明　細　書

発明の名称 ： 経口投与用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を含有する経口投与用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を含有する配合剤は、チミジレート生成阻害作用とＤＮＡへの取り込みによるＤＮＡ合成阻害作用により抗腫瘍効果を発揮するＦＴＤにチミジンホスホリラーゼ阻害作用を有するＴＰＩを配合することでＦＴＤの生体内での分解を抑制し抗腫瘍効果を増強した抗腫瘍剤である（特許文献１）。

現在、ＦＴＤとＴＰＩをモル比１：０．５で配合した抗腫瘍剤「ＴＡＳ－１０２」は経口投与可能な製剤として開発中である（非特許文献１及び２）。これまでに経口投与可能なＴＡＳ－１０２製剤に関しては錠剤、顆粒剤及びカプセル剤等が知られている（特許文献１及び２）。しかしながら、その製剤の品質、特に保存安定性に関しては十分に検討されていなかった。

[0003] 製剤化においては、薬剤を経口投与しやすくするために、有効成分の他に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤等を含有せしめることが通常である。その中で、賦形剤は経口の薬剤を取り扱いやすい又は服用しやすい大きさ・質量に調整するための嵩増しのために添加されるが、薬物量に対する質量割合が大きくなる場合が多い。従って、製剤添加剤の中でも賦形剤は、製剤の安定性に及ぼす影響が大きく、選定には十分配慮する必要がある。

[0004] 一方、医療現場では誤飲防止や服薬コンプライアンスを向上させるため、

種々の薬剤を１回服用分毎に包装する一包化を進めており、防湿包装がなくても安定で高品質な製剤が望まれている。また、防湿包装が不要になることで包装開封の手間がなくなる、包剤ゴミがなくなるといったメリットが生じる。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第９６／３０３４６号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００６／８０３２７号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：International Journal of Oncology 25 : 571-578, 2004

非特許文献2：Invest New Drugs 26(5): 445-54, Oct 2008.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者は、前記ＦＴＤ及びＴＰＩに種々の製剤添加物を配合し、得られた組成物を種々の条件における保存安定性について検討したところ、配合した製剤添加物の種類により保存、特に高湿度条件下に保存すると、ＦＴＤ及びＴＰＩの類縁物質の量が増加することが判明した。

従って、本発明の目的は、高湿度条件下でも有効成分が安定であり、経口投与可能なＦＴＤ及びＴＰＩ含有経口投与用医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] そこで本発明者は、ＦＴＤ及びＴＰＩに種々の添加剤を配合してその保存安定性を評価してきたところ、臨界相対湿度が高い糖類を用いた場合に、保存しても類縁物質量がほとんど増加しない安定な経口投与用医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、ＦＴＤ及びＴＰＩを有効成分として含み、賦形剤として２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を含有する経口投

与用医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、上記経口投与用医薬組成物をコーティングしてなる経口投与用医薬製剤を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、高湿度条件下でも製剤の安定性が確保された高品質な製剤を患者及び医療従事者に提供できる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の経口投与用医薬組成物の有効成分は、ＦＴＤ及びＴＰＩである。組成物中のＦＴＤ及びＴＰＩの含有モル比は、１：０．５が好ましい。また、経口投与用医薬組成物一投与単位あたりのＦＴＤ含有量は５～３５ｍｇが好ましく、１５～２０ｍｇがより好ましい。

本発明の経口用医薬組成物における有効成分であるＦＴＤ及びＴＰＩの含有量は、剤形、投与計画等により変わり、特に限定されず適宜選択すればよいが、いずれも医薬組成物中の有効成分量を１～４０質量％程度とするのが好ましい。

[0012] 本発明の経口投与用医薬組成物は、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を賦形剤として配合することにより、高湿度条件下に保存してもＦＴＤ及びＴＰＩの類縁物質の増加が抑制される。ここで「臨界相対湿度」とは、吸湿性を表す周知の指標であり、相対湿度を上げていった場合に、試料における吸湿量の急激な増加が見られるときの相対湿度をいう。臨界相対湿度は、例えば、水分吸着測定装置（ＤＶＳ－１、Ｓｕｒｆａｃｅ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｌｔｄ．）を用いて、２５℃で１０～９５％の相対湿度における試料の重量変化を測定することにより確認することができる。「２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である」とは、２５℃における相対湿度が８５％未満では殆ど吸湿しないことをいう。また、「臨界相対湿度無し」とは、低湿度でも湿度に応じて吸湿し、相対湿度の上昇に伴う吸湿量の急激な増加が見られないことをいう。

[0013] 本発明の経口用医薬組成物における２５℃における臨界相対湿度が８５％

以上である糖類は、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上であれば特に制限はなく、単糖類、オリゴ糖及び、糖アルコール等を挙げることができる。

これらの糖類のうちでも、前記ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性の観点から、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である二糖類又は糖アルコールが好ましく、２５℃における臨界相対湿度が９０％以上である二糖類又は糖アルコールがさらに好ましく、２５℃における臨界相対湿度が９５％以上である二糖類又は糖アルコールが特に好ましい。具体的には、乳糖（無水物及び水和物を含む）、精製白糖、マンニトール、トレハロース、マルトースマルチトール又はエリスリトールが好ましく、乳糖、精製白糖、マンニトール、トレハロース又はマルトースがより好ましく、乳糖、精製白糖又はマンニトールがより好ましく、乳糖又はマンニトールが特に好ましい。なお、これらの糖類は単独でまたは２種以上組み合わせて使用してもよい。

[0014] 本発明の経口投与用医薬組成物における臨界相対湿度が８５％以上の糖類の含有量は、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性の点と、賦形剤としての機能の点から、ＦＴＤ １質量部に対し３．６質量部以上が好ましく、３．６～５０質量部がより好ましく、３．７～２５質量部がさらに好ましく、３．７～１０質量部が特に好ましい。

[0015] また、本発明の経口投与用医薬組成物には、経口投与時の良好な崩壊性を確保するために、さらに崩壊剤を添加することができる。しかし、ほとんどの崩壊剤は臨界相対湿度をもたず、その種類によってはＦＴＤ及びＴＰＩの安定性を損なう恐れがある。本発明の経口投与用医薬組成物における崩壊剤としては、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性と医薬組成物の崩壊性を両立する観点から、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン、クロスポビドンが好ましく、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ又は部分アルファー化デンプンがより好ましく、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ又は部分アルファー化デンプンが特に好ましい。これらは

１種又は２種以上組み合わせて使用しても良い。崩壊剤の含有量は、本発明医薬組成物におけるＦＴＤ及びＴＰＩの安定性と医薬組成物の崩壊性とを両立させる観点から、医薬組成物全量中、好ましくは２～１６質量％であり、より好ましくは３～１３質量％、更に好ましくは３～１０質量％、特に好ましくは３～７質量％である。

[0016] 本発明の経口投与用医薬組成物における有効成分であるＦＴＤ及びＴＰＩの含有量は、剤形、投与計画等により変わり、特に限定されず適宜選択すればよいが、いずれも医薬組成物全量中の有効成分量を１～４０質量％程度とするのが好ましい。また医薬組成物の添加剤のうち、本発明における２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類が占める割合は、有効成分の安定性の観点から、全添加剤量の５０～１００質量％であるのが好ましく、７０～１００質量％の範囲がより好ましく、７０～９８質量％が特に好ましい。

また、本発明の経口投与用医薬組成物には２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類以外の賦形剤を添加してもよいが、有効成分の安定性の観点から、全賦形剤中の２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類の占める割合は、５０質量％以上が好ましく、７０質量％以上がより好ましく、９０質量％以上がより好ましく、１００質量％が特に好ましい。

[0017] 本発明の経口投与用医薬組成物には、本発明の効果を妨げない範囲で、一般に用いられる種々の添加剤をさらに含んでいても良い。添加剤としては、一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、前記の２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類以外の賦形剤、結合剤、滑沢剤、着香剤、着色剤及び矯味剤等を挙げることができる。

[0018] 結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース及びポリビニルアルコール等を挙げることができる。滑沢剤としては硬化油、ショ糖脂肪酸エステル及びステアリン酸を挙げることができる。着色剤としては、食用黄色５号色素、食用青色２号色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレ

ンジ及びレモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、ｌ－メントール、カンフル及びハッカ等が挙げられる。これらは、単独でまたは２種以上組み合わせて使用しても良い。

ここで結合剤の含有量は、全組成物中、０．００１～５質量％が好ましく、０．０１～３質量％がより好ましい。滑沢剤の含有量は、全組成物中、０．００１～３質量％が好ましく、０．０１～２質量％がより好ましい。

[0019] 本発明の経口投与用医薬組成物の形態としては、造粒物、圧縮成形物（例えば素錠）及び混合物等が挙げられる。

[0020] また、本発明の経口投与用医薬組成物には、前記有効成分の保存安定性を確保する点から、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の金属塩を実質的に含有しないのが好ましい。ここで実質的に含有しないとは、ＦＴＤ １質量部に対して０～０．１質量部、好ましくは０～０．０５質量部、より好ましくは０～０．０１質量部、さらに好ましくは０質量部である。

[0021] 本発明の経口投与用医薬組成物は、そのまま医薬製剤としてもよいが、さらにその表面にコーティングを施して、安定で服用しやすい経口投与用医薬製剤とすることができる。ここでコーティングには、フィルムコーティング、糖衣が含まれる。コーティング基剤としては、ヒプロメロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、白糖等が挙げられる。なお、ＦＴＤ及びＴＰＩを含有する経口投与用医薬組成物をコーティングする際は、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性に実質的に影響を及ぼさない程度であればコーティング層に前記の臨界相対湿度が８５％未満又は臨界相対湿度を持たない添加剤が含まれていてもよい。また、ＦＴＤ及びＴＰＩを含有する経口投与用医薬組成物をコーティングする際は、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性に実質的に影響を及ぼさない程度であればコーティング層に、可塑剤、着色剤、着香剤、矯味剤、滑沢剤等の添加剤が少量含まれていてもよい。可塑剤としては、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。着色剤としては、食用タール色素、食用タール色素レーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オ

レンジ及びレモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、Ｌ－メントール、カンフル及びハッカ等が挙げられ、単独でまたは２種以上組み合わせて使用しても良い。ここで、コーティング層の合計量は、全製剤中１～５質量％が好ましく、２～４質量％がより好ましい。

[0022] 本発明の経口投与用医薬製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等が挙げられる。錠剤にはチュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤や口腔内で速やかに溶解または崩壊し、水なしでも服用できる組成物を含み、また用時溶解して用いる発泡錠も含む。顆粒剤、散剤及び細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解し、水なしで服用できる粉粒状物を含む。

[0023] 本発明の経口投与用医薬組成物及び医薬製剤は、公知の経口投与製剤の製造方法により製することができ、例えば、造粒方法としては、流動層造粒法、撹拌造粒法、転動流動造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法及び破砕造粒法等を用いて造粒物又は素錠を製造することができる。また、造粒原理の観点からは、大きくは乾式造粒法、湿式造粒法に分かれるが、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性の観点から、乾式造粒法が好ましい。

[0024] 本発明によれば、前記糖類を配合することにより、ＦＴＤ及びＴＰＩを有効成分とする経口投与用医薬組成物及び医薬製剤を製造した際に発生する可能性がある当該有効成分の類縁物質の生成増加を抑制することができる。ここで、当該類縁物質とは、ＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外のものをいい、主に当該２つの有効成分の構造的類縁化合物のことを指す。具体的にはある一定条件下で本発明の経口投与用医薬組成物及び医薬製剤を保存した後、日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定したときに検出されるＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外の物質である。

[0025] 次に本発明の態様及び好ましい実施態様を以下に示す。

［１］α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を有効成分として含み、賦形剤として２５℃

における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を含有する経口投与用医薬組成物。

［２］２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類の含有量が、ＦＴＤ　１質量部に対して３．６質量部以上、好ましくは３．６～５０質量部、さらに好ましくは３．７～２５質量部、さらに好ましくは３．７～１０質量部である［１］記載の経口投与用医薬組成物。

［３］２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類が、二糖類又は糖アルコールである［１］又は［２］に記載の経口投与用医薬組成物。

［４］２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類が、乳糖、精製白糖、マンニトール及びエリスリトールから選択される１種または２種以上、好ましくは乳糖、精製白糖及びマンニトールから選択される１種または２種以上である［１］～［３］のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［５］ＦＴＤ及びＴＰＩをモル比１：０．５で含有する［１］～［４］のいずれかにに記載の経口投与用医薬組成物。

［６］さらに崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン及びクロスポビドンから選ばれる１種又は２種以上、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ及び部分アルファー化デンプンから選ばれる１種又は２種以上、さらに好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ及び部分アルファー化デンプンから選ばれる１種又は２種以上を含有する［１］～［５］のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［７］崩壊剤の含有量が、医薬組成物全量中、好ましくは２～１６質量％であり、好ましくは３～１３質量％であり、より好ましくは３～１０質量％であり、特に好ましくは３～７質量％である［６］記載の経口用医薬組成物。

［８］製剤形態が、造粒物、圧縮成形物又は混合物である［１］～［７］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［９］［１］～［８］のいずれかに記載の経口投与用組成物をコーティング

してなる経口投与用医薬製剤。

実施例

[0026] 以下に、実施例、比較例、参考例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例にのみに限定されるものではない。

[0027] 実施例１

ＦＴＤ４０ｇ及びＴＰＩ１８．８４ｇを乳鉢中で混合した。この混合物１．６ｇ及び乳糖水和物「Ｌａｃｔｏｃｈｅｍ　ＤＯＭＯ」（ＤＭＶ－Ｆｏｎｔｅｒｒａ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　ＧｍｂＨ＆Ｃｏ製）８ｇを乳鉢中で混合し、混合物を得た（表１参照）。なお、この組成物中において添加剤中に当該糖類が占める割合は１００％である。

[0028] 実施例２

乳糖水和物の代わりに精製白糖「グラニュー糖　ＥＡ」（塩水港精糖製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って混合物を得た（表１参照）。

[0029] 実施例３

ＦＴＤ１０５ｇ及びＴＰＩ４９．５ｇをポリ袋中で混合した。この混合物６．０ｇ及び乳糖水和物「Ｌａｃｔｏｃｈｅｍ　ＤＯＭＯ」（ＤＭＶ－Ｆｏｎｔｅｒｒａ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　ＧｍｂＨ＆Ｃｏ製）２４ｇを錠剤粉砕器（小西製作所製）で混合、更に精製水を添加、造粒後、ミニジェットオーブン（富山産業製）にて７０℃、２時間乾燥し、造粒物を得た（表２参照）。なお、この組成物中において添加剤中に当該糖類が占める割合は１００％である。

[0030] 実施例４

乳糖水和物の代わりにＤ－マンニトール（協和発酵バイオ製）を用いた以外は、実施例３と同様の方法に従って造粒物を得た（表２参照）。

[0031] 比較例１

乳糖水和物の代わりに結晶セルロース「セオラス」（旭化成工業製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って混合物を得た（表１参照）。

[0032] 比較例２

乳糖水和物の代わりにＤ－ソルビトール（東和化成工業製）を用いた以外は、実施例３と同様の方法に従って造粒物を得た（表２参照）。

[0033] 比較例３

乳糖水和物の代わりにキシリトール（東和化成工業製）を用いた以外は、実施例３と同様の方法に従って造粒物を得た（表２参照）。

[0034] 参考例１

ＦＴＤ４０ｇ及びＴＰＩ１８．８４ｇを乳鉢中で混合し、混合物を得た（表１参照）。

[0035] 試験例１

水分吸着測定装置（ＤＶＳ－１、Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｌｔｄ．）を用い、表１、２に示した添加剤の２５℃における臨界相対湿度を測定した。結果を表１及び２に示す。

[0036] 試験例２

実施例１、２、比較例１及び参考例１で得られた混合物を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．で１箇月間保存した後、生成した類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。結果を表１に示す。なお、総類縁物質量とはＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外のピークを類縁物質ピークとし、この面積から有効成分面積をもとに類縁物質量を算出した総和をいう。

[0037] 試験例３

試験例２に記載の方法に準じて、実施例３、４、及び比較例２、３で得られた造粒物を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．で１週間保存した後、生成した類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。結果を表２に示す。

[0038]

[表1]

単位：質量部

	実施例		比較例	参考例
	1	2	1	1
ＦＴＤ	10	10	10	10
ＴＰＩ	4.71	4.71	4.71	4.71
乳糖水和物	73.55	-	-	-
精製白糖	-	73.55	-	-
結晶セルロース	-	-	73.55	-
臨界相対湿度 (%, at 25℃)	95以上	85以上	無し	-
総類縁物質量(%)	0.19	0.36	1.64	0.15

[0039] [表2]

単位：質量部

	実施例		比較例	
	3	4	2	3
ＦＴＤ	10	10	10	10
ＴＰＩ	4.71	4.71	4.71	4.71
乳糖水和物	58.84	-	-	-
Ｄ－マンニトール	-	58.84	-	-
Ｄ－ソルビトール	-	-	58.84	-
キシリトール	-	-	-	58.84
臨界相対湿度 (%, at 25℃)	95以上	95以上	50～60	75～85
総類縁物質量(%)	0.08	0.00	0.81	0.63

[0040] 表１から明らかなように、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を賦形剤として用いた実施例１及び２の総類縁物質量は参考例１と比較しても殆ど差がなく、比較例１に比べて非常に安定であった。また、表２からも、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を賦形剤とし

て用いた実施例３及び４の総類縁物質量は、２５℃における臨界相対湿度が８５％未満である糖類を賦形剤として用いた比較例２又は３に比して総類縁物質量が明らかに少なく、非常に安定であった。

以上の結果より、２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を賦形剤として用いることで、４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．といった過酷な条件下でも高い安定性を有するＦＴＤ及びＴＰＩ含有製剤が得られることが判明した。類縁物質の生成が抑制されているため、より高品質の製剤を患者及び医療従事者に提供することができる。

[0041] 実施例５

ＦＴＤ４００ｇ、ＴＰＩ１８８．４ｇ、乳糖水和物１５１１．６ｇ、カルメロース「ＮＳ－３００」（五徳薬品製）３００ｇ及びステアリン酸４０ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径１５ｍｍ、質量８００ｍｇの錠剤とした後、破砕機により破砕し、造粒品を得た。更にこの造粒品１２２部に対しステアリン酸１部を添加、ポリ袋内で混合し、ロータリー打錠機を用いて径７ｍｍ、質量１２３ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0042] 実施例６

ＦＴＤ１部とＴＰＩ０．４７１部の混合品１ｇ、乳糖水和物６ｇ及びカルメロース１ｇを乳鉢で混合し、この混合物を油圧プレスにより、質量２３５．３６ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0043] 実施例７

ＦＴＤ１２００ｇ、ＴＰＩ５６５．２ｇ、乳糖水和物７２５８．８ｇ、部分アルファー化デンプン「ＰＣＳ（ＰＣ－１０）」（旭化成ケミカルズ製）４８０ｇ及びステアリン酸９６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１２０ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0044] 実施例８

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン１００ｇ及びステアリン酸

６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１２５ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0045] 実施例９

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン２５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１１０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0046] 実施例１０

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン５０ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１１５ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0047] 実施例１１

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物５２１．９ｇ、部分アルファー化デンプン７５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１５０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0048] 実施例１２

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物６７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン７５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１５０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0049]

[表3]

単位：質量部

	実施例		
	5	6	7
ＦＴＤ	1	1	1
ＴＰＩ	0.47	0.47	0.47
乳糖水和物	3.78	8.83	6.05
カルメロース	0.75	1.47	－
部分アルファー化デンプン	－		0.4
ステアリン酸	0.15	－	0.08
計	6.15	11.77	8

[0050] [表4]

単位：質量部

	実施例				
	8	9	10	11	12
ＦＴＤ	1	1	1	1	1
ＴＰＩ	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
乳糖水和物	3.719	3.719	3.719	5.219	6.719
部分アルファー化デンプン	1	0.25	0.5	0.75	0.75
ステアリン酸	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
計	6.25	5.5	5.75	7.5	9

[0051] 実施例１３

ＦＴＤ１ｇ、ＴＰＩ０．４７１ｇ、乳糖水和物３．７７９ｇ及びステアリン酸０．１５ｇを乳鉢で混合し、この混合物を油圧プレスにより、質量１０８ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0052] 実施例１４

ＦＴＤ１ｇ、ＴＰＩ０．４７１ｇ、乳糖水和物３．７７９ｇ、崩壊剤とし

てカルメロース０．７５ｇ及びステアリン酸０．１５ｇをポリ袋内で混合し、この混合物を油圧プレスにより、質量１２３ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0053] 比較例４

実施例１４に記載の方法に準じて、崩壊剤としてカルメロースの代わりにカルメロースカルシウム「Ｅ．Ｃ．Ｇ－５０５」（五徳薬品製）０．７５ｇを用いて、質量１２３ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0054] 比較例５

実施例１４に記載の方法に準じて、崩壊剤としてカルメロースの代わりにクロスカルメロースナトリウム「Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ」（旭化成工業製）０．７５ｇを用いて、質量１２３ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0055] 試験例４

試験例２に記載の方法に準じて、実施例１３、１４、比較例４、５で得られた錠剤を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．開放にて１箇月保管し、総類縁物質量を測定した（表５参照）。

結果、臨界相対湿度無しの崩壊剤であるカルメロースを含有しても、経口投与用錠剤としての崩壊性を十分確保し、且つ著しい類縁物質の増加を認めず、保存安定性は確保されることが分かった。これに対し、崩壊剤としてカルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムを含有すると類縁物質量が著しく増加し、保存安定性は確保されなかった。

[0056]

[表5]

単位：質量部

	実施例		比較例	
	13	14	4	5
ＦＴＤ	1	1	1	1
ＴＰＩ	0.471	0.471	0.471	0.471
乳糖水和物	3.779	3.779	3.779	3.779
カルメロース	－	0.75	－	－
カルメロースカルシウム	－	－	0.75	－
クロスカルメロースナトリウム	－	－	－	0.75
ステアリン酸	0.15	0.15	0.15	0.15
計	5.4	6.15	6.15	6.15
総類縁物質量(%)	0.286	0.404	1.194	2.529

[0057] 実施例１５

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物２２６．４５ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表６参照）。

[0058] 実施例１６

実施例７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物２１１．４５ｇ、崩壊剤（コーンスターチ「コーンスターチW」（日本食品化工製）、部分アルファー化デンプンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのいずれか）１５ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表６参照）。

[0059] 実施例１７

実施例１６に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物１９６．４５ｇ、崩壊剤（コーンスターチ、部分アルファー化デン

プンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのいずれか）３０ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表６参照）。

[0060] 試験例５

試験例２に記載の方法に準じて、実施例１５、１６及び１７で得られた錠剤を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．開放にて２週間保管し、総類縁物質量を測定した（表６参照）。

結果、いずれの崩壊剤及び量においても著しい類縁物質増加は認められなかった。

[0061] [表6]

単位：質量部

	実施例						
	15	16			17		
ＦＴＤ	1	1	1	1	1	1	1
ＴＰＩ	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
乳糖水和物	4.529	4.229	4.229	4.229	3.929	3.929	3.929
コーンスターチ	-	0.3	-	-	0.6	-	-
部分アルファー化デンプン	-	-	0.3	-	-	0.6	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	0.3	-	-	0.6
ステアリン酸	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
計	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06
総類縁物質量(%)	0.188	0.2	0.266	0.332	0.282	0.334	0.391

請求の範囲

［請求項1］ α，α，α－トリフルオロチミジン及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩を有効成分として含み、賦形剤として２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類を含有する経口投与用医薬組成物。

［請求項2］ ２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類の含有量が、α，α，α－トリフルオロチミジン１質量部に対して３．６質量部以上である請求項１記載の経口投与用医薬組成物。

［請求項3］ ２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類が、二糖類又は糖アルコールである請求項１～２のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［請求項4］ ２５℃における臨界相対湿度が８５％以上である糖類が、乳糖、精製白糖、マンニトール及びエリスリトールから選択される１種または２種以上である請求項１～３のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［請求項5］ α，α，α－トリフルオロチミジン及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩をモル比１：０．５で含有する請求項１～４のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［請求項6］ 崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン及びクロスポビドンから選ばれる１種又は２種以上を含有する請求項１～５のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。

［請求項7］ 崩壊剤の含有量が、医薬組成物全量中、２～１６質量％である請求項６記載の経口用医薬組成物。

［請求項8］ 製剤形態が、造粒物、圧縮成形物又は混合物である請求項１～７のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［請求項9］ 請求項１～８のいずれかに記載の経口投与用組成物をコーティングしてなる経口投与用医薬製剤。