

明 細 書

発明の名称： 溶出性及び打錠性に優れた製剤

技術分野

[0001] 本開示は、5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(以下、「本化合物」とも称す)若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物(以下、本化合物から溶媒和物までを「薬物」、「本薬物」又は「本開示の薬物」とも称す)を有効成分とし、溶出性および保存安定性が良好であり、さらには錠剤として製造する場合、打錠障害が抑制されている経口固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 臨床開発計画において、用量とその反応に関する情報を得ることは重要である。非特許文献1によると、用量反応については、非臨床から臨床開発の全体を通して、各段階で必要な情報を収集し、その後の治験及び市販後の使用にその有益な情報を活用することが目的である。すなわち、用量、血中濃度および臨床での反応(有効性及び安全性)の関係を知り、集団あるいは個々の患者に対して、適切な開始用量、特定の患者の必要性に合わせて用量を調整する最もよい方法や、また、増量してもそれ以上有益性が期待できない用量、あるいは増量すると忍容できない副作用が発現すると思われる用量を見出し、それを次のステージに活用することが重要である。さらに、臨床開発中に用量が変更される場合もあることから、かかる情報取得のための低い用量から高い用量まで幅広い用量範囲に対応した経口固形製剤を得ておくことが好ましい。

[0003] 固形製剤を経口投与した場合、その効果を発揮するためには、崩壊・分散・溶出の過程を経て溶解した薬物が吸収部位に到達することが必要であり、

この過程が薬物の吸収性に大きく影響するため、薬理効果を発揮、維持するためには安定的に良好な溶出を維持できるように製剤を設計することが望まれる。

[0004] 特許文献1には本化合物の製剤に関する開示があるが、具体的な成分、処方及び製法を示した実施例は開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO 2020/045334

非特許文献

[0006] 非特許文献1：新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針（ICH E4）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本開示の課題は、本薬物において、溶出性及び保存安定性が良好な経口固形製剤を提供することであり、さらには錠剤として製造する場合は、打錠障害が抑制された経口固形製剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本薬物を経口固形製剤化するにあたり、錠剤を製造する工程（すなわち打錠工程）にて杵の表面に本薬物を含む組成物が付着する現象（いわゆる、スティッキング）および表面が剥離する現象（いわゆる、キャッピング）などの打錠障害が発生することが明らかとなった。一般に、結合剤および滑沢剤を配合することで、打錠工程における打錠障害が改善する傾向を示すが、結合剤および滑沢剤の配合量を適量以上増加させることにより、化合物の溶出速度が遅延することや錠剤の成型能の低下（硬度低下）が起こることも知られている。しかし、本開示者らが鋭意検討したところ、驚くべきことに、通常の処方割合以上の結合剤および滑沢剤を使用することにより、溶出遅延や硬度低下などの課題が見られず、流動性向上、打錠障害を解消することがで

きた。

[0009] 本開示者らは、鋭意検討を行った結果、滑沢剤と結合剤を共に通常用いられる割合以上に高含量配合することにより、溶出性及び保存安定性が良好な経口固形製剤の提供が可能であることを見出した。具体的には、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースおよび滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムを高含量配合して錠剤を製造した場合でも、溶出遅延や硬度低下を起さず、打錠障害が抑制されると共に、良好な溶出性を維持しつつ、かつ優れた保存安定性が得られることを見出して、本開示を完成するに至った。

[0010] すなわち、本開示は、以下の項目を提供する。

[0011] [項 1]

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物

(2) 製剤100重量%に対して、4.0~6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0~10.0重量%の滑沢剤
を含有する経口固形製剤。

[0012] [項 2]

前記結合剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、5.0~6.0重量%である、項1に記載の経口固形製剤。

[0013] [項 3]

前記結合剤が、水溶性高分子結合剤である、項1または2に記載の経口固形製剤。

[0014] [項 4]

前記水溶性高分子結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、又はポリビニルアルコールである、項3に記載の経口固形製剤。

[0015] [項 5]

前記水溶性高分子結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである、項 3 に記載の経口固形製剤。

[0016] 〔項 6〕

前記滑沢剤の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、2.0～6.0 重量%である、項 1～5 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0017] 〔項 7〕

前記滑沢剤の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、4.0～6.0 重量%である、項 1～5 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0018] 〔項 8〕

前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである、項 1～7 に記載の経口固形製剤。

[0019] 〔項 9〕

賦形剤をさらに含む、項 1～8 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0020] 〔項 10〕

前記賦形剤が、親水性賦形剤である、項 9 に記載の経口固形製剤。

[0021] 〔項 11〕

前記親水性賦形剤が、糖アルコール、アルファ化デンプン類、乳糖水和物、及び結晶セルロースから選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、項 10 に記載の経口固形製剤。

[0022] 〔項 12〕

前記親水性賦形剤が、糖アルコール、アルファ化デンプン類、及び結晶セルロースから選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、項 10 に記載の経口固形製剤。

[0023] 〔項 13〕

前記親水性賦形剤が、糖アルコール、及びアルファ化デンプン類から選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、項 10 に記載の経口固形製剤。

[0024] 〔項 14〕

前記親水性賦形剤が、糖アルコール、及びアルファ化デンプン類の混合物

である、項 10 に記載の経口固形製剤。

[0025] [項 15]

前記アルファ化デンプン類が、部分アルファ化デンプンである、項 11 ～ 14 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0026] [項 16]

前記糖アルコールが、D-マンニトールである、項 11 ～ 15 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0027] [項 17]

崩壊剤をさらに含む、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0028] [項 18]

前記崩壊剤の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、0.5 ～ 50.0 重量%である、項 17 に記載の経口固形製剤。

[0029] [項 19]

前記崩壊剤の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、0.5 ～ 30.0 重量%である、項 17 に記載の経口固形製剤。

[0030] [項 20]

前記崩壊剤の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、0.5 ～ 20.0 重量%である、項 17 に記載の経口固形製剤。

[0031] [項 21]

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスポビドンから選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、項 17 ～ 20 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0032] [項 22]

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、項 17 ～ 20 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0033] [項 23]

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムである、項 17 ～ 20 のい

ずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0034] 〔項 2 4〕

前記 5-フルオロ-2-〔(4-〔7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、0. 5～70 重量%である、項 1～23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0035] 〔項 2 5〕

前記 5-フルオロ-2-〔(4-〔7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、10～50 重量%である、項 1～23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0036] 〔項 2 6〕

前記 5-フルオロ-2-〔(4-〔7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、15～40 重量%である、項 1～23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0037] 〔項 2 7〕

前記 5-フルオロ-2-〔(4-〔7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-3-カルボニル〕-

2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、15~38 重量%である、項 1~23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0038] [項 28]

前記 5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、20~38 重量%である、項 1~23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0039] [項 29]

流動層造粒法を用いて製造される、項 1~28 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0040] [項 30]

コーティング剤によりフィルムコーティングが施されている、項 1~29 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[0041] [項 31]

腫瘍の治療及び／又は予防するための、項 1~30 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

発明の効果

[0042] 本開示の経口固形製剤は、結合剤及び滑沢剤を、通常使用されるより高含量配合することにより、溶出性及び保存安定性が良好な経口固形製剤の提供が可能である。さらに、高含量の結合剤及び滑沢剤を用いることにより、打錠障害が抑制されると共に、良好な溶出性を維持しつつ、かつ保存安定性に優れた錠剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

- [0043] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されない。また、以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができる。
- [0044] 本開示において「平均粒子径」とは、粉体粒子の体積基準測定における累積50%粒径D₅₀を意味する。かかる平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置（例えば、パウレック社製Particle Viewer、又は島津製作所社製SALD-3000J、又はSympatec社製HELOS & RODOS）で体積基準により測定する。
- [0045] 本開示において「打錠障害」とは、錠剤を製する工程（すなわち打錠工程）にて杵の表面に本化合物が付着する現象（スティッキング）および表面が剥離する現象（キャッピング）、打錠を行う粉体が金属付着面との間で摩擦を生じ、錠剤の側面にキズを生じる現象（ダイフリクション）などを意味する。
- [0046] 本開示において「含有量」とは、特別な記載がない限り、製剤全量を100重量%とした際の、配合量又は含有量（wt/wt）を意味する。なお、重量%はwt%とも表す。
- [0047] 本開示において「優れた保存安定性」は、保存安定性試験の純度試験において、類縁物質量の増加が少ない、及び保存後の溶出試験において良好な溶出性を維持する製剤特性のことを示すことを意味する。
- [0048] 「保存」とは、製造された製剤を適切な容器内に入れて置いたままにすること、貯蔵すること又は保管することをいう。保存のときに、容器は密封されていても、開封状態であってもよく、遮光されていてもされていなくてもよい。保存の例としては、常温保存、室温保存、冷所保存、冷蔵保存又は冷凍保存等が挙げられる。保存のときの温度としては、標準温度：20℃、常温：15～25℃、室温：1～30℃、微温：30～40℃、冷所：1～15℃、冷蔵：2～6℃、冷凍：約-20℃～-18℃などが挙げられるが、これらに限定されない。保存のときの相対湿度（%RH）としては、0～100

0%RHのいずれでもよく、40～60%RHが好ましいが、これらに限定されない。保存期間としては、数時間、数日、数週間、数カ月、又は数年などが挙げられるが、これらに限定されない。上記保存に関するパラメータは、製剤の性質や保存状態に応じて適宜選択され得る。「保存安定性試験」とは、製造された製剤の品質が保持されているかを確認するための安定性試験であり、製剤の化学的変化又は物理的変化を促進する保存条件を用いて行う試験である。試験の成績は、定められた保存方法で長期間保存した場合の化学的影響を評価するのに利用できる。同時に輸送中に起こり得る保存方法からの短期的な逸脱の影響の評価にも利用できる。温度／相対湿度の違いにより、長期試験（例えば、25℃／60%RH）、加速試験（例えば、40℃／75%RH）、苛酷試験（例えば、50℃／85%RH）などがある。本明細書における加速試験又は苛酷試験は、恒温恒湿機の条件をより高い温度／より高い相対湿度（例えば、それぞれ40℃／75%RH、又は50℃／85%RH）に設定し、調製した固形製剤を適切な容器（例えば、HDPE Bottle（材質：高密度ポリエチレン（HDPE））、又は褐色ねじ口試験管（材質：ガラス））に入れ、開封または閉栓状態で恒温恒湿機内に一定保存期間（例えば、それぞれ1、3、6か月間、又は2週間、4週間）保存することによって実施される。保存安定性試験において類縁物質の量を規定量以下に収めることが、患者に優れた品質の製剤を提供するにあたり必要である。類縁物質の規定量としては総類縁物質量が3.0%以下が目安である。

[0049] 本開示において「良好な溶出性」とは、例えば、第十八改正日本薬局方溶出試験パドル法に従い以下の溶出試験条件で、製剤の溶出試験を実施した際に、80%以上、好ましくは85%以上の溶出率を15分時点で示すことを意味する。

「良好な溶出性」の別の態様としては、70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上の溶出率を10分時点で示すことを意味する。「良好な溶出性」のさらに別の態様としては、80%以上、好ましくは85%以上の溶出率を5分時点で示すことを意味する。

試験溶液：0.1 mol/L 塩酸試液

パドル回転数：50 rpm

試験液：900 mL

試験液温度：37 ± 0.5 °C

[0050] 〔1〕経口固形製剤

「経口固形製剤」とは、経口投与される一定の形状の固形の製剤のことをいう。固形製剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、及び散剤などの剤形に製剤化されたものが含まれる。

[0051] 本開示の経口固形製剤は、特に、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤に製剤化されるものをいう。経口固形製剤として好ましい例としては、錠剤、又はカプセル剤が挙げられる。経口固形製剤としてより好ましい例としては、錠剤が挙げられる。

本開示における経口固形製剤（例えば、錠剤）には、服用を容易にする、又は有効成分の分解を防ぐなどの目的で、コーティング剤によりフィルムコーティングを施すことができる。その場合、本開示の経口固形製剤は、フィルムコーティング錠であるといえる。フィルムコーティング錠は、通例、素錠に高分子化合物などの適切なコーティング剤でフィルムコーティングを施して製剤化された錠剤である。

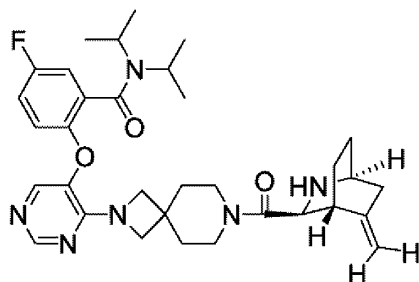
[0052] 本開示の経口固形製剤は、（１）薬物、（２）結合剤、（３）滑沢剤を含み、さらに必要に応じて（４）賦形剤、（５）崩壊剤、さらには本開示の製剤特性に影響を与えない範囲で、他の（６）添加剤を任意に含んでもよい。

錠剤の場合は、素錠、素錠の表面にフィルムコートをしたフィルムコート錠（本明細書において、FC錠と記載することもある）、素錠の表面に糖衣を施した糖衣錠のような形態を含み、好ましくは素錠またはフィルムコート錠である。

[0053] （１）薬物

本開示において「薬物」とは、本開示の有効成分である、5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビ

シクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(本化合物)若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物であり、本化合物は下記の構造を有する。



なお、「本化合物若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物」における「その水和物若しくは溶媒和物」とは、本化合物の水和物若しくは溶媒和物、および本化合物の薬学上許容される塩の水和物若しくは溶媒和物を意図する。

[0054] 本開示において「薬学上許容される塩」としては、これらに限らないが、塩酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、臭素酸塩などが挙げられる。

[0055] 「本化合物の酒石酸塩」とは、5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 1L(+)-酒石酸塩を意味する。

本開示における「水和物」とは、本化合物の分子に一定の割合で水分子を含有している固形状態をいい、「溶媒和物」とは、水分子が有機溶媒分子である場合を意味する。本開示における溶媒和物を形成し得る有機溶媒は、物質の種類および性質等により適宜選択することができ、例えば、エタノール、プロパノール等のアルコール類、アセトン、酢酸エチル等の一般的な溶媒が挙げられる。水和物および溶媒和物における溶媒の分子数は、溶媒和物の

安定性等により適宜選択することができる。

[0056] 本開示の薬物の含有量として、製剤100重量%あたり、通常、0.1～96重量%であり、好ましい例としては0.5～70重量%であり、より好ましい例としては5～60重量%、5～50重量%、10～60重量%、10～50重量%、15～60重量%、15～50重量%、10～40重量%、15～40重量%、20～40重量%、20～38重量%、15～38重量%、15～36重量%、20～36重量%であり、さらに好ましい例としては20～30重量%が挙げられる。

[0057] 薬物は、製剤化に際し、必要に応じ、所望の粒子径に粉碎してもよい。薬物の平均粒子径は、通常0.1～100 μ m、好ましい例としては0.1～80 μ m、より好ましい例としては0.1～50 μ m、さらに好ましい例としては、1～20 μ mが挙げられる。薬物の平均粒子径は、原料として上記の範囲であればよく、製造過程等で変化してもよい。

[0058] (2) 結合剤

「結合剤」とは、粉体に結合力を与え、製剤の形を作り維持するために用いられる成分をいい、本開示においては水溶性高分子結合剤が望ましい。「水溶性高分子結合剤」としては、特に限定されないが、例えば、メチルセルロース、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、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、コポリビドン、ポリエチレングリコール、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、酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合体、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、アルファ化デンプン類、デキストリン、デキストラン、プルラン、アルギン酸、ゼラチン、及びペクチンが挙げられ、より好ましい例としては、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、ポリビニルアルコールが挙げられ、さらに好ましい例としては、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。水溶性高分子結合剤は、上述のもの的一种または同

時に二種以上を用いることができる。代表的な結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースの場合、一般的には2～3%の配合で使用される

[0059] 水溶性高分子結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを使用すると、製剤化における薬物含有造粒物の調製（すなわち、造粒）が良好に実施できるとともに、取扱性に優れ、崩壊性が良好な製剤が得られ得る。

[0060] 上記ヒドロキシプロピルセルロースの粘度は、特に限定されないが、20℃、2%水溶液にした際に2～400 mPa・sを有し、好ましくは2～100 mPa・sを有する。

[0061] 結合剤の含有量としては、製剤100重量%あたり、通常、4.0～20重量%であり、好ましい例としては4.0～10重量%であり、より好ましい例としては4.0～6.0重量%、4.5～6.0重量%、5.0～6.0重量%、5.5～6.0重量%、4.0～5.5重量%、4.5～5.5重量%、5.0～5.5重量%、4.0～5.0重量%、4.5～5.0重量%であり、さらに好ましい例としては、5.0～5.5重量%、5.0～6.0重量%が挙げられる。

本開示の結合剤は水などの溶媒に溶解し、散布しながら造粒することができる。さらに、結合剤を他の成分と一緒に仕込んで水などの溶媒を噴霧しながら造粒することもできる。

[0062] (3) 滑沢剤

「滑沢剤」とは、カプセル剤や錠剤の製造工程で、カプセルへの充填や錠剤への打錠の際、粉体の流動性、充填性の改善、付着防止などを目的として添加される成分をいう。錠剤の場合、滑沢剤は、打錠前にその他の成分と混合してもよいし、打錠時に杵臼に噴霧してもよい。

滑沢剤として、特に限定されないが、例えば、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、又は硬化植物油等が挙げられ、より好ましい例としては、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウムが挙げられ、さらに好ましい例としては、フマル酸ステアリルナトリウムが挙げられる。滑沢剤は、上述

のもの一種または同時に二種以上を用いることができる。滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムを使用すると、製錠時における打錠障害が抑制できるとともに、取扱性に優れ、崩壊性が良好な製剤が得られ得る。滑沢剤は、一般的に1%かそれ以下の配合であり、多い場合でも2%程度までであり、一般的によく用いられる滑沢剤はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤の含有量としては、製剤100重量%あたり、通常、0.1~20重量%であり、好ましい例としては2.0~10重量%であり、より好ましい例としては4.0~10重量%、5.0~10重量%、2.0~6.0重量%、2.5~6.0重量%、3.0~6.0重量%、3.5~6.0重量%、4.5~6.0重量%、5.0~6.0重量%であり、さらに好ましい例としては4.0~6.0重量%が挙げられる。

[0063] (4) 賦形剤

「賦形剤」とは、剤形を作る際に主薬だけでは十分な「かさ」を得られない場合に、製剤の形を作ったり、増量したり、希釈して取り扱いしやすくするために添加される成分であって、さらに単に増量だけでなく、散剤の混合性の改善、顆粒剤などでは粒子を作る際の造粒性の向上、錠剤の場合は打錠の際の臼への充填性、付着性、流動性の改善、カプセル剤などではカプセルへの充填性の改善などの働きを持つものをいう。

[0064] 「賦形剤」としては、親水性賦形剤、及び非親水性賦形剤が挙げられ、好ましくは、親水性賦形剤が挙げられる。

親水性賦形剤としては、通常製剤化において用いられる親水性賦形剤を用いることができ、好ましい例としては、糖、結晶セルロース、又は糖アルコールが挙げられる。

ここでの糖又は糖アルコールの種類は特に限定されるものではないが、例えば、アルファ化デンプン類、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール、乳糖、白糖、又はトルハロース等が挙げられ、好ましい例としては、D-マンニトール、エリスリトール、乳糖

又はトルハロースが挙げられ、より好ましい例としては、アルファ化デンプン類、D-マンニトール又は乳糖が挙げられ、最も好ましい例としては、アルファ化デンプン類、D-マンニトールが挙げられる。親水性賦形剤は、上述のものから選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせであってもよい。

[0065] 賦形剤の含有量としては、製剤100重量%あたり、通常、0.1～90重量%であり、好ましい例としては10～90重量%であり、より好ましい例としては30～80重量%であり、さらに好ましい例としては、40～70重量%が挙げられる。

[0066] D-マンニトールの含有量として、製剤100重量%あたり、通常、0.1～90重量%であり、好ましい例としては1～80重量%であり、より好ましい例としては30～60重量%が挙げられる。

[0067] 「アルファ化デンプン類」の具体例として、医薬品添加物規格にある「アルファ化デンプン（英語名：Pregelatinized Starch）」又は「部分アルファ化デンプン（英語名：Partly Pregelatinized Starch）」が挙げられ、またUSP/NFにある「Pregelatinized starch」およびPh. Eur.にある「Starch, pregelatinised」等も挙げられる。「アルファ化デンプン類」として好ましい例としては、「部分アルファ化デンプン」が挙げられる。市販のアルファ化デンプン又は部分アルファ化デンプンの具体例として、PC-10（商品名、販売元：旭化成株式会社）、SWE L S T A R（商品名、販売元：旭化成株式会社）、スターチ1500およびスターチ1500G（商品名、販売元：カラコン）又はLYCATABC（商品名、販売元：Roquette）等が挙げられるが、これに限定されず、成分がアルファ化デンプン又は部分アルファ化デンプンであり、純度等の規格が当業者の基準を満たすものであれば、どれを用いてもよい。アルファ化デンプン類の原料としては、例えば、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、タピオカデンプン等各種デンプン類が挙げられる。

[0068] アルファ化デンプン類の含有量として、製剤100重量%あたり、通常、

0. 1～50重量%であり、好ましい例としては1～40重量%であり、より好ましい例としては10～30重量%が挙げられる。

[0069] (5) 崩壊剤

「崩壊剤」とは、錠剤又は顆粒剤などの固形製剤を粒子に崩壊・分散させることを目的として添加される成分をいう。

「崩壊剤」としては、特に限定されないが、例えば、コーンスターチ、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（または、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、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルエチルセルロース及びクロスポビドン等が挙げられ、好ましい例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム及びクロスポビドンが挙げられ、より好ましい例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、及びクロスポビドンが挙げられ、さらに好ましい例としては、クロスカルメロースナトリウムが挙げられる。崩壊剤は、上述のものから選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせであってもよい。

[0070] 崩壊剤の含有量として、製剤100重量%あたり、通常、0. 1～50. 0重量%であり、好ましい例としては0. 5～50. 0重量%、0. 5～30. 0重量%であり、より好ましい例としては0. 5～20重量%、0. 5～30. 0重量%、1. 0～30. 0重量%、1. 0～20. 0重量%、さらに好ましい例としては0. 5～20. 0重量%、2. 0～10. 0重量%、1. 0～10. 0重量%、2. 0～5. 0重量%が挙げられる。

[0071] (6) 添加剤

「添加剤」とは、添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる成分をいう。

[0072] 本開示の製剤には、本開示の薬物の作用に影響を与えない範囲内であれば

、必要に応じて、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な添加剤を添加することができる。これらの添加剤としては、本開示の薬物の治療効果に影響を与えず、一般的な経口製剤に使用されるものが挙げられる。添加剤として、例えば、安定化剤、矯味剤、甘味剤、矯臭剤、香料、抗酸化剤、帯電防止剤、流動化剤、着色剤、可塑剤、凝集防止剤、光沢化剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

添加剤の含有量は、任意に設定できるが、製剤100重量%あたり、0.001～10重量%、好ましい例としては0.005～10重量%、より好ましい例としては0.01～5重量%が挙げられる。別の好ましい態様として、添加剤を含まない製剤が挙げられる。

[0073] 「コーティング剤」とは、製剤の表面を被覆するための成分であり、水や空気、光との接触の防止や、臭気、苦味のマスキング、徐放性や腸溶性などの製剤的な特性を付与するため、あるいは外観をして商品価値を高めるために用いられる。

コーティング剤としては、特に限定されないが、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、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、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー等の基材と、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、酸化チタン、酸化鉄、タルク、着色剤等の添加剤を加えることもできる。また、これらの添加剤の混合物を使用しても良く、例えば、OPADRY等が挙げられる。

[0074] 「着色剤」とは、カプセルや錠剤などの識別、内容医薬品の遮光あるいは商品的付加価値のために用いられる成分をいう。着色剤として、特に限定されないが、例えば、タール色素、レーキ色素、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

、又は酸化チタン等が挙げられる。さらに、フィルムコーティング後に、光沢化剤としてカルナウバロウ、タルク等を加えることもできる。

[0075] 本開示の経口製剤の調製は、所望の剤形により異なるが、常法にしたがって所望の剤形にすることができる。

(1) 結合剤の水溶液の調製：

結合剤を精製水に溶解する。結合剤の量としては、精製水の量に対し、例えば1～20重量%の範囲、好ましい例としては2～8重量%の範囲から選択される。

[0076] (2) 本開示の薬物含有造粒物の調製：

本開示の薬物、水溶性賦形剤、および崩壊剤を仕込んだ造粒機に、上記(1)の工程で調製された結合剤を散布しながら造粒する。また、本開示の薬物、水溶性賦形剤、崩壊剤および結合剤を仕込んだ造粒機に、水などの溶媒を噴霧しながら造粒することもできる。

造粒装置としては、例えば、流動層造粒 (Fluid Bed Granulation)、高速攪拌造粒 (High-Speed Granulation)、転動型流動層造粒 (Roto Fluid Bed Granulation)、二軸スクリュウ連続造粒 (Twin Screw Granulation) 等に分類される造粒装置が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

[0077] (3) 造粒物の乾燥：

上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、4重量%以下、好ましい例としては2重量%以下になるように行う。

[0078] (4) 滑沢剤の配合：

上記(3)で乾燥した造粒物に滑沢剤を加えて混合する。混合は、例えば、攪拌ミキサー [タンブル] (Diffusion Mixers [Tumble]) に分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー (Tumble Blender)、Vブレンダー (V Blenders)、ダブルコーン (Double Cone)、ピンタンブラー (Bin Tumble) 等が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

[0079] (5) 打錠：

上記混合物を打錠して錠剤を調製する。打錠装置としては、例えば、錠剤プレス (Tablet Press) に分類される打錠機等が挙げられる。打錠圧は錠剤硬度が、例えば 20～250 N 範囲から選択して設定される。

[0080] (6) 所望によりフィルムコーティングを施す：

上記錠剤には、必要に応じてフィルムコーティングしてもよい。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましい例としては、通気式コーティングシステム (Perforated Coating System) で分類される装置が挙げられる。

[0081] (7) 乾燥：

上記のようにして得られた錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、4 重量%以下、好ましい例としては 2 重量%以下になるように行う。

[0082] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤 100 重量%に対して、4.0～6.0 重量%の結合剤、及び

(3) 製剤 100 重量%に対して、2.0～10.0 重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0083] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその

薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0～6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%の滑沢剤

を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0084] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～10.0重量%の滑沢剤

を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0085] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～10.0重量%の滑沢剤

を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0086] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-

2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4. 5～6. 0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4. 0～10. 0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4) 賦形剤、(5) 崩壊剤、及び／又は(6) 添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0087] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5. 0～5. 5重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4. 0～10. 0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4) 賦形剤、(5) 崩壊剤、及び／又は(6) 添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0088] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5. 0～6. 0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4. 0～10. 0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4) 賦形剤、(5) 崩壊剤、及び／又は(6) 添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0089] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0~5.5重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0~10.0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0090] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5~6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0~6.0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0091] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5~6.0重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0~6.0重量%の滑沢剤を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び／又は(

6) 添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0092] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0~5.5重量%の結合剤、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0~6.0重量%の滑沢剤

を含有し、さらに必要に応じて(4)賦形剤、(5)崩壊剤、及び/又は(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0093] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0~6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、

(3) 製剤100重量%に対して、4.0~6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン、及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) クロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0094] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、15~38重量%の5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシク

ロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0~6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0~6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5~20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0095] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20~38重量%の5-フルオロ-2-〔4-〔7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0~6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0~6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5~20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形

製剤が提供される。

[0096] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、15～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3, 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0097] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3, 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～10.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び
(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメ
ロースナトリウム
を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形
製剤が提供される。

[0098] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-
[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク
ロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (
プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又は
その水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のヒドロキシプロ
ピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～10.0重量%のフマル酸ステ
アрилナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメ
ロースナトリウム
を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形
製剤が提供される。

[0099] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-
[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク
ロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (
プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又は
その水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～10.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0100] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～10.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0101] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク

ロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0102] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-〔(4-{7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形

製剤が提供される。

[0103] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3, 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0～5.5重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～10.0重量%のフマル酸ステアрилナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0104] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3, 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0～5.5重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～10.0重量%のフマル酸ステアрилナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び
(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメ
ロースナトリウム
を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形
製剤が提供される。

[0105] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-
[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク
ロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (
プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又は
その水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0～5.5重量%のヒドロキシプロ
ピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、2.0～6.0重量%のフマル酸ステア
リルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメ
ロースナトリウム
を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形
製剤が提供される。

[0106] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～38重量%の5-フルオロ-2-
[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク
ロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (
プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又は
その水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤 100 重量%に対して、5.0～5.5 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤 100 重量%に対して、4.0～6.0 重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤 100 重量%に対して、0.5～20.0 重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0107] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤 100 重量%に対して、20～30 重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤 100 重量%に対して、4.5～6.0 重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤 100 重量%に対して、2.0～10.0 重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤 100 重量%に対して、0.5～20.0 重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0108] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤 100 重量%に対して、20～30 重量%の5-フルオロ-2-[(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシク

ロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル) オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～10.0重量%のフマル酸ステアрилナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形製剤が提供される。

[0109] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～30重量%の5-フルオロ-2-〔(4-{7-〔(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン-3-カルボニル〕-2, 7-ジアザスピロ〔3, 5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル) オキシ〕-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、4.5～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のフマル酸ステアрилナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでもよい、経口固形

製剤が提供される。

[0110] 本開示の一つの実施形態において、

(1) 製剤100重量%に対して、20～30重量%の5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、

(2) 製剤100重量%に対して、5.0～6.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース、及び

(3) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%のフマル酸ステアリルナトリウム

(4) 部分アルファ化デンプン及びD-マンニトールの混合物、及び

(5) 製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%のクロスカルメロースナトリウム

を含有し、さらに必要に応じて(6)添加剤を含んでいてもよい、経口固形製剤が提供される。

[0111] 〔2〕経口固形製剤の医薬用途

本開示の薬物は、MLL白血病を引き起こす代表的な融合パートナー遺伝子であるAF4、AF9等が融合したMLL (mixed lineage leukemia) 融合タンパクとmeninとの結合を阻害することにより抗がん作用を示し、抗腫瘍剤として有効である。そのため、本開示本開示は、本開示の薬物を含む、がんを治療するための医薬組成物、治療剤及び／又は予防、好ましくは経口固形製剤に関する。

[0112] 本開示において、「予防」とは、投与時点では疾患を発症していないもしくは健康状態が悪くない健常人に対して有効成分である本開示の薬物を投与する行為であり、「予防剤」はこのような健常人に投与されるものであり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものであり、特に以前に疾

患の症状があった人や、疾患に罹患するリスクが増えていると考えられる人に対して適切であると期待されている。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して有効成分である本開示の薬物を投与する行為であり、「治療剤」はこのような患者に投与されるものであり、例えば、疾患又は症状を軽減すること、疾患又は症状を悪化させないこと、又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患又は症状の悪化防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

[0113] 「がん」および「腫瘍」は、本開示においては同義で、共に悪性腫瘍を意味し、癌、肉腫及び血液悪性腫瘍を包含する。「がん」または「腫瘍」の具体例としては、例えば、急性白血病（M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病を含む）、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫（B細胞性リンパ腫を含む）、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、皮膚がん等が挙げられる。また、上記の腫瘍は、特定の遺伝子の発現上昇、あるいは変異を伴うこともある。遺伝子発現上昇を伴う腫瘍としては、例えば、H O X a 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍、M E I S 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍等が挙げられる。また、遺伝子変異を伴う腫瘍としては、p 5 3 機能獲得型変異を伴う腫瘍等が挙げられる。

[0114] 本開示の薬物は、その作用の増強目的として、「併用薬剤」と組み合わせる用いることができる。例えば、「併用薬剤」として抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白

金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、及びその他抗腫瘍剤が挙げられる。「併用薬剤」の具体例としては、例えば、アザシチジン、ボリノスタット、デシタビン、ロミデプシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エノシタビン、シタラビン、ミトキサントロン、チオグアニン、エトポシド、イホスファミド、シクロフォスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、プロカルバジン、メルファラン、ラニムスチン、オールトランス型レチノイン酸、タミバロテン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、タモキシフェン、チオテパ、テガフル、フルオロウラシル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、クリゾチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキシロチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、リツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、モガムリズマブ、アレムツズマブ、オフアツムマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、ゲムツズマブ オゾガマイシン、イノツズマブ オゾガマイシン等が挙げられる。

- [0115] 本開示の薬物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、適当な間隔をおいて投与してもよい。また、本開示の薬物と併用薬剤の合剤としてもよく、また本開示の薬物と別の製剤

として併用薬剤を投与してもよく、更には別の投与ルートで投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の薬物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。

- [0116] 本化合物若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の投与形態については、経口投与、又は非経口投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量は、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常 $0.01 \sim 30 \text{ mg/kg/day}$ 、好ましくは $0.05 \sim 20 \text{ mg/kg/day}$ 、さらに好ましくは $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ の範囲である。投与量の別の好ましい態様として、通常 $0.01 \text{ mg} \sim 1600 \text{ mg/day}$ 、好ましくは $0.1 \text{ mg} \sim 1200 \text{ mg/day}$ 、より好ましくは $0.5 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg/day}$ 、さらに好ましくは $1 \text{ mg} \sim 800 \text{ mg/day}$ 、最も好ましくは $5 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg/day}$ の範囲が挙げられる。1日の投与回数は、1回又は1日に数回、例えば各回1、2又は3用量を与える。

実施例

- [0117] 以下に本開示の実施例を挙げるが、本実施例は本開示を説明するためのものであって、本開示をなんら限定するものではない。また、本開示を、本開示の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。尚、以下の実施例、試験例及び比較例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。
- [0118] 本実施例、試験例及び比較例において、特に断りのないかぎり、溶液における%は(wt%)を示し、粒子における%は、重量%を示す。
- [0119] 本実施例、試験例及び比較例において使用した添加剤は、特に断りがない限り、以下のものを使用した。

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L ($6 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ^{注1)}))

: 日本曹達株式会社

ポリビニルアルコール (ゴーセノール™ EG-05P ($4.5 \sim 6.1 \text{ m}$

m^2/s (注2))

ヒプロメロース (TC-5™R (6 mPa · s (注1))) : 信越化学工業株式会社

部分アルファ化デンプン (PCS™ PC-10) : 旭化成ケミカル株式会社
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol™) : Dupont

クロスボidon (Kollidon™CL) : BASF

デンプングリコール酸ナトリウム (Primojel™) : DFE Pharma

マンニトール (PEARLITOL 50C) : Roquette

フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV™) : JRS PHARMA GmbH & Co. KG

カルナバロウ (ポリシングワックス105) : 日本ワックス株式会社

黄色三二酸化鉄S : 癸巳化成株式会社

三二酸化鉄S : 癸巳化成株式会社

なお、本実施例中で使用したOPADRYは溶出性に影響を及ぼさないフィルムコーティング剤である。

注1) 20℃、2%溶液におけるメーカーカタログ値。

注2) 20℃、4%溶液におけるメーカーカタログ値。

[0120] 実施例1：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤(1)

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表1-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1-1 処方（実施例 1）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.04	27.8
	D-マンニトール	74.16	41.2
	部分アルファ化デンプン	36.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	3.6	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	9.0	5.0
	造粒顆粒小計	172.8	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	7.2	4.0
	混合末及び素錠小計	180.0	100.0

[0121] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) の調製

2850 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 150 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) を調製した。

[0122] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1-2 に記載の仕込量と表 1-3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1-2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-O1 型）に投入し、排気温度が 40℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 1-2 に記載の仕込量の 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃ になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 710 μm の篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1－2 仕込量（実施例 1、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	198.7
	D-マンニトール	294.4
	部分アルファ化デンプン	142.9
	クロスカルメロースナトリウム	14.3
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(1)	714.7

表 1－3 製造条件（実施例 1、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	72～73℃
給気風量	0.6～0.7m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0123] （３）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 1－4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。ポリ袋に、表 1－4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1－4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、袋混合（縦方向 50 回転、横方向 50 回転、合計 100 回転）を実施した。

表 1－4 仕込量（実施例 1、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	309.97
	フマル酸ステアリルナトリウム	12.92

[0124] （４）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 50mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 1－5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1－5 製造条件（実施例 1、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:8.0 mm、R:12.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	5.4 kN

[0125] （５）フィルムコーティング液（１）の調製

540.0 g の精製水を S U S 製のタンクにとり、攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコール、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄からなるコーティング成分混合物 60.0 g を徐々に投入し、分散・溶解させた。この液を目開き 108 μ m のスクリーンを通して、フィルムコーティング液（１）とした。

[0126] （６）本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表 1－6 に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、231.16 g の素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、H C－L A B O 型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表 1－6 の条件で排気温度が 45℃ になるまで加温した。続いて、コーティングパンを 20 rpm で回転させながら、表 1－6 の条件でフィルムコーティング液（１）をスプレーし、被膜量が約 3.8 mg になるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを 12 rpm で回転させながら排気温度が 50℃ になるまで乾燥した。錠剤を取り出した後、ポリシングワックス 105 を添加後、袋混合し、艶出しをした。

表 1－6 製造条件（実施例 1、フィルムコーティング錠）	
項目	製造条件
スプレーガン口径	ϕ 1.0
エアーキャップ穴径	ϕ 2.5
スプレーエアー圧	0.15 MP a
スプレー流量計つまみ	全開
パターンエアー調節ねじ	3 回転
パン内静圧	－50 P a
給気温度	74～80℃
給気風量	0.6 m ³ /min
スプレー速度	3 g/min

[0127] 実施例 2：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（2）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 2－1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 2－1 処方（実施例 2）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.0	20.0
	D-マンニトール	126.25	50.5
	部分アルファ化デンプン	50.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	5.0	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	13.75	5.5
	造粒顆粒小計	245.0	98.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	5.0	2.0
	混合末及び素錠小計	250.0	100.0

[0128] B. 製造方法

（1）5 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）の調製

1 9 0 0 g の精製水を S U S 製のビーカーにとり、攪拌しながら 1 0 0 g の H P C－L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）を調製した。

[0129] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 2－2 に記載の仕込量と表 2－3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 2－2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D－マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックス M P－0 1 型）に投入し、排気温度が 4 0℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 2－2 に記載の仕込量の 5. 5 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 4 5℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 7 1 0 μ m の篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 2-2 仕込量（実施例 2、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	140
	D-マンニトール	350
	部分アルファ化デンプン	140
	クロスカルメロースナトリウム	14
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2)	770.5

表 2-3 製造条件（実施例 2、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12 MPa
給気温度	70~72℃
給気風量	0.6~0.7 m ³ /min
スプレー速度	約 13 g/min

[0130] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 2-4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。ポリ袋に、表 2-4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 2-4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、袋混合（縦方向 50 回転、横方向 50 回転、合計 100 回転）を実施した。

表 2-4 仕込量（実施例 2、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	306.00
	フマル酸ステアリルナトリウム	6.24

[0131] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 50 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 2-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 2－5 製造条件（実施例 2、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:9.0 mm、R:13.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	4.5 kN

[0132] 実施例 3：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（3）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 3－1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 3－1 処方（実施例 3）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.5
	D-マンニトール	36.2	39.8
	部分アルファ化デンプン	18.0	19.8
	クロスカルメロースナトリウム	1.8	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	4.9
	造粒顆粒小計	85.5	94.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	5.5	6.0
	混合末及び素錠小計	91.0	100.0

[0133] B. 製造方法

（1）5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（3）の調製

2 8 5 0 g の精製水を S U S 製のビーカーにとり、攪拌しながら 1 5 0 g の H P C－L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（3）を調製した。

[0134] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 3－2 に記載の仕込量と表 3－3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 3－2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D－マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックス M P－0 1 型）に投入し、排気温度が 4 0 ℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 3－2 に記載の仕込量の 5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（3）をスプレーした。その後、流動させな

がら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表3-2 仕込量（実施例3、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	400
	D-マンニトール	579.2
	部分アルファ化デンプン	288
	クロスカルメロースナトリウム	28.8
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(3)	1440

表3-3 製造条件（実施例3、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	上
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	80℃
給気風量	0.7~0.8m ³ /min
スプレー速度	約15g/min

[0135] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表3-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10LのV型コンテナに、表3-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表3-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40rpmで10分間混合した

表3-4 仕込量（実施例3、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	650.00
	フマル酸ステアリルナトリウム	41.49

[0136] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に25mg含有するようにロータリー式打錠

機（菊水製作所製、VELC）を用いて表３－５の条件で打錠し、素錠を製造した。

表３－５ 製造条件（実施例３、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.9 kN

[0137] （５）フィルムコーティング液（２）の調製

１８００．００ｇの精製水を秤量した。精製水の一部の中に０．３２ｇの黄色三二酸化鉄と０．１６ｇの三二酸化鉄を投入し、ロボミクス（Ｔ．Ｋ．ホモミキサーMARK 2．５型）で分散させた。精製水の一部の中に攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコールからなるコーティング成分混合物１９９．５２ｇを徐々に投入し、分散・溶解させた。この溶液に色素を分散させた溶液を加えた。最後にこの液を目開き１０８μmのスクリーンを通して、フィルムコーティング液（２）とした。

[0138] （６）本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表３－６に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、４００．００ｇの素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、HC-LABO型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表３－６の条件で排気温度が４５℃になるまで加温した。続いて、コーティングパンを２０rpmで回転させながら、表３－６の条件でフィルムコーティング液（２）をスプレーし、被膜量が約２．４mgになるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを１２rpmで回転させながら排気温度が５０℃になるまで乾燥した。錠剤を取り出した後、ポリシングワックス１０５を添加後、袋混合し、艶出しをした。

表 3-6 製造条件（実施例 3、フィルムコーティング錠）	
項目	製造条件
スプレーガン口径	$\phi 1.0$
エアーキャップ穴径	$\phi 2.5$
スプレーエアー圧	0.15 MPa
スプレー流量計つまみ	全開
パターンエアー調節ねじ	3 回転
パン内静圧	-50 Pa
給気温度	70°C
給気風量	0.6 m ³ /min
スプレー速度	2 g/min

[0139] 実施例 4：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（4）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 4-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 4-1 処方（実施例 4）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.0	27.8
	D-マンニトール	54.4	30.2
	部分アルファ化デンプン	54.0	30.0
	クロスカルメロースナトリウム	5.4	3.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	9.0	5.0
	造粒顆粒小計	172.8	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	7.2	4.0
	混合末及び素錠小計	180.0	100

[0140] B. 製造方法

（1）5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（4）の調製

2850 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 150 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（4）を調製した。

[0141] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 4-2 に記載の仕込量と表 4-3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 4-2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメ

ロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP－01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表4－2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（4）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表4－2 仕込量（実施例4、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200
	D-マンニトール	217.6
	部分アルファ化デンプン	216
	クロスカルメロースナトリウム	21.6
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(4)	720.0

表4－3 製造条件（実施例4、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	73℃
給気風量	0.7～0.8m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0142] （3）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表4－4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10LのV型コンテナに、表4－4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表4－4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S－5型）を用いて40rpmで10分間混合した

表 4－4 仕込量（実施例 4、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	630.00
	フマル酸ステアリルナトリウム	26.25

[0143] （４）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が１錠中に５０ｍｇ含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表４－５の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 4－5 製造条件（実施例 4、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径：8.0 mm、R：12.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	7.0 kN

[0144] （５）フィルムコーティング液（３）の調製

９００．００ｇの精製水を秤量した。精製水の一部の中に０．２４ｇの黄色三二酸化鉄を投入し、ロボミクス（Ｔ．Ｋ．ホモミキサーMARK 2．５型）で分散させた。精製水の一部の中に攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコールからなるコーティング成分混合物９９．７６ｇを徐々に投入し、分散・溶解させた。この溶液に色素を分散させた溶液を加えた。最後にこの液を目開き１０８μｍのスクリーンを通して、フィルムコーティング液（３）とした。

[0145] （６）本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表４－６に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、３６７．４３ｇの素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、HC-LABO型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表４－６の条件で排気温度が４５℃になるまで加温した。続いて、コーティングパンを２０rpmで回転させながら、表４－６の条件でフィルムコーティング液（３）をスプレーし、被膜量が約３．８ｍｇになるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを１２rpmで回転させながら排気温度が５０℃になるまで乾燥した。錠剤を取り出し

た後、ポリシングワックス１０５を添加後、袋混合し、艶出しをした。

表４－６ 製造条件（実施例４、フィルムコーティング錠）	
項目	製造条件
スプレーガン口径	φ 1. 0
エアーキャップ穴径	φ 2. 5
スプレーエアー圧	0. 1 5 MP a
スプレー流量計つまみ	全開
パターンエアー調節ねじ	3回転
パン内静圧	－5 0 P a
給気温度	7 0℃
給気風量	0. 6 m ³ /m i n
スプレー速度	2 g/m i n

[0146] 実施例５：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（５）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表５－１の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表５－１ 処方（実施例５）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	125. 0	35. 7
	D-マンニトール	116. 5	33. 3
	部分アルファ化デンプン	70. 0	20. 0
	クロスカルメロースナトリウム	7. 0	2. 0
	ヒドロキシプロピルセルロース	17. 5	5. 0
	造粒顆粒小計	336. 0	96. 0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	14. 0	4. 0
	混合末及び素錠小計	350. 0	100. 0

[0147] B. 製造方法

（１）５ w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（５）の調製

２８５０ gの精製水をＳＵＳ製のビーカーにとり、攪拌しながら１５０ gのＨＰＣ－Ｌを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、５ w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（５）を調製した。

[0148] （２）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表５－２に記載の仕込量と表５－３に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表５－２に記載の仕込量の本化合

物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表5-2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（5）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表5-2 仕込量（実施例5、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	500
	D-マンニトール	466
	部分アルファ化デンプン	280
	クロスカルメロースナトリウム	28
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(5)	1400.0

表5-3 製造条件（実施例5、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	上
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	80℃
給気風量	0.7~0.8m ³ /min
スプレー速度	約15g/min

[0149] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表5-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10LのV型コンテナに、表5-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表5-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40rpmで10分間混合した。

表 5-4 仕込量（実施例 5、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	1277.97
	フマル酸ステアリルナトリウム	53.25

[0150] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 125 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 5-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 5-5 製造条件（実施例 5、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:14.0×6.5 mm、R:5.04 mm
回転盤回転数	15 rpm
本圧	8.0 kN

[0151] (5) フィルムコーティング液（4）の調製

900.00 g の精製水を秤量した。精製水の一部の中に 0.24 g の三酸化鉄を投入し、ロボミクス（T. K. ホモミキサー MARK 2.5 型）で分散させた。精製水の一部の中に攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコールからなるコーティング成分混合物 99.76 g を徐々に投入し、分散・溶解させた。この溶液に色素を分散させた溶液を加えた。最後にこの液を目開き 108 μm のスクリーンを通して、フィルムコーティング液（4）とした。

[0152] (6) 本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表 5-6 に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、366.80 g の素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、HC-LABO 型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表 5-6 の条件で排気温度が 45℃ になるまで加温した。続いて、コーティングパンを 20 rpm で回転させながら、表 1-6 の条件でフィルムコーティング液（4）をスプレーし、被膜量が約 6.0 mg になるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを 12 rpm で回転させながら排気温度が 50℃ になるまで乾燥した。錠剤を取り出し

た後、ポリシングワックス１０５を添加後、袋混合し、艶出しをした。

表５－６ 製造条件（実施例５、フィルムコーティング錠）	
項目	製造条件
スプレーガン口径	φ 1. 0
エアーキャップ穴径	φ 2. 5
スプレーエアー圧	0. 1 5 MP a
スプレー流量計つまみ	全開
パターンエアー調節ねじ	3回転
パン内静圧	－5 0 P a
給気温度	7 0℃
給気風量	0. 6 m ³ /m i n
スプレー速度	2 g/m i n

[0153] 実施例６：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（６）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表６－１の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表６－１ 処方（実施例６）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50. 0	27. 8
	D-マンニトール	72. 4	40. 2
	部分アルファ化デンプン	36. 0	20. 0
	クロスカルメロースナトリウム	3. 6	2. 0
	ヒドロキシプロピルセルロース	10. 8	6. 0
	造粒顆粒小計	172. 8	96. 0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	7. 2	4. 0
	混合末及び素錠小計	180. 0	100. 0

[0154] B. 製造方法

（１）５ w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（６）の調製

２８５０ g の精製水をＳＵＳ製のビーカーにとり、攪拌しながら１５０ g のＨＰＣ－Ｌを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、５ w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（６）を調製した。

[0155] （２）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表６－２に記載の仕込量と表６－３に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表６－２に記載の仕込量の本化合

物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表6-2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（6）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表6-2 仕込量（実施例6、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200
	D-マンニトール	289.6
	部分アルファ化デンプン	144
	クロスカルメロースナトリウム	14.4
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(6)	864.0

表6-3 製造条件（実施例6、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	73℃
給気風量	0.7~0.8m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0156] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表6-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10LのV型コンテナに、表6-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表6-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40rpmで10分間混合した。

表 6－4 仕込量（実施例 6、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	636.72
	フマル酸ステアリルナトリウム	26.53

[0157] （４）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が１錠中に５０ｍｇ含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 6－5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 6－5 製造条件（実施例 6、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径：8.0 mm、R：12.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	5.0 kN

[0158] 実施例 7：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（7）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 7－1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 7－1 処方（実施例 7）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.0	27.8
	D-マンニトール	76.0	42.2
	部分アルファ化デンプン	36.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	3.6	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	7.2	4.0
	造粒顆粒小計	172.8	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	7.2	4.0
	混合末及び素錠小計	180	100

[0159] B. 製造方法

（１）５ｗｔ％ヒドロキシプロピルセルロース溶液（７）の調製

２８５０ｇの精製水をＳＵＳ製のピーカーにとり、攪拌しながら１５０ｇのＨＰＣ－Ｌを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、５ｗｔ％ヒドロキシプロピルセルロース溶液（７）を調製した。

[0160] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 7-2 に記載の仕込量と表 7-3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 7-2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01 型）に投入し、排気温度が 40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 7-2 に記載の仕込量の 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（7）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 710 μm の篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 7-2 仕込量（実施例 7、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200
	D-マンニトール	304
	部分アルファ化デンプン	144
	クロスカルメロースナトリウム	14.4
	5wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (7)	576.0

表 7-3 製造条件（実施例 7、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12 MPa
給気温度	73℃
給気風量	0.6~0.8 m ³ /min
スプレー速度	約 13 g/min

[0161] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 7-4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10 L の V 型コンテナに、表 7-4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 7-4 に記載の仕込量のフマル酸

ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S－5型）を用いて40rpmで10分間混合した

表7－4 仕込量（実施例7、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	632.51
	フマル酸ステアリルナトリウム	26.35

[0162] （4）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に50mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表7－5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表7－5 製造条件（実施例7、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:8.0 mm、R:12.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	5.0 kN

[0163] 実施例8：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（8）

A．本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表8－1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表8－1 処方（実施例8）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	36.2	40.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	1.8	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	85.5	95.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	4.5	5.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0164] B．製造方法

（1）5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（8）の調製

2850gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら150g

のHPC-Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(8)を調製した。

[0165] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表8-2に記載の仕込量と表8-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表8-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機(株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型)に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表8-2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(8)をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710μmの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表8-2 仕込量(実施例8、造粒顆粒)		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	400
	D-マンニトール	579.2
	部分アルファ化デンプン	288
	クロスカルメロースナトリウム	28.8
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(8)	1440

表8-3 製造条件(実施例8、造粒顆粒)	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	上
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	80℃
給気風量	0.7~0.8m ³ /min
スプレー速度	約15g/min

[0166] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表8-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造し

た。10 LのV型コンテナに、表8-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表8-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40 rpmで10分間混合した

表8-4 仕込量（実施例8、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	650.00
	フマル酸ステアリルナトリウム	34.21

[0167] （4）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に25 mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表8-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表8-5 製造条件（実施例8、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.7 kN

[0168] （5）フィルムコーティング液（5）の調製

1800.00 gの精製水を秤量した。精製水の一部の中に0.32 gの黄色三二酸化鉄と0.16 gの三二酸化鉄を投入し、ロボミクス（T.K. ホモミキサーMARK 2.5型）で分散させた。精製水の一部の中に攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコールからなるコーティング成分混合物199.52 gを徐々に投入し、分散・溶解させた。この溶液に色素を分散させた溶液を加えた。最後にこの液を目開き108 μ mのスクリーンを通して、フィルムコーティング液（5）とした。

[0169] （6）本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表8-6に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、400.06 gの素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、HC-LABO型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表8-6の条件で排気温度が45℃になるまで加温した

。続いて、コーティングパンを20rpmで回転させながら、表8-6の条件でフィルムコーティング液(5)をスプレーし、被膜量が約2.4mgになるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを12rpmで回転させながら排気温度が50℃になるまで乾燥した。錠剤を取り出した後、ポリシングワックス105を添加後、袋混合し、艶出しをした。

表8-6 製造条件(実施例8、フィルムコーティング錠)	
項目	製造条件
スプレーガン口径	φ1.0
エアーキャップ穴径	φ2.5
スプレーエアー圧	0.15MPa
スプレー流量計つまみ	全開
パターンエアー調節ねじ	3回転
パン内静圧	-50Pa
給気温度	70℃
給気風量	0.6m ³ /min
スプレー速度	2g/min

[0170] 実施例9：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤(9)

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表9-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表9-1 処方(実施例9)			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	124.7	37.8
	D-マンニトール	86.5	26.2
	部分アルファ化デンプン	66.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	13.2	4.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	19.8	6.0
	造粒顆粒小計	310.2	94.0
混合成分	フマル酸ステアрилナトリウム	19.8	6.0
	混合末及び素錠小計	330.0	100.0

[0171] B. 製造方法

(1) 5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(9)の調製

3325gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら175gのHPC-Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し

、5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（9）を調製した。

[0172] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表9－2に記載の仕込量と表9－3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表9－2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D－マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP－01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表9－2記載の仕込量の5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（9）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710μmの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表9－2 仕込量（実施例9、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	280.0
	D－マンニトール	194.1
	部分アルファ化デンプン	148.1
	クロスカルメロースナトリウム	29.6
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(9)	888.8

表9－3 製造条件（実施例9、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	73℃
給気風量	0.6～0.7m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0173] （3）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表9－4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。ポリ袋に、表9－4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造

粒顆粒を投入し、続いて表 9－4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、袋混合（縦方向 5 0 回転、横方向 5 0 回転、合計 1 0 0 回転）を実施した。

表 9－4 仕込量（実施例 9、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	633.30
	フマル酸ステアリルナトリウム	40.42

[0174] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 1 2 5 m g 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、V E L C）を用いて表 9－5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 9－5 製造条件（実施例 9、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:14.0×6.5 mm、R:5.04 mm
回転盤回転数	15 rpm
本圧	8.2 kN

[0175] 実施例 1 0：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（1 0）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 1 0－1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1 0－1 処方（実施例 1 0）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	125.0	27.8
	D-マンニトール	185.5	41.2
	部分アルファ化デンプン	90.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	9.0	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	22.5	5.0
	造粒顆粒小計	432.0	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	18.0	4.0
	混合末及び素錠小計	450.0	100.0

[0176] B. 製造方法

(1) 5 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（1 0）の調製

24624 gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら1296 gのHPCLを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt %ヒドロキシプロピルセルローズ溶液（10）を調製した。

[0177] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表10-2に記載の仕込量と表10-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表10-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（フロイント産業株式会社製、NFLF-30SJC型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表10-2記載の仕込量の5 wt %ヒドロキシプロピルセルローズ溶液（10）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒をコーミルに通して乾式整粒を実施し、本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表10-2 仕込量（実施例10、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	6000
	D-マンニトール	8904
	部分アルファ化デンプン	4320
	クロスカルメロースナトリウム	432
	5wt%ヒドロキシプロピルセルローズ溶液(10)	21600

表10-3 製造条件（実施例10、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	2.0mm
スプレー圧力	0.4~0.5MPa
給気温度	80℃
給気風量	8.0~10.0m ³ /min
スプレー速度	約200g/min

[0178] （3）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表10-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造

した。110Lのホッパービンに、表10-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表10-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（山崎金属産業株式会社製、MB02-001型）を用いて20rpmで15分間混合した

表10-4 仕込量（実施例10、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	19900
	フマル酸ステアリルナトリウム	829

[0179] （4）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に125mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、AQUARIUS3-A型）を用いて表10-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表10-5 製造条件（実施例10、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:16.0×6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	15.0 kN

[0180] （5）フィルムコーティング液（6）の調製

10800gの精製水を秤量した。精製水の一部の中に9.6gの黄色三二酸化鉄と4.8gの三二酸化鉄を投入し、ロボミクス（T.K. ホモジェッターO型、ホモミキサーMARKII40型）で分散させた。精製水の一部の中に攪拌しながらヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコールからなるコーティング成分混合物1185.6gを徐々に投入し、分散・溶解させた。この溶液に色素を分散させた溶液を加えた。最後にこの液を目開き108μmのスクリーンを通して、フィルムコーティング液（6）とした。

[0181] （6）本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠の製造

表10-6に記載の条件で本化合物の酒石酸塩を含有するフィルムコーティング錠を製造した。フィルムコーティングに使用する素錠をコーティング機（フロイント産業株式会社製、AQC-80型）に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表10-6の条件で排気温度が50℃になるま

で加温した。続いて、コーティングパンを10rpmで回転させながら、表10-6の条件でフィルムコーティング液(6)をスプレーし、被膜量が約7.5mgになるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを4.0rpmで間欠で回転させながら排気温度が60℃になるまで乾燥した。乾燥終了後に錠剤にポリシングワックス105を添加し、フィルムコーティング錠を製造した。

表10-6 製造条件(実施例10、フィルムコーティング錠)	
項目	製造条件
スプレーガン数	2本
スプレーエア流量	130NL/MPa
パターンエア流量	60NL/MPa
シリンダー高さ	2メモリ
パン内静圧	-100Pa
給気温度	75℃
給気風量	8.0m ³ /min
スプレー速度	約80g/min

[0182] 実施例11：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤(11)

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表11-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表11-1 処方(実施例11)			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	37.1	41.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	1.8	2.0
	ポリビニルアルコール	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	86.4	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	3.6	4.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0183] B. 製造方法

(1) 5wt%ポリビニルアルコール溶液(1)の調製

約500gの精製水をSUS製のビーカーにとり、100gのEG-05

Pを徐々に投入し、分散させた。約1500gの精製水を80℃に温めて、分散させた溶液に加え、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、揮発した精製水の分の重量補正を行い、合計2000gとなるよう、5wt%ポリビニルアルコール溶液（1）を調製した。

[0184] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表11-2に記載の仕込量と表11-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表11-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表11-2記載の仕込量の5wt%ポリビニルアルコール溶液（1）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710μmの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 11-2 仕込量（実施例 11、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200.0
	D-マンニトール	296.4
	部分アルファ化デンプン	143.9
	クロスカルメロースナトリウム	14.4
	5wt%ポリビニルアルコール溶液 (1)	719.5

表 11-3 製造条件（実施例 11、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	73～80℃
給気風量	0.7～0.8m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0185] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 1 1 - 4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10 L の V 型コンテナに、表 1 1 - 4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 1 - 4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S - 5 型）を用いて 40 rpm で 10 分間混合した

表 1 1 - 4 仕込量（実施例 1 1、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	622.98
	フマル酸ステアリルナトリウム	25.96

[0186] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 25 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 1 1 - 5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1 1 - 5 製造条件（実施例 1 1、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.2 kN

[0187] 実施例 1 2：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（1 2）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 1 2 - 1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1 2 - 1 処方（実施例 1 2）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	35.3	39.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	クロスボビドン	3.6	4.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	86.4	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	3.6	4.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0188] B. 製造方法

(1) 5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (11) の調製

2375 gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら125 gのHPC-Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (11) を調製した。

[0189] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表12-2に記載の仕込量と表12-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表12-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスボビドン流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-O1型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表12-2に記載の仕込量の5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (11) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μmの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表12-2 仕込量（実施例12、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200.0
	D-マンニトール	282.0
	部分アルファ化デンプン	143.9
	クロスボビドン	28.8
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(11)	719.5

表 12-3 製造条件 (実施例 12、造粒顆粒)	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12 MPa
給気温度	73°C
給気風量	0.7 m ³ /min
スプレー速度	約 13 g/min

[0190] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 12-4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10 L の V 型コンテナに、表 12-4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 12-4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5 型）を用いて 40 rpm で 10 分間混合した

表 12-4 仕込量 (実施例 12、混合末)		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	625.09
	フマル酸ステアリルナトリウム	26.05

[0191] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 25 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 12-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 12-5 製造条件 (実施例 12、素錠)	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.7 kN

[0192] 実施例 13：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（13）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 13-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 13-1 処方（実施例 13）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	37.1	41.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	デンプングリコール酸ナトリウム	1.8	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	86.4	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	3.6	4.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0193] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (12) の調製

2375 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 125 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (12) を調製した。

[0194] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 13-2 に記載の仕込量と表 13-3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 13-2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-O1 型）に投入し、排気温度が 40℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 13-2 に記載の仕込量の 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (12) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃ になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 710 μm の篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 13-2 仕込量（実施例 13、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200.0
	D-マンニトール	296.4
	部分アルファ化デンプン	143.9
	デンプングリコール酸ナトリウム	14.4
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (12)	719.5

表 13-3 製造条件（実施例 13、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12 MPa
給気温度	73°C
給気風量	0.7 m ³ /min
スプレー速度	約 13 g/min

[0195] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 13-4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10 L の V 型コンテナに、表 13-4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 13-4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5 型）を用いて 40 rpm で 10 分間混合した

表 13-4 仕込量（実施例 13、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	634.41
	フマル酸ステアリルナトリウム	26.43

[0196] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 25 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 13-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 13-5 製造条件 (実施例 13、素錠)	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.5 kN

[0197] 実施例 14 : 本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤 (14)

本実施例では部分アルファ化デンプンは下記の製品を用いた。

STARCH1500™: Colorcon

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 14-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 14-1 処方 (実施例 14)			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	37.1	41.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	1.8	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	86.4	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	3.6	4.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0198] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (13) の調製

2375 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 125 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (13) を調製した。

[0199] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 14-2 に記載の仕込量と表 14-3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 14-2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-01 型) に投入し、排気温度が 40℃ になるまで流動さ

せながら混合した。続いて、流動させながら表 1 4 - 2 記載の仕込量の 5 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1 3) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 4 5 ° C になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 7 1 0 μ m の篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 4 - 2 仕込量 (実施例 1 4、造粒顆粒)		
	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200.0
	D-マンニトール	296.4
	部分アルファ化デンプン	143.9
	クロスカルメロースナトリウム	14.4
	5wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (13)	719.5

表 1 4 - 3 製造条件 (実施例 1 4、造粒顆粒)	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12 MPa
給気温度	73 °C
給気風量	0.7 m ³ /min
スプレー速度	約 13 g/min

[0200] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 1 4 - 4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。10 L の V 型コンテナに、表 1 4 - 4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 4 - 4 に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機 (筒井理化学器械株式会社製、S - 5 型) を用いて 40 rpm で 10 分間混合した

表 1 4 - 4 仕込量 (実施例 1 4、混合末)		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	622.85
	フマル酸ステアリルナトリウム	25.95

[0201] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に25mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表14-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表14-5 製造条件（実施例14、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	3.5 kN

[0202] 比較例1：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（15）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表15-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表15-1 処方（比較例1）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.0	20.0
	D-マンニトール	135.0	54.0
	部分アルファ化デンプン	50.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	5.0	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	2.0
	造粒顆粒小計	245.0	98.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	5.0	2.0
	混合末及び素錠小計	250.0	100.0

[0203] B. 製造方法

(1) 5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（14）の調製

684gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら36gのHPC-Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（14）を調製した。

[0204] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表15-2に記載の仕込量と表15-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表15-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロス

カルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表15-2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（14）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表15-2 仕込量（比較例1、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	140
	D-マンニトール	385
	部分アルファ化デンプン	140
	クロスカルメロースナトリウム	14
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(14)	280.0

表15-3 製造条件（比較例1、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	70～72℃
給気風量	0.6～0.7m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0205] （3）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表15-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。ポリ袋に、表15-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表15-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、袋混合（縦方向50回転、横方向50回転、合計100回転）を実施した。

表 15-4 仕込量（比較例 1、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	313.56
	フマル酸ステアリルナトリウム	6.40

[0206] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 50 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 15-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 15-5 製造条件（比較例 1、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:9.0 mm、R:13.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	4.3 kN

[0207] 比較例 2：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（16）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 16-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 16-1 処方（比較例 2）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	50.0	20.0
	D-マンニトール	137.5	55.0
	部分アルファ化デンプン	50.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	5.0	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	2.0
	造粒顆粒小計	247.5	99.0
混合成分	ステアリン酸マグネシウム	2.5	1.0
	混合末及び素錠小計	250.0	100.0

[0208] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（15）の調製

684 g の精製水を SUS 製のピーカーにとり、攪拌しながら 36 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（15）を調製した。

[0209] (2) 本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1 6 - 2 に記載の仕込量と表 1 6 - 3 に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1 6 - 2 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 1 6 - 2 に記載の仕込量の5 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（15）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710 μ mの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 6 - 2 仕込量（比較例 2、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	140
	D-マンニトール	385
	部分アルファ化デンプン	140
	クロスカルメロースナトリウム	14
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(15)	280.0

表 1 6 - 3 製造条件（比較例 2、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	67℃
給気風量	0.5~0.7m ³ /min
スプレー速度	約8g/min

[0210] (3) 本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表 1 6 - 4 に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造した。ポリ袋に、表 1 6 - 4 に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 6 - 4 に記載の仕込量のステアリン酸マグ

ネシウムを加え、袋混合（縦方向 50 回転、横方向 50 回転、合計 100 回転）を実施した。

表 16-4 仕込量（比較例 2、混合末）		
	成分名	仕込量 (g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	304.33
	ステアリン酸マグネシウム	3.07

[0211] (4) 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が 1 錠中に 50 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表 16-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 16-5 製造条件（比較例 2、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:9.0 mm、R:13.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	6.0 kN

[0212] 比較例 3：本化合物の酒石酸塩を含有する錠剤（17）

A. 本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の処方

表 17-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 17-1 処方（比較例 3）			
	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	25.0	27.8
	D-マンニトール	37.1	41.2
	部分アルファ化デンプン	18.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	1.8	2.0
	ヒプロメロース	4.5	5.0
	造粒顆粒小計	86.4	96.0
混合成分	フマル酸ステアリルナトリウム	3.6	4.0
	混合末及び素錠小計	90.0	100.0

[0213] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒプロメロース溶液（1）の調製

1900 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 100 g

のH P C - Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t %ヒプロメロース溶液（1）を調製した。

[0214] （2）本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表17-2に記載の仕込量と表17-3に記載の製造条件で本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表17-2に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が40℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表17-2記載の仕込量の5 w t %ヒプロメロース溶液（1）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き710μmの篩に通して本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表17-2 仕込量（比較例3、造粒顆粒）		
	成分名	仕込量(g)
造粒成分	本化合物の酒石酸塩	200
	D-マンニトール	296.4
	部分アルファ化デンプン	143.9
	クロスカルメロースナトリウム	14.4
	5wt%ヒプロメロース溶液(1)	719.5

表17-3 製造条件（比較例3、造粒顆粒）	
項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.12MPa
給気温度	73℃
給気風量	0.6~0.7m ³ /min
スプレー速度	約13g/min

[0215] （3）本化合物の酒石酸塩を含有する混合末の製造

表17-4に記載の仕込量で本化合物の酒石酸塩を含有する混合末を製造

した。10 LのV型コンテナに、表17-4に記載の仕込量の本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表17-4に記載の仕込量のフマル酸ステアリルナトリウムを加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40 rpmで10分間混合した

表17-4 仕込量（比較例3、混合末）		
	成分名	仕込量(g)
混合成分	本化合物の酒石酸塩を含有する造粒顆粒	615.46
	フマル酸ステアリルナトリウム	25.64

[0216] （4）本化合物の酒石酸塩を含有する素錠の製造

本化合物の酒石酸塩が1錠中に25 mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELC）を用いて表17-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表17-5 製造条件（比較例3、素錠）	
項目	製造条件
杵形状	径:6.0 mm、R:8.0 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	4.0 kN

[0217] 上述の方法により得られた製剤は下記の方法により品質を評価した。

試験例1：打錠性の評価と素錠の形状、硬度、摩損度の測定

実施例1～14および比較例1～2について、打錠性を評価し、素錠の厚み、硬度及び摩損度を測定した。素錠の厚みは特殊デジマチックシックネスゲージ547-301、硬度は富山産業製の錠剤破壊強度測定器 TH-203 MPを使用し、5錠あるいは10錠の平均値を記載した。また、錠剤の摩損度試験は日本薬局方に記載の試験法に従い、富山産業製のFR I A B I L A T O R T F T-1200を使用して測定した。測定結果を表18に示す。

表 18 素錠の形状、硬度、摩損度の測定結果					
	打錠性	素錠の形状 (mm)		素錠の 硬度	摩損度試験結果 摩損度
		錠剤径	厚み		
実施例 1	—	8.0	3.65	76 N	0.03%
実施例 2	±	9.0	4.29	73 N	0.00%
実施例 3	—	6.0	3.16	62 N	0.12%
実施例 4	—	8.0	3.64	77 N	0.16%
実施例 5	±	14.0×6.5	4.65	114 N	0.15%
実施例 6	±	8.0	3.66	79 N	0.09%
実施例 7	±	8.0	3.66	60 N	0.15%
実施例 8	—	6.0	3.12	59 N	0.14%
実施例 9	±	14.0×6.5	4.47	107 N	0.27%
実施例 10	—	16.0×6.5	5.16	133 N	0.10%
実施例 11	±	6.0	3.21	57 N	0.17%
実施例 12	±	6.0	3.21	51 N	0.22%
実施例 13	±	6.0	3.18	54 N	0.19%
実施例 14	±	6.0	3.18	56 N	0.17%
比較例 1	+	9.0	4.27	40 N	0.14%
比較例 2	++	9.0	4.22	53 N	
【打錠性】 —：打錠性に問題が無く、連続打錠が可能であった。 ±：わずかに錠剤・杵が曇ったが、連続打錠が可能であった。 ＋：杵にスティッキングが起きて錠剤表面から一部が欠損し、連続打錠が困難であった。 ++：杵にスティッキングが起きて、加えてダイフリクションも見られ、連続打錠が困難であった。 【摩損度】 摩損度がマイナスの結果になったものは摩損度を 0% とした。					

表 18 より、実施例 1～14 は良好な打錠性、硬度、摩損度を示していた。2% の結合剤、及び 2% の滑沢剤を含む比較例 1 ではスティッキングが起きて、打錠性が悪く、素錠の硬度も低くなった。また、滑沢剤として 1% のステアリン酸マグネシウムを用いた比較例 2 ではスティッキングが起きたことに加えて、ダイフリクションが見られ、比較例 1 よりもさらに硬度が下がって連続打錠が困難であった。4% 以上の結合剤、及び 2% 以上の滑沢剤を使用することにより、顕著に優れた打錠性を示し、高い硬度を示す錠剤を製造できることが明らかとなった。

[0218] 試験例 2：溶出試験

実施例 1 ～ 14、比較例 3 について、日本薬局方 一般試験法 溶出試験法に従い、以下の条件で溶出試験を実施した。

＜溶出試験条件＞

方法：日本薬局方一般試験法の溶出試験法（パドル法）

回転数：50 rpm

試験液量：900 mL

試験液温度：37℃±0.5℃

試験液：0.1N HCl

＜試料溶液の調製＞

試験液 900 mL を入れた試験器に錠剤を入れ、試験開始 5、10、15 分後に 10 mL のシリンジ用いて試験液を 10 mL 採取し、孔径 0.45 μm 以下のメンブレンフィルターを用いてゆっくりとろ過する。初めのろ液 2 mL 以上を除き、これを試料溶液の検体とした。

＜標準溶液の調製＞

本化合物の酒石酸塩を 300 mL 容メスフラスコに 50.00 mg 秤量し、溶出試験液を用いて溶解させた。さらにこの液を 30 mL 容メスフラスコに 10 mL に秤量し、溶出試験液を用いて溶解させた。これを標準溶液の母液とした。

この母液を用いて各検体の用量にあわせて希釈を行ったものを標準溶液の検体とした。

＜高速液体クロマトグラフィー 分析条件 1＞

分析条件 1 は、実施例 1、実施例 2 の試験で使用した。

高速液体クロマトグラフィー 装置：島津製作所製 UFLC-XR

検出波長：260 nm

カラム：Waters 製、Xselect CSH C18 150 mm×4.6 mm I.D. 粒子径 3.5 μm

移動相：水／メタノール／過塩素酸混液（1000／1000／1）

分析時間：5 分

流量：0.8 mL／分

カラム温度：40℃

注入量：5 μ L

サンプルクーラー温度：5℃

シリンジ洗浄液：メタノール／水混液（1／1）

<高速液体クロマトグラフィー 分析条件2>

分析条件2は、実施例3～14、比較例3の試験で使用了。

高速液体クロマトグラフィー 装置：島津製作所製 UFLC-XR

検出波長：260 nm

カラム：Waters製、Xselect CSH C18 150mm×4.

6mm I.D. 粒子径3.5 μ m

移動相：水／メタノール／過塩素酸混液（1000／1000／3）

分析時間：5分

流量：0.8 mL／分

カラム温度：40℃

注入量：5 μ L

サンプルクーラー温度：25℃

シリンジ洗浄液：メタノール／水混液（1／1）

[0219] 溶出試験結果を表19に示す。

表 19 溶出試験結果				
	錠剤	5 分時点 溶出率	10 分時点 溶出率	15 分時点 溶出率
実施例 1	素錠	58.9%	96.5%	98.1%
	FC 錠	40.2%	91.9%	97.1%
実施例 2	素錠	55.8%	95.2%	100.9%
実施例 3	素錠	71.2%	98.1%	98.6%
	FC 錠	41.7%	98.0%	99.7%
実施例 4	素錠	38.9%	97.9%	101.5%
	FC 錠	26.8%	84.3%	97.0%
実施例 5	素錠	48.1%	90.0%	98.4%
	FC 錠	26.5%	85.8%	98.0%
実施例 6	素錠	43.0%	88.4%	101.9%
実施例 7	素錠	79.1%	99.2%	99.5%
実施例 8	素錠	69.1%	100.0%	100.5%
	FC 錠	50.9%	98.9%	99.6%
実施例 9	素錠	42.4%	90.9%	98.3%
実施例 10	素錠	44.4%	87.6%	99.7%
	FC 錠	21.2%	74.5%	97.0%
実施例 11	素錠	35.2%	65.1%	86.1%
実施例 12	素錠	76.3%	99.2%	99.5%
実施例 13	素錠	64.3%	99.7%	100.5%
実施例 14	素錠	73.7%	101.1%	102.3%
比較例 3	素錠	28.2%	53.2%	72.5%

表 19 に示したとおり本発明の素錠または F C 錠の溶出は速やかであり、生体内での高い吸収性が見込まれる。また、フィルムコーティングの有無は溶出の立ち上がりにはわずかに差が見られるものの、15 分時点の溶出率ではほとんど差が無く、溶出性に影響しなかった。比較的多量の結合剤及び滑沢剤を用いているにも関わらず速やかに溶出する良好な溶出性を示す錠剤を製造することができた。

[0220] 試験例 3：保存安定性試験（純度試験）

恒温恒湿機の条件を 40℃／75%RH、又は 50℃／85%RH に設定し、実施例 1～14 で調製した素錠を HDPE ボトル、又は褐色ねじ口試験管（材質：ガラス）に入れ、開封状態で恒温恒湿機内に所定の期間保存した後、純度試験を行い、類縁物質量を評価した。

試験条件 1

試験条件 1 は、実施例 1，実施例 2 の試験で使用した。

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 220 nm)

カラム : Waters 製、Xselect CSH C18 150 mm
× 4.6 mm I.D. 粒子径 3.5 μm

カラム温度 : 40℃付近の一定温度

移動相 A : 水／過塩素酸混液 (10000 : 1)

移動相 B : メタノール

溶離法 : グラジエント法

流 量 : 0.8 mL／分

面積測定範囲 : 注入後 50 分間

サンプルクーラー温度 : 5℃

溶解溶媒 : 水／メタノール／過塩素酸混液 (1000／1000／1)

シリンジ洗浄液 : メタノール／水混液 (1／1)

試験条件 2

試験条件 2 は、実施例 3～14 の試験で使用した。

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 220 nm)

カラム : Waters 製、Xselect CSH C18 150 mm
× 4.6 mm I.D. 粒子径 3.5 μm

カラム温度 : 40℃付近の一定温度

移動相 A : 水／過塩素酸混液 (10000 : 1)

移動相 B : メタノール

溶離法 : グラジエント法

流 量 : 0.8 mL／分

面積測定範囲 : 注入後 60 分間

サンプルクーラー温度 : 25℃

溶解溶媒 : 水／メタノール／過塩素酸混液 (1000／1000／3)

シリンジ洗浄液 : メタノール／水混液 (1／1)

[0221] 得られた液体クロマトグラフィーのピーク面積値をもとに、本化合物に対する類縁物質の量を算出した。そのうち、検出された類縁物質の総量の結果を表 20-1、表 20-2 に示す。

表 20-1 素錠の保存安定性試験結果 (40°C/75%RH)				
	総類縁物質量			
	Initial	1M	3M	6M
実施例 1	1.01%	1.00%	1.02%	1.07%
実施例 2	1.02%	1.03%	1.04%	1.08%
実施例 3	0.80%	0.84%	0.84%	0.97%
実施例 4	0.77%	0.83%	0.82%	0.96%
実施例 5	0.79%	0.82%	0.82%	0.93%
実施例 6	0.79%	0.81%	0.84%	0.94%
実施例 7	0.79%	0.85%	0.83%	0.95%
実施例 8	0.79%	0.84%	0.84%	0.95%
実施例 9	0.79%	0.80%	0.90%	
実施例 10	0.86%	0.82%	0.82%	0.84%
実施例 11	0.80%	0.82%	0.90%	
実施例 12	0.78%	0.84%	0.90%	
実施例 13	0.80%	0.80%	0.90%	
実施例 14	0.79%	0.83%	0.91%	

表 20-2 素錠の保存安定性試験結果 (50°C/85%RH)			
	総類縁物質量		
	Initial	2w	4w
実施例 1	1.01%	1.01%	1.02%
実施例 2	1.02%	1.04%	1.07%
実施例 3	0.80%	0.78%	0.81%
実施例 4	0.77%	0.79%	0.84%
実施例 5	0.79%	0.78%	0.82%
実施例 6	0.79%	0.85%	0.84%
実施例 7	0.79%	0.83%	0.85%
実施例 8	0.79%	0.77%	0.82%
実施例 9	0.79%	0.80%	0.80%
実施例 10	0.86%	0.82%	0.82%
実施例 11	0.80%	0.82%	0.82%
実施例 12	0.78%	0.81%	0.80%
実施例 13	0.80%	0.79%	0.77%
実施例 14	0.79%	0.80%	0.80%

表 20-1、20-2 に示したとおり本発明の素錠は保存安定性試験中に

においても類縁物質の増加が見られず、良好な保存安定性を示した。

[0222] 試験例 4：保存安定性試験（溶出試験）

恒温恒湿機の条件を 40℃／75％RH に設定し、実施例 1 ～ 14 で調製した素錠または FC 錠を HDPE ボトルに入れ、開封状態で恒温恒湿機内に所定の期間保存した後、日本薬局方 一般試験法 溶出試験法に従い、試験例 2 に記載の条件で溶出試験を実施した。

[0223] 溶出試験結果を表 21-1、表 21-2 に示す。

表 21-1 溶出試験結果 (40℃75%RH 1M)				
	錠剤	5 分時点 溶出率	10 分時点 溶出率	15 分時点 溶出率
実施例 1	素錠	77.1%	95.5%	96.2%
	FC 錠	63.0%	96.8%	97.5%
実施例 2	素錠	68.9%	91.5%	99.9%
実施例 3	素錠	89.7%	99.8%	100.0%
実施例 4	素錠	77.7%	99.1%	99.8%
実施例 5	素錠	79.2%	98.7%	99.8%
	FC 錠	41.6%	95.2%	99.5%
実施例 6	素錠	69.7%	99.1%	100.5%
実施例 7	素錠	93.4%	98.9%	99.1%
実施例 8	素錠	79.6%	97.6%	97.9%
実施例 9	素錠	79.0%	97.9%	100.6%
実施例 10	素錠	80.9%	99.4%	100.9%
	FC 錠	48.4%	93.1%	99.7%
実施例 12	素錠	95.2%	99.4%	99.4%
実施例 13	素錠	87.6%	100.3%	100.6%
実施例 14	素錠	77.0%	95.1%	99.4%

表 2 1 - 2 溶出試験結果 (40°C75%RH 3M)				
	錠剤	5 分時点 溶出率	10 分時点 溶出率	15 分時点 溶出率
実施例 1	素錠	74.8%	93.6%	96.3%
	FC 錠	55.9%	95.0%	96.6%
実施例 2	素錠	72.6%	95.4%	100.2%
実施例 3	素錠	89.6%	99.3%	99.4%
実施例 4	素錠	77.6%	98.4%	99.8%
実施例 5	素錠	80.3%	98.0%	98.9%
	FC 錠	48.3%	92.1%	96.9%
実施例 6	素錠	66%	93%	98%
実施例 7	素錠	84%	98%	98%
実施例 8	素錠	84.4%	99.4%	99.7%
実施例 9	素錠	69.3%	94.8%	99.5%
実施例 10	素錠	67.2%	97.0%	99.3%
	FC 錠	42.4%	88.3%	97.2%
実施例 11	素錠	41.3%	72.5%	92.2%
実施例 12	素錠	97.6%	100.9%	100.9%
実施例 13	素錠	87.7%	102.0%	102.5%
実施例 14	素錠	84.1%	101.7%	101.9%

表 2 1 - 1、2 1 - 2 に示したとおり本発明の素錠または F C 錠の溶出は速やかであり、生体内での高い吸収性が見込まれる。また、フィルムコーティングの有無は溶出の立ち上がりにはわずかに差が見られるものの、15 分時点の溶出率ではほとんど差が無く、溶出性に影響しなかった。比較的多量の結合剤及び滑沢剤を用いているにも関わらず速やかに溶出する良好な溶出性を示す錠剤を製造することができた。

[0224] 以上の結果により、本開示の製剤は、溶出性、かつ、保存安定性が良好であり、さらには錠剤として提供する場合、打錠障害を抑制することが明らかとなった。

以上のように、好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0225] 本開示により、(i) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含み、(ii) 結合剤、及び(iii) 滑沢剤を高含量有し、打錠障害が抑制されると共に、良好な溶出性に優れた経口固形製剤を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] (1) 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物
- (2) 製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%の結合剤、及び
- (3) 製剤100重量%に対して、2.0～10.0重量%の滑沢剤を含有する経口固形製剤。
- [請求項2] 前記結合剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、5.0～6.0重量%である、請求項1に記載の経口固形製剤。
- [請求項3] 前記結合剤が、水溶性高分子結合剤である、請求項1または2に記載の経口固形製剤。
- [請求項4] 前記水溶性高分子結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、又はポリビニルアルコールである、請求項3に記載の経口固形製剤。
- [請求項5] 前記水溶性高分子結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項3に記載の経口固形製剤。
- [請求項6] 前記滑沢剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、2.0～6.0重量%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項7] 前記滑沢剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、4.0～6.0重量%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項8] 前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである、請求項1～7のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項9] 賦形剤をさらに含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の経口固

形製剤。

- [請求項10] 前記賦形剤が、親水性賦形剤である、請求項9に記載の経口固形製剤。
- [請求項11] 前記親水性賦形剤が、糖アルコール、アルファ化デンプン類、乳糖水和物、及び結晶セルロースから選択される1種又は2種以上の混合物である、請求項10に記載の経口固形製剤。
- [請求項12] 前記親水性賦形剤が、糖アルコール、アルファ化デンプン類、及び結晶セルロースから選択される1種又は2種以上の混合物である、請求項10に記載の経口固形製剤。
- [請求項13] 前記親水性賦形剤が、糖アルコール、及びアルファ化デンプン類から選択される1種又は2種以上の混合物である、請求項10に記載の経口固形製剤。
- [請求項14] 前記親水性賦形剤が、糖アルコール、及びアルファ化デンプン類の混合物である、請求項10に記載の経口固形製剤。
- [請求項15] 前記アルファ化デンプン類が、部分アルファ化デンプンである、請求項11～14のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項16] 前記糖アルコールが、D-マンニトールである、請求項11～15のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項17] 崩壊剤をさらに含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の経口固形製剤。
- [請求項18] 前記崩壊剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、0.5～50.0重量%である、請求項17に記載の経口固形製剤。
- [請求項19] 前記崩壊剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、0.5～30.0重量%である、請求項17に記載の経口固形製剤。
- [請求項20] 前記崩壊剤の含有量が、前記製剤100重量%に対して、0.5～20.0重量%である、請求項17に記載の経口固形製剤。
- [請求項21] 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスポビドンから選択される1種又は2種以上

の混合物である、請求項 17～20 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項22] 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される 1 種又は 2 種以上の混合物である、請求項 17～20 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項23] 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムである、請求項 17～20 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項24] 前記 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、0.5～70 重量%である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項25] 前記 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤 100 重量%に対して、10～50 重量%である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項26] 前記 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若し

くは溶媒和物の含有量が、前記製剤100重量%に対して、15～40重量%である、請求項1～23のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項27] 前記5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤100重量%に対して、15～38重量%である、請求項1～23のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項28] 前記5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド若しくはその薬学上許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物の含有量が、前記製剤100重量%に対して、20～38重量%である、請求項1～23のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項29] 流動層造粒法を用いて製造される、請求項1～28のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項30] コーティング剤によりフィルムコーティングが施されている、請求項1～29のいずれか一項に記載の経口固形製剤。

[請求項31] 腫瘍の治療及び／又は予防するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の経口固形製剤。