

明 細 書

発明の名称：

スルホンアミド誘導体を含有する自己乳化組成物および自己乳化製剤

技術分野

[0001] 本開示は、スルホンアミド誘導体を含有する自己乳化組成物、および自己乳化製剤に関する。

背景技術

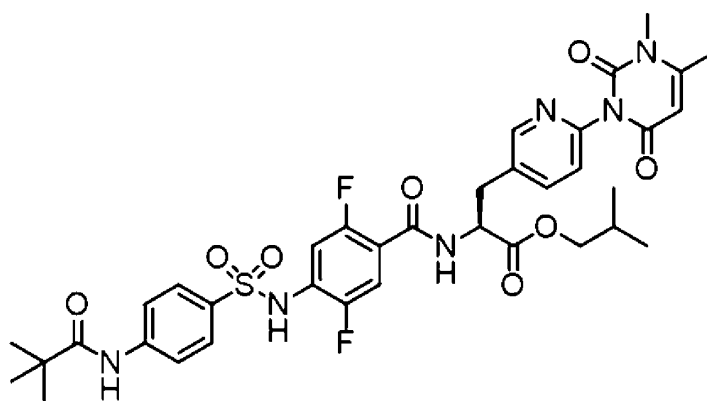
[0002] 一般的に分子量が500以上の化合物は、水溶性が低く、経口投与時の膜透過性が低いことが知られている (Donovan, M.D. et al. (1990) Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: The molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption, Pharm. Res. 7, 863-868)。このような化合物を含有する医薬品を調製する場合、経口投与された後の消化管内での溶解性や膜透過性が低いことから、吸収性の低下を生じてしまうという課題がある。そのため、化合物の吸収性を改善するために、従来から、様々な製剤学的工夫が行われてきた。例えば、油と界面活性剤等から構成される自己乳化製剤 (Self-Emulsifying Drug Delivery System、以下「SEDDS」という。) もその一つである。SEDDSは、有効成分を水が含まれない状態で均一に混合させ、溶解させ、または分散させて調製した製剤である。SEDDSを経口投与した場合には、消化管内の水分に分散、溶解してエマルジョンを形成することで、含有される化合物の溶解性、膜透過性を向上させ、吸収性の改善が期待できる。

[0003] 特開2021-169476号公報では、低膜透過性の中分子化合物について、また、特表2022-540780号公報では、テトラヒドロピラゾロピリミジノン化合物について、また、特開2021-107433号公報では、 ω 3多価不飽和脂肪酸について、各々膜透過性や吸収性を改善するための検討として、SEDDSの適用の可否が検討されたことが開示されてい

る。

[0004] 下記式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物は $\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有し、炎症性腸疾患等の治療または予防に用いる医薬として有用であることが報告されているが（国際公開第２０１７／１３５４７２号）、これまで、分子量が５００以上である該化合物の膜透過性や吸収性についての知見は十分でなかった。

[化１]



(1)

発明の概要

[0005] 分子量が５００以上であっても、化合物によって溶解性や膜透過性といった物性は様々であり、SEDDSを用いることで化合物の吸収性が改善されるかは明らかではない。また、化合物とどの成分を組み合わせることで溶解性や膜透過性が改善されるSEDDSが調製できるかは明らかではなかった。

[0006] 上記式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物について、本発明者らの検討によれば、該化合物の粉末または懸濁液を単に経口投与した場合、血中曝露量に改善の余地があることが分かった。すなわち膜透過性や吸収性のさらなる向上が求められた。

[0007] 本開示は、このような状況に鑑みて本発明者らが鋭意工夫して見出された

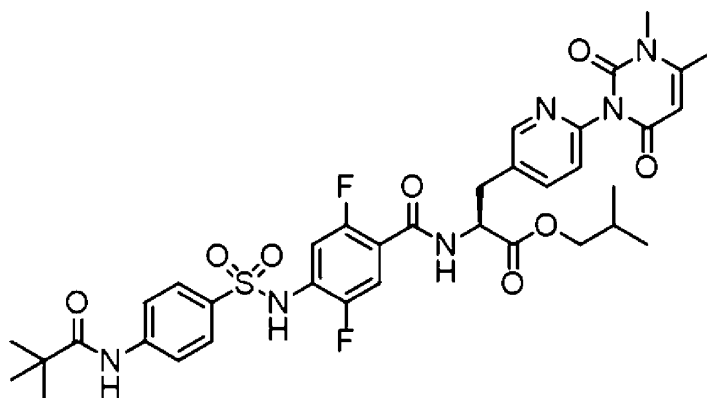
ものであり、本開示の目的の1つは、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を含有し、経口投与時の吸収性が改善された医薬組成物を提供することである。

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために、種々の検討を試み、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも2種類の可溶化剤を含む自己乳化組成物とすることで、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の吸収性が改善されることを見出して発明を完成させた。

[0009] 本開示の非限定的な態様は、以下の技術的思想を提供するものである。

[1] 下記式(1)：

[化2]



(1)

で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも2種の可溶化剤を含む自己乳化組成物。

[2] 前記少なくとも2種の可溶化剤が、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の補助界面活性剤を含む、前記[1]に記載の自己乳化組成物。

[3] 前記可溶化剤が、シクロデキストリン又はその誘導体、胆汁酸又はその誘導体、脂肪族アルコール、脂肪酸又はその誘導体、及びトコール誘導

体から選択される少なくとも2種を含む、前記〔1〕に記載の自己乳化組成物。

〔4〕 前記界面活性剤が、ジオレイン酸ポリグリセリル-2、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、トリオレイン酸ポリグリセリル-10、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプリレート、モノカプリル酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、ジラウリン酸グリセリル、及びモノリノール酸グリセリルからなる群から選択される少なくとも1種を含む、前記〔2〕に記載の自己乳化組成物。

〔5〕 前記補助界面活性剤が、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、トリオレイン酸PEG-25、PEG-60トウモロコシグリセリド、PEG-60アーモンド油、PEG40パーム核油、PEG-50ヒマシ油、PEG-50硬化ヒマシ油、PEG-60硬化ヒマシ油、カプリル酸／カプリン酸PEG-8グリセリド、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、ステアロイルポリオキシル-32グリセリド、カプリル酸／カプリン酸PEG-6グリセリド、モノオレイン酸ポリグリセリル-10、ラウリン酸ポリグリセリル-10、ヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル-15、コハク酸 α -トコフェロールPEG400、コハク酸 α -トコフェロールPEG1000、コハク酸dI- α -トコフェロールPEG1000、及びコハク酸d- α -トコフェロールPEG1000からなる群から選択される少なくとも1種を含む、前記〔2〕に記載の自己乳化組成物。

〔6〕 前記界面活性剤の含量が、前記式（1）で表されるスルホンアミド誘導体又はその医薬的に許容できる塩の質量%に対して0.1倍以上であり、かつ、

前記補助界面活性剤の含量が、前記式（1）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩に対して10倍以下である、前記〔2〕、〔4〕及び〔5〕のいずれか一項に記載の自己乳化組成物。

〔 7 〕 前記界面活性剤と前記補助界面活性剤の比率が1 : 1 ~ 8 : 1 である、前記〔 2 〕 及び〔 4 〕 ~〔 6 〕 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔 8 〕 前記界面活性剤がプロピレングリコールモノカプリレートを含む、前記〔 2 〕 及び〔 4 〕 ~〔 7 〕 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔 9 〕 前記補助界面活性剤がポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、又はポリオキシエチレンヒマシ油を含む、前記〔 2 〕 及び〔 4 〕 ~〔 8 〕 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔 10 〕 共溶媒をさらに含む、前記〔 1 〕 ~〔 9 〕 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔 11 〕 前記〔 1 〕 ~〔 10 〕 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物を含む、経口投与に適した剤型形態である自己乳化製剤。

〔 12 〕 前記剤型が、カプセル剤である、前記〔 11 〕 に記載の自己乳化製剤。

〔 0010 〕 さらに、本開示の異なる一態様として、以下の技術的思想も提供される。

〔 2-1 〕 式（ 1 ） で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも2種の可溶化剤を含む自己乳化組成物を含有する、疾患の治療剤または予防剤。

〔 2-2 〕 前記疾患が、 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患である、前記〔 2-1 〕 記載の治療剤または予防剤。

〔 2-3 〕 前記疾患が、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾癬、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍の増殖、腫瘍の転移、移植拒絶反応、および／またはヒト免疫不全ウイルス感染症である、前記〔 2-1 〕 または〔 2-2 〕 記載の治療剤または予防剤。

〔 2-4 〕 前記疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、前記〔 2-3 〕 記載の治療剤または予防剤。

〔 2-5 〕 式（ 1 ） で表される化合物、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも2種の可溶化剤を含む自己乳化組成物を、

疾患の治療または予防に用いる方法。

〔2-6〕 前記疾患が、 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患である、前記〔2-5〕記載の方法。

〔2-7〕 前記疾患が、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾癬、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍の増殖、腫瘍の転移、移植拒絶反応、および／またはヒト免疫不全ウイルス感染症である、前記〔2-5〕または〔2-6〕記載の方法。

〔2-8〕 前記疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、前記〔2-7〕記載の方法。

〔2-9〕 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤の製造のための前記〔1〕～〔10〕のいずれか1項に記載の自己乳化組成物の使用。

〔2-10〕 前記疾患が、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾癬、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍の増殖、腫瘍の転移、移植拒絶反応、および／またはヒト免疫不全ウイルス感染症である、前記〔2-9〕記載の使用。

〔2-11〕 前記疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、前記〔2-10〕記載の使用。

〔2-12〕 前記脂肪酸又はその誘導体が、脂肪酸のアミドエステル、脂肪酸とヒドロキシ酸とのエステル、脂肪酸の糖エステル若しくは糖エステル誘導体、脂肪酸とプロピレングリコールとのエステル、脂肪酸とグリセロールとのエステル、脂肪酸とポリグリセロールとのエステル、脂肪酸とエチレングリコールとのエステル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステル、又は脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステルである、前記〔3〕記載の自己乳化組成物。

〔0011〕 さらに、本開示の異なる一態様として、以下の技術的思想も提供される。

〔３－１〕式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも２種の可溶化剤を含む自己乳化組成物であって、前記可溶化剤の合計含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、１０質量％以上９０質量％以下である、自己乳化組成物。

〔３－２〕前記可溶化剤の合計含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、２０質量％以上９０質量％以下である、前記〔３－１〕記載の自己乳化組成物。

〔３－３〕前記可溶化剤の合計含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、３０質量％以上９０質量％以下である、前記〔３－１〕記載の自己乳化組成物。

〔３－４〕前記可溶化剤の合計含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、４０質量％以上９０質量％以下である、前記〔３－１〕記載の自己乳化組成物。

〔３－５〕前記可溶化剤が、少なくとも１種の界面活性剤を含み、前記界面活性剤の含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、５質量％以上８５質量％以下である、前記〔３－１〕～〔３－４〕のいずれか１項に記載の自己乳化組成物。

〔３－６〕前記可溶化剤が、少なくとも１種の界面活性剤を含み、前記界面活性剤の含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、１０質量％以上８０質量％以下である、前記〔３－１〕～〔３－４〕のいずれか１項に記載の自己乳化組成物。

〔３－７〕前記可溶化剤が、少なくとも１種の補助界面活性剤を含み、前記補助界面活性剤の含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、５質量％以上８５質量％以下である、前記〔３－１〕～〔３－５〕のいずれか１項に記載の自己乳化組成物。

〔３－８〕前記可溶化剤が、少なくとも１種の補助界面活性剤を含み、前記補助界面活性剤の含量が、自己乳化組成物の全質量に対して、１０質量％以上８０質量％以下である、前記〔３－１〕～〔３－４〕及び〔３－６〕のい

ずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔3-9〕前記共溶媒が、酢酸、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、炭酸プロピレン、エタノール、及びプロピレングリコールからなる群から選択される1種である、前記〔10〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-10〕前記共溶媒が、エタノールまたはプロピレングリコールである、前記〔3-9〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-11〕前記共溶媒が、自己乳化組成物の全質量に対して、10質量%以下である、前記〔10〕、〔3-9〕及び〔3-10〕のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔3-12〕前記共溶媒が、自己乳化組成物の全質量に対し8質量%以下である、前記〔3-11〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-13〕前記共溶媒が、自己乳化組成物の全質量に対して、5質量%以下である、前記〔3-12〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-14〕さらに添加剤を含む、前記〔1〕～〔10〕のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

〔3-15〕前記添加剤が、賦形剤、滑沢剤、結合剤、pH調節剤、矯味剤、増粘剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤、保存剤、及び甘味料からなる群から選択される少なくとも1種である、前記〔3-14〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-16〕前記式(1)で表されるスルホンアミド誘導体又はその医薬的に許容できる塩と、前記界面活性剤との質量比が、1:1～1:8である、前記〔2〕または〔4〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-17〕前記式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩と、前記補助界面活性剤との質量比が、1:1～1:8である、前記〔2〕または〔5〕に記載の自己乳化組成物。

〔3-18〕式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を、10～1000mg含有する、自己

乳化組成物。

- [0012] 本開示は、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物に対して、少なくとも２種の可溶化剤を含む自己乳化組成物として提供することで、該化合物、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の吸収性を改善することができる。

図面の簡単な説明

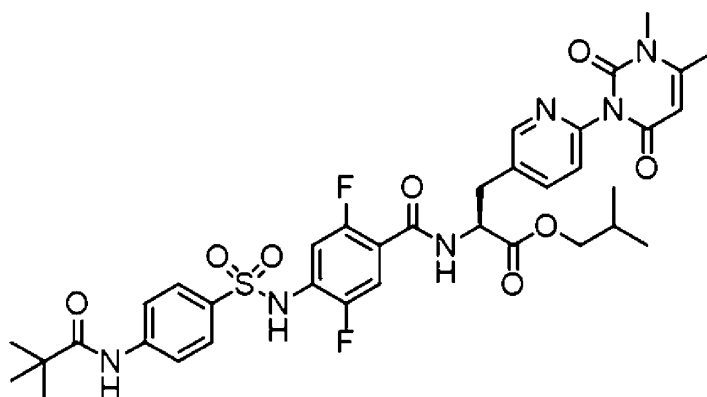
- [0013] [図1]Tube法のAUCの対数値（Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2,25})$ ）と血漿中濃度のAUCの対数値（ラットP0/PK $\text{Log}(AUC)$ ）との相関を示すグラフである。
- [図2]Tube法のAUCの対数値（Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2,25})$ ）とpH 2.4における溶出率（％）との相関を示すグラフである。
- [図3]Tube法のAUCの対数値（Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2,25})$ ）とpH 6.4における溶出率（％）との相関を示すグラフである。

発明を実施するための形態

- [0014] 以下に本開示を詳しく説明する。なお、下記の実施形態は本開示の一態様であり、本開示の範囲を限定するものではない。
- [0015] 本開示において、下記式（１）で表されるスルホンアミド誘導体（本明細書において「化合物（１）」ということがある）は、 α 4インテグリン阻害作用を有し、2-メチルプロピル（2S）-2-〔2,5-ジフルオロ-4-〔4-（2,2-ジメチルプロピルアミド）フェニルスルホンアミド〕ベンズアミド〕-3-〔2-〔1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリミジン-3（2H）-イル〕ピリジン-5-イル〕プロパン酸とも称される化合物である。当業者であれば、上記化合物を示す限り、命名法に依らず本開示の範囲を認識可能である。この化合物は、公知の方法によって得ることができ、これに限定されるものではないが、合成法としては、例えば、国際公開第2017/135472号に記載の方法等が挙げられる。

- [0016]

[化3]



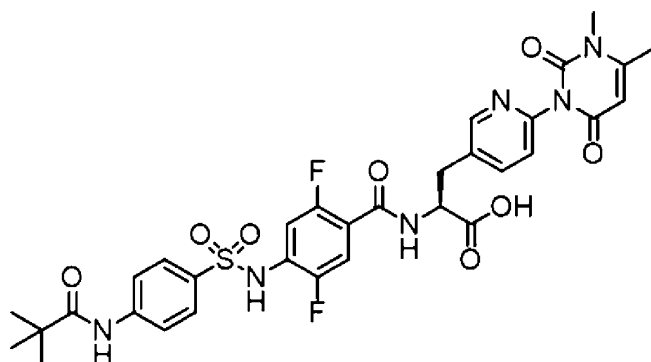
(1)

[0017] 本開示において、「医薬的に許容できる塩」とは、上記式（１）で表されるスルホンアミド誘導体が薬理活性を保持したまま塩の形態をなし得るものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；亜鉛塩；トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩；アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。式中の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。また、塩の形成方法は公知の方法を適宜用いることができ、例えば、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体と必要な酸または塩基とを適量な比率で溶媒、分散媒中で混合することや、他の塩の形態からイオン交換等の方法により変換することもできる。

[0018] 本開示において、「活性代謝物」とは、生体内における生理条件下で、酵素や消化管液等により、上記式（１）で表されるスルホンアミド誘導体から変換される化合物のうち、 $\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有する化合物群をい

う。変換反応は、酸化、還元、加水分解等の反応が挙げられる。活性代謝物の非限定的な例として、下記式（２）で表される化合物（本明細書において「化合物（２）」ということがある）が挙げられる。

[0019] [化4]



(2)

[0020] 「自己乳化組成物」とは、水性媒体中でエマルジョンを形成して乳化可能な性質（自己乳化性）を有する組成物を指し、自己ナノ乳化性組成物及び自己マイクロ乳化性組成物を含む。形成されるエマルジョンは、どのような大きさを有するものであってもよい。一般的にエマルジョンの直径によって区別される自己乳化型エマルジョンドラッグデリバリーシステム（SEDDS）、自己乳化型マイクロエマルジョンドラッグデリバリーシステム（SMEDDS）、自己乳化型ナノエマルジョンドラッグデリバリーシステム（SNEDDS）のいずれも本開示における自己乳化組成物の範囲に属する。

[0021] 本開示における自己乳化組成物は、公知の方法で調製することが可能である。また、調製した自己乳化組成物の性状は、適宜公知の方法で評価可能である。自己乳化組成物の性状を評価する非限定の一態様において、例えば、エマルジョンの物性を表す指標として、粒子径等が知られている。粒子径を評価する方法としては、従来公知の方法を用いることができる。例えば、動的光散乱法（DLS）を用いることができる。また、粒子径を反映するパラメータとして濁度計により濁度を評価する方法も用いることができる。

[0022] 本開示の自己乳化組成物において、式（１）で表されるスルホンアミド誘

導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の含量は特に限定されないが、好ましくは10mg以上、より好ましくは50mg以上であり、さらにより好ましくは100mg以上であり、また、好ましくは1000mg以下、より好ましくは800mg以上、さらにより好ましくは400mg以下である。また、本開示の自己乳化組成物において、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を、10~1000mg含有することが好ましく、50~800mg含有することがより好ましく、100~400mg含有することがさらにより好ましい。本開示の自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の含量は、好ましくは1質量%以上、より好ましくは5質量%以上であり、また、好ましくは50質量%以下、より好ましくは30質量%以下である。

[0023] 本開示の自己乳化組成物は、少なくとも2種の可溶化剤を含む。「可溶化剤」とは、対象となる溶質の溶解性を高めることができる適切な媒体をいう。可溶化剤として公知のものであれば、本開示の範囲において特に限定されるものではないが、好ましくは、シクロデキストリン（例えば、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン）、シクロデキストリン誘導体（例えば、スルホブチル、または、ヒドロキシプロピルエーテル）、胆汁酸、胆汁酸誘導体（例えば、コラート、ウルソデオキシコラート、ケノデオキシコラート、タウロケノデオキシコラート、タウロウルソデオキシコラート、グリコケノデオキシコラート、または、グリコウルソデオキシコラート）、脂肪酸（例えば、カプリン酸、カプリル酸、ラウリン酸、サルコシン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸、および、それらの対応する製薬上許容できる塩）、脂肪酸誘導体、アルコール、脂肪族アルコール（例えば、ステアリルアルコール）、脂肪族アルコール誘導体（例えば、ポリエチレングリコールオクタデシルエーテル）、ならびに、トコール誘導体

のいずれかに属する可溶化剤が挙げられる。好ましい脂肪酸誘導体としては、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸のアミドエステル（例えば、ラウリン酸ジエタノールアミド、サルコシン酸ラウリルナトリウム、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、またはミリストイルカルニチン）、脂肪酸若しくは脂肪族アルコールとヒドロキシ酸とのエステル（例えば、ステアロイル乳酸ナトリウム、乳酸ラウリル）、脂肪酸の糖エステル及び糖エステル誘導体（例えば、モノカプリル酸グルコース、モノカプリル酸ジグルコース、ラウリン酸スクロース、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ショ糖ミリスチン酸エステル、又はポリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸エステル（ポリソルベート80））、低級アルコールの脂肪酸エステル、脂肪酸とプロピレングリコールとのエステル、脂肪酸とグリセロールとのエステル、脂肪酸とポリグリセロールとのエステル、脂肪酸とエチレングリコールとのエステル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステル、脂肪酸とマクロゴールグリセリン（ポリオキシグリセリンともいう）とのエステル、トリグリセリド（例えば、トウモロコシ油、アーモンド油、ヤシ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、硬化ヤシ油）、脂肪酸とプロピレングリコールとのエステル及び脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステルの混合物、ポリグリセリド化脂肪酸が挙げられる。

[0024] 可溶化剤の合計含量は、エマルジョンを形成し、自己乳化性を示す限りにおいて、任意の割合で配合させることができる。例えば、可溶化剤の合計含量は、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、10質量%以上、20質量%以上、30質量%以上、40質量%以上、又は50質量%以上であり得る。例えば、可溶化剤の合計含量は、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、90質量%以下であり得る。これに限定されるものではないが、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、可溶化剤の合計含量を10質量%以上、90質量%以下とすることができる。好ましくは、

20質量%以上、90質量%以下とすることができ、より好ましくは30質量%以上、90質量%以下とすることができ、さらに好ましくは40質量%以上、90質量%以下とすることができ、さらにより好ましくは50質量%以上、90質量%以下とすることができ、特に好ましくは60質量%以上、90質量%以下とすることができる。

[0025] また、本開示の一態様において、可溶化剤は、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の補助界面活性剤を含む。

[0026] 「界面活性剤」とは、上記可溶化剤に属するもののうち、親油性を示す一群を指す。親油性の指標としては、これに限定されるものではないが、親水性親油性バランス (Hydrophile-Lipophile Balance; HLB) を用いることができる。HLBは、親水基を持たない物質を $HLB=0$ とし、親油基を持たない物質を $HLB=20$ として等分したもので、例えばGriffin法などの当業者に公知の方法によって算出することができ、本開示において、HLBはGriffin法によって算出された値を意味する。一般的には、HLBが小さいほど親油性が高くなるため、本開示の自己乳化組成物において、界面活性剤としてHLBが比較的小さい可溶化剤を適宜選択することができる。例えば、本開示において、「界面活性剤」として、7以下のHLBを有するものを選択してもよい。具体的には、脂肪酸とプロピレングリコールとのエステル、脂肪酸とグリセロールとのエステル、脂肪酸とポリグリセロールとのエステル ($HLB \leq 7$) であり、さらに具体的には、ジオレイン酸ポリグリセリル-2、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、トリオレイン酸ポリグリセリル-10、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプリレート、モノカプリル酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、ジラウリン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル等である。これらの界面活性剤は、適宜公知の方法によって合成してもよく、また、商業的に入手してもよい。市販品の非限定的な一例としてはCaprol、Capryol、Capmul、Lauroglycol、Plurol Oleique等の名称を製品名の一部に含

んで市販されている製品が挙げられる。これらの界面活性剤は、1種のみを用いてもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

[0027] 本開示の自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、界面活性剤の含量は、好ましくは5質量%以上、より好ましくは10質量%以上であり、また、好ましくは85質量%以下、より好ましくは80質量%以下である。また、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の含量を式(1)で表されるスルホンアミド誘導体換算で1としたときに、界面活性剤の含量は、0.1以上、好ましくは0.5以上、より好ましくは1.0以上であり、また、10以下であり、好ましくは9.5以下であり、より好ましくは9以下である。また、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と界面活性剤との質量比が1:1~1:10の範囲内、好ましくは1:1~1:8となるように含有させることができる。

[0028] 「補助界面活性剤」とは、上記可溶化剤に属するもののうち、親水性を示す一群を指す。一般的には、上述のHLBが大きいほど親水性が高くなるため、本開示の自己乳化組成物において、補助界面活性剤としてHLBが比較的大きい可溶化剤を適宜選択することができる。例えば、本開示において、「補助界面活性剤」として、7より大きいHLBを有するものを選択してもよい。具体的には、脂肪酸とポリグリセロールとのエステル(HLB>7)、脂肪酸とエチレングリコールとのエステル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステル、脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステル、脂肪族アルコール誘導体またはトコール誘導体であり、より具体的には、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、トリオレイン酸PEG-25、PEG-60トウモロコシグリセリド、PEG-60アーモンド油、PEG-40パーム核油、PEG-50ヒマシ油、PEG-50硬化ヒマシ油、PEG-60硬化ヒマシ油、カプリル酸／カプリン酸PEG-8グリセリド、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、ステアロイルポ

リオキシルー32グリセリド、カプリル酸／カプリン酸PEG-6グリセリド、モノオレイン酸ポリグリセリルー10、ラウリン酸ポリグリセリルー10、ヒドロキシステアリン酸ポリグリセリルー15、またはコハク酸 α -トコフェロールPEG（例えば、コハク酸 α -トコフェロールPEG400、コハク酸 α -トコフェロールPEG1000、コハク酸dl- α -トコフェロールPEG1000、コハク酸d- α -トコフェロールPEG1000）である。また、これらの補助界面活性剤は、適宜公知の方法によって合成してもよく、また、商業的に入手してもよい。市販品の非限定的な一例として、Kolliphor、Cremophor、Labrafil、Labrasol、Gelucire、TPGS等の名称を製品名の一部に含んで市販されている製品が挙げられる。これらの補助界面活性剤は、1種のみを用いてもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

[0029] 上記のとおり例示した補助界面活性剤のうち、脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステルとしては、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、トリオレイン酸PEG-25、PEG-60トウモロコシグリセリド、PEG-60アーモンド油、カプリル酸／カプリン酸PEG-8グリセリド、ラウロイルポリオキシルー32グリセリド、リノレオイルポリオキシルー6グリセリド、オレオイルポリオキシルー6グリセリド、ステアロイルポリオキシルー32グリセリド、カプリル酸／カプリン酸PEG-6グリセリドが挙げられ、脂肪酸とポリグリセロールとのエステルとしては、モノオレイン酸ポリグリセリルー10、ラウリン酸ポリグリセリルー10、ヒドロキシステアリン酸ポリグリセリルー15が挙げられ、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステルとしては、PEG-50硬化ヒマシ油、PEG-60硬化ヒマシ油が挙げられ、トコール誘導体としては、コハク酸 α -トコフェロールPEG400、コハク酸 α -トコフェロールPEG1000、コハク酸dl- α -トコフェロールPEG1000、または、コハク酸d- α -トコフェロールPEG1000が挙げられる。脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステルとしては、ポリエチレングリコールの平均付加モル数

は20以上が好ましく、32以上がより好ましい。脂肪酸とポリエチレングリコールの平均付加モル数が32以上のマクロゴールグリセリンとのエステルとしては、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、PEG-60トウモロコシグリセリド、PEG-60アーモンド油、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、ステアロイルポリオキシル-32グリセリドが挙げられる。

[0030] 本開示の自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、補助界面活性剤の含量は、好ましくは5質量%以上、より好ましくは10質量%以上であり、また、好ましくは85質量%以下、より好ましくは80質量%以下である。また、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物の含量を式(1)で表されるスルホンアミド誘導体換算で1としたときに、補助界面活性剤の含量は、0.1以上、好ましくは0.5以上、より好ましくは1.0以上であり、また、1.0以下であり、好ましくは9.5以下であり、より好ましくは9以下である。また、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と補助界面活性剤との質量比が1:1~1:10の範囲内、好ましくは1:1~1:8となるように含有させることができる。

[0031] 界面活性剤と補助界面活性剤は、エマルジョンを形成し、自己乳化性を示す限りにおいて、任意の割合で配合させることができる。例えば、界面活性剤と補助界面活性剤の比率は、1:1以上、1:2以上、又は1:3以上であり得る。例えば、界面活性剤と補助界面活性剤の比率は、1:10以下、1:9以下又は1:8以下であり得る。これに限定されるものではないが、界面活性剤と補助界面活性剤の比率は、例えば1:1以上1:10以下であり、好ましくは1:2以上、1:9以下であり、より好ましくは1:3以上、1:8以下である。

[0032] また、界面活性剤と補助界面活性剤の合計含量は、エマルジョンを形成し、自己乳化性を示す限りにおいて、任意の割合で配合させることができる。例えば、界面活性剤と補助界面活性剤の合計含量は、自己乳化組成物の全質

量を100%としたときに、10質量%以上、20質量%以上、30質量%以上、40質量%以上、又は50質量%以上であり得る。例えば、界面活性剤と補助界面活性剤の合計含量は、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、90質量%以下であり得る。これに限定されるものではないが、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、界面活性剤と補助界面活性剤の合計含量を10質量%以上、90質量%以下とすることができる。好ましくは、20質量%以上、90質量%以下とすることができ、より好ましくは30質量%以上、90質量%以下とすることができ、さらに好ましくは40質量%以上、90質量%以下とすることができ、さらにより好ましくは50質量%以上、90質量%以下とすることができ、特に好ましくは60質量%以上、90質量%以下とすることができる。

[0033] 本開示の自己乳化組成物は、共溶媒をさらに含むことができる。共溶媒としては、酢酸、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、炭酸プロピレン、エタノール、プロピレングリコール等が挙げられる。これら共溶媒は適宜公知の方法によって合成してもよく、また、商業的に入手してもよい。また、1種のみを用いてもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

[0034] 本開示の自己乳化組成物において、共溶媒は、自己乳化組成物がエマルジョンを形成し、自己乳化性を示す限りにおいて、任意の割合で配合することができる。また、本開示の自己乳化組成物を含む自己乳化製剤の商業的生産および臨床現場での使用の観点から、できるだけ少ない比率であることが望ましい。例えば、これに限定されるものではないが、自己乳化組成物の全質量を100%としたときに、共溶媒は1質量%以上、15質量%以下とすることができる。好ましくは1質量%以上、10質量%以下とすることができ、より好ましくは1質量%以上、8質量%以下とすることができ、さらに好ましくは1質量%以上、5質量%以下とすることができ、特に好ましくは2質量%である。

- [0035] 本開示の自己乳化組成物において、好ましい界面活性剤、補助界面活性剤、及び共溶媒の組み合わせは、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を溶解させ、かつ自己乳化性を示す限りにおいて特に限定されるものではないが、例えば、界面活性剤として脂肪酸とプロピレングリコールとのエステル、補助界面活性剤として脂肪酸とマクロゴールグリセリンとのエステル又はトコール誘導体、及び共溶媒としてエタノールの組み合わせが好ましく、界面活性剤としてプロピレングリコールモノラウレート、若しくは、プロピレングリコールモノカプリレート、補助界面活性剤としてポリオキシル４０ヒマシ油、ポリオキシル３５ヒマシ油、コハク酸 α -トコフェロールPEG１０００、共溶媒としてエタノールの組み合わせがより好ましく、界面活性剤としてプロピレングリコールモノカプリレート、補助界面活性剤としてポリオキシル３５ヒマシ油、共溶媒としてエタノールの組み合わせが特に好ましい。
- [0036] 本開示の自己乳化組成物において、好ましい界面活性剤、補助界面活性剤、及び共溶媒の配合比率は、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を溶解させ、かつ自己乳化性を示す限りにおいて特に限定されるものではないが、例えば、界面活性剤：補助界面活性剤：共溶媒として、４５：４５：１０、４０：５０：１０、３０：６０：１０、２２．５：６７．５：１０、１０：８０：１０、１１：８４：５、又は１１：８７：２のいずれかが好ましく、１０：８０：１０、１１：８４：５、又は１１：８７：２のいずれかがより好ましく、１１：８７：２が特に好ましい。
- [0037] 本開示の自己乳化組成物は、さらに添加剤を含むことができる。添加剤は製薬学的に許容されるものであり、かつ、自己乳化組成物が自己乳化性を示す限りにおいて特に限定されるものではないが、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、pH調節剤、矯味剤、増粘剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤、保存剤、および／または甘味料等が挙げられる。これらの添加剤は適宜公知のものを１種または２種以上を組み合わせ用いることができる。これらの添加剤の

配合量は、自己乳化組成物が、自己乳化性能を示す限りにおいて適宜任意の比率で配合することができる。

[0038] 本開示の自己乳化組成物は、適宜公知の方法によって製剤化し、自己乳化製剤として後述する疾患の治療または予防に用いることができる。好ましくは、製剤化の工程は、SEDDS、SMEDDS、および／またはSNEDDSとして用いることができ、かつ自己乳化性を示す限りにおいて、種々の製剤化技術を用いることができる。より好ましくは、経口投与に適した剤型を調製可能な製剤化技術を選択することができる。ここで、「経口投与に適した剤型」とは、溶液、水性または油性の懸濁液、シロップ、エリキシル、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット、顆粒、細粒、粉末、顆粒、細粒または粉末を含むカプセル、溶液または懸濁液を含むカプセル、持続放出性製剤等の形態のいずれかを指す。さらに好ましくは、経口投与に適した剤型はカプセルであり、細粒または粉末を含むカプセルまたは溶液または懸濁液を含むカプセルのいずれであってもよい。

[0039] カプセルは、硬カプセルまたは軟カプセルのいずれであってもよいが、好ましくは軟カプセルである。軟カプセルのカプセル皮膜の組成は、必ずしも限定されず、主要成分としては、例えば、ゼラチン、カラギーナン、ペクチン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース等、および種々の公知の成分が挙げられるが、好ましくはゼラチンである。ゼラチンとしては、商業的に入手可能なものであれば、特段の制限はない。

[0040] 本開示の自己乳化組成物は、上記式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物を含むことで、 $\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有する治療剤または予防剤として用いることができる。ここで、「治療」とは、疾患又は障害に係る臨床症状を改善すること、すなわち、根治、臨床症状の程度または頻度の軽減、寛解状態への導入または維持をいい、これらの状態に向けて治療対象の生体に対して行う行動等を含み、「予防」とは、疾患または障害に罹る危険性を低減させることをいい

、疾患を発症していない生体か、臨床症状を示していない生体に対してこれを生じさせないように行う行動等を含む。

[0041] 本開示の自己乳化組成物、または自己乳化組成物を含む治療剤若しくは予防剤によって治療または予防に有用な疾患としては、 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患が挙げられる。具体的には、血管上皮細胞と炎症関連細胞との接着過程において、 $\alpha 4$ インテグリンが関与する炎症性疾患であり、より具体的には、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物が、 $\alpha 4$ インテグリンを阻害することによって、炎症関連細胞が血管上皮から組織へ浸潤することを防ぐことで、疾患の治療または予防に有用な疾患である。このような疾患は、これに限定されるものではないが、例えば、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾癬、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍の増殖、腫瘍の転移、移植拒絶反応、および／またはヒト免疫不全ウイルス感染症等が挙げられる。

[0042] 本開示の自己乳化製剤または治療剤は、治療有効量または治療に十分な量を経口投与することで、上記疾患に対して有用な治療効果を示す。ここで、「治療有効量」または「治療に十分な量」は同義であり、疾患を治療するために生体に医薬を投与した場合に、薬効を示すのに有効なまたは十分な量がいい、生体の性別、年齢、体格、疾患種別、疾患の程度、生活習慣等によって様々定めることができる。

[0043] 本開示の自己乳化組成物、自己乳化製剤、治療剤、および／または予防剤は、生体を経口投与したあと、消化管液と混和されることで乳化する性質を有する。また、乳化することで、自己乳化製剤が形成するエマルジョンから式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩が溶出される。ここで「消化管液」とは、口腔、食道、胃、小腸、大腸等において生体から分泌される液体成分または消化管内に存在する液体成分をいい、具体的には唾液、胃酸、胆汁、膵液、腸液等をいう。これらの消化管液は酸

性条件～中性条件の様々な液性を有しているため、自己乳化製剤としては、経口投与後、消化管内を通過する間に、形成したエマルジョンから化合物を溶出する性質を有することが好ましく、消化管液が示す酸性条件～中性条件のいずれかのpH範囲において、形成したエマルジョンから化合物を溶出する性質を有することがより好ましく、酸性条件～中性条件の幅広いpH範囲において、形成したエマルジョンから化合物を溶出する性質を有するものがさらに好ましく、酸性条件～中性条件の幅広いpH範囲において、形成したエマルジョンから化合物を溶出し、かつ、酸性条件において中性条件と比べてより多くの化合物を溶出する性質を有するものが特に好ましい。ここで、酸性条件は、典型的には胃内で胃酸と混和した条件であり、一般的にはpH 2.0～3.0程度を指す。また、中性条件は、典型的には小腸内または大腸内で胆汁、膵液または腸液と混和した状態であり、一般的にはpH 6.0～7.5程度を指す。

[0044] 本開示の一態様において、例えば、自己乳化製剤は、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物をメチルセルロース水溶液中に溶解させた場合と比較して、酸性条件においてより多くの化合物を溶出する性質を有する。また、本開示の一態様において、例えば、自己乳化製剤は、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物をポリエチレングリコール溶液中に溶解させた場合と比較して、酸性条件においてより多くの化合物を溶出する性質を有する。

[0045] 自己乳化組成物、自己乳化製剤、治療剤、および／または予防剤の消化管内における吸収性は、実験的評価によって直接的にまたは間接的に求めることができる。具体的には、上記の酸性条件～中性条件に自己乳化組成物を曝露することで評価可能であり、*in vitro*実験または*in vivo*実験のいずれであっても評価可能である。*in vitro*実験としては、これに限定されるものではないが、例えば、後述するTube法を用いることができる。また、*in vivo*実験としては、これに限定されるもので

はないが、例えば、げっ歯類または非げっ歯類に自己乳化組成物を経口投与したあとに経時的に採血して原薬及び／又はその活性代謝物の血中濃度を分析するPO／PK試験を用いることができる。非げっ歯類としては、典型的にはイヌ、サルまたはヒトである。得られた血中濃度を縦軸に、経過時間を横軸にプロットすることで、血中濃度の経時的な変化を示す曲線を図示することができ、吸収性の評価にこの曲線の曲線下面積（AUC；Area Under the Curve）を用いることもできる。

[0046] 本開示の一態様において、例えば、自己乳化製剤は、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物をメチルセルロース水溶液中に溶解させた場合と比較して、より高いAUCを示す。また、本開示の一態様において、自己乳化製剤は、式（１）で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物をポリエチレングリコール溶液中に溶解させた場合と比較して、より高いAUCを示すことが好ましい。

[0047] 簡便に評価を行う観点からは、例えば、*in vitro*実験としてTube法を用いることが好ましい。Tube法は、一定量の化合物を溶解させた自己乳化組成物の溶液を調製し、まず、胃内の酸性条件を模した試験液に添加した後、任意の時間経過後の試験液を少量サンプリングする。次いで、小腸内の中性条件を模して試験液を添加して、同様の操作を繰り返す。次いで、大腸内の中性条件を模して試験液をさらに添加して、同様の操作を繰り返す。このようにして得られた各試験液中の化合物の量を高速液体クロマトグラフィー法、ガスクロマトグラフィー法、超臨界流体クロマトグラフィー法、質量分析法等の既知の分析方法で定量することで、各条件における溶出率から、吸収性を間接的に評価可能な実験手法である。

[0048] ここで、本明細書における「溶出率」とは、任意の自己乳化組成物の溶液に溶解した化合物の量を100%とした時に、当該溶液と所定の試験液を混和させた後、形成されるエマルジョンから試験液に溶出してきた化合物の量を百分率で表した数値である。また、各試験条件において得られた試験液中

の化合物濃度を縦軸に、経過時間を横軸にプロットすることで、試験液中の化合物濃度の経時的な変化を示す曲線を図示することができ、吸収性の評価にこの曲線のAUCを用いることもできる。

実施例

[0049] 以下、実施例を用いて本開示の発明を詳細に説明する。

[0050] (製造例1) 自己乳化組成物1～84の調製

各界面活性剤、補助界面活性剤及び共溶媒を量り取り混合し、得られた混合物へ原薬（化合物（1））を加え、50℃下超音波ホモジナイザーで処理することで、表1～表7記載の自己乳化組成物1～84を調製した。表1～表7中の数値は質量％を表す。

[0051] [表1]

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
原薬	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Capryol 90	9.5	47.5	42.75	9.5	42.75	9.5	—	42.75	42.75	9.5
Capmul MCM C8	—	—	—	—	—	—	42.75	—	—	—
Labrasol ALF	85.5	47.5	42.75	76	—	—	—	42.75	—	—
Kolliphor EL	—	—	—	—	42.75	76	42.75	—	42.75	76
Propylene Glycol	—	—	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	—	—	—
Ethanol	—	—	—	—	—	—	—	9.5	9.5	9.5

[0052] [表2]

No.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
原薬	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Capryol 90	42.75	38	28.5	21.375	9.5	47.5	47.5	—	—	57	66.5	76
Capmul MCM C8	—	—	—	—	—	—	—	47.5	47.5	—	—	—
Kolliphor EL	—	38	28.5	21.375	9.5	47.5	—	47.5	—	28.5	19	9.5
Tween 80	—	—	—	—	—	—	47.5	—	47.5	—	—	—
TPGS	42.75	9.5	28.5	42.75	66.5	—	—	—	—	—	—	—
Ethanol	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	—	—	—	—	9.5	9.5	9.5

[0053] [表3]

No.	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
原薬	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Capryol 90	40.5	36	27	20.25	9	40.5	9	40.5	40.5	—	—	40.5
Capmul MCM C8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	45	—
Kolliphor EL	—	36	27	20.25	9	40.5	72	40.5	40.5	—	—	—
Kolliphor RH40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	45	40.5
TPGS	40.5	9	27	40.5	63	—	—	—	—	—	—	—
Propylene Glycol	—	—	—	—	—	—	—	—	9	—	—	—
Propylene Carbonate	—	—	—	—	—	—	—	9	—	—	—	—
Ethanol	9	9	9	9	9	9	9	—	—	9	—	9

[0054]

[表4]

No.	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
原薬	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Capryol 90		40.5	40.5	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—
Capmul MCM C8	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Plurol Oleique CC497	—	—	—	—	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	—	—	—
Lauroglycol 90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	40.5	40.5
Labrasol ALF	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—
Kolliphor EL	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—
Kolliphor RH40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5
Kolliphor HS15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—
Gelucire44/14	—	40.5	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—
Gelucire48/16	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gelucire50/13	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—
TPGS	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—
Tween 80	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—
BRU S10	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—
Ethanol	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

[0055] [表5]

No.	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58
原薬	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Lauroglycol 90	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	—	—	—	—	—	—
Lauroglycol FCC	—	—	—	—	—	—	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5
Labrasol ALF	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—
Kolliphor EL	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—
Kolliphor RH40	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—
Kolliphor HS15	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—
Gelucire44/14	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5
Gelucire50/13	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—
TPGS	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—
Tween 80	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—
BRU S10	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—
Ethanol	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

[0056] [表6]

No.	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
原薬	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Lauroglycol FCC	40.5	40.5	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Capryol PGMC	—	—	—	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5
Labrasol ALF	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—
Kolliphor EL	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—
Kolliphor RH40	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—
Kolliphor HS15	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—
Gelucire44/14	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—
Gelucire50/13	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—
TPGS	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—
Tween 80	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—
BRU S10	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5
Ethanol	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

[0057]

[表7]

No.	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
原薬	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Capryol 90	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	—	40.5	—	—	—	—	—	—
Capmul MCM C8	—	—	—	—	—	—	40.5	—	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5
Labrasol ALF	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	40.5	—	—	—	—
Kolliphor HS15	40.5	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—
Gelucire44/14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—
Gelucire50/13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—	—
TPGS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5	—
Tween 80	—	—	—	40.5	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—
BRIJ S10	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	40.5
LABRAFIL M2125CS	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LABRAFIL M1944CS	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ショ糖ミリスチン酸エステル	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—
Ethanol	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

[0058] 上記表 1 ～ 7 に記載の界面活性剤は、以下のとおりである。

- ・ Capryol 90 : プロピレングリコールモノカプリレート (II型)
- ・ Capmul MCM C8 : モノカプリル酸グリセリル
- ・ Plurol Oleique CC497 : ポリグリセリル-3-ジオレート
- ・ Lauroglycol 90 : プロピレングリコールモノラウレート (II型)
- ・ Lauroglycol FCC : プロピレングリコールモノラウレート (I型)
- ・ Capryol PGMC : プロピレングリコールモノカプリレート (I型)

[0059] 上記表 1 ～ 7 に記載の補助界面活性剤は、以下のとおりである。

- ・ Labrasol ALF : カプリル酸／カプリン酸PEG-8グリセリド
- ・ Kolliphor EL : ポリオキシシル35ヒマシ油
- ・ Kolliphor RH40 : ポリオキシシル40ヒマシ油
- ・ Kolliphor HS15 : ヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル-15
- ・ Gelucire44/14 : ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド
- ・ Gelucire48/16 : ステアロイルポリオキシシル-32グリセリド
- ・ Gelucire50/13 : ステアロイルポリオキシシル-32グリセリド
- ・ TPGS : コハク酸d- α -トコフェロールPEG1000
- ・ Tween 80 : ポリソルベート80
- ・ BRIJ S10 : ポリエチレングリコールオクタデシルエーテル
- ・ LABRAFIL M2125CS : リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド
- ・ LABRAFIL M1944CS : オレオイルポリオキシシル-6グリセリド
- ・ ショ糖ミリスチン酸エステル

[0060] 製造例 1 における各自己乳化組成物のうち、濃度以外は同様の成分組成であり、原薬を除いた成分比が同じである自己乳化組成物の対応を表 8 に示す。自己乳化組成物 8 5 ～ 8 7 は、製造例 1 に準じて調製した。自己乳化組成物 8 5 は、原薬を 1.5 質量％、Capryol 90 を 44.325 質量％、Labrasol ALF を 44.325 質量％及び Ethanol を 9.85 質量％含む。自己乳化組成物 8 6 は、原薬を 1.5 質量％、Capryol 90 を 44.325 質量％、Kolliphor EL を 44.325 質量％及び Ethanol を 9.85 質量％含む。自己乳化組成物 8 7 は、原薬を 1.5 質量％、Capryol 90 を 9.85 質量％、Kolliphor EL を 78.8 質量％及び Ethanol を 9.85 質量％含む。

[0061] [表8]

	原薬濃度			原薬を除いた成分比(%)				
	15mg/g	50mg/g	100mg/g	Capryol 90	Labrasol ALF	Kolliphor EL	TPGS	Ethanol
自己乳化組成物 No.	85	8	78	45	45			10
	86	9	28	45		45		10
	87	10	29	10		80		10
		11	23	45			45	10
		12	24	40		40	10	10
		13	25	30		30	30	10
		14	26	22.5		22.5	45	10
		15	27	10		10	70	10

[0062] (製造例 2) 比較例組成物の調製

ポリエチレングリコール 400 を 1 g 量り取り、そこへ規定の濃度となるように原薬を加え、50℃下超音波ホモジナイザーで処理することで、原薬濃度が 15 mg/g (PEG 溶液 1)、50 mg/g (PEG 溶液 2) 及び 100 mg/g (PEG 溶液 3) の PEG 溶液を調製した。また、精製水 25 mL にメチルセルロース 400 125mg を添加し溶解させて調製した 0.5% メチルセルロース水溶液 1g に、既定の濃度となるように原薬を加え、50℃下超音波ホモジナイザーで処理することで、原薬濃度 15 mg/g (MC 溶液 1)、原薬濃度 50 mg/g (MC 溶液 2) 及び原薬濃度 100 mg/g (MC 溶液 3) の MC 溶液を調製した。

[0063] (評価 1-1) 溶出性試験: Tube 法

pH2.0 に調整した HCl/Saline 水溶液 1.5 mL に 0.5% メチルセルロース水溶液 1.0 mL を加え、37℃、90rpm で振とうし、試験液とした。この試験液に、試験サ

ンプルとして製造例1で調製した自己乳化組成物1～84、製造例2で調製したPEG溶液2もしくは3、又はMC溶液2を100mg添加して転倒混和後、37℃、90rpmで振とうした。試験サンプルを添加した15分後に試験液500 μ Lをサンプリングし、サンプリングした溶液を速やかにフィルター体型のろ過バイアル（ミニユニ（Mini-Unit Prep）、孔径、45 μ m）でろ過後、遠心分離した上清100 μ Lに対してアセトニトリル100 μ Lと水／アセトニトリル混液（1：1）600 μ Lを加え胃ステージサンプル（pH2.4）とした。胃ステージサンプルのサンプリング後、あらかじめ37℃に加温しておいたFaSSIF7.5 mLを加え37℃、90rpmで振とうした。FaSSIFを添加した30分後もしくは30分後、60分後、90分後、120分後に試験液500 μ Lをサンプリングし、サンプリングした溶液を速やかにフィルター体型のろ過バイアル（ミニユニ（Mini-Unit Prep）、孔径、45 μ m）でろ過後、遠心分離した上清200 μ Lに対してアセトニトリル200 μ Lを加え小腸ステージサンプル（pH6.4）とした。各サンプルを高速液体クロマトグラフィーにより分析することで、胃又は小腸ステージでの薬剤溶出率を測定した。高速液体クロマトグラフィーの分析条件は以下のとおりである。

<HPLC>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：264 nm）

カラム：内径3.0 mm、長さ150 mmのステンレス管に粒径2.7 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する

カラム温度：30℃付近の一定温度

流量：0.5 mL/min

面積測定範囲：試料注入後6分間

移動相：25 mM酢酸アンモニウム溶液（pH5.0）／アセトニトリル混液（13：12）

[0064] 自己乳化組成物1～84に関する、pH2.4又はpH6.4における各々の溶出率を表9～15に示す。また、自己乳化組成物1～38に関する、横軸に時間（0～2.25時間）及び縦軸に溶出率をプロットして得られる

曲線のAUCの数値(Tube法 $AUC_{0-2.25}$)及びその対数値(Tube法 $\text{Log } AUC_{0-2.25}$)を表9～12に示す。さらに、PEG溶液2、PEG溶液3及びMC溶液2に関する、pH2.4又はpH6.4における各々の溶出率、並びに横軸に時間(0～2.25時間)及び縦軸に溶出率をプロットして得られる曲線のAUCの数値(Tube法 $AUC_{0-2.25}$)及びその対数値(Tube法 $\text{Log } AUC_{0-2.25}$)を表16に示す。

[0065] [表9]

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
溶出率 (pH2.4)	10.6	42.0	62.1	6.4	82.7	60.1	0.6	2.8	84.0	59.7
溶出率 (pH6.4)	43.0	7.5	6.8	36.7	81.1	87.6	72.2	8.0	85.4	81.6
Tube法 $AUC_{0-2.25}$	406.4	367.2	518.0	323.3	1219.9	1100.8	534.1	79.9	1258.9	1048.3
Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2.25})$	6.0	5.9	6.3	5.8	7.1	7.0	6.3	4.4	7.1	7.0

[0066] [表10]

No.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
溶出率 (pH2.4)	42.0	97.9	85.0	80.0	57.1	20.9	20.9	1.1	29.1	50.3	19.3	6.8
溶出率 (pH6.4)	68.9	90.0	80.5	91.9	69.9	34.2	56.9	78.1	79.6	101.6	96.2	30.9
Tube法 $AUC_{0-2.25}$	771.1	1392.0	1222.1	1260.9	938.3	430.3	576.7	573.7	810.9	1126.8	745.1	250.3
Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2.25})$	6.6	7.2	7.1	7.1	6.8	6.1	6.4	6.4	6.7	7.0	6.6	5.5

[0067] [表11]

No.	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
溶出率 (pH2.4)	17.0	49.8	32.0	28.2	27.2	56.8	31.5	59.8	62.8	9.2	12.1	35.2
溶出率 (pH6.4)	30.2	43.8	42.1	48.4	57.5	49.9	58.4	44.7	46.8	34.1	38.6	33.6
Tube法 $AUC_{0-2.25}$	705.5	1387.5	1100.8	1137.2	1259.1	1583.4	1328.2	1540.8	1622.3	642.9	757.2	1016.1
Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2.25})$	6.6	7.2	7.0	7.0	7.1	7.4	7.2	7.3	7.4	6.5	6.6	6.9

[0068] [表12]

No.	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
溶出率 (pH2.4)	0.5	11.4	9.4	13.4	1.0	0.8	1.1	0.9	2.1	2.1	41.3	45.0
溶出率 (pH6.4)	41.1	21.4	19.4	25.4	16.2	6.3	15.1	6.8	17.9	21.3	52.9	53.6
Tube法 $AUC_{0-2.25}$	583.5	486.4	424.2	575.5								
Tube法 $\text{Log}(AUC_{0-2.25})$	6.4	6.2	6.1	6.4								

[0069] [表13]

No.	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58
溶出率 (pH2.4)	4.1	13.1	15.3	2.9	8.3	5.1	15.6	29.1	28.9	27.6	1.3	18.5
溶出率 (pH6.4)	30.7	18.1	32.7	21.6	44.6	41.8	44.6	49.6	46.4	48.3	22.0	33.9

[0070]

[表14]

No.	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
溶出率 (pH2.4)	6.8	21.7	7.8	28.8	42.8	32.6	22.0	3.0	15.4	20.8	26.9	19.1
溶出率 (pH6.4)	37.2	59.2	43.6	41.9	54.2	46.2	44.6	22.5	32.0	36.8	47.4	43.6

[0071] [表15]

No.	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
溶出率 (pH2.4)	13.5	1.2	1.1	12.5	10.0	1.1	1.1	1.0	7.5	1.1	1.7	4.3	25.3	5.8
溶出率 (pH6.4)	40.0	4.8	4.8	29.1	35.1	11.7	23.9	8.8	33.7	11.1	27.4	26.2	42.7	25.8

[0072] [表16]

No.	PEG溶液 2	PEG溶液 3	MC溶液 2
溶出率 (pH2.4)	1.0	0.6	0.7
溶出率 (pH6.4)	21.8	12.7	20.5
Tube法 AUC _{0-2.25}	165.8	199.7	156.4
Tube法 Log(AUC _{0-2.25})	5.1	5.3	5.1

[0073] (評価 1 - 2) 溶出性試験: Tube法

自己乳化組成物 85 ~ 87、及び原薬を10質量%、Capryol 90を11質量%、Kolliphor ELを77.2質量%及びEthanolを1.8質量%含むこと以外は自己乳化組成物 30と同様に調製した自己乳化組成物（以下、自己乳化組成物 88という）、並びに製造例 2で調製したMC溶液 1及びMC溶液 3についても、上記溶出性試験を行い、溶出率を測定し、AUCの数値（Tube法 AUC_{0-2.25}）及びその対数値（Tube法 Log AUC_{0-2.25}）を算出した。結果を表 17に示す。

[0074] [表17]

No.	MC溶液 1	MC溶液 3	85	86	87	88
溶出率 (pH2.4)	0.9	0.1	17.7	69.4	3.8	31.4
溶出率 (pH6.4)	40.0	8.4	15.4	92.2	68.3	53.3
Tube法 AUC _{0-2.25}	85.7	125.9	80.7	356.8	161.3	1245.0
Tube法 Log(AUC _{0-2.25})	4.5	4.8	4.4	5.9	5.1	7.1

[0075] (評価 2 - 1) ラットを用いたPO/PK試験による血漿中濃度評価 1

自己乳化組成物 85 ~ 87を各々雄性ラット (CrI:CD(SD)) 各群 3匹に絶食条件下で経口投与し、原薬の活性代謝物の血漿中濃度の推移を評価した。

なお、絶食条件は投与の約15時間以上前より絶食とした。各動物には、原薬として3mg/kgとなる量の自己乳化組成物を投与した。投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間及び24時間に、鎖骨下静脈より採血を行い、遠心操作により血漿を分取した。血漿をアセトニトリルによる徐タンパク処理後、血漿中の活性代謝物の濃度をLC-MS/MS (API4000、AB SCIEX社製) により測定した。また、対照群として製造例2で調製したPEG溶液1又はMC溶液1を投与した被検動物を用いた。得られた血漿中の活性代謝物濃度のTmax、Cmax及びAUCを表18に示す。

[0076] [表18]

No.	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)
PEG溶液1	2.00	209	896
MC溶液1	0.25	129	643
85	4.67	91.5	679
86	4.67	276	1645
87	3.33	242	1515

[0077] (評価2-2) ラットを用いたPO/PK試験による血漿中濃度評価2

各動物に原薬として100mg/kg又は300mg/kgとなる量の自己乳化組成物28又は29を投与した以外は、評価2-1と同様にして、原薬及びその活性代謝物の血漿中における合計濃度の推移を評価した。また、対照群として製造例2で調製したPEG溶液3を投与した被検動物を用いた。投与量が100mg/kgの場合に得られた、血漿中の原薬及び活性代謝物濃度のCmax及びAUCを表19に示す。また、投与量が300mg/kgの場合に得られた、血漿中の原薬及び活性代謝物濃度のCmax及びAUCを表20に示す。

[0078]

[表19]

No.	Cmax (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)
PEG溶液 3	1731 ± 557	12052 ± 2958
28	5840 ± 2131	30342 ± 8004
29	19224 ± 5297	82017 ± 26354

[0079] [表20]

No.	Cmax (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)
PEG溶液 3	2943 ± 1301	24041 ± 9053
28	8725 ± 1880	44461 ± 5071
29	30875 ± 13990	122348 ± 43087

[0080] (評価3) イヌを用いたP O / P K 試験による血漿中濃度評価

製造例1で調製した自己乳化組成物28、及び自己乳化組成物88を各々雄性ビーグル犬(10~15箇月齢)3頭に絶食条件下で経口投与し、原薬及び活性代謝物の血漿中濃度の推移を評価した。なお、絶食条件は投与の16時間以上前より絶食とした。各動物には、原薬として100mg / kgとなる量の自己乳化組成物をゼラチンカプセルに充填し、投与した。投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間及び24時間に、橈側皮静脈より採血を行い、血漿を分取して処理を行った。血漿中の原薬及び活性代謝物の合計濃度をLC-MS/MS(API4000、AB SCIEX社製)により測定した。また、対照群として製造例2で調製したPEG溶液3を投与した被検動物を用いた。得られた血漿中の原薬及び活性代謝物濃度のTmax、Cmax及びAUCを表21に示す。

[0081] [表21]

No.	Tmax (hr)	Cmax (nmol/L)	AUC (hr*nmol/L)
PEG溶液 3	1	1924	8593
28	0.67	5050	21852
88	1.67	6671	26274

[0082] (評価4) Tube法及びPO/PK試験の相関

評価1で得られたTube法のAUCの対数値(Tube法 $\text{Log AUC}_{0-2.25}$)を横軸に、評価2で得られた血漿中濃度のAUCの対数値(ラットPO/PK Log AUC)を縦軸にプロットした結果を図1に示す。また、評価1で得られたTube法におけるAUCの対数値(Tube法 $\text{Log AUC}_{0-2.25}$)を横軸に、pH2.4又はpH6.4における各々の溶出率(%)を縦軸にプロットした結果を図2又は図3に示す。また、図1～図3における各相関係数を表22に示す。Tube法の $\text{AUC}_{0-2.25}$ とラットPO/PKのAUCは強い正の相関を有しており、Tube法の $\text{AUC}_{0-2.25}$ とpH2.4及びpH6.4の溶出率は正の相関を有している。したがって、Tube法の $\text{AUC}_{0-2.25}$ 又はpH2.4若しくはpH6.4における溶出率の結果をもって、in vivo評価における薬物動態(AUC)を推察することが可能である。

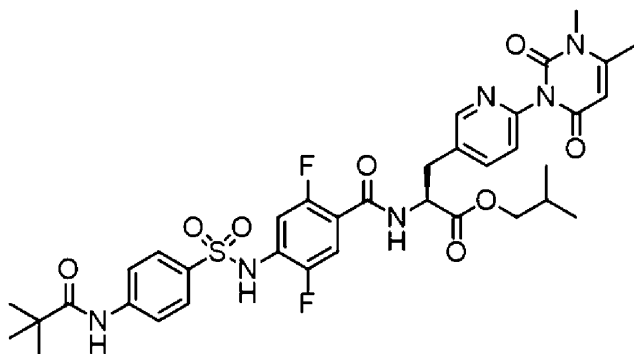
[0083] [表22]

	相関係数
Tube法 $\text{Log (AUC}_{0-2.25})$ vs ラットPO/PK Log (AUC)	0.961
溶出率(pH2.4) vs Tube法 $\text{Log (AUC}_{0-2.25})$	0.708
溶出率(pH6.4) vs Tube法 $\text{Log (AUC}_{0-2.25})$	0.640

[0084] 本開示の自己乳化組成物は、式(1)で表されるスルホンアミド誘導体の経口投与後の吸収性を改善することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：



（１）

で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩、またはその活性代謝物と、少なくとも２種の可溶化剤を含む自己乳化組成物。

[請求項2] 前記少なくとも２種の可溶化剤が、少なくとも１種の界面活性剤と、少なくとも１種の補助界面活性剤を含む、請求項１に記載の自己乳化組成物。

[請求項3] 前記可溶化剤が、シクロデキストリン又はその誘導体、胆汁酸又はその誘導体、脂肪族アルコール、脂肪酸又はその誘導体、及びトコール誘導体から選択される少なくとも２種を含む、請求項１に記載の自己乳化組成物。

[請求項4] 前記界面活性剤が、ジオレイン酸ポリグリセリル－２、ジオレイン酸ポリグリセリル－３、トリオレイン酸ポリグリセリル－１０、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプリレート、モノカプリル酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、ジラウリン酸グリセリル、及びモノリノール酸グリセリルからなる群から選択される少なくとも１種を含む、請求項２に記載の自己乳化組成物。

[請求項5] 前記補助界面活性剤が、ポリオキシル４０ヒマシ油、ポリオキシル

35ヒマシ油、トリオレイン酸PEG-25、PEG-60トウモロコシグリセリド、PEG-60アーモンド油、PEG-40パーム核油、PEG-50ヒマシ油、PEG-50硬化ヒマシ油、PEG-60硬化ヒマシ油、カプリル酸／カプリン酸PEG-8グリセリド、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、ステアロイルポリオキシシル-32グリセリド、カプリル酸／カプリン酸PEG-6グリセリド、モノオレイン酸ポリグリセリル-10、ラウリン酸ポリグリセリル-10、ヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル-15、コハク酸 α -トコフェロールPEG400、コハク酸 α -トコフェロールPEG1000、コハク酸d l- α -トコフェロールPEG1000、及びコハク酸d- α -トコフェロールPEG1000からなる群から選択される少なくとも1種を含む、請求項2に記載の自己乳化組成物。

[請求項6] 前記界面活性剤の含量が、前記式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩の質量%に対して、0.1倍以上であり、かつ、

前記補助界面活性剤の含量が、前記式(1)で表されるスルホンアミド誘導体、その医薬的に許容できる塩に対して10倍以下である、請求項2、4及び5のいずれか一項に記載の自己乳化組成物。

[請求項7] 前記界面活性剤と前記補助界面活性剤の比率が1:1～8:1である請求項2、4及び5のいずれか一項に記載の自己乳化組成物。

[請求項8] 前記界面活性剤がプロピレングリコールモノカプリレートを含む請求項2または請求項4に記載の自己乳化組成物。

[請求項9] 前記補助界面活性剤がポリオキシシル40ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、又はポリオキシエチレンヒマシ油を含む請求項2または請求項5に記載の自己乳化組成物。

[請求項10] 共溶媒をさらに含む、請求項1または請求項2に記載の自己乳化組

成物。

[請求項11] 請求項 1 または請求項 2 に記載の自己乳化組成物を含む、経口投与に適した剤型形態である自己乳化製剤。

[請求項12] 前記剤型が、カプセル剤である請求項 1 1 記載の自己乳化製剤。