 0.52	RRT 約 0.99	RRT 約 1.03	RRT 約 1.06	RRT 約 1.10	総量
実施例 12-1	開始時	0.29	NQ	0.06	NQ	0.07	0.42
	1 ヶ月	1.94	0.11	0.05	0.08	0.06	2.24
実施例 12-2	開始時	0.49	NQ	0.05	0.05	0.06	0.65
	1 ヶ月	1.37	0.10	0.05	0.06	0.06	1.70
実施例 12-3	開始時	0.51	NQ	0.06	0.05	0.07	0.69
	1 ヶ月	1.43	0.10	0.05	0.07	0.06	1.77
実施例 12-4	開始時	0.35	0.05	0.06	NQ	0.07	0.58
	1 ヶ月	1.83	0.11	0.05	0.09	0.06	2.19

NQ：定量限界未満

【 0 0 9 6 】

実施例13-1 崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを含有する錠剤の製造

化合物A 7.69 g、D-マンニトール1252.3 g、結晶セルロース500.0 g、クロスカルメロースナトリウム100.0 gおよび炭酸カルシウム40.0 gを流動層造粒機（FLO-2、フロイント産業）に入れて混合し、以降、実施例4-1と同様の方法で打錠用顆粒を得た。打錠機を用いて、得られた打錠用顆粒を製錠することにより、目的とする錠剤（質量：130 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

【 0 0 9 7 】

実施例13-2 崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤の製造

化合物A 7.69 g、D-マンニトール1152.3 g、結晶セルロース500.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200.0 gおよび炭酸カルシウム40.0 gを流動層造粒機（FLO-2、フロイント産業）に入れて混合し、以降、実施例13-1と同様の方法で錠剤（質量：130 mg、錠剤の形状：円形状（7 mm径））を得た。

【 0 0 9 8 】

以下の第17表に、実施例13-1および実施例13-2で得られた錠剤における各成分の組成を示した。

【表 1 7】

第17表

成分	実施例 13-1	実施例 13-2
化合物 A (mg)	0.5	0.5
D-マンニトール (mg)	81.4	74.9
結晶セルロース (mg)	32.5	32.5
クロスカルメロースナトリウム (mg)	6.5	—
炭酸カルシウム (mg)	2.6	2.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	—	13.0
ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	3.9	3.9
ステアリン酸マグネシウム (mg)	2.6	2.6
計	130 mg	130 mg

【 0 0 9 9 】

試験例9

実施例13-1および実施例13-2で得られた錠剤について、褐色ガラス瓶（開放）に入れ、40 / 75%RHの条件で1ヵ月保存し、前記測定条件1にて、類縁物質の生成量を評価した。結果を第18表に示す。実施例13-1および実施例13-2で得られた錠剤は、何れも個々の類縁物質の生成量や類縁物質の総生成量が抑制されていた。また、実施例13-1で得られた錠剤と比較して、実施例13-2で得られた錠剤は、保存後の類縁物質（RRT(相対保持時間)0.52および総量）の生成がより抑制された。

【 0 1 0 0 】

【表 18】

第 18 表 類縁物質生成量 (RRT：相対保持時間) (保存条件：40℃/75%RH)

試料	保存期間	類縁物質質量 (%)					
		RRT 約 0.52	RRT 約 0.99	RRT 約 1.03	RRT 約 1.06	RRT 約 1.10	総量
実施例 13-1	開始時	0.25	NQ	0.05	NQ	0.07	0.37
	1 ヲ月	0.87	0.06	0.06	0.06	0.07	1.12
実施例 13-2	開始時	0.25	NQ	0.05	NQ	NQ	0.35
	1 ヲ月	0.55	0.05	0.06	0.06	0.07	0.85

NQ：定量限界未満

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K	47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K	9/32	(2006.01)	A 6 1 K 9/32
A 6 1 K	9/30	(2006.01)	A 6 1 K 9/30
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 P	5/18	(2006.01)	A 6 1 P 5/18
A 6 1 J	1/03	(2006.01)	A 6 1 J 1/03 3 7 0
A 6 1 J	1/00	(2006.01)	A 6 1 J 1/00 4 3 0

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 谷 村 信 爾

東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 吉 井 宏 子

東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 岩 田 見 二

東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 井 澤 直 人

東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 太 田 元 洋

東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内

審査官 金田 康平

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 0 3 4 0 3 1 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 5 9 7 5 (W O , A 1)

特開 2 0 0 3 - 1 0 4 8 8 7 (J P , A)

特開 2 0 0 5 - 2 6 3 7 9 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 8 7 4 6 2 (W O , A 1)

特表 2 0 1 3 - 5 1 4 3 0 3 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 2 3 3 7 6 6 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 3 4 6 0 6 6 (J P , A)

特開 2 0 0 5 - 1 5 4 4 3 1 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 0 6 3 7 3 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 3 6 5 2 7 (J P , A)

特開平 0 3 - 1 8 4 9 1 7 (J P , A)

特開昭 5 5 - 0 4 7 6 1 5 (J P , A)

新・薬剤学総論(改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987年 4月10日, p. 369-370, 414-

416, ISBN 4-524-49209-7、特に第369頁第2段落 - 第370頁第1段落、の第414 - 416頁の表

薬剤学マニュアル, 株式会社南山堂, 1989年 3月20日, 第1版, p. 122, ISBN 4-525-77141-0, 特に「湿度」、「光」、「安定性試験」の欄

新・薬剤学総論(改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987年 4月10日, p. 143-147

Volker Buhler, Kollicoat grades, BASF, 2007年, p. 7, 34-37

Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology, 2014年, Vol. 1, p. 57-67

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00 - 33/44

A61K 9/00 - 9/72

A61K47/00 - 47/69

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)