明　細　書

発明の名称 ： 医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、眼科疾患治療剤等に関する。具体的には、本発明は、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor：VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（Epidermal Growth Factor：EGF）受容体阻害剤を含む、眼科疾患治療剤等に関する。

背景技術

[0002] 近年、ナノ粒子の形態の有効成分を用いたドラッグデリバリーに関する研究が盛んに行われており、特許文献1～4には、ナノ粒子の形態の有効成分を含む医薬組成物が開示されている。また、特許文献5および6には、血管新生阻害剤等のナノ粒子の形態の有効成分を含む医薬組成物が開示されている。

[0003] また、特許文献7には、（Ｒ）－（－）－２－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－４－スピロ－３’－ピロリジン－１，２’，３，５’－テトラオン（以下、「化合物Ａ」という）またはその生理的に許容される塩を含有する点眼用懸濁製剤が開示されている。

しかしながら、特許文献７においては、化合物Ａがアルドース還元酵素阻害作用を示す化合物であることが示されているところ、他のアルドース還元酵素阻害作用を示す化合物Ｂおよび化合物Ｃの懸濁製剤では網膜へ僅かしか到達しなかったことが開示されている。すなわち、特許文献７に開示される技術は、ナノ化により全ての化合物について後眼部組織への送達性が上がることが示されている訳ではない。

[0004] そして、特許文献8には、薬学的有効な量のニンテダニブやパゾパニブ等のナノ化粒子を含む眼科用製剤が提示されている。

しかしながら、特許文献8には、ニンテダニブやパゾパニブ等をナノ化したという具体的な開示はなく、どのような方法により各化合物をナノ化するの

かについて、何ら開示もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許第5518187号明細書

特許文献2：米国特許第5862999号明細書

特許文献3：米国特許第5718388号明細書

特許文献4：米国特許第5510118号明細書

特許文献5：米国特許第5145684号明細書

特許文献6：特表2011-514360号公報

特許文献7：国際公開第2016/039422号

特許文献8：国際公開第2016/209555号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含む、眼科疾患治療剤等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下のとおりである。

(1)

ナノ粒子の形態の、全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含む、眼科疾患治療剤。

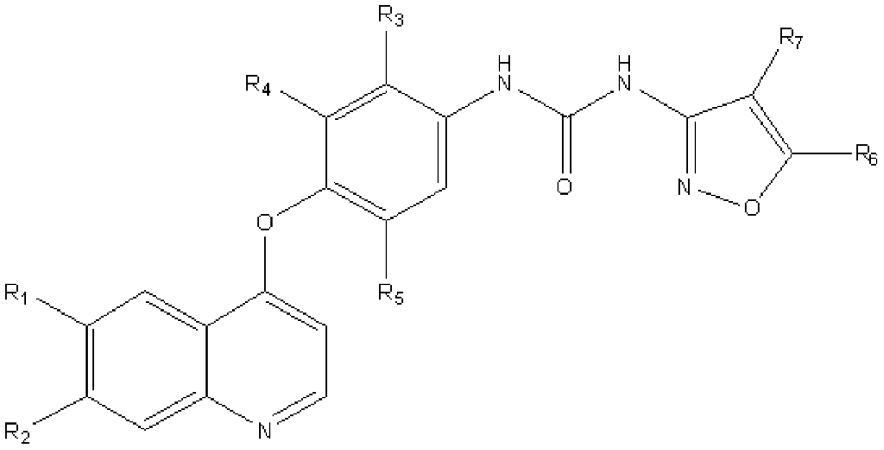
(2)

全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の脈絡膜/強膜中半減期が30時間以上である、（1）記載の眼科疾患治療剤。

(3)

VEGF受容体阻害剤が、式（I）

[化1]



(I)

（式中、

R_1およびR_2は、同一または異なって、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基を表し、

R_3は、ハロゲン原子を表し、

R_4およびR_5は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基またはアミノ基を表し、

R_6およびR_7は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、１または２のＣ１－Ｃ４アルキル基で置換されているアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニルＣ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルカルボニル基またはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基を表す）で表される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物である、（1）または（2）記載の眼科疾患治療剤。

(4)

R_4およびR_5が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子であり、R_6およびR_7が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはＣ１－Ｃ４アルキル基である、（3）記載の眼科疾患治療剤。

(5)

R_3が、塩素原子である、（3）または（4）記載の眼科疾患治療剤。

(6)

R_6が、Ｃ１－Ｃ４アルキル基であり、R_7が、水素原子である、（3）～（5）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

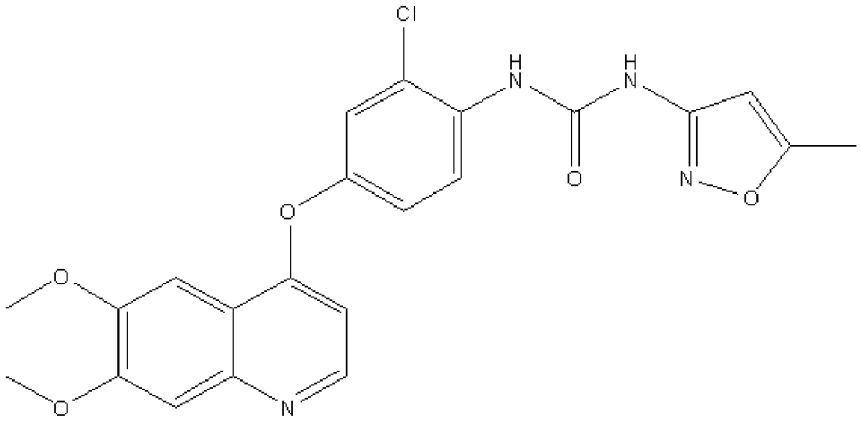
(7)

R_4およびR_5が、水素原子である、（3）～（6）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(8)

VEGF受容体阻害剤が、式（II）

[化2]



(II)

で表される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物である、（1）または（2）記載の眼科疾患治療剤。

(9)

VEGF受容体阻害剤が、アキシチニブ、アンロチニブ、カボザンチニブ、グレサチニブ、スニチニブ、ニンテダニブ、フルクィチニブ、レバスチニブ、レンバチニブからなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物である、（1）または（2）記載の眼科疾患治療剤。

(10)

EGF受容体阻害剤が、アビチニブ、アリチニブ、イコチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、N-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド（AZD-5104）、ゲフィチニブ、ダコミチニブ、テセバチニブ、ナザルチニブ、バルリチニブ、ブリガチニブ、ポジオチニブ、ラパチニブ、4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル(2R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(AZD-3759)、N-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン（AG-1478）からなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物である、（1）または（2）記載の眼科疾患治療剤。

（11）

VEGF受容体阻害剤またはEGF受容体阻害剤の平均粒子径が20～180nmである、（1）～（10）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

（12）

さらに、粘稠化剤、界面活性剤および分散媒から選ばれる1以上の成分を含む、（1）～（11）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

（13）

粘稠化剤が、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン、部分けん化ポリビニルアルコール、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルセルロース、非晶質セルロース、メチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよびトリエタノールアミンから選ばれる1以上の物質である、（12）記載の眼科疾患治療剤。

（14）

界面活性剤が、ポリオキシエチレンヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル40、ステアリン酸スクロース、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、L-α-ホスファチジルコリン（PC）、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、オレイン酸、天然レシチン、合成レシチン、オレイルポリオキシエチレンエーテル、ラウリルポリオキシエチレンエーテル、ジオレイン酸ジエチレングリコール、オレイン酸テトラヒドロフルフリル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノリシノール酸グリセリル、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、チロキサポール、オクチルフェノールエトキシレート、アルキルグルコシドおよびポロキサマーから選ばれる1以上の物質である、（12）または（13）記載の眼科疾患治療剤。

（15）

分散媒が、水、アルコール、流動パラフィン、溶質を含む水、溶質を含むアルコールまたは溶質を含む流動パラフィンである、（12）～（14）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

（16）

分散媒が、溶質を含む水である、（12）～（14）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

（17）

溶質が、塩化ナトリウム、グルコース、グリセロール、マンニトール、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、クエン酸水和物、ホウ酸およびホウ砂から選ばれる1以上の物質である、（15）または（16）記載の眼科疾患治療剤。

（18）

さらに、防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分を含む、（1）～（17）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(19)

防腐剤が、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、エデト酸ナトリウム水和物、クロルヘキシジングルコン酸塩およびソルビン酸から選ばれる1以上の物質である、(18)記載の眼科疾患治療剤。

(20)

包接物質が、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンおよびγ-シクロデキストリンから選ばれる1以上の物質である、(18)または(19)記載の眼科疾患治療剤。

(21)

眼局所投与用である、(1)～(20)のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(22)

眼局所投与が、点眼投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、硝子体内投与、上脈絡膜投与、眼周囲投与または眼内インプラントによる投与である、(21)記載の眼科疾患治療剤。

(23)

眼科疾患治療剤が、液剤である、(1)～(22)のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(24)

眼科疾患治療剤が、点眼剤である、(1)～(23)のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(25)

眼科疾患が、血管内皮増殖因子(VEGF)関連疾患または上皮成長因子(EGF)関連疾患である、(1)～(24)のいずれかに記載の眼科疾患治療剤。

(26)

VEGF関連疾患が、滲出型加齢性黄斑変性、萎縮型加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網

膜症、血管新生緑内障、網膜色素線条症、未熟児網膜症、Coats病、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、嚢腫状黄斑浮腫、糖尿病網膜症による硝子体内出血、イールズ病、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜上膜、ブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、前部虚血性視神経症、角膜血管新生、翼状片、眼内黒色腫、グリオーマ後天性網膜血管腫、放射線網膜症、結節性硬化症、グリオーマ後天性網膜血管腫、結膜扁平上皮癌または高眼圧症である、（25）記載の眼科疾患治療剤。

（27）

VEGF関連疾患が、滲出型加齢性黄斑変性、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症または血管新生緑内障である、（26）記載の眼科疾患治療剤。

（28）

EGF関連疾患が、滲出型加齢性黄斑変性、萎縮型加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管、病的近視における脈絡膜新生血管、黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症、緑内障、血管新生緑内障、眼炎症、網膜芽、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、未熟児網膜症、網膜色素線条症、網膜動脈閉塞症、角膜血管新生、翼状片、ブドウ膜メラノーマ、ブドウ膜炎、網膜上膜、角膜上皮下線維症、ドライアイまたはマイボーム腺機能不全である、（25）記載の眼科疾患治療剤。

（29）

EGF関連疾患が、滲出型加齢性黄斑変性、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症または血管新生緑内障である、（25）記載の眼科疾患治療剤。

（30）

（1）～（29）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤を投与することによる、血管内皮増殖因子（VEGF）関連疾患または上皮成長因子（EGF）関連疾患の治

療方法。

(31)

血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤をナノ粒子形態に粉砕する工程を含む、（1）～（29）のいずれかに記載の眼科疾患治療剤の製造方法。

(32)

粉砕する工程において、さらに、粘稠化剤、界面活性剤および分散媒から選ばれる1以上の成分を添加して粉砕する、（31）記載の製造方法。

(33)

粉砕する工程において、さらに、防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分を添加して粉砕する、（31）または（32）記載の製造方法。

(34)

粉砕が、湿式粉砕である、（31）～（33）のいずれかに記載の製造方法。

(35)

湿式粉砕が、

血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤に分散媒を添加し、次いで粉砕する工程を含む、（33）記載の製造方法。

発明の効果

[0008] 本発明により、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含む、眼科疾患治療剤等を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例19および実施例24で得られた本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）、ならびに比較例3および比較例4で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（4～12μL/目（eye））したときの薬物動態を評価した。縦軸は脈絡膜/強膜中の化合物IIの濃度（ng/g)を示し、横軸は実施例および比較例番号を示す。

[図2]媒体、実施例1および実施例2で得られた本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）について、ラットにレーザー照射直後からレーザー照射後14日まで1日2回で点眼投与した際の血管新生抑制効果を評価した。アフリベルセプト（アイリーア（登録商標）硝子体内注射液、バイエル株式会社）は、ラットの眼にレーザー照射直後に硝子体内注射し、投与14日後の血管新生抑制効果を評価した。縦軸は脈絡膜新生血管面積（Choroidal neovascularization area）（ピクセル（pixel））を示し、横軸は投与した物質名または実施例番号を示す。*は、媒体群に対するアフリベルセプト、実施例1および実施例2投与群のDunnet 検定における有意差（$p<0.05$）を示す。

[図3]カニクイザルの眼にレーザーを照射し、レーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを作製した。蛍光眼底造影検査より、照射スポットごとに脈絡膜血管新生Grade評価を実施し、Grade 4（造影前期または中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出）の出現率を算出した。媒体、実施例1に従って調製した本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）ならびに比較例2で得られた溶液組成物について、当該動物モデルへ1日4回で35日間点眼投与した際の血管新生抑制効果を評価した。当該動物モデルへアフリベルセプト（アイリーア（登録商標）硝子体内注射液、バイエル株式会社）を硝子体内注射し、投与35日後までの血管新生抑制効果を評価した。縦軸はGrade 4の出現率（% of Grade 4 lesion）を示し、横軸は薬剤の投与期間または投与後の期間を示す（例えば、-1は投与開始日の前日、7は投与開始7日目を指す）。なお、◆は実施例1の媒体投与群、●は実施例1投与群、▲は比較例2投与群、■はアフリベルセプト投与群をそれぞれ示す。

[図4]媒体および実施例1に従って調製した本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）について、幼弱マウスを高酸素負荷処置（75%酸素下、5日間）に供した後、通常酸素下に戻して1日2回で5日間点眼投与した際の網膜における血管新生抑制効果を評価した。縦軸は網膜中の新生血管面積（網膜の総組織面積に対する新生血管面積の割合、%）を示し、横軸は投与した物質名または実施例番号を示す。***は、媒体群に対する実施例1に従って調製した本発明の医

薬組成物（ナノ粒子組成物）投与群のunpaired t-testにおける有意差（p?0.001）を示す。

[図5]実施例101、実施例108および実施例112、参考例9および参考例10に従って得られた化合物IV～VIIIを含む本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）ならびに比較例6、比較例7、比較例8、比較例9および比較例10で得られた化合物IV～VIIIを含むマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（5 μL/目（eye））したときの薬物動態を評価した。縦軸は脈絡膜/強膜中の化合物IV～VIIIの濃度(ng/g)を製剤濃度（mg/mL)で除したものを示し、横軸は化合物番号および粒子サイズを示す。

[図6]実施例145で得られた化合物IXを含む本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）および比較例16で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（5 μL/目（eye））したときの薬物動態を評価した。縦軸は脈絡膜/強膜中の化合物IXの濃度（ng/g)を製剤濃度（mg/mL)で除したものを示し、横軸は化合物番号および粒子サイズを示す。

[図7]実施例153で得られた化合物Xを含む本発明の医薬組成物（ナノ粒子組成物）および比較例17で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（5 μL/目（eye））したときの薬物動態を評価した。縦軸は脈絡膜/強膜中の化合物Xの濃度（ng/g)を製剤濃度（mg/mL)で除したものを示し、横軸は化合物番号および粒子サイズを示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の眼科疾患治療剤は、有効成分として、全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含む。

[0011] 血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体に対して阻害活性を有し、かつ全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する公知の物質を用いることができ、特に限定されるものではない。

[0012] 上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤としては、上皮成長因子（EGF）受容体

に対して阻害活性を有し、かつ全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する公知の物質を用いることができ、特に限定されるものではない。

[0013] 眼科疾患治療剤には、1種の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤を含んでいてもよく、2種以上の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤を含んでいてもよい。

[0014] 眼科疾患治療剤には、1種の上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含んでいてもよく、2種以上の上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含んでいてもよい。

[0015] 眼科疾患治療剤には、1種以上の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤と1種以上の上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含んでいてもよい。

[0016] 本発明の眼科疾患治療剤に使用される血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤における「全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質」について、「後眼部組織」とは脈絡膜、網膜、強膜、視神経を指し、好ましくは脈絡膜/強膜および網膜を指し、さらに好ましくは脈絡膜/強膜を指す。本発明の眼科疾患治療剤に使用される血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤における「全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質」について、「滞留する性質」とは、具体的には、化合物をBrown Norwayラットに投与（好ましくは静脈注射投与）した際の脈絡膜/強膜中半減期が30時間以上であることを意味し、35時間以上であることが好ましく、40時間以上であることがより好ましい。ここで、後眼部組織（脈絡膜/強膜や網膜等）に滞留する化合物は、滞留しない化合物と比較して、組織中のターゲット（VEGF受容体またはEGF受容体）近傍により長く局在する。従って、化合物の作用機序（VEGF受容体またはEGF受容体のリン酸化阻害作用）に基づく作用がより長時間保持され、最終的に薬理作用（血管新生阻害作用、血管透過性の亢進の抑制作用、その他のVEGF受容体またはEGF受容体のリン酸化阻害作用に基づく薬理作用）がより強く発現する。また、後眼部組織に滞留する化合物は、滞留しない化合物と比較して、連続（反復）投与によって組織中に化合物が蓄積し、組織中曝露が増

加する。これらの作用の結果として、後眼部組織における化合物の薬理作用がより強く発現する。

[0017] 全身投与の方法としては、特に限定されるものではないが、経口投与、静脈注射投与、筋肉内注射投与・皮下注射投与、舌下投与、経鼻投与、点眼投与、吸入投与、経皮投与が挙げられ、好ましくは経口投与、静脈注射投与、筋肉内注射投与・皮下注射投与、点眼投与であり、より好ましくは、経口投与、静脈注射投与である。全身投与の対象は哺乳動物であれば特に限定されないが、ヒト、サル（例えば、カニクイザル）、ウサギ（例えば、Kbl:Dutch）、マウス（例えば、129SVE）、ラット（例えば、Brown Norway）が好ましく、ヒト、サル、ラットがより好ましい。

[0018] 全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する化合物であるか否かは、例えば以下の手法により測定することができる。血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤またはは上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤をジメチルアセトアミド（DMA）等の有機溶媒に溶解し、その後にモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80、Tween80）等を含有する生理食塩水で希釈し、静脈内投与液を調製する。この静脈内投与液をBrown Norwayラットに投与し、投与後一定間隔、例えば24、72および168時間後に採血した後に安楽死させるとともに、眼球を摘出し、ここから脈絡膜/強膜、網膜、視神経等の後眼部組織を採取する。採取した後眼部組織に、一定量の有機溶媒を含有する水溶液（例えば50vol%メタノール溶液等）を添加してホモジナイズ等を行い、測定試料を調製する。この測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定することにより、全身投与した場合における後眼部組織中の化合物濃度を測定することができる。さらに、後眼部組織中の化合物濃度の経時推移より、後眼部組織中の消失半減期を算出することができる。

[0019] ナノ粒子の形態の眼科疾患治療剤として使用可能な血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、式（I）または式（II）で表される化合物、式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩、式（I）または

式（II）で表される化合物の水和物、式（I）または式（II）で表される化合物の溶媒和物、式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の水和物、または式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物が挙げられる。ナノ粒子の形態の眼科疾患治療剤として使用可能な血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、アキシチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、レンバチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、ニンテダニブ、ginsenoside Rg3 (Jilin Yatai Pharmaceuticals)、アパチニブ、アンロチニブ、フルクィンチニブ、ファミチニブ、スルファチニブ、muparfostat (Medigen Biotechnology)、レバスチニブ、グレサチニブ、X-82 (TyrogeneX)、ODM-203 (Orion)、PAN-90806 (PanOptica)、ルシタニブ、TAS-115 (Taiho Pharmaceutical)、ENMD-2076 (CASI Pharmaceuticals)、アルベンダゾール、フェンレチニド、AN-019 (Natco Pharma)、CTO (Tactical Therapeutics)、プクィチニブ、これらの薬学的に許容可能な塩、またはこれらの水和物もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0020] これらの中で、全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、式（I）または式（II）で表される化合物、式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩、式（I）または式（II）で表される化合物の水和物、式（I）または式（II）で表される化合物の溶媒和物、式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の水和物、または式（I）または式（II）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物が挙げられる。全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有するVEGF受容体阻害剤としては、アキシチニブ、アンロチニブ、カボザンチニブ、グレサチニブ、スニチニブ、ニンテダニブ、フルクィチニブ、レバスチニブ、レンバチニブ、これらの薬学的に許容可能な塩、またはこれらの水和物もしくは溶媒和物でが挙げられる。

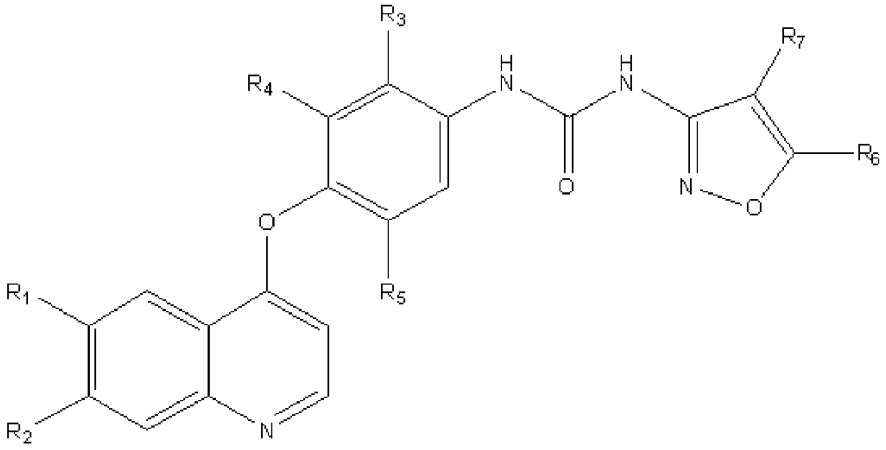
[0021] ナノ粒子の形態の眼科疾患治療剤として使用可能な上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤としては、オシメルチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、イコチ

ニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オルムチニブ、AZD-3759（AstraZeneca）、アリチニブ、ナザルチニブ、テセバチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、バルリチニブ、アビチニブ、S-222611（Shionogi）、ブリガチニブ、AP-32788（ARIAD Pharmaceuticals）、ネラチニブ、ナクオチニブ、アジラフェニブ、PF-06747775（Pfizer）、セリアチニブ、SKLB-1028（Sichuan University）、NRC-2694-A（Natco Pharma）、エピチニブ、Hemay-020（Tianjin Hemay Bio-Tech）、PB-357（PUMA BIOTECHNOLOGY/Pfizer）、ツカチニブ、TAS-121（Taiho Pharmaceutical）、QLNC-120（Qilu Pharmaceutical）、ピロチニブ、Hemay-022（Tianjin Hemay Bio-Tech）、シモチニブ、AG-1478、これらの薬学的に許容可能な塩、またはこれらの水和物もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0022] これらの中で、全身投与した場合に後眼部組織に滞留する性質を有する上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤としては、アビチニブ、アリチニブ、イコチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、N-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド（AZD-5104）、ゲフィチニブ、ダコミチニブ、テセバチニブ、ナザルチニブ、バルリチニブ、ブリガチニブ、ポジオチニブ、ラパチニブ、4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル(2R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(AZD-3759）、N-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン（AG-1478）、これらの薬学的に許容可能な塩、またはこれらの水和物もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0023] 本発明の眼科疾患治療剤が含む血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、例えば、式（I）

[化3]



(I)

（式中、

R_1およびR_2は、同一または異なって、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基を表し、

R_3は、ハロゲン原子を表し、

R_4およびR_5は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基またはアミノ基を表し、

R_6およびR_7は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、１または２のＣ１－Ｃ４アルキル基で置換されているアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニルＣ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルカルボニル基またはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基を表す）で表される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0024] 血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、式（I）で表される化合物、式（I）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩、式（I）で表される化合物の水和物、式（I）で表される化合物の溶媒和物、式（I）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の水和物、または式（I）で表される化合物の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物である。

[0025] 式（I）中のR_1およびR_2は、同一または異なって、C1-C6アルコキシ基を

表し、それぞれメトキシ基であることが好ましい。

式（I）中のR_3は、ハロゲン原子を表し、塩素原子であることが好ましい。

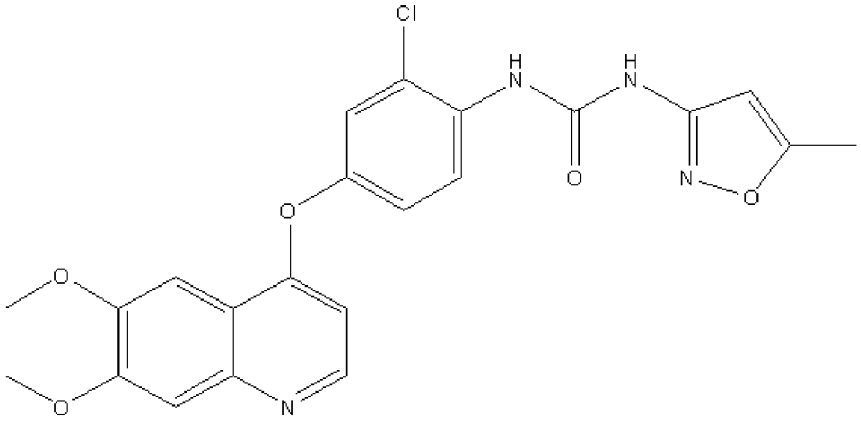
式（I）中のR_4およびR_5は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基またはアミノ基を表し、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子であることが好ましく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であることがより好ましく、それぞれ水素原子であることがさらに好ましい。

式（I）中のR_6およびR_7は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、１または２のＣ１－Ｃ４アルキル基で置換されているアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニルＣ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルカルボニル基またはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基を表し、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基またはＣ１－Ｃ４アルコキシ基であることが好ましく、R_6がＣ１－Ｃ４アルキル基であり、かつR_7が水素原子であることがより好ましく、R_6がメチル基であり、かつR_7が水素原子であることがさらに好ましい。

[0026] 式（I）中の各置換基の組み合わせとしては、R_4およびR_5が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子であり、かつR_6およびR_7が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはＣ１－Ｃ４アルキル基であることが好ましく、R_3が塩素原子であり、R_4およびR_5が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子であり、かつR_6およびR_7が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはＣ１－Ｃ４アルキル基であることがより好ましく、R_3が塩素原子であり、R_4およびR_5が水素原子であり、R_6がＣ１－Ｃ４アルキル基であり、かつR_7が水素原子であることがより好ましい。

[0027] 血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、式（II）

[化4]



(II)

で表される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物であることが好ましい。

[0028] 本発明における式（I）で表される化合物や式（II）で表される化合物は、特開2003-12668号公報に開示された方法、またはこれに準じた方法で製造することができる。

[0029] 本発明の眼科疾患治療剤が含む血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、上述の通りであり、これら化合物（遊離体）もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0030] 本発明における血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤は、従来公知の方法、またはこれに準じた方法で製造することができる。

血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤が、式（I）で表される化合物や式（II）で表される化合物である場合には、特開2003-12668号公報に開示された方法、またはこれに準じた方法で製造することができる。

本発明における上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤は、従来公知の方法、またはこれに準じた方法で製造することができる。

[0031] 本発明において用いられる血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤が、薬学的に許容可能な塩である場合には、例えば、塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハ

ロゲン化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩、メシル酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩等のアリールスルホン酸塩、グリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アミン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

本発明における式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩には、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物、あるいは水和物等のいずれも含まれる。

[0032] 本発明において用いられる血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤は、化合物（遊離体もしくはフリー体）またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物であってもよい。

化合物または薬学的に許容可能な塩の水和物としては、水和する水の数は特に限定されず、一水和物、二水和物、三水和物であってよい。

また、化合物または薬学的に許容可能な塩の溶媒和物としては、溶媒和する溶媒の数は特に限定されず、一溶媒和物、二溶媒和物、三溶媒和物であってよい。

溶媒和する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコールが挙げられる。化合物または薬学的に許容可能な塩の溶媒和物としては、メタノール和物、エタノール和物等のアルコール和物が挙げられる。

[0033] 本発明において用いられる血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤が、式（I）で表される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物である場合には、遊離体（フリー体）、無機酸塩もしくは有機酸塩、または遊離体（フリー体）、無機酸塩もしくは有機酸塩の

水和物であることが好ましく、式（I）で表される化合物の塩酸塩または式（I）で表される化合物の塩酸塩の水和物であることがより好ましい。

本発明においては、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤としては、式（II）で表される化合物の塩酸塩または式（II）で表される化合物の塩酸塩の水和物であることがより好ましい。

[0034] 本発明の眼科疾患治療剤は、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含むが、ナノ粒子の形態以外の形態である血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を含んでいてもよい。

ナノ粒子の形態以外の形態としては、例えばマイクロ粒子の形態等が挙げられる。

本発明の眼科疾患治療剤において、ナノ粒子の形態以外の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の含有量は、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の含有量の20質量%以下であればよい。

血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の総量の60質量%～100質量%がナノ粒子の形態であることが好ましく、70質量%～100質量%がナノ粒子の形態であることがより好ましく、80質量%～100質量%がナノ粒子の形態であることがさらに好ましい。

[0035] 本発明において、ナノ粒子の形態とは、物質がナノメートルオーダーの粒子形態であることを意味し、一般的には平均粒子径が10～1000nmである粒子形態を意味する。

本発明の眼科疾患治療剤に含まれるナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤は、粉砕または結晶化により調製されたものが好ましい。

[0036] 本発明の眼科疾患治療剤に含まれるナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤は、平均粒子径として、400nm以下であれば特に限定されないが、10～400nmであることが好

ましく、10～300nmであることがより好ましく、10～200nmであることがさらに好ましく、20～180nm以下であることがよりさらに好ましく、30～150nm以下であることがよりさらに好ましく、50～130nm以下であることが特に好ましい。

本発明における血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の平均粒子径の測定方法は、特に限定されるものではない。該平均粒子径の測定は、例えば動的光散乱法を用いるとともに、測定条件として、散乱角173°、波長633nmにて行うことができる。また、本発明における血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤のメジアン径（D50）の測定方法は、特に限定されるものではない。例えば、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置で、測定条件2 mV He-Neレーザ（波長632.8nm）焦点距離100 nmにより測定することができる。

[0037] 血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、0.01～20重量部であることが好ましく、0.01～15重量部であることがより好ましく、0.01～10重量部であることがさらに好ましい。

[0038] 本発明の眼科疾患治療剤には、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤以外に、粘稠化剤、界面活性剤および分散媒から選ばれる1以上の成分、あるいは、防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分がさらに含まれていてもよい。

本発明の眼科疾患治療剤には、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤以外に、粘稠化剤、界面活性剤および分散媒から選ばれる1以上の成分とともに、防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分がさらに含まれていることが好ましい。

粘稠化剤、界面活性剤、分散媒、防腐剤および包接物質は、各成分中の1種の成分を用いてもよく、各成分中の2種以上の成分を用いてよい。

[0039] 本発明の眼科疾患治療剤に用いられる粘稠化剤としては、例えば、カルボ

キシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、部分けん化ポリビニルアルコール、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルセルロース、非晶質セルロース、メチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよびトリエタノールアミン等が挙げられる。

粘稠化剤としては、ポリビニルアルコール、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、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およびヒドロキシメチルセルロース等が好ましい。

粘稠化剤は、1種を使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0040] 本発明の眼科疾患治療剤において、粘稠化剤の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、0.01～5重量部であることが好ましく、0.05～3重量部であることがより好ましく、0.1～2.5重量部であることがさらに好ましい。

[0041] 本発明の眼科疾患治療剤に用いられる界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル40、ステアリン酸スクロース、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80、Tween（登録商標）80）、トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、L-α-ホスファチジルコリン（PC）、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、オレイン酸、天然レシチン、合成レシチン、オレイルポリオキシエチレンエーテル、ラウリルポリオキシエチレンエーテル、ジオレイン酸ジエチレングリコール、オレイン酸テトラヒドロフルフリル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、

モノリシノール酸グリセリル、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、チロキサポール、オクチルフェノールエトキシレート、アルキルグルコシドおよびポロキサマー等が挙げられる。

界面活性剤としては、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンおよびポロキサマーが好ましく、この中でもモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80）、ポロキサマー（プルロニック（登録商標）F-127）がより好ましい。

界面活性剤は、1種を使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0042] 本発明の眼科疾患治療剤において、界面活性剤の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、0～5重量部であることが好ましく、0～3重量部であることがより好ましく、0～1.0重量部であることがさらに好ましい。

[0043] 粘稠化剤および界面活性剤を組み合わせて使用する場合、粘稠化剤および界面活性剤の組合せは、特に限定されるものではないが、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ヒドロキシプロピルセルロースとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ヒドロキシプロピルセルロースとチロキサポール、ポビドンとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリビニルアルコールとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポロキサマーとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等の組合せが挙げられる。

粘稠化剤および界面活性剤の組合せは、ヒドロキシプロピルセルロースとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポビドンとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリビニルアルコールとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポロキサマーとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンの組合せが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポビドンとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポロキサマーとモノオレイン酸ポリオキシエ

チレンソルビタンの組合せがより好ましい。

粘稠化剤および界面活性剤を組み合わせて使用する場合の、粘稠化剤および界面活性剤の重量比は、特に限定されるものではないが、界面活性剤/粘稠化剤として、例えば、0～500であり、0～60が好ましく、0～10がより好ましい。

[0044] 本発明の眼科疾患治療剤に用いられる分散媒としては、例えば、水、アルコール、流動パラフィン、溶質を含む水、溶質を含むアルコール、溶質を含む流動パラフィン等が挙げられる。

分散媒としては、水、流動パラフィン、溶質を含む水が好ましく、水、溶質を含む水がより好ましい。

分散媒は、1種を使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0045] 本発明の眼科疾患治療剤において、分散媒の含有量は特に限定されるものではなく、眼科疾患治療剤において、眼科疾患治療剤100重量部あたりの含有量として眼科疾患治療剤に含まれる分散媒以外の他の成分の含有量を調整し、その残余の含有量となるように分散媒が含まれていればよい。具体的には、眼科疾患治療剤に含まれる分散媒以外の他の成分の含有量の和に対して、眼科疾患治療剤が100重量部となるように、眼科疾患治療剤に分散媒が含まれていればよい。分散媒の含有量はいが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、68～99.9重量部であることが好ましく、78～99.9重量部であることがより好ましく、85～99.9重量部であることがより好ましい。

[0046] 分散媒に含まれる溶質としては特に、限定されるものではないが、例えば医薬の分野において等張化剤として使用されるものが好ましい。

等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、グルコース（ブドウ糖）、グリセロール、マンニトール、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、クエン酸水和物、ホウ酸、ホウ砂、リン酸等が挙げられる。

等張化剤は、塩化ナトリウム、グルコース（ブドウ糖）、グリセロール、

マンニトールが好ましい。

等張化剤は、1種を使用してもよく、2種以上組み合わせて使用してもよい。

[0047] 本発明の眼科疾患治療剤において、溶質の含有量は、特に限定されるものではないが、水、アルコール、または流動パラフィン100重量部に対し、0～50重量部であることが好ましく、0～25重量部であることがより好ましい。

[0048] 本発明の眼科疾患治療剤に用いられる防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、エデト酸ナトリウム水和物、クロルヘキシジングルコン酸塩、ソルビン酸等が挙げられる。

防腐剤としては、塩化ベンザルコニウムが好ましい。

防腐剤は、1種を使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0049] 本発明の眼科疾患治療剤において、防腐剤の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、0～1重量部であることが好まし、0～0.75重量部であることがより好ましく、0～0.5重量部であることがさらに好ましく、または防腐剤の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤100重量部に対して、0～100重量部であることが好ましく、0～75重量部であることがより好ましく、0～50重量部であることがさらに好ましい。

[0050] 本発明の眼科疾患治療剤に用いられる包接物質は分子を取り込む性質を有する限りにおいて特に限定されるものではないが、例えば、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、γ-シクロデキストリン等が挙げられる。

包接物質としては、β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが好ましく、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）がより好ましい。

包接物質は、1種を使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0051] 本発明の眼科疾患治療剤において、包接物質の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、眼科疾患治療剤100重量部に対して、0～1重量部であることが好まし、0～0.75重量部であることがより好ましく、0～0.5重量部であることがさらに好ましい。

[0052] 本発明の眼科疾患治療剤は眼局所投与される。眼局所投与としては、点眼投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、硝子体内投与、上脈絡膜投与（suprachoroidal injection）、眼周囲投与（periocular injection）、または眼内インプラントによる投与もしくはその他のドラッグデリバリーデバイスによる投与等が挙げられ、点眼投与が好ましい。

[0053] 本発明の医薬組成物は、哺乳動物等に投与することにより、血管内皮増殖因子（VEGF）関連疾患または上皮成長因子（EGF）関連疾患の予防や治療等に用いることができる。

血管内皮増殖因子（VEGF）関連疾患としては、例えば滲出型加齢性黄斑変性（wet-type (neovascular or exudative) age related macular degeneration、wet-AMD）、萎縮型加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症、血管新生緑内障、網膜色素線条症、未熟児網膜症、Coats病、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、嚢腫状黄斑浮腫、糖尿病網膜症による硝子体内出血、イールズ病、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜上膜、ブドウ膜炎、多巣性脈絡膜炎、前部虚血性視神経症、角膜血管新生、翼状片、眼内黒色腫、グリオーマ後天性網膜血管腫、放射線網膜症、結節性硬化症、グリオーマ後天性網膜血管腫、結膜扁平上皮癌または高眼圧症等が挙げられる。

血管内皮増殖因子（VEGF）関連疾患は、滲出型加齢性黄斑変性、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症また

は血管新生緑内障であることが好適である。

[0054] 上皮成長因子（EGF）関連疾患としては、例えば滲出型加齢性黄斑変性（wet-type (neovascular or exudative) age related macular degeneration、wet-AMD）、萎縮型加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管、病的近視における脈絡膜新生血管、黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症、緑内障、血管新生緑内障、眼炎症、網膜芽、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、未熟児網膜症、網膜色素線条症、網膜動脈閉塞症、角膜血管新生、翼状片、ブドウ膜メラノーマ、ブドウ膜炎、網膜上膜、角膜上皮下線維症、ドライアイ、マイボーム腺機能不全等が挙げられる。

上皮成長因子（EGF）関連疾患は、滲出型加齢性黄斑変性、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症または血管新生緑内障であることが好適である。

[0055] 本発明の医薬組成物は血管内皮増殖因子（VEGF）関連疾患または上皮成長因子（EGF）関連疾患の治療や予防等に用いることができるが、この中でも、既存の抗VEGF阻害薬（硝子体内注射剤）で適応が取得されている滲出型加齢性黄斑変性（wet-type (neovascular or exudative) age related macular degeneration、wet-AMD）、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管および糖尿病黄斑浮腫、ならびに、適応外であっても臨床において抗VEGF阻害薬（硝子体内注射剤）の治療効果が報告されている増殖性糖尿病網膜症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎および未熟児網膜症等の眼科疾患の予防や治療等に用いることが好ましい。

[0056] 上皮成長因子（EGF）関連疾患においては、眼内における血管新生や血管透過性の亢進により病態が引き起こされていると考えられる。本発明の医薬組成物は上皮成長因子（EGF）関連疾患の治療や予防等に用いることができるが、この中でも、眼内における血管新生阻害作用や血管透過性の亢進の抑制作用による有効性が確認されているる滲出型加齢性黄斑変性（wet-type (neova

scular or exudative) age related macular degeneration、wet-AMD）、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管および糖尿病黄斑浮腫等の眼科疾患の予防や治療等に用いることが好ましい。

[0057] 上記のような眼科疾患では、例えば臨床において抗VEGF阻害薬の硝子体内注射によって良好な治療効果（最高矯正視力の回復、病態により肥厚した網膜の菲薄化等の組織学的な改善、等々）が認められており、また、非臨床においてEGF阻害薬の投与により網膜中や脈絡膜中の血管新生阻害や血管透過性の亢進の抑制が確認されており臨床での有効性が期待されている。しかしながら、例えば既存の抗VEGF阻害薬（硝子体内注射剤）は、治療効果は高いものの、投与経路が硝子体内注射であること、高い再発率などにより継続的な治療が必要であることから、患者本人、家族および医療従事者の負担が極めて大きく、社会的な問題となっている。このような事情から、上記のような眼科疾患においては、患者本人、家族および医療従事者等の負担軽減の観点から硝子体内注射以外の非侵襲的かつ簡便な経路で投与可能な薬剤（経口剤や点眼剤等）の開発が望まれており、点眼等の経路により有効成分を患者に投与できる点において、本発明の眼科疾患治療剤は有用である。

[0058] 本発明の眼科疾患治療剤の形状は特に限定されないが、液剤（液状製剤）であることが好ましく、液剤としては、懸濁製剤、溶液製剤であることがより好ましい。

本発明の眼科疾患治療剤の成分の一部もしくは全部、またはそれらを凍結乾燥した粉末を、水等に溶解または分散して、本発明の眼科疾患治療剤としてもよい。

[0059] 本発明の眼科疾患治療剤におけるナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の製造方法は特に限定されないが、粉砕等の製剤学の技術分野において一般的に用いられるナノ粒子化方法により製造することができる。

ナノ粒子化方法としては、例えば、市販の器具（ジルコニア容器、ジルコニアボール等）や市販のナノ粉砕機等を用いて、血管内皮増殖因子（VEGF）

受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を粉砕し、次いで市販の遠心機等を用いて精製等することにより、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を製造することができる。また、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤の溶液より、液相ないし気相で刺激を与えることにより晶析させて、ナノ粒子の形態の血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤を製造することができる。

[0060] 粉砕工程においては、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤に加え、粘稠化剤、界面活性剤、分散媒、防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分を添加して粉砕してもよい。

粉砕工程においては、粘稠化剤、界面活性剤および分散媒から選ばれる1以上の成分を添加し、さらに防腐剤および包接物質から選ばれる1以上の成分を添加して粉砕してもよい。

粉砕の方法は特に限定されるものではないが、例えば、乾式粉砕、湿式粉砕等が挙げられ、湿式粉砕が好ましい。

血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤に分散媒を添加し、次いで粉砕する湿式粉砕がより好ましい。

精製の方法は特に限定されるものではないが、市販の遠心機等を用いて精製することが挙げられる。

実施例

[0061] 以下に、参考例、実施例、試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0062] 参考例1

N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物は、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0063] 実施例1

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4

-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、和光純薬、以下同じ）、ポリソルベート80（純正化学、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（塩化ベンザルコニウム（BAC）、ナカライテスク、以下同じ）、D-マンニトール（純正化学、以下同じ）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液（5質量%、以下同じ）を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、28分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.28 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は114 nmのナノ粒子組成物であった。

[0064] 実施例2

実施例1に準じて、精製条件を13200rpm、5.5分に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセル

ロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が5.36 mg/mL、平均粒子径が169 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0065] 実施例3

実施例1に準じて、精製条件を13200rpm、2分に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が6.50mg/mL、平均粒子径が151 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0066] 実施例4

実施例1に準じて、精製条件を13200rpm、20分に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.54 mg/mL、平均粒子径が122 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0067]

[表1]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
1	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.28	114
2	1/0.5/0.1/0.001/0.1	5.36	169
3	1/0.5/0.1/0.001/0.1	6.50	151
4	1/0.5/0.1/0.001/0.1	0.54	122

[0068] 実施例5

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.75重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリ

ン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.75重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.49 mg/mL、平均粒子径が198 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0069] 実施例6

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から1.0重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／1.00重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.29 mg/mL、平均粒子径が175 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0070] 実施例7

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から1.25重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、

塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／1.25重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.42 mg/mL、平均粒子径が188 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0071] 実施例8

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から2.5重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／2.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.44 mg/mL、平均粒子径が471 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0072]

[表2]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
5	1/0.75/0.1/0.001/0.1	1.49	198
6	1/1.0/0.1/0.001/0.1	1.29	175
7	1/1.25/0.1/0.001/0.1	1.42	188
8	1/2.5/0.1/0.001/0.1	1.44	471

[0073] 実施例9

実施例1に準じて、ポリソルベート80量を0.1重量部から1.0重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェ

ニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／1.0重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.36 mg/mL、平均粒子径が179 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0074] 実施例10

実施例1に準じて、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.001重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.001重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.51 mg/mL、平均粒子径が117 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0075] 実施例11

実施例1に準じて、ポリソルベート80を組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水

溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.17 mg/mL、平均粒子径が105 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0076]

[表3]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
9	1/0.5/1.0/0.001/0.1	1.36	179
10	1/0.5/0.001/0.001/0.1	1.51	117
11	1/0.5/0/0.001/0.1	1.17	105

[0077] 実施例12

実施例1に準じて、D-マンニトール量を0.1重量部から1.0重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニ

ル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／1.0重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.13 mg/mL、平均粒子径が140 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0078] 実施例13

実施例1に準じて、D-マンニトール量を0.1重量部から0.5重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.5重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.53 mg/mL、平均粒子径が124 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0079] 実施例14

実施例1に準じて、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、グルコース水

溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.50 mg/mL、平均粒子径が138 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0080]

[表4]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
12	1/0.5/0.1/0.001/1.0	1.13	140
13	1/0.5/0.1/0.001/0.5	1.53	124
14	1/0.5/0.1/0.001/0	0.50	138

[0081] 実施例15

ジルコニア容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤

量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.05 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し、ジルコニアボールをスクリーン除去し、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（10000rpm、1分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を0.65 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は426 nmのナノ粒子組成物であった。

[0082] 実施例16

ジルコニア容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径1.0 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し、ジルコニアボールをスクリーン除去し、ナノ粒子組成物ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.35 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は154 nmのナノ粒子組成物であった。

[0083] 実施例17

ジルコニア容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径3.0 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し、ジルコニアボールをスクリーン除去し、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精

製を行い、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.17 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は155 nmのナノ粒子組成物であった。

[0084]

[表5]

実施例	ジルコニアボール直径（mm）	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
15	0.05	0.65	426
16	1.0	1.35	154
17	3.0	1.17	155

[0085] 実施例18

実施例1に準じて、グルコース水溶液をグリセロール水溶液（8.2質量%、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4

-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グリセロール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が4.09 mg/mL、平均粒子径が164 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0086] 実施例19

実施例1に準じて、グルコース水溶液をグリセロール水溶液に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グリセロール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.49 mg/mL、平均粒子径が133 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0087] 実施例20

実施例1に準じて、グルコース水溶液をグリセロール水溶液に変更し、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80

、塩化ベンザルコニウム（BAC）、グリセロール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.76 mg/mL、平均粒子径が148 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0088] 実施例21

実施例1に準じて、グルコース水溶液をグリセロール水溶液に変更し、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、グリセロール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.18 mg/mL、平均粒子径が119 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0089] 実施例22

実施例1に準じて、グルコース水溶液を生理食塩水に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、生理食塩水により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウ

レア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が3.21 mg/mL、平均粒子径が266 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0090] 実施例23

実施例1に準じて、グルコース水溶液を生理食塩水に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、生理食塩水により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.3重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.24 mg/mL、平均粒子径が252 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0091]

[表6]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	分散媒	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
18	1/0.5/0.1/0.001/0.1	グリセロール水溶液	4.09	164
19	1/0.5/0.1/0.001/0.1	グリセロール水溶液	0.49	133
20	1/0.5/0.1/0.001/0	グリセロール水溶液	0.76	148
21	1/0.5/0.1/0.001/0	グリセロール水溶液	0.18	119
22	1/0.5/0.1/0.001/0.1	生理食塩水	3.21	266
23	1/0.5/0.1/0.001/0.1	生理食塩水	0.24	252

[0092] 実施例24

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に変更することにより、N-[2-

クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、信越化学工業、以下同じ）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.54 mg/mL、平均粒子径が153 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0093] 実施例25

実施例1に準じて、組成に包摂物質（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD））を加えることにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、シグマアルドリッチ、以下同じ）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部／0.5重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.27 mg/mL、平均粒子径が32 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0094] 実施例26

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルアルコール（PVA）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール（PVA）、シグマアルドリッチ、以下同じ）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルアルコール（PVA）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.53 mg/mL、平均粒子径が139 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0095] 実施例27

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（ポリビニルピロリドン（PVP）、純正化学、以下同じ）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.44 mg/mL、平均粒子径が89 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0096] 実施例28

ジルコニア容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール（プルロニック（登録商標）F-127、シグマアルドリッチ、以下同じ）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、水を添加、希釈し、ジルコニアボールをスクリーン除去し、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/プルロニック（登録商標）F-127＝1重量部／0.15重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、60分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を8.13 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は147 nmのナノ粒子組成物であった。

[0097] 実施例29

実施例28に準じて、プルロニック（登録商標）F-127量を0.15重量部から0.5重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-127、水により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/プルロニック（登録商標）F-127＝1重量部／0.5重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ

)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.00 mg/mL、平均粒子径が86 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0098] [表7]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/X/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	X	分散媒	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
24	1/0.5/0/0.1/0.001/0.1	HPMC	グルコース水溶液	0.54	153
26	1/0.5/0/0.1/0.001/0.1	PVA	グルコース水溶液	1.53	139
27	1/0.5/0/0.1/0.001/0.1	PVP	グルコース水溶液	1.44	89
28	1/0.15/0/0/0/0	Pluronic F127	水	8.13	147
29	1/0.5/0/0/0/0	Pluronic F127	水	1.00	86

[0099] 実施例30

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80から12-Hydroxy-octadecanoic acid polymer with α-hydro-ω-hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl)（Solutol（登録商標）HS15、BASF、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Solutol（登録商標）HS15、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Solutol（登録商標）HS15/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.52 mg/mL、平均粒子径が132 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0100] 実施例31

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80から4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリマー（ホルムアルデヒドおよびオキシラン含有）（Tyloxapol、シグマアルドリッチ、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Tyloxapol、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Tyloxapol/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.51 mg/mL、平均粒子径が114 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0101] 実施例32

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からポリエチレングリコールモノ-p-イソオクチルフェニルエーテル（トリトン（登録商標）X100、ナカライテスク、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、トリトン（登録商標）X100（ナカライテスク、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/トリトン（登録商標）X100/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.04 mg/mL、平均粒子径が132 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0102] 実施例33

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からポリオキシエチレンヒマシ油（Cremophor（登録商標）EL、シグマアルドリッチ、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Cremophor（登録商標）EL、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Cremophor（登録商標）EL/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.12 mg/mL、平

均粒子径が125 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0103] 実施例34

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からn-オクチル-β-D-グルコシドに変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、n-オクチル-β-D-グルコシド（和光純薬、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/n-オクチル-β-D-グルコシド /塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.23 mg/mL、平均粒子径が120 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0104] 実施例35

実施例1に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.25重量部に、変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム（ナカライテスク、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.25重量部／0.0005重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウ

レア塩酸塩水和物濃度が3.57 mg/mL、平均粒子径が70 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0105] 実施例36

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）およびD-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.1重量部／0.0025重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.74 mg/mL、平均粒子径が66 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0106] 実施例37

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）を組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム/D-マンニトール＝1重量部／0.1重量部／0.0025重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.47 mg/mL、平均粒子径が97 nmのナノ粒子

組成物を得た。

[0107] [表8]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/X/ 塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	X	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
30	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Solutol HS15	1.52	132
31	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Tyloxapol	1.51	114
32	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Triton X100	1.04	132
33	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Cremophor EL	1.12	125
34	1/0.5/0.1/0.001/0.1	n-オクチル-β-D-グルコシド	1.23	120
35	1/0.25/0.0005/0.001/0.1	ラウリル硫酸ナトリウム	3.57	70
36	1/0.1/0.0025/0/0	ラウリル硫酸ナトリウム	2.74	66
37	1/0.1/0.0025/0/0.1	ラウリル硫酸ナトリウム	2.47	97

[0108] 実施例38

実施例1に準じて、塩化ベンザルコニウム（BAC）を組成から除くことによ

り、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/ D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.23 mg/mL、平均粒子径が121 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0109] 実施例39

実施例1に準じて、塩化ベンザルコニウム（BAC）量を0.001重量部から0.01重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.01重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.57 mg/mL、平均粒子径が111 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0110] 実施例40

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.3重量部に、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア

塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.25 mg/mL、平均粒子径が81 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0111] 実施例41

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.3重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80＝1重量部／0.3重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.04 mg/mL、平均粒子径が89 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0112] 実施例42

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.3重量部に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.01重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース

（HPC）/ポリソルベート80＝1重量部／0.3重量部／0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.74 mg/mL、平均粒子径が73 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0113] 実施例43

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.15重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80＝1重量部／0.15重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が4.89 mg/mL、平均粒子径が111 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0114] 実施例44

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.15重量部に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.01重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80＝1重量部／0.15重量部／0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が3.52 mg/mL、平均粒子径が6

7 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0115] 実施例45

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.51 mg/mL、平均粒子径が69 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0116] 実施例46

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）を組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ D-マンニトール＝1重量部／0.1重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.23 mg/mL、平均粒子径が60 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0117] 実施例47

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.02重量部に、塩化ベ

ンザルコニウム（BAC）量を0.001重量部から0.0002重量部に、D-マンニトールを量を0.1重量部から0.02重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.1重量部／0.02重量部／0.0002重量部／0.02重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.51 mg/mL、平均粒子径が67 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0118] 実施例48

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.1重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.1重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.75 mg/mL、平均粒子径が82 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0119] 実施例49

実施例1に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.05重量部に、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マン

ニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.05重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.00 mg/mL、平均粒子径が66 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0120] 実施例50

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行った後（13200rpm、25分）、pH3に調整し、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3

-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.31 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は133 nmのナノ粒子組成物であった。

[0121] 実施例51

実施例1に準じて、グルコース水溶液をD-マンニトール水溶液（10質量%、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.49 mg/mL、平均粒子径が98 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0122] 実施例52

実施例1に準じて、グルコース水溶液をクエン酸水溶液（1質量%）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、クエン酸水和物水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサ

ゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.35 mg/mL、平均粒子径が137 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0123] 実施例53

実施例1に準じて、グルコース水溶液をリン酸水溶液（6.2質量%、以下同じ）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、リン酸水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.75 mg/mL、平均粒子径が227 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0124] 実施例54

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グリセロール水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩

水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、グルコース水溶液を用いて希釈を行い、濃度を測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度は1.30 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は203 nmのナノ粒子組成物であった。

[0125]

[表9]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア/塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	分散媒	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
38	1/0.5/0.1/0/0.1	グルコース水溶液	1.23	121
39	1/0.5/0.1/0.01/0.1	グルコース水溶液	1.57	111
40	1/0.3/0/0/0	グルコース水溶液	1.25	81
41	1/0.3/0.1/0/0	グルコース水溶液	2.04	89
42	1/0.3/0.01/0/0	グルコース水溶液	1.74	73
43	1/0.15/0.1/0/0	グルコース水溶液	4.89	111
44	1/0.15/0.01/0/0	グルコース水溶液	3.52	67
45	1/0.1/0/0/0	グルコース水溶液	2.51	69
46	1/0.1/0/0/0.1	グルコース水溶液	2.23	60
47	1/0.1/0.02/0.0002/0.02	グルコース水溶液	2.51	67
48	1/0.1/0.1/0.001/0.1	グルコース水溶液	1.75	82
49	1/0.05/0/0/0	グルコース水溶液	2.00	66
50	1/0.5/0.1/0.001/0.1	グルコース水溶液	1.31	133
51	1/0.5/0.1/0.001	D-マンニトール水溶液	1.49	98
52	1/0.5/0.1/0.001/0.1	クエン酸水溶液	1.35	137
53	1/0.5/0.1/0.001/0.1	リン酸水溶液	0.75	227
54	1/0.5/0.1/0.001/0.1	グリセロール水溶液	1.30	203

[0126] 実施例55

実施例1に準じて、粘稠化剤にポリビニルピロリドン（PVP）を追加することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル

]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.23 mg/mL、平均粒子径が149 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0127] 実施例56

実施例1に準じて、界面活性剤にレシチンを追加することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、レシチン（ナカライテスク）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/レシチン/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.35 mg/mL、平均粒子径が144 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0128] 実施例57

実施例1に準じて、界面活性剤にポリエチレングリコールを追加することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプ

ロピルセルロース（HPC）、ポリエチレングリコール（シグマアルドリッチ、以下同じ）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリエチレングリコール/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.01重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.62 mg/mL、平均粒子径が128 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0129] 実施例58

実施例1に準じて、界面活性剤にポリエチレングリコールを追加することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリエチレングリコール/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.01重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.86 mg/mL、平均粒子径が65 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0130] 実施例59

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イ

ルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.1重量部／0.0025重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.44 mg/mL、平均粒子径が89 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0131]

[表10]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/X/Y/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	X	Y	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
55	1/0.5/0.5/0.1/0.001/0.1	HPC	PVP	1.23	149
56	1/0.5/0.5/0.1/0.001/0.1	HPC	レシチン	1.35	144
57	1/0.5/0.01/0.1/0.001/0.1	HPC	PEG	1.62	128
58	1/0.5/0.01/0/0.001/0.1	PVP	PEG	2.86	65
59	1/0.1/0.0025/0/0/0	PVP	ラウリル硫酸ナトリウム	2.44	89

[0132] 実施例60

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（プルロ

ニック（登録商標）F-68、シグマアルドリッチ、以下同じ）に変更し、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-68、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/プルロニック（登録商標）F-68＝1重量部／0.5重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.24 mg/mL、平均粒子径が94 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0133] 実施例61

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からプルロニック（登録商標）F-127に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.02重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-127、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/プルロニック（登録商標）F-127/ポリソルベート80＝1重量部／0.1重量部／0.02重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.19 mg/mL、平均粒子径が84 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0134] 実施例62

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベ

ート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、 D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.25重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.56 mg/mL、平均粒子径が176 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0135] 実施例63

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、 D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／1.0重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.35 mg/mL、平均粒子径が149 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0136] 実施例64

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、 D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN

-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.61 mg/mL、平均粒子径が85 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0137] 実施例65

実施例1に準じて粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からプルロニック（登録商標）F-127に、グルコース水溶液をD-マンニトール水溶液に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-127、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ プルロニック（登録商標）F-127/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.44 mg/mL、平均粒子径が119 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0138] 実施例66

実施例1に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に、グルコース水溶液をD-マンニトール水溶液に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3

-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.43 mg/mL、平均粒子径が137 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0139] 実施例67

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでプルロニック（登録商標）F-127、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グリセロール水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/プルロニック（登録商標）F-127/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、グリセロール水溶液を用いて希釈を行い、濃度を測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度は1.31 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒

子径は432 nmのナノ粒子組成物であった。

[0140] [表11]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/X/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	X	分散媒	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
60	1/0.5/0/0/0	Pluronic F68	グルコース水溶液	1.24	94
61	1/0.1/0.02/0/0	Pluronic F127	グルコース水溶液	2.19	84
62	1/0.25/0.1/0.001/0.1	PVP	グルコース水溶液	1.56	176
63	1/1.0/0.1/0.001/0.1	PVP	グルコース水溶液	1.35	149
64	1/0.5/0.1/0.001/0.1	HPβCD	グルコース水溶液	1.61	85
65	1/0.5/0.1/0.001	Pluronic F127	マンニトール水溶液	1.44	119
66	1/0.5/0.1/0.001	PVP	マンニトール水溶液	1.43	137
67	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Pluronic F127	グリセロール水溶液	1.31	432

[0141] 実施例68

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4

-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 1700rpm, 1分loop/10回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、60分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を2.37 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は76 nmのナノ粒子組成物であった。

[0142] 実施例69

実施例68に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.1重量部から0.3重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7

-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.90 mg/mL、平均粒子径が90 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0143] 実施例70

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/10回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、100分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.90 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は75 nmのナノ粒子組成物であった。

[0144] 実施例71

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸

塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 1700rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、40分）、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度を1.33 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は105 nmのナノ粒子組成物であった。

[0145] 実施例72

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾー

ル-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.91 mg/mL、平均粒子径が62 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0146] 実施例73

実施例68に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.21 mg/mL、平均粒子径が77 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0147] 実施例74

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更し、ポリソルベート量を0重量部から0.1重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80＝1重量部／0.3重量部/0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.75 mg/mL、平均粒子径が81 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0148] 実施例75

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更し、ポリソルベート量を0重量部から0.0

1重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80＝1重量部／0.3重量部/0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.65 mg/mL、平均粒子径が60 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0149] 実施例76

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更し、ポリソルベート量を0重量部から0.1重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80＝1重量部／0.15重量部/0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.95 mg/mL、平均粒子径が70 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0150] 実施例77

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルピロリドン（PVP）に変更し、ポリソルベート量を0重量部から0.01重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)

フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ポリビニルピロリドン（PVP）/ポリソルベート80＝1重量部／0.15重量部/0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.97 mg/mL、平均粒子径が57 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0151] 実施例78

実施例71に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からプルロニック（登録商標）F-127に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-127、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ プルロニック（登録商標）F-127＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.59 mg/mL、平均粒子径が96 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0152] 実施例79

実施例68に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からプルロニック（登録商標）F-127に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、プルロニック（登録商標）F-127、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ プルロニック（登録商標）F-127＝1重量部／0.3重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.48 mg/mL、平均粒子径が133 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0153]

[表12]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/X/ポリソルベート80	X	粉砕条件	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
68	1/0.1/0	HPC	1700rpm 10回	2.37	76
69	1/0.3/0	HPC	1700rpm 10回	1.90	90
70	1/0.3/0	HPC	2000rpm 10回	1.90	75
71	1/0.3/0	HPC	1700rpm 30回	1.33	105
72	1/0.3/0	PVP	1700rpm 30回	1.91	62
73	1/0.3/0	PVP	1700rpm 10回	1.21	77
74	1/0.3/0.1	PVP	1700rpm 30回	1.75	81
75	1/0.3/0.01	PVP	1700rpm 30回	1.65	60
76	1/0.15/0.1	PVP	1700rpm 30回	1.95	70
77	1/0.15/0.01	PVP	1700rpm 30回	1.97	57
78	1/0.3/0	Pluronic F127	1700rpm 30回	2.59	96
79	1/0.3/0	Pluronic F127	1700rpm 10回	1.48	133

[0154] 実施例80

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸

塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度は0.90 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は400 nmのナノ粒子組成物であった。

[0155] 実施例81

実施例80に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.05重量部に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.01重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）量を0.001重量部から0.0001重量部に、D-マンニトール量を0.1重量部から0.01重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グル

コース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.1重量部／0.05重量部／0.01重量部／0.0001重量部／0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が1.12 mg/mL、平均粒子径が226 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0156] 実施例82

実施例80に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に変更し、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.01重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）量を0.001重量部から0.0001重量部に、D-マンニトール量を0.1重量部から0.01重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.1重量部／0.05重量部／0.01重量部／0.0001重量部／0.01重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.77 mg/mL、平均粒子径が268 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0157] 実施例83

実施例80に準じて、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物量を0.1重量部から0.2重量部に変更することにより、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール

-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.2重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が2.07 mg/mL、平均粒子径が258 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0158] 実施例84

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径1.0 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.2重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度は2.05 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は365 nmのナノ粒子組成物であった。

[0159] [表13]

実施例	組成比 (重量部) N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/X/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム (BAC) /D-マンニトール	X	ジルコニアボール直径 (mm)	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
80	0.1/0.5/0.1/0.001/0.1	HPC	0.1	0.90	400
81	0.1/0.05/0.01/0.0001/0.01	HPC	0.1	1.12	226
82	0.1/0.05/0.01/0.0001/0.01	HPMC	0.1	0.77	268
83	0.2/0.5/0.1/0.001/0.1	HPC	0.1	2.07	258
84	0.2/0.5/0.1/0.001/0.1	HPC	1.0	2.05	365

[0160] 参考例2

1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアは、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0161] 実施例85

ジルコニア容器（シンキー）に1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。ナノ粒子組成物の組成は、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレア/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアの濃度は7.80 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イ

ル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアの平均粒子径は211 nmのナノ粒子組成物であった。

[0162] 実施例86

実施例85で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアの濃度を0.77 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアの平均粒子径は133 nmのナノ粒子組成物であった。

[0163] 参考例3

1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩は、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0164] 実施例87

実施例85に準じて、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩に変更することにより、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-ト

リメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩濃度が13.27 mg/mL、平均粒子径が368 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0165] 実施例88

実施例87で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩の濃度を3.75 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩の平均粒子径は617 nmのナノ粒子組成物であった。

[0166] 参考例4

1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩は、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0167] 実施例89

実施例85に準じて、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩に変更することにより、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩、

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩濃度が6.98 mg/mL、平均粒子径が260 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0168] 参考例5

1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレアは、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0169] 実施例90

実施例85に準じて、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレアに変更することにより、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレア、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレア/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレア濃度

が5.22 mg/mL、平均粒子径が169 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0170] 実施例91

実施例90で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレアの濃度を1.34 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)ウレアの平均粒子径は145 nmのナノ粒子組成物であった。

[0171] 参考例6

1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩は、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0172] 実施例92

実施例85に準じて、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩に変更することにより、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン -4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩濃度

が10.69 mg/mL、平均粒子径が269 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0173] 実施例93

実施例92で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩の濃度を1.34 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩の平均粒子径は169 nmのナノ粒子組成物であった。

[0174] 参考例7

1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩は、特開2003-12668号公報に開示された方法に従い調製した。

[0175] 実施例94

実施例85に準じて、1-(2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ウレアを1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩に変更することにより、1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((

6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩濃度が10.86 mg/mL、平均粒子径が163 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0176] 実施例95

実施例94で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩の濃度を1.54 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩の平均粒子径は83 nmのナノ粒子組成物であった。

[0177]

[表14]

実施例	組成比（重量部） X/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	X	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
85	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-[2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N'-(4-{(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ}-3-フルオロフェニル)ウレア	7.80	211
86	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-[2-(tert-ブチル)-4-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}ウレア	0.77	133
87	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル-N'-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩	13.27	368
88	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル-N'-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩	3.75	617
89	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル-N'-(1,5,5-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ウレア塩酸塩	6.98	260
90	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(5-イソプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)ウレア	5.22	169
91	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(5-イソプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)ウレア	1.34	145
92	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩	10.69	269
93	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩	1.34	169
94	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-[5-(tert-ブチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}ウレア塩酸塩	10.86	163
95	1/0.5/0.1/0.001/0.1	N-[5-(tert-ブチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-N-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]-3-メトキシフェニル}ウレア塩酸塩	1.54	83

[0178] 実施例96

ジルコニア容器（シンキー）にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸

塩水和物を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、グリセロールを用いて希釈を行い、ナノ粒子組成物の組成を、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.25重量部／0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の濃度は2.06 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の平均粒子径は206 nmのナノ粒子組成物であった。

[0179]

[表15]

実施例	組成比（重量部） N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)	分散媒
96	0.25/0.125/0.025/0.00025/0.025	2.06	206	グリセロール水溶液

[0180] 参考例8

ジルコニア容器（シンキー）に[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンスルホ

ンアミド塩酸塩（Synkinase、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000 rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、懸濁液を得た。

懸濁液の組成は、[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1.0重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

この懸濁液の濃度を測定すると、[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩の濃度は3.97 mg/mLであった。

懸濁液を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行ったところ（13200rpm、3分）、上清は澄明な液となった。すなわち、この方法では、ナノ粒子組成物は得られず、[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩の濃度2.94 mg/mLの溶液が得られた。

[0181] 実施例98

ジルコニア容器（シンキー）に1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミン（Shanghai Lollane、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウムBAC、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転

ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000 rpm, 1分loop/60回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの濃度は9.69 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの平均粒子径は164 nmのナノ粒子組成物であった。

[0182] 実施例99

実施例98で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、5分）、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの濃度を6.67 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの平均粒子径は188 nmのナノ粒子組成物であった。

[0183] 実施例100

実施例98で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、15分）、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル

-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの濃度を4.78 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの平均粒子径は165 nmのナノ粒子組成物であった。

[0184] 実施例101

実施例98と同様の方法で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、100分）、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの濃度を2.34 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの平均粒子径は106 nmのナノ粒子組成物であった。

[0185] 実施例102

実施例98で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、75分）、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの濃度を1.77 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの平均粒子径は118 nmのナノ粒子組成物であった。

[0186]

[表16]

実施例	組成比（重量部） 1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミン/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
98	1/0.5/0.1/0.001/0.1	9.69	164
99	1/0.5/0.1/0.001/0.1	6.67	188
100	1/0.5/0.1/0.001/0.1	4.78	165
101	1/0.5/0.1/0.001/0.1	2.34	106
102	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.77	118

[0187] 参考例9

ジルコニア容器（シンキー）に4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミド（Shanghai

Lollane、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/10回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Tween80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、10分）、4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミドの濃度を2.39 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミドの平均粒子径は228 nmのナノ粒子組成物であった。

[0188]

[表17]

参考例	組成比（重量部） 4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミド/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
9	1/0.5/0.1/0.001/0.1	2.39	228

[0189] 参考例10

ジルコニア容器（シンキー）に(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オ

キソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル（RennoTech、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、20分）、(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルの濃度を1.60 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルの平均粒子径は147 nmのナノ粒子組成物であった。

[0190]

[表18]

参考例	組成比（重量部） (3Z)-3-[({4-[N-ﾒﾁﾙ-2-(4-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ]ｴﾆﾙ}ｱﾐﾉ)(ｸｴﾆﾙ)ﾒﾁﾘﾃﾞﾝ]-2-ｵｷｿ-2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ｲﾝﾄﾞｰﾙ-6-ｶﾙﾎﾞﾝ酸ﾒﾁﾙ/ ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ（HPC）/ ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80/塩化ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ（BAC）/ D-ﾏﾝﾆﾄｰﾙ	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
10	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.60	147

[0191] 実施例105

ジルコニア容器（シンキー）に(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミド（Re

nnoTech、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの濃度は8.32 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの平均粒子径は170 nmのナノ粒子組成物であった。

[0192] 実施例106

実施例105で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、5分）、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの濃度を6.10 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの平均粒子径は152 nm

のナノ粒子組成物であった。

[0193] 実施例107

実施例105で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、10分）、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの濃度を4.66 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの平均粒子径は138 nmのナノ粒子組成物であった。

[0194] 実施例108

実施例105と同様の方法で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、60分）、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの濃度を2.39 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの平均粒子径は94 nmのナノ粒子組成物であった。

[0195] 実施例109

実施例105で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、30分）、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの濃度を1.35 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの平均粒子径は93 nmのナノ粒子組成物であった。

[0196] [表19]

実施例	組成比（重量部） (E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
105	1/0.5/0.1/0.001/0.1	8.32	170
106	1/0.5/0.1/0.001/0.1	6.10	152
107	1/0.5/0.1/0.001/0.1	4.66	138
108	1/0.5/0.1/0.001/0.1	2.39	94
109	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.35	93

[0197] 実施例110

ジルコニア容器（シンキー）にN-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド（Shanghai Lol

lane、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/60回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの濃度は8.93 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの平均粒子径は334 nmのナノ粒子組成物であった。

[0198] 実施例111

実施例110で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの濃度を4.25 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの平均粒子径は252 nmのナノ粒子

組成物であった。

[0199] 実施例112

実施例110と同様の方法で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの濃度を2.45 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの平均粒子径は204 nmのナノ粒子組成物であった。

[0200] 実施例113

実施例110で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの濃度を1.40 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの平均粒子径は185 nmのナノ粒子組成物であった。

[0201]

[表20]

実施例	組成比（重量部） N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
110	1/0.5/0.1/0.001/0.1	8.93	334
111	1/0.5/0.1/0.001/0.1	4.25	252
112	1/0.5/0.1/0.001/0.1	2.45	204
113	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.40	185

[0202] 実施例114

ジルコニア容器（シンキー）に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボ

キシアミド（Shanghai Lollane、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度は10.77 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は432 nmのナノ粒子組成物であった。

[0203] 実施例115

実施例114で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を2.00 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]

-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は266 nmのナノ粒子組成物であった。

[0204] 実施例116

ジルコニア容器（シンキー）に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径1.0 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/10回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度は9.62 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は642 nmのナノ粒子組成物であった。

[0205] 実施例117

実施例116で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキ

シフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を0.97 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は314 nmのナノ粒子組成物であった。

[0206] 実施例118

ジルコニア容器（シンキー）に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度は8.94 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は271 nmのナノ粒子組成物であった。

[0207] 実施例119

実施例118で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を2.31 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は338 nmのナノ粒子組成物であった。

[0208] 実施例120

実施例118で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を1.06 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は326 nmのナノ粒子組成物であった。

[0209] 実施例121

ジルコニア容器（シンキー）に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドを秤量し、次いでポリソルベート80、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃、Mill/Mix 2000 rpm, 1分loop/30回/-5℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ポリソルベート80＝0.5重量部／0.5重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度は4.97 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は273 nmのナノ粒子組成物であった。

[0210] 実施例122

ジルコニア容器（シンキー）に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドを秤量し、次いでポリソルベート80、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、ポリソルベート80水溶液を添加後、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-5℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ポリソルベート80＝0.5重量部／0.5重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度は5.11 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用い

て測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は184 nmのナノ粒子組成物であった。

[0211] 実施例123

実施例122で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、1分）、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を4.77 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は187 nmのナノ粒子組成物であった。

[0212] 実施例124

実施例122で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、10分）、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの濃度を2.21 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの平均粒子径は158 nmのナノ粒子組成物であった。

[0213]

[表21]

実施例	組成比（重量部） 1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン6-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
114	1/0.5/0.1/0.001/0.1	10.77	432
115	1/0.5/0.1/0.001/0.1	2.00	266
116	1/0.5/0.1/0.001/0.1	9.62	642
117	1/0.5/0.1/0.001/0.1	0.97	314
118	1/0.3/0/0/0	8.94	271
119	1/0.3/0/0/0	2.31	338
120	1/0.3/0/0/0	1.06	326
121	0.5/0/0.5/0/0	4.97	273
122	0.5/0/0.5/0/0	5.11	184
123	0.5/0/0.5/0/0	4.77	187
124	0.5/0/0.5/0/0	2.21	158

[0214] 実施例125

ジルコニア容器（シンキー）に6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド（Shanghai Lollane、

以下同じ）を秤量し、次いでポリソルベート80、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド/ポリソルベート80＝0.5重量部／0.5重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの濃度は0.48 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの平均粒子径は264 nmのナノ粒子組成物であった。

[0215] 実施例126

ジルコニア容器（シンキー）に6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドを秤量し、次いでポリソルベート80、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド/ポリソルベート80＝0.5重

量部／0.25重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの濃度は0.44 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの平均粒子径は174 nmのナノ粒子組成物であった。

[0216] 実施例127

ジルコニア容器（シンキー）に6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドを秤量し、次いでポリソルベート80、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000 rpm, 1分loop/60回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド/ポリソルベート80＝0.5重量部／0.25重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの濃度は5.22 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの平均粒子径は281 nmのナノ粒子組成物であった。

[0217] 実施例128

実施例127で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの濃度を1.18 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドドの平均粒子径は218 nmのナノ粒子組成物であった。

[0218]

[表22]

実施例	組成比（重量部） 6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド/ ポリソルベート80	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
125	0.5/0.5	0.48	264
126	0.5/0.25	0.44	174
127	0.5/0.25	5.22	281
128	0.5/0.25	1.18	218

[0219] 実施例129

ジルコニア容器（シンキー）にN-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-

アミン（Shanghai Lollane、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000 rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／1重量部／0.2重量部／0.002重量部／0.2重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの濃度は5.32 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの平均粒子径は197 nmのナノ粒子組成物であった。

[0220] 実施例130

実施例129で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの濃度を2.20 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの平均粒子

径は196 nmのナノ粒子組成物であった。

[0221] 実施例131

ジルコニア容器（シンキー）にN-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.25重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの濃度は2.66 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの平均粒子径は196 nmのナノ粒子組成物であった。

[0222]

[表23]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミン/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
129	0.5/1/0.2/0.002/0.2	5.32	197
130	0.5/1/0.2/0.002/0.2	2.20	179
131	0.25/0.5/0.1/0.001/0.1	2.66	196

[0223] 実施例132

ジルコニア容器（シンキー）に3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフル

オロメチル)フェニル]ベンザニド（PharmaBlock、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（17000rpm、19分）、3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニドの濃度を2.43 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニドの平均粒子径は194 nmのナノ粒子組成物であった。

[0224]

[表24]

実施例	組成比（重量部） 3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザミド/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
132	1/0.3/0/0/0	2.43	194

[0225] 実施例133

ジルコニア容器（シンキー）にN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド（Sun-shine Che

mical、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1.0重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの濃度は9.46mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの平均粒子径は127 nmのナノ粒子組成物であった。

[0226] 実施例134

実施例133で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの濃度を1.84 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの平均粒子径は125 nmのナノ粒子

組成物であった。

[0227] 実施例135

ジルコニア容器（シンキー）にN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝1重量部／0.3重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの濃度は9.23 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの平均粒子径は159 nmのナノ粒子組成物であった。

[0228] 実施例136

実施例134で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの濃度を2.42 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-イン

ダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの平均粒子径は84 nmのナノ粒子組成物であった。

[0229] [表25]

実施例	組成比（重量部） N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド／ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）／ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）／D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
133	1/0.5/0.1/0.001/0.1	9.46	127
134	1/0.5/0.1/0.001/0.1	1.84	125
135	1/0.3/0/0/0	9.23	159
136	1/0.3/0/0/0	2.42	84

[0230] 実施例137

実施例133に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が1.44 mg/mL、平均粒子径が225 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0231] 実施例138

実施例133に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からポリビニルアルコール（PVA）に変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ポリビニルアルコール（PVA）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が2.19 mg/mL、平均粒子径が166 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0232] 実施例139

実施例133に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からプルロニック（登録商標）F-127に変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベ

ンザミド、プルロニック（登録商標）F-127、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/プルロニック（登録商標）F-127/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が3.94 mg/mL、平均粒子径が111 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0233]

[表26]

実施例	組成比（重量部） N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/X/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	X	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
137	1/0.5/0.1/0.001/0.1	HPMC	1.44	225
138	1/0.5/0.1/0.001/0.1	PVA	2.19	166
139	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Pluronic F127	3.94	111

[0234] 実施例140

実施例133に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からSolutol（登録商標）HS15に変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエ

テニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Solutol（登録商標）HS15、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Solutol（登録商標）HS15/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が0.85 mg/mL、平均粒子径が129 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0235] 実施例141

実施例133に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からTyloxapolに変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Tyloxapol、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Tyloxapol/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が1.17 mg/mL、平均粒子径が128 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0236] 実施例142

実施例133に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からCremophor（登録商標）ELに変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、Cremophor（登録商標）EL、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニ

ル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Cremophor（登録商標）EL/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が1.03 mg/mL、平均粒子径が127 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0237] 実施例143

実施例133に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からn-オクチル-β-D-グルコシドに変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、n-オクチル-β-D-グルコシド、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/n-オクチル-β-D-グルコシド /塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が0.90 mg/mL、平均粒子径が131 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0238] 実施例144

実施例133に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更することにより、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度が3.24 mg/m

L、平均粒子径が116 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0239] [表27]

実施例	組成比（重量部） N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/X/ 塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	X	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
140	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Solutol HS15	0.85	129
141	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Tyloxapol	1.17	128
142	1/0.5/0.1/0.001/0.1	Cremophor EL	1.03	127
143	1/0.5/0.1/0.001/0.1	n-オクチル-β-D-グルコシド	0.90	131
144	1/0.5/0.1/0.001/0.1	ラウリル硫酸ナトリウム	3.24	116

[0240] 実施例145

ジルコニア容器（シンキー）にN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メト

キシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩（LC Laboratories、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩の濃度は10.10 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩の平均粒子径は109 nmのナノ粒子組成物であった。

[0241]

[表28]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
145	1/0.125/0.025/0.00025/0.025	10.10	109

[0242] 実施例146

実施例145に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から

除くことにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.125重量部／0.01重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩濃度が10.23 mg/mL、平均粒子径が111 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0243] 実施例147

実施例145に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.125重量部／0.001重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩濃度が9.87 mg/mL、平均粒子径が114 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0244]

[表29]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ラウリル硫酸ナトリウム	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
146	1/0.125/0.01	10.23	111
147	1/0.125/0.001	9.87	114

[0245] 実施例148

実施例145に準じて、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩をN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メト

キシエトキシ)キナゾリン-4-アミン（COMBI-BLOCKS、以下同じ）に、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロース（CMC Na）に、ポリソルベート80量を0.025重量部から0.001重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロース（CMC Na）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロース（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.05重量部／0.001重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が8.18 mg/mL、平均粒子径が205 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0246]

[表30]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/ カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ ポリソルベート80	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
148	1/0.05/0.001	8.18	205

[0247] 実施例149

実施例145に準じて、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩をN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メト

キシエトキシ)キナゾリン-4-アミンに、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロース（CMC Na）に、ポリソルベート80量を0.025重量部から0.125重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩、カルボキシメチルセルロース（CMC Na）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩/カルボキシメチルセルロース（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.05重量部／0.125重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩濃度が6.76 mg/mL、平均粒子径が258 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0248]

[表31]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/ カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
149	1/0.05/0.125	6.76	258

[0249] 実施例150

実施例145に準じて、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩をN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メト

キシエトキシ)キナゾリン-4-アミンに、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.125重量部から0.5重量部に、ポリソルベート80量を0.025重量部から0.1重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）量を0.00025重量部から0.001重量部に、D-マンニトール量を0.025重量部から0.1重量部に変更することにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が9.33 mg/mL、平均粒子径が114 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0250] 実施例151

実施例145に準じて、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩をN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンに変更することにより、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が10.34 mg/mL、平均粒子径が76 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0251]

[表32]

実施例	組成比（重量部） N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン/ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
150	1/0.5/0.1/0.001/0.1	9.33	114
151	1/0.125/0.025/0.00025/0.025	10.34	76

[0252] 実施例152

ジルコニア容器（シンキー）にN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン（LC labor

atories、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、水を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミンの濃度は11.20 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミンの平均粒子径は123 nmのナノ粒子組成物であった。

[0253] 実施例153

実施例152に準じて、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.125重量部に、ポリソルベート80量を0.1重量部から0.025重量部に、塩化ベンザルコニウム（BAC）量を0.001重量部から0.00025重量部に、D-マンニトール量を0.1重量部から0.025重量部に変更することにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液によ

り、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が11.31 mg/mL、平均粒子径が147 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0254]

[表33]

実施例	組成比（重量部） N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
152	1/0.5/0.1/0.001/0.1	11.20	123
153	1/0.125/0.025/0.00025/0.025	11.31	147

[0255] 実施例154

実施例152に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.125重

量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.125重量部／0.01重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が11.11 mg/mL、平均粒子径が214 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0256] 実施例155

実施例152に準じて、界面活性剤をポリソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）量を0.5重量部から0.125重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ラウリル硫酸ナトリウム、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.125重量部／0.001重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が11.03 mg/mL、平均粒子径が432 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0257]

[表34]

実施例	組成比（重量部） N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ラウリル硫酸ナトリウム/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
154	1/0.125/0.01/0/0	11.11	214
155	1/0.125/0.001/0/0	11.03	432

[0258] 実施例156

実施例152に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）に変更し、塩化ベンザ

ルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.05重量部／0.1重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が13.47 mg/mL、平均粒子径が264 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0259] 実施例157

実施例152に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）に、ポリソルベート量を0.1重量部から0.001重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.05重量部／0.001重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が12.77 mg/mL、平均粒子径が252 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0260] 実施例158

実施例152に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、

ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.025重量部／0.1重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が13.16 mg/mL、平均粒子径が220 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0261] 実施例159

実施例152に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）に、ポリソルベート量を0.1重量部から0.001重量部に変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、ポリソルベート80、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ポリソルベート80＝1重量部／0.025重量部／0.001重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が12.47 mg/mL、平均粒子径が187 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0262]

[表35]

実施例	組成比（重量部） N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度（mg/mL）	平均粒子径（nm）
156	1/0.05/0.1/0/0	13.47	264
157	1/0.05/0.001/0/0	12.77	252
158	1/0.025/0.1/0/0	13.16	220
159	1/0.025/0.001/0/0	12.47	187

[0263] 実施例160

実施例152に準じて、粘稠化剤をヒドロキシプロピルセルロース（HPC）からカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）に、界面活性剤をポリ

ソルベート80からラウリル硫酸ナトリウムに変更し、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトールを組成から除くことにより、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、ラウリル硫酸ナトリウム（、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ラウリル硫酸ナトリウム＝1重量部／0.05重量部／0.001重量部、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度が10.70 mg/mL、平均粒子径が255 nmのナノ粒子組成物を得た。

[0264]

[表36]

実施例	組成比（重量部） N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン/カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）/ラウリル硫酸ナトリウム/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール	濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)
160	1/0.05/0.001/0/0	10.70	255

[0265] 実施例161

実施例1に準じて、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物をN

-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミンに変更することにより、N-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、平均粒子径が1000 nm以下のナノ粒子組成物が得られる。

[0266] 実施例162

実施例1に準じて、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物をN-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミドに変更することにより、N-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、平均粒子径が1000 nm以下のナノ粒子組成物が得られる。

[0267] 実施例163

実施例1に準じて、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物をN4-[3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-N6-[4(R)-メチル-4,5-ジヒドロキシオキサゾール-2-イル]キナゾリン-4,6-ジアミン二トルエンス

ルホン酸塩に変更することにより、N4-[3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-N6-[4(R)-メチル-4,5-ジヒドロキシオキサゾール-2-イル]キナゾリン-4,6-ジアミン二トルエンスルホン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成がN4-[3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-N6-[4(R)-メチル-4,5-ジヒドロキシオキサゾール-2-イル]キナゾリン-4,6-ジアミン二トルエンスルホン酸塩/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、平均粒子径が1000 nm以下のナノ粒子組成物が得られる。

[0268] 実施例164

実施例1に準じて、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を(2Z)-ブタ-2-エンジオニック酸 N-[3-([2-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドに変更することにより、(2Z)-ブタ-2-エンジオニック酸 N-[3-([2-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム（BAC）、D-マンニトール、グルコース水溶液により、組成が(2Z)-ブタ-2-エンジオニック酸 N-[3-([2-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部、平均粒子径が1000 nm以下のナノ粒子組成物が得られる。

[0269] 参考例11

ジルコニア容器（シンキー）に4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチル

フェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（Active Bio、以下同じ）を秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、和光純薬、以下同じ）、Tween80（純正化学、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（塩化ベンザルコニウム（BAC）、ナカライテスク、以下同じ）、D-マンニトール（純正化学、以下同じ）、グルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ　直径0.1 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/30回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Tween80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部とした。

このナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い（13200rpm、15分）、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの濃度を1.72 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの平均粒子径は97 nmのナノ粒子組成物であった。

[0270] 参考例12

ジルコニア容器（シンキー）に4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチル

アミドを秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、和光純薬、以下同じ）、Tween80（純正化学、以下同じ）、塩化ベンザルコニウム（塩化ベンザルコニウム（BAC）、ナカライテスク、以下同じ）、D-マンニトール（純正化学、以下同じ）、グルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ジルコニアボール（ジルコニア粉砕ボール、ＹＴＺ直径1.0 mm、ニッカトー）を入れて蓋をした。自転・公転ナノ粉砕機（ＮＰ－１００、シンキー）を用いて、湿式粉砕（Mill/Mix 2000rpm, 1分loop/10回/-10℃）を行い、その後、グルコース水溶液を添加、希釈し（Mill/Mix 400rpm, 5分）、ジルコニアボールをスクリーン除去し（Clean Media 2000rpm, 1分、Mill/Mix 400rpm, 1分）、ナノ粒子組成物を得た。

ナノ粒子組成物の組成は、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド/ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/Tween80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.5重量部／0.01重量部／0.001重量部／0.01重量部とした。

このナノ粒子組成物の濃度を測定すると、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの濃度は12.90 mg/mLであった。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用いて測定すると、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの平均粒子径は451 nmのナノ粒子組成物であった。

[0271] 参考例13

参考例12で調製したナノ粒子組成物を、マイクロ冷却遠心機（3740、クボタ）を用いて精製を行い、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの濃度を2.06 mg/mLとした。

ナノ粒子組成物をZeta Sizer (Malvern instruments Nano series)を用い

て測定すると、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの平均粒子径は234 nmのナノ粒子組成物であった。

[0272] 比較例1

ポリプロピレン容器に4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（Active Bio、以下同じ）を秤量し、次いで軽質流動パラフィン（ナカライテスク、以下同じ）を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310、シンキー、以下同じ）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、軽質流動パラフィンを添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、軽質流動パラフィンを添加、希釈し、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド濃度21.1 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの粒子径はD50が5.15μmであるマイクロ粒子組成物が調製されていることが確認された。

[0273] 比較例2

容器に[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩を秤量し、次いでカプチゾル（Captisol、CYDEX、以下同じ）水溶液、リン酸二水素ナトリウム（和光純薬、以下同じ）、塩化ナトリウム（和光純薬、以下同じ）を添加し、水酸化ナトリウムを用いてpH5.0に調整し、溶液組成物（パゾパニブ水溶液）を得た。溶液組成物の組成は、[4-[N-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチルベンゼンス

ルホンアミド塩酸塩/Captisol/リン酸塩/塩化ナトリウム＝5 mg/mL／70 mg/mL／3.45 mg/mL／1.45 mg/mLとした。

[0274] 比較例3

ポリプロピレン容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度0.46 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の粒子径はD50が8.56μmであった。

[0275] 比較例4

4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの代わりにN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を用い、比較例1に準じて、N-[2-クロ

ロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度が0.17 mg/mL、D50が6.83 μmのマイクロ粒子組成物を得た。

[0276] [表37]

比較例	粒子径 (D50, μm)
3	8.56
4	6.83

[0277] 比較例5

ポリプロピレン容器にN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物を秤量し、リン酸緩衝生理食塩水水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、リン酸緩衝生理食塩水水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、リン酸緩衝生理食塩水水溶液を添加、希釈し、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物濃度5.27 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N’-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物の粒子径はD50が4.80 μmであった。

[0278] 比較例6

ポリプロピレン容器に1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム

（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミン濃度2.01 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミンの粒子径はD50が4.84μmであった。

[0279] 比較例7

ポリプロピレン容器に4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミドを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミド濃度1.92 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミ

ドの粒子径はD50が4.59μmであった。

[0280] 比較例8

ポリプロピレン容器に(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル濃度1.13 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-１-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルの粒子径はD50が5.37μmであった。

[0281] 比較例9

ポリプロピレン容器に(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドを秤量し、次

いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミド濃度2.01 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミドの粒子径はD50が4.43μmであった。

[0282] 比較例10

ポリプロピレン容器にN-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／

0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド濃度2.14 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミドの粒子径はD50が4.87μmであった。

[0283] 比較例11

ポリプロピレン容器に1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドを秤量し、次いで組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド濃度2.20 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、1-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン６-4-イル)オキシフェニル]-1-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドの粒子径はD50が2.61μmであった。

[0284] 比較例12

ポリプロピレン容器に6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドを秤量し、次いで組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がポリソルベート80＝0.5重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド濃度2.00 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミドの粒子径はD50が2.73μmであった。

[0285] 比較例13

ポリプロピレン容器にN-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝1重量部／0.2重量部／0.002重量部／0.2重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝1重量部／0.2重量部／0.002重量部／0.2重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/

D-マンニトール＝1重量部／0.2重量部／0.002重量部／0.2重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミン濃度2.12 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドデシノ[2,3-g]キナゾリン-4-アミンの粒子径はD50が11.44μmであった。

[0286] 比較例14

ポリプロピレン容器に3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニドを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝0.3重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝0.3重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）＝0.3重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニド濃度2.59 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、3-(2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンザニドの粒子径はD50が4.42 μmであった。

[0287] 比較例15

ポリプロピレン容器にN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.5重量部／0.1重量部／0.001重量部／0.1重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミド濃度2.32 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンザミドの粒子径はD50が6.83 μmであった。

[0288] 比較例16

ポリプロピレン容器にN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩を秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/ D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロ

キシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩濃度10.24 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩の粒子径はD50が7.20μmのマイクロ粒子組成物であった。

[0289] 比較例17

ポリプロピレン容器にN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミンを秤量し、次いで組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、懸濁液とし、ステンレスビーズ（直径3.0 mm、バイオメディカルサイエンス）を入れて蓋をした。自転・公転ミキサー（あわとり練太郎ARE-310）を用いて、湿式粉砕を行い、その後、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈した。その後、自転・公転ミキサーを用いて、湿式粉砕を行い、組成がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）/ポリソルベート80/塩化ベンザルコニウム（BAC）/D-マンニトール＝0.125重量部／0.025重量部／0.00025重量部／0.025重量部からなるグルコース水溶液を添加、希釈し、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニ

ル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン濃度11.85 mg/mLのマイクロサスペンジョンを得た。

マイクロサスペンションをレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置（マイクロトラック、日機装）を用いて測定すると、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミンの粒子径はD50が7.07 μmのマイクロ粒子組成物であった。

[0290] 試験例1　本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例19および実施例24で得られた本発明のナノ粒子組成物、ならびに比較例3および比較例4で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（4～12μL/eye、各群n=2）したときの薬物動態を評価した。ナノ粒子組成物を雄性Brown Norwayラットの右眼に単回点眼投与し、点眼投与後4～7時間に安楽死させ、右眼球を摘出した。眼球を洗浄後に眼球組織試料（脈絡膜/強膜）を採取した。

採取した眼球組織試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表38および図1に示す。

[0291]

[表38]

実施例番号	化合物	製剤濃度(mg/mL)	平均粒子径(nm)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)/製剤濃度(mg/mL)
実施例19	II	0.49	133	435	888
実施例24	II	0.54	153	378	700
比較例3	II	0.46	8560	69.8	152
比較例4	II	0.17	6830	32.5	191

[0292] 脈絡膜・強膜中濃度、脈絡膜・強膜中濃度/製剤濃度は平均値（n=2）

化合物II: N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物

[0293] 表38より、化合物IIは平均粒子径1000 nm以下のナノ粒子組成物とすることで、飛躍的に脈絡膜・強膜への移行性が高まることが判明した。

[0294] 試験例2 本発明のナノ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例1、実施例7、実施例9、実施例15、実施例27、実施例29および実施例39に従って調製した発明のナノ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。ナノ粒子組成物を雄性Brown Norwayラットの右眼に単回点眼投与し（5μL/eye、各群n=2）、点眼投与後4時間に安楽死させ、右眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表39に示す。

[0295]

[表39]

参照実施例番号	化合物	製剤濃度(mg/mL)	平均粒子径(nm)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)/製剤濃度(mg/mL)
実施例1	II	1.26	130	1330	1060
実施例7	II	1.65	189	1320	800
実施例9	II	1.51	167	1580	1050
実施例15	II	0.410	421	400	976
実施例27	II	1.59	94	1020	642
実施例29	II	1.58	96	1440	911
実施例39	II	1.57	111	1130	920

[0296] 脈絡膜・強膜中濃度、脈絡膜・強膜中濃度/製剤濃度は平均値（n=3）

化合物II: N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物

[0297] 表39より、化合物IIは平均粒子径400nm未満のナノ粒子組成物とすることが脈絡膜・強膜への移行性で好ましく、化合物IIは平均粒子径200nm未満であることが脈絡膜・強膜への移行性でより好ましく、化合物IIは平均粒子径120nm未満であることが脈絡膜・強膜への移行性でさらに好ましいことが判明した。

[0298] 試験例3　本発明のナノ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例1および実施例26に準じて調製した本発明のナノ粒子組成物ならびに実施例50、実施例52、実施例53、実施例54、実施例57および実施例96で得られた本発明のナノ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。ナノ粒子組成物を雄性Brown Norwayラットの右眼に単回点眼投与し（5μL/eye、各群n=2）、点眼投与後4時間に安楽死させ、右眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表40に示す。

[0299]

[表40]

参照実施例番号あるいは実施例番号	化合物	製剤濃度(mg/mL)	平均粒子径(nm)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)/製剤濃度(mg/mL)
実施例1	II	1.26	130	1110	881
実施例26	II	1.61	145	1130	702
実施例50	II	1.31	133	1170	893
実施例52	II	1.35	137	654	484
実施例53	II	0.75	227	573	764
実施例54	II	1.30	203	1020	785
実施例57	II	1.62	128	1130	698
実施例96	II	2.06	206	460	223

[0300] 脈絡膜・強膜中濃度、脈絡膜・強膜中濃度/製剤濃度は平均値（n=3）

化合物II: N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物

[0301] 表40より、化合物IIはナノ粒子であれば、その製剤組成によらず、脈絡膜・強膜への移行性が高かった。一方、分散媒をグリセロールとした眼軟膏の実施例96のみ脈絡膜・強膜中への移行性が低下した。

[0302] 試験例4 本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をウサギに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例1および実施例40に従って調製した本発明のナノ粒子組成物、実施例84で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例5に従って調製したマイクロ粒子組成物について、Kbl:Dutchウサギに単回点眼投与（20 μL/eye（目））したときの薬物動態を評価した。実施例1に従って調製したナノ粒子組成物、実施例40に従って調製したナノ粒子組成物および実施例84に従って調製したナノ粒子組成物で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例5に従って調製したマイクロ粒子組成物を動物の右眼に単回点眼投与した（各条件n=3）。点眼投与後1.5時間に安楽死させ、眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/網膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/網膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の化合物IIの濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表41、および表42に示す。

[0303]

[表41]

		脈絡膜/網膜中化合物Ⅱ濃度 (ng/g)			
参照実施例番号あるいは実施例番号		実施例40	実施例1	実施例84	比較例5
組織	製剤濃度 (mg/mL)	1.72	2.02	2.05	5.49
	平均粒子径 (nm)	64	139	365	7530
右眼 (投与眼)	平均値	194	130	94.7	65.5
	標準偏差	71	57	42.4	39.5
左眼 (非投与眼)	平均値	14.8	22.8	6.90	4.30
	標準偏差	8	13.1	0.77	1.53

[0304] 平均値 (n=3)

化合物II: N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物

[0305] [表42]

			脈絡膜/網膜中化合物Ⅱ濃度 (ng/g) /製剤濃度 (mg/mL)			
参照実施例番号あるいは実施例番号			実施例40	実施例1	実施例84	比較例5
組織		製剤濃度 (mg/mL)	1.72	2.02	2.05	5.49
		平均粒子径 (nm)	64	139	365	7530
右眼 (投与眼)		平均値	113	64.3	46.2	11.9
		標準偏差	41	28.4	20.7	7.2

[0306] 平均値 (n=3)

[0307] 表41および表42より、化合物IIは平均粒子径400nm未満のナノ粒子組成物とすることが脈絡膜・網膜への移行性で好ましく、化合物IIは平均粒子径150nm

未満であることが脈絡膜・網膜への移行性でより好ましく、化合物IIは平均粒子径70nm未満であることが脈絡膜・網膜への移行性でさらに好ましいことが判明した。

[0308] 表41および表42より、ウサギにおいて、本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をウサギに単回点眼投与したとき、粒子径が小さいほど化合物IIの脈絡膜/網膜への移行性が高いことがわかった。

[0309] 試験例5 参考例で得られたナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をウサギに単回点眼投与したときの薬物動態

参考例11～13で得られたナノ粒子組成物ならびに比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物について、Kbl:Dutchウサギに単回点眼投与（20 μL/eye（目））したときの薬物動態を評価した。参考例11～13で得られたナノ粒子組成物ならびに比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物を動物の左眼に単回点眼投与した（各条件n=3）。点眼投与後1.5時間に安楽死させ、眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/網膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/網膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の化合物IIIの濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表43に示す。

[0310]

[表43]

		脈絡膜/網膜中化合物III濃度 (ng/g)			
参考例番号あるいは参照比較例番号		参考例11	参考例12	参考例13	比較例1
組織	製剤濃度 (mg/mL)	1.72	12.90	2.06	24.13
	平均粒子径 (nm)	97	451	234	6400
左眼	平均値	3.73	1.84	1.24	定量下限未満
	標準偏差	0.56	0.74	1.35	計算不可能

[0311] 平均値 (n=3)

定量下限未満:1 ng/g未満

化合物III: 4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-

3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（レゴラフェニブ）

[0312] 表43より、参考例で得られたナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をウサギに単回点眼投与したとき、評価したいずれの粒子径においても化合物IIIの脈絡膜への移行性は極めて低いことが判明した。

[0313] 試験例6 実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物および比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物をカニクイザルに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物または比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物について、雄性カニクイザルに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物を右眼に点眼投与（50 μL/eye（目））し、同時に、比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物を左眼に点眼投与（50 μL/eye（目））した。点眼投与後4時間または48時間（各時点n=2）に採血した後に安楽死させ、眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜組織を採取した。

採取した脈絡膜試料に50vol%メタノール溶液を一定量添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加したものを測定試料とした。測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定し、眼組織試料中の薬物濃度を算出した。結果を表44に示す。

[0314]

[表44]

参照実施例番号 あるいは 参照比較例番号 (投与眼)	化合物	製剤濃度 (mg/mL)	平均粒子径 (nm)	脈絡膜中濃度 (ng/g)	
				4時間	48時間
実施例 1 (右眼)	II	1.14	108	51.8	69.3
比較例 1 (左眼)	III	17.1	4620	1.98	6.2

[0315] 平均値 (n=2)

化合物II: N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物

化合物III：レゴラフェニブ（4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオトメチルフェニル)-ウレイド]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド）

[0316] 実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物または比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物について、雄性カニクイザルに単回点眼投与したとき、実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物に含まれるN-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物（化合物II）の脈絡膜中濃度は、比較例1に従って調製したマイクロ粒子組成物に含まれるレゴラフェニブ（化合物III）の脈絡膜中濃度よりも顕著に高かった。

[0317] 試験例7 ラットのレーザー惹起脈絡膜新生血管モデルにおける本発明のナノ粒子組成物の血管新生抑制効果

本試験は、代表的な滲出型加齢性黄斑変性症モデルであるラットのレーザー惹起脈絡膜新生血管モデルにおいて、本発明のナノ粒子組成物が血管新生抑制効果を示すか否かを評価することが目的である。

雄性Brown Norwayラット（各群n=12～13）の眼球を検査用散瞳点眼剤で散瞳させ、塩酸ケタミン/塩酸キシラジン（7：1、v/v）混合溶液を大腿筋肉内に投与（1 mL/kg）して全身麻酔を施した。その後、スリットランプを用いて右眼眼底を観察し、マルチカラーレーザー光凝固装置を用いて、網膜の8ヵ所にレーザー（波長 532 nm、スポットサイズ 80 μm、照射時間 0.05 sec、出力 120 mW）を照射することでレーザー惹起脈絡膜新生血管モデル動物を作製した。

実施例1の媒体、実施例1および実施例2で得られた本発明のナノ粒子組成物について、レーザー照射直後からレーザー照射後14日までモデル動物に1日2回で点眼投与した（5μL/eyeで6時間：18時間の間隔）。アフリベルセプト（アイリーア（登録商標）硝子体内注射液、バイエル株式会社）をレーザー照射直後に硝子体内注射（5 μL/eye（目）、1回）した。

レーザー照射14日後、全身麻酔下で4%（v/v）FITC-dextran溶液を尾静脈

に投与（1mL/匹）した。イソフルラン（マイラン製薬株式会社）吸入による過麻酔により安楽死させ、眼球を摘出した。摘出した眼球は、4%パラホルムアルデヒド（PFA）を含む0.1 mol/Lリン酸緩衝液で24時間固定した。

脈絡膜フラットマウント標本を作製するため、実体顕微鏡（EZ-4、ライカマイクロシステムズ株式会社）下で、固定後の眼球の角膜輪部に注射針を用いて穴を開け、その穴を起点に角膜全体、虹彩および水晶体を切除して眼杯の状態にした。網膜色素上皮細胞以外の網膜組織を剥がし、眼杯を分割した。FULLOROMOUNT（DBS社）を滴下し、カバーガラスで封入して標本を作製し、4℃、遮光下で24時間乾燥させた。

共焦点顕微鏡（Nikon ECLIPSE TE 2000-U）を用いて、脈絡膜血管新生部位の写真を撮影した。脈絡膜血管新生の評価として、ImageJ（アメリカ国立衛生研究所）で、血管が新生し、盛り上がっている一番高い部分より内側の面積（単位：ピクセル（pixel））を算出した。そして、1眼8箇所のデータのうち、不明瞭なレーザー照射部位を省いた3ヵ所以上の血管新生面積の平均を個体値とし、各群の平均面積を算出した。また、統計処理として、媒体群に対するアフリベルセプト（アイリーア（登録商標）硝子体内注射液、バイエル株式会社）投与群、実施例1投与群および実施例2投与群のBartlett 検定を実施し、等分散である場合はDunnet 検定を実施した。なお、検定には統計解析ソフト（Stat Light、ユックムス株式会社）を用い、いずれの検定も有意水準は5%（両側検定）とした。結果を図2および表45に示す。

[0318]

[表45]

投与物質 あるいは 実施例番号	実施例1の媒体	アフリベルセプト (アイリーア)	実施例1	実施例2
平均値	127002.7	102931.7*	106577.7*	93936.9*
標準偏差	12460.8	18761.7	14207.9	12632.9
標準誤差	3456.0	5416.0	3940.5	3503.7

[0319] 平均値 (n = 12～13)

*: p < 0.05、媒体vsアフリベルセプト、実施例1および実施例2

[0320] ラットのレーザー惹起脈絡膜新生血管モデルにおいて、実施例1および実施

例2で得られた本発明のナノ粒子組成物を点眼投与したとき、アフリベルセプト（アイリーア、硝子体内注射）と同等以上の血管新生抑制効果が確認された。

[0321] 試験例8　カニクイザルレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおける本発明のナノ粒子組成物および比較例の溶液の薬理作用

本試験は、代表的な滲出型加齢性黄斑変性症モデルであるカニクイザルレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、本発明のナノ粒子組成物が薬理作用を示すか否かを評価することが目的である。

薬剤の投与開始21日前に、動物（全例）の両眼にレーザーを照射し、動物モデルを作製した。散瞳剤を照射する動物の眼に点眼し，散瞳を確認した後，塩酸ケタミン（50 mg/mL）およびキシラジン水溶液（20 mg/mL）の混合液［7：1（v/v）］を筋肉内投与（0.2 mL/kg，10 mg/kg）した。網膜レーザーレンズ接眼部に特殊コンタクトレンズ角膜装着補助剤（スコピゾル眼科用液）を適量滴下した。照射眼に網膜レーザーレンズを圧着し，黄斑を確認した。黄斑の確認後，マルチカラーレーザー光凝固装置（MC-500，株式会社ニデック）を用いて，緑色レーザー（波長532 nm、照射スポットサイズ 80 μm，照射時間 0.1秒間，出力 1000 mW）を中心窩を避けた黄斑周囲に8ヶ所照射した。

表46に示す試験構成で、媒体、実施例1に従って調製した本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例2で得られた溶液組成物について、動物へ1日4回で35日間点眼投与した。アフリベルセプト（アイリーア（登録商標）硝子体内注射液、バイエル株式会社）については、動物に硝子体内注射（1回）した。

[0322]

[表46]

被験物質 参照実施例番号 あるいは 比較例番号	投与経路*	投与量 (mg/eye)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/eye)	動物数
実施例1の媒体	点眼	-	-	20	6
実施例1		0.04	2	20	6
比較例2		0.15	5	30	6
アフリベルセプト	硝子体内注射	0.5	10	50	6

[0323] 検眼鏡的検査を馴化期間中（-1日目）および投与期間中（投与7，14，21，28および34日目）に実施した。ポータブルスリットランプ（SL-15，興和株式会社）を用いて肉眼および対光反射検査を実施した。散瞳剤を点眼して散瞳

を確認した後，塩酸ケタミン（50 mg/mL）を筋肉内投与（0.2 mL/kg，10 mg/kg）する．ポータブルスリットランプを用いて前眼部および中間透光体，額帯式双眼倒像検眼鏡（IO-αSmall Pupil，株式会社ナイツ）を用いて眼底を検査した。全例について眼底カメラ（VX-10α，興和株式会社）を用いて眼底の写真撮影を実施した。

蛍光眼底造影検査を馴化期間中（-1日目）および投与期間中（投与7，14，21，28および34日目）に実施した。検査として、肉眼および検眼鏡的検査の散瞳および麻酔下で，造影剤（フルオレサイト静注500 mg，日本アルコン株式会社）を前腕の橈側皮静脈から投与（0.1 mL/kg，0.1 mL/s）した。造影剤投与約1，3，5分後に眼底カメラを用いて撮影を実施した。脈絡膜血管新生Grade評価として、照射スポットごとに脈絡膜血管新生Grade評価を実施した。蛍光眼底造影の画像を観察し，表47の基準に従って，照射スポットごとにGradeを決定した。

[0324]

[表47]

Grade 1	過蛍光なし
Grade 2	漏出を伴わない過蛍光
Grade 3	造影前期[a] または中期[b] の過蛍光と 造影後期[c] の蛍光漏出
Grade 4	造影前期[a] または中期[b] の鮮明な過蛍光と 損傷領域以外の後期[c] 蛍光漏出

[0325] a) 造影剤投与約1分後の蛍光眼底画像

b) 造影剤投与約3分後の蛍光眼底画像

c) 造影剤投与約5分後の蛍光眼底画像

検査時点ごとに各眼のGrade 1～4の出現率を以下の式によりそれぞれ算出した。

Grade 出現率（%）＝ 照射スポット数／8 × 100

Grade 4の出現率の結果を表48と図3に示す。

[0326] [表48]

Group		Day						
		-1	7	14	21	28	34
実施例1の媒体	平均値	31.3	22.9	18.8	20.8	20.8	20.8
	標準誤差	13.2	13.1	12.0	11.5	11.5	11.5
実施例1	平均値	52.1	8.3	6.3	6.3	6.3	4.2
	標準誤差	14.2	6.2	6.3	6.3	6.3	4.2
比較例2	平均値	50.0	47.9	43.8	45.8	43.8	43.8
	標準誤差	10.7	15.9	15.7	15.0	15.1	15.1
アフリベルセプト	平均値	43.8	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
	標準誤差	11.5	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2

[0327] 平均値（n=6）

標準誤差（n=6）

[0328] カニクイザルレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて実施例1で得られた本発明のナノ粒子組成物を点眼投与したとき、アフリベルセプト（アイリーア、硝子体内注射）と同等の血管新生抑制効果が確認され、その効果は比較例2で得られた溶液組成物と比較して顕著に高かった。

[0329] 試験例9 マウス高酸素負荷網膜症モデルにおける本発明のナノ粒子組成物の薬理作用

本試験は、代表的な糖尿病網膜症モデルであるマウス高酸素負荷網膜症（oxygen-induced retinopathy）モデルにおいて、本発明のナノ粒子組成物が薬理作用を示すか否かを評価することが目的である。

幼弱（1週齢）の129SVEマウス（各群10～12匹）を高酸素負荷処置（75%酸素下、5日間）に供した後、通常酸素下で媒体および実施例1に準じて調製した本発明のナノ粒子組成物を1日2回（8-9時の間に1回、16-17時の間に1回）で右眼に5日間点眼投与（2 μL/eye（目））した。投与期間終了後、ケタミン/キラジンを腹腔内投与して麻酔し、Euthasolを腹腔内投与して動物を安楽死させた。眼球を摘出し、室温下で4%パラホルムアルデヒドで1時間処置して固定した。固定化した眼球から網膜組織を分取し、Isolectin-B4を含有する塩化カルシウム緩衝液で染色した。眼球を洗浄後、フラットマウント標本を作成し、顕微鏡下で網膜中の新生血管面積（網膜の総組織面積に対する新生血管面積の割合）を評価した。

統計処理として、unpaired t-testで媒体群に対する実施例1に従って調製した本発明の医薬組成物投与群の有意差を検定した。検定には統計解析ソフトとしてGraphpad Prismを用い、いずれの検定も有意水準は5%とした。

結果を表49および図4に示す。

[0330]

[表49]

	網膜の総組織面積に対する新生血管面積の割合 (% of Total Retinal Area)	
	媒体	実施例1
平均値	18.88	11.30
中央値	19.68	10.13
最大値	22.35	14.88
最小値	11.34	9.60
標準偏差	3.76	1.91
標準誤差	1.19	0.60

[0331] マウス高酸素負荷網膜症モデルにおいて、実施例1に準じて調製した本発明の医薬組成物を1日2回で点眼投与したとき、媒体群と比較して有意（p?0.001；Unpaired student t-test）な網膜中における血管新生抑制効果が認められ

た。

[0332] 試験例10　本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例101、実施例108および実施例112、参考例9および参考例10で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例6、比較例7、比較例8、比較例9および比較例10のマイクロ粒子組成物について、Brown-Norwayラットに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。実施例101、実施例108および実施例112、参考例9および参考例10で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例6、比較例7、比較例8、比較例9および比較例11のマイクロ粒子組成物を動物の右眼に単回点眼投与した（各条件n=2）。点眼投与後1.5時間に採血した後に安楽死させ、両眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/網膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。

採取した脈絡膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表50および図5に示す。

[0333]

[表50]

参照実施例番号 参考例番号 実施例番号 あるいは 比較例番号	化合物	製剤濃度 (mg/mL)	平均粒子径 あるいは D50 (nm)	脈絡膜/強膜中濃度 (ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g) /製剤濃度(mg/mL)
実施例101	IV	2.34	106	132	56.4
参考例9	V	2.39	228	36.0	15.1
参考例10	VI	1.60	147	21.2	13.2
実施例108	VII	2.39	94	249	104
実施例112	VIII	2.45	204	106	43.3
比較例6	IV	2.01	4840	75.8	37.7
比較例7	V	1.92	4590	31.0	16.1
比較例8	VI	1.13	5370	15.4	13.6
比較例9	VII	2.01	4430	27.8	13.8
比較例10	VIII	2.14	4870	28.0	13.1

[0334] 化合物IV: アンロチニブ（1-[[4-[(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシキノリン-7-イル]オキシメチル]シクロプロパン-1-アミン）

化合物V：レンバチニブ（4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシアミド）

化合物VI：ニンテダニブ（(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2・3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル）

化合物VII：ダコミチニブ（(E)-N-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-ピペリジン-1-イルブチ-2-エンアミド）

化合物VIII：アリチニブ（N-[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]アミノ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド）

[0335] 表50より、マイクロ粒子組成物とナノ粒子組成物を比較したとき、化合物Vと化合物VIは脈絡膜/強膜への移行性が全く変わらない一方で、化合物IVではナノ粒子組成物で中程度に移行性が向上し、化合物VIIと化合物VIIIでは飛躍的向上することが分かった。

[0336] 試験例11 本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例145で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例16のマイクロ粒子組成物について、Brown-Norwayラットに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。実施例145で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例16のマイクロ粒子組成物を動物の右眼に単回点眼投与した（各条件n=2）。点眼投与後1.5時間に採血した後に安楽死させ、両眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。血液試料を遠心分離し、血漿試料を採取した。血漿試料にアセトニトリルを添加して撹拌後、遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/M

S/MS）を用いて測定した。結果を表51および図6に示す。

[0337] [表51]

実施例番号あるいは比較例番号	化合物	製剤濃度(mg/mL)	平均粒子径あるいはD50(nm)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)/製剤濃度(mg/mL)
実施例145	IX	10.10	109	3590	355
比較例16	IX	10.24	7200	1960	191

[0338] 化合物IX：エルロチニブ塩酸塩（N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩）

[0339] 表51より、マイクロ粒子組成物とナノ粒子組成物を比較したとき、ナノ粒子組成物の方が飛躍的に脈絡膜/強膜への移行性が向上することが分かった。

[0340] 試験例12 本発明のナノ粒子組成物および比較例のマイクロ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

実施例153で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例17のマイクロ粒子組成物について、Brown-Norwayラットに単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。実施例153で得られた本発明のナノ粒子組成物ならびに比較例17のマイクロ粒子組成物を動物の右眼に単回点眼投与した（各条件n=2）。点眼投与後4時間に採血した後に安楽死させ、両眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。血液試料を遠心分離し、血漿試料を採取した。血漿試料にアセトニトリルを添加して撹拌後、遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%のギ酸溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表52および図7に示す。

[0341]

[表52]

実施例番号あるいは比較例番号	化合物	製剤濃度(mg/mL)	平均粒子径あるいはD50(nm)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)	脈絡膜/強膜中濃度(ng/g)/製剤濃度(mg/mL)
実施例153	X	11.31	147	88.3	7.81
比較例17	X	11.85	7070	22.7	1.92

[0342] 化合物X: ゲフィチニブ (N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン)

[0343] 表52より、マイクロ粒子組成物とナノ粒子組成物を比較したとき、ナノ粒

子組成物の方が飛躍的に脈絡膜/強膜への移行性が向上することが分かった。

[0344] 試験例13　血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤または上皮成長因子（EGF）受容体阻害剤をラットに単回静脈内投与したときの薬物動態

N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物、イコチニブ、アリチニブ、ナザルチニブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、グレザチニブ、4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル（2R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート（AZD-3759）、エルロチニブ、アンロチニブ、フルクィチニブ、ダコミチニブ、レンバチニブ、レバスチニブ、ニンテダニブ、ポジオチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、テセバチニブ、ゲフィチニブ、N-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン（AG-1478）、N-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド（AZD-5104）、アキシチニブ、バルリチニブ、アビチニブ（カセット評価した化合物を全て記載）について、ラットに単回静脈内投与したときの薬物動態を評価した。各化合物をDMAに溶解し、化合物IIおよび4化合物のDMA溶液を混合させ、3.3(w/v)%Tween80含有生理食塩水で希釈することで7種類の静脈内投与液を調製した。静脈内投与液をBrown Norwayラットの尾静脈に投与（0.5 mL/kg）し、投与後24、72および168時間に採血した後に安楽死させ、眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50 vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、0.1 vol%ギ酸溶液を添加して測定試料とした。測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。結果を表53および表54に示す。

表yyは、VEGF受容体阻害薬をラットへ静脈内投与後の脈絡膜/強膜中半減期を示す。

[0345] [表53]

化合物	投与用量 (mg/kg)	脈絡膜/強膜中半減期 (時間)
アキシチニブ	0.2	57.4
アンロチニブ	0.2	141
カボザンチニブ	0.2	65.8
グレザチニブ	0.2	132
スニチニブ	0.2	187
ニンテダニブ	0.2	194
ポナチニブ	0.1	191
フルクィチニブ	0.2	32.5
レンバチニブ	0.2	42.3
レバスチニブ	0.2	not calculated
N-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレア塩酸塩水和物	0.2	52.2, 60.1, 40.7, 60.2, 79.3, 103, 69.8

[0346] 表54は、EGFR阻害薬をラットへ静脈内投与後の脈絡膜/強膜中半減期を示す。

[0347]

[表54]

化合物	投与用量 (mg/kg)	脈絡膜/強膜中半減期 (時間)
アピチニブ	0.2	85.5
アリチニブ	0.2	52.9, 40.1
イコチニブ	0.2	64.8
エルロチニブ	0.05	56.7, 71.2
N-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]-5-[[4-(1H-インドール-3-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2-プロパンアミド (AZD-5104)	0.2	195
ゲフィチニブ	0.2	161
ダコミチニブ	0.2	918, 486
テセバチニブ	0.2	305
ナザルチニブ	0.2	65.4
バルリチニブ	0.2	46.1
プリガチニブ	0.1	137
ラパチニブ	0.2	246
4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル (2R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (AZD-3759)	0.2	120
ボジオチニブ	0.2	31.9
N-(3-クロロフェニル)-N-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミン (AG-1478)	0.05	42.8

[0348] 試験例14　比較例1のマイクロ粒子組成物をラットに単回点眼投与したときの薬物動態

比較例1で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与（

10μL/eye、各時点n=2）したときの薬物動態を評価した。マイクロ粒子組成物を雄性Brown Norwayラットの右眼に点眼投与し、点眼投与後0.5～96時間に安楽死させ、右眼球を摘出した。眼球を洗浄後に脈絡膜/強膜試料を採取した。

採取した脈絡膜/強膜試料に一定量の50vol%メタノール溶液を添加してホモジナイズし、さらにアセトニトリルを添加して撹拌した。試料を遠心分離して上清を採取し、10 mmol/Lの酢酸アンモニウム溶液を添加して測定試料とした。

測定試料中の薬物濃度を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。また、脈絡膜/強膜中の化合物IIIの濃度推移より、脈絡膜/強膜中の化合物IIIの消失半減期を算出した。

[0349] 比較例1で得られたマイクロ粒子組成物について、ラットに単回点眼投与したときの脈絡膜/強膜中の消失半減期は29.7時間であった。