

明 細 書

発明の名称：

ウイルス性腔周辺部疾患の予防又は治療のための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ウイルス性の腔周辺部の疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 子宮頸がんは、女性における最も一般的な悪性病変の一つであり、世界中でその治療及び早期発見が望まれている。子宮頸がんは子宮がんのうち約7割を、また産婦人科系のがん全体の約20%を占めており、重要な疾患標的となっている。子宮頸がんは、毎年世界で50万人、国内で約1万人が罹り、患者数も増加している。

[0003] 子宮頸がんは、大部分はヒトパピローマウイルス（HPV）の感染が原因であることが知られている。100種類のHPVの中、主に14種類（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66及び68）がハイリスク型と呼ばれ、特にHPV16と18が最も子宮頸がんの誘発と関係が高いものとして知られている。

[0004] HPVは男性にも女性にも感染するありふれたウイルスであり、多くの場合、性交により感染する。しかし、ハイリスク型HPVに感染した場合でも、多くの場合（約90%）は宿主の免疫力で自然に消失する。一方、約10%の人ではHPV感染が持続し、このうち自然治癒しない人の一部は、異形成と呼ばれる前がん病変を経て、数年～10年という期間をかけて子宮頸がんへと進展する。

[0005] 子宮頸部異形成は、子宮頸がんの前段階（前がん病変）であり、子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical Intraepithelial Neoplasia：CIN）とも呼ばれている。近年わが国において、子宮頸がんや子宮頸部異形成は、20～30歳代の女性に急速に増加している。子宮頸部異形成はその病変の程度によって

、軽度異形成（C I N 1）、中等度異形成（C I N 2）、高度異形成・上皮内がん（C I N 3）の3種類に分類される。また、子宮頸部異形成は、腔細胞診によるベセスダ分類では、L S I L（軽度の異常）とH S I L（中程度～高度の異常）に分類される。子宮頸部の扁平上皮病変は、軽度異形成、中等度異形成、高度異形成・上皮内がん、微小浸潤扁平上皮がん、浸潤がんと段階的に進展することが知られている。子宮頸部異形成は自覚症状を示さないことが多く、子宮頸がん検診（細胞診）を契機に発見されることが多い病気であり、早期の治療が重要となっている。また、ハイリスク型H P Vの検出率は、扁平上皮系の軽度異形成で約60%、中等度異形成で約85%、高度異形成・上皮内がんでは約90%、扁平上皮がんではほぼ100%という報告がある。

[0006] 子宮頸部異形成の診断は、おもに細胞診、コルポスコピー診、組織診と呼ばれる方法で行われる。細胞診は子宮頸がん検診における一次検診であり、細胞診検査で異常がみられた場合、二次検診（精密検査）としてコルポスコピー診と組織診が行われる。現在の診断では、軽度異形成（C I N 1）や中等度異形成（C I N 2）の場合は、直ちに治療するのではなく経過観察することが多い。その理由は、約半数の患者では、治療しなくても自然治癒（消退）することが多く、一方、現在行われている手術的治療では、患者に対する侵襲及び負荷が非常に大きいためである。

[0007] 高度異形成・上皮内がん（C I N 3）や、C I N 2の状態が長期に渡って遷延する場合では、手術療法が選択される。代表的な手術療法として、子宮頸部（入り口部分）を円錐形に切除する子宮頸部円錐切除術が挙げられる。この手術は、C I N 3のみならず、微小浸潤扁平上皮がん（I a 1期）に対しても施行されることがある。とりわけ、妊娠（子宮温存）の希望がある患者さんの場合、この手術が第一選択となるが、子宮温存の必要のない患者では、子宮全摘出術が選択されることもある。

[0008] また、細胞診で中等度・高度異形成～上皮内がん以上の病変が推定されるけれども、コルポスコピー診や組織診で確定診断が困難な場合などがあり、

とくに高齢の患者の場合、細胞診で浸潤がんが疑われるがコルポスコピー下の組織診や頸管内搔爬で病変の存在が不明な場合が少なくない。このような場合においては、診断を目的として子宮頸部円錐切除術が必要になる。

[0009] 現在、子宮頸部異形成・上皮内腫瘍に対する治療において、有効な薬物療法は存在しない。一方、HPVワクチンは、HPV感染を予防する効果はあるものの、異形成やがんを治療する効果はない。このため、子宮頸部異形成・上皮内腫瘍に対する治療薬が切望されている。

[0010] 尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルスを原因とする性感染症の一つで、男女どちらにも感染し、日本では、10万人あたり数十人が感染していると報告されている。女性では、膣、膣前庭、大小陰唇、子宮頸部、肛門及び周辺部に発症する。発症しても自然治癒する場合も多い。尖圭コンジローマの原因となるヒトパピローマウイルスは、主にHPV6と11であり、これらは発がんリスクが低いタイプのウイルスである。しかし、子宮頸がんの発症リスクが高いHPV16や18などの悪性型のウイルスが同時に感染することもある。女性においては、外陰部に尖圭コンジローマが発症すると、子宮がんなどの原因となる悪性型のHPVが感染している場合もある。

[0011] 性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルスが感染し、性器又はその周辺に発症する。女性では外陰部、膣や子宮頸部に病変が見られる。性器ヘルペスは、外部から侵入したウイルスによる初期感染の場合と、仙随神経節に潜伏しているウイルスの再活性化の場合がある。

[0012] CDK9阻害剤であるN-[5-フルオロ-2-(1-ピペリジニル)フェニル]イソニコチンチオアミドを始めとするアニリン誘導体が、ウイルス産生を抑制する抗ウイルス剤として用いられ得ることが知られている（例えば、非特許文献1～4）。

[0013] しかしながら、上記化合物は水に対する溶解性が低いため、製剤中に含有された阻害剤が有効量溶解して十分な薬効を示すことが困難である。一般に、難水溶性薬物を治療上有効量含み得る製剤としては、経口吸収性を改善した薬剤として有機溶媒を含んだ液体を封入したカプセル剤が提案されている

(例えば、特許文献1)。しかしながら、液体を封入したカプセル剤は、その性質上、製造方法によっては液漏れしやすいという問題がある。また、腔挿入剤として、腔内で有機溶媒などの刺激性物質が拡散されるような形態での使用は好ましくない。さらに、腔挿入剤としては、液体ではなく固形製剤の使用が好ましい。

- [0014] また、難水溶性薬剤は、水への溶解性の低さから吸収性が悪く、バイオアベイラビリティが低くなる傾向がある。上記化合物も、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトン等の有機溶媒にはよく溶けるが、水には殆ど溶けない。薬物と可溶化物質とが組み合わされて配合された顆粒を含む薬物製剤が提案されており、可溶化物質として界面活性剤が用いられ得ること、顆粒がコーティングされ得ることが報告されている(例えば、特許文献2)。しかしながら、界面活性剤は、付着性・粘着性を有し、粉末や顆粒の流動性を低下させることから、錠剤等の医薬製剤の調製に用いる場合には配合量が制限されるという問題点がある。このように、難水溶性薬剤である上記化合物を治療有効量にて含有させ、かつ生体への十分な吸収性を提供できる腔挿入剤を調製することは困難である。

先行技術文献

特許文献

- [0015] 特許文献1：特表2003-508386号公報
特許文献2：特表2007-517062号公報

非特許文献

- [0016] 非特許文献1：Ajiro et. al., Clin Cancer Res. 2018 Sep 15;24(18):4518-4528. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3119. Epub 2018 Apr 30
非特許文献2：Tanaka et. al., Antiviral Res. 2016 Sep;133:156-64. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.08.008. Epub 2016 Aug 8
非特許文献3：Okamoto et. al., Antiviral Res. 2015 Nov;123:1-4. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.012. Epub 2015 Aug 21
非特許文献4：Yamamoto et. al., J Clin Invest. 2014 Aug;124(8):3479-88

. doi: 10.1172/JCI73805. Epub 2014 Jul 8

発明の概要

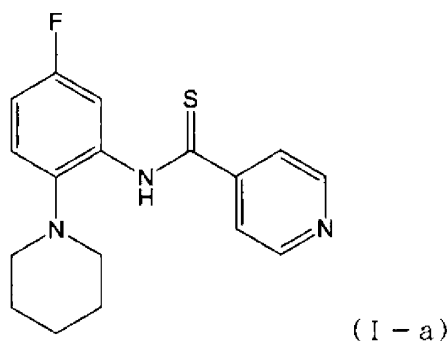
発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明の目的は、ウイルス性の腔内又は腔周辺部の疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物を提供することである。特に、ヒトパピローマウイルスを原因とする腔周辺部に発症する疾患である、子宮頸がん、子宮頸部上皮内腫瘍、又は尖圭コンジローマを予防及び／又は治療するための医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、ヒトパピローマウイルスや単純ヘルペスに対して抗ウイルス活性をもつ下記化合物を含有する製剤であって、良好な化合物の安定性、溶出性、又は生体吸収性を示す腔錠剤を製造することに成功し、本発明を完成した。

[0019] [化1]

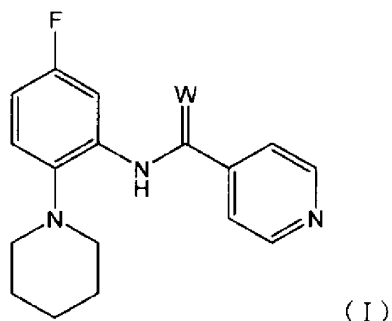


本発明は以下を含む。

[1] 下記一般式 (I)

[0020]

[化2]



[式中、WはSまたはOを表す]

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有する、病原性ウイルスにより腔内又は腔周辺部に引き起こされる疾患を治療又は予防するための医薬組成物であって、

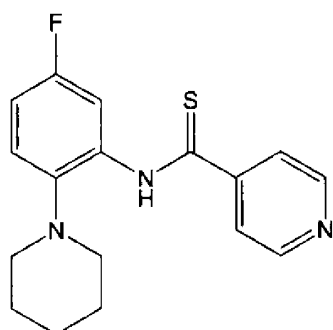
前記医薬組成物は、前記化合物、針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、薬学的に許容可能な略球状の添加剤、及び非イオン性界面活性剤を含む核粒子と、該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を含む腔挿入剤（例えば、腔錠剤、腔カプセル剤、又は腔坐剤）の形態の医薬組成物であって、

前記核粒子は、前記結晶セルロースと前記添加剤との間に空隙を有することを特徴とする医薬組成物。

[2] 前記化合物は、下記式（I-a）

[0021]

[化3]



(I - a)

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物である、上記〔1〕に記載の医薬組成物。

〔3〕前記化合物の少なくとも一部及び前記非イオン性界面活性剤の少なくとも一部は前記核粒子の空隙に保持されている、上記〔1〕又は〔2〕に記載の医薬組成物。

〔4〕前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し2倍以下の量で含有される上記〔1〕～〔3〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔5〕前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し1.5倍以下の量で含有される上記〔1〕～〔3〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔6〕前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満の量で含有される上記〔1〕～〔5〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔7〕前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し7～8重量%の量で含有される上記〔1〕～〔5〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔8〕前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満、及び前記化合物に対し1.5倍以下の量で含有される上記〔1〕～〔3〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔9〕前記非イオン性界面活性剤はポリソルベートである上記〔1〕～〔8〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１０〕前記病原性ウイルスはヒトパピローマウイルス又は単純ヘルペスウイルスである上記〔１〕～〔９〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１１〕前記疾患は子宮頸がん又は子宮頸部上皮内腫瘍である上記〔１〕～〔９〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１２〕前記疾患は、ベセスダ分類によるＬＳＩＬ、ＡＳＣ－ＵＳ、ＡＳＣ－Ｈ、又はＨＳＩＬと診断された疾患、及び、軽度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（ＣＩＮ１）、中等度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（ＣＩＮ２）又は高度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（ＣＩＮ３）と診断された疾患からなる群から選ばれる少なくとも一つの疾患である、上記〔１１〕に記載の医薬組成物。

〔１３〕前記疾患は尖圭コンジローマである上記〔１〕～〔９〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１４〕前記腔挿入剤は、腔錠剤の形態である、上記〔１〕～〔１３〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１５〕前記化合物は１０ｍｇ～５０ｍｇの用量にて含まれる腔錠剤である上記〔１４〕に記載の医薬組成物。

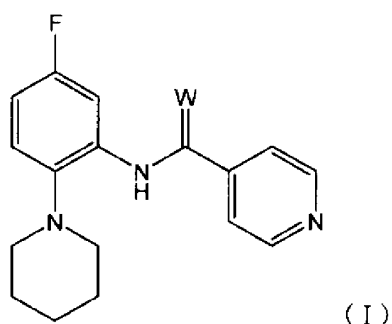
〔１６〕前記化合物は１日当たり１０ｍｇ～５０ｍｇの用量にて患者に投与されることを特徴とする上記〔１〕～〔１５〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１７〕前記化合物は１日当たり１０ｍｇ～５０ｍｇの用量にて１週間～５週間に渡って患者に投与されることを特徴とする上記〔１〕～〔１６〕のいずれか一つに記載の医薬組成物。

〔１８〕下記一般式（１）

[0022]

[化4]



[式中、WはSまたはOを表す]

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有する、病原性ウイルスにより腔内又は腔周辺部に引き起こされる疾患を治療又は予防するための医薬組成物の製造方法であって、以下の工程：

(a) 針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロースと薬学的に許容可能な略球状の添加剤とを含む核粒子原料を混合して核粒子混合物を得る工程、

(b) 非イオン性界面活性剤と溶媒との混合物に前記化合物を溶解又は懸濁して混合液を得る工程、

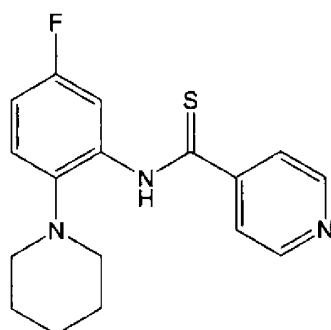
(c) 工程(a)で得られた核粒子混合物と、工程(b)で得られた混合液とを接触させて前記化合物、前記針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、前記略球状の添加剤、及び前記非イオン性界面活性剤とを含む核粒子を得る工程、

(d) 工程(c)で得られた核粒子を被覆して、前記結晶セルロースと前記略球状の添加剤との間に空隙が形成された前記核粒子とそれを被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を得る工程、及び

(e) 得られた顆粒状製剤を加工して、腔錠剤、腔坐剤又は腔カプセル剤の何れかの形態の腔挿入剤を得る工程、を含む製造方法。

[19] 前記化合物は、下記式(1-a)

[0023] [化5]



(I - a)

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物である、上記〔18〕に記載の製造方法。

〔20〕前記化合物の少なくとも一部及び前記非イオン性界面活性剤の少なくとも一部は、前記核粒子中に形成された空隙に保持されている、上記〔18〕又は〔19〕に記載の製造方法。

〔21〕前記工程（e）は、顆粒状製剤を打錠して錠剤を得る工程である、上記〔18〕～〔20〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔22〕前記工程（b）において、前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し2倍以下の量で混合される上記〔18〕～〔21〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔23〕前記工程（b）において、前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し1.5倍以下の量で混合される上記〔18〕～〔21〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔24〕前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満の量で含有される上記〔18〕～〔23〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔25〕前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し7～8重量%の量で含有される上記〔18〕～〔23〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔26〕前記非イオン性界面活性剤はポリソルベートである上記〔18〕～〔25〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔27〕前記病原性ウイルスはヒトパピローマウイルス又は単純ヘルペスウイルスである上記〔18〕～〔26〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔28〕前記疾患は子宮頸がん又は子宮頸部上皮内腫瘍である上記〔18〕～〔26〕にいずれか一つに記載の製造方法。

〔29〕前記疾患は尖圭コンジローマである上記〔18〕～〔26〕にいずれか一つに記載の製造方法。

発明の効果

〔0024〕 腔挿入剤である本発明の医薬組成物においては、その中に十分な用量の本発明の有効成分を含有させることができ、かかる場合でも、有効成分である上記化合物が安定に保持され、また、腔に挿入された場合は、有効成分の溶出が良好に行われる。かかる特性により、本発明の医薬組成物は、良好な生体吸収性を示す。

図面の簡単な説明

〔0025〕〔図1〕図1は本発明の医薬組成物に含まれる顆粒状製剤の内部の構造を模式化した図である。有効成分、ならびに、針状及び／又は略柱状の形状の核粒子成分1と略球状の形状の核粒子成分2が核粒子に含まれる。

〔図2〕本発明の医薬組成物である腔錠剤からの有効成分の溶出を確認した結果である。

〔図3〕本発明の医薬組成物である腔錠剤からの有効成分の溶出を確認した結果である。

〔図4〕本発明の医薬組成物である腔錠剤における、有効成分の安定性を確認した結果である。

〔図5〕本発明の医薬組成物の有効成分の界面活性剤に対する安定性を確認した結果である。

〔図6〕本発明の医薬組成物である腔錠剤をラットに単回投与し、血漿及び各組織への移行を確認した結果である。

[図7]本発明の医薬組成物である膣錠剤をラットの反復投与し、血漿及び各組織への移行を確認した結果である。

[図8]本発明の医薬組成物である膣錠剤をヒトに投与し、血中への移行を確認した結果である。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明を、例示的な実施態様を例として、本発明の実施において使用することができる好ましい方法および材料とともに説明するが、本発明は以下に記載の態様に限定されるものではない。なお、文中で特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味をもつ。また、本明細書に記載されたものと同等または同様の任意の材料および方法は、本発明の実施において同様に使用することができる。また、本発明に関連して本明細書中で引用されるすべての刊行物および特許は、例えば、本発明で使用できる方法や材料その他を示すものとして、本明細書中に引用されそして本明細書の一部を構成するものである。

[0027] 本明細書において、数値範囲を示す「A～B」の記載は、端点であるAおよびBを含む数値範囲を意味する。また「AないしB」についても同様である。また、本明細書において、「約」とは、±10%を許容する意味で用いる。

[0028] 本発明の医薬組成物は、病原性ウイルスにより膣内又は膣周辺部に引き起こされる疾患を治療又は予防するために用いることができる。病原性ウイルスは、膣内又は膣周辺部に疾患を引き起こすウイルスであり、例えば、ヒトパピローマウイルス、単純ヘルペスウイルスを挙げることができる。

[0029] 本明細書において、膣内又は膣周辺部とは、膣、膣腔及び膣口、子宮、子宮体部、子宮内膜及び子宮頸部、外陰部（大陰唇、小陰唇、会陰唇、及び尿道口）を含む意味で用いられる。

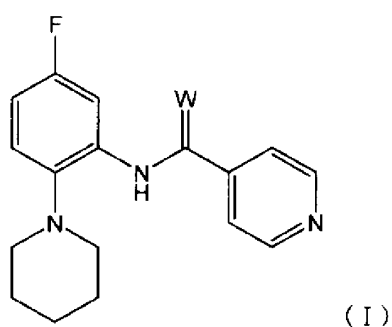
[0030] 膣内又は膣周辺部に引き起こされる疾患とはこれに限定されないが、例えば、子宮頸がん、ベセスダ分類によるLSIL、ASC-US、ASC-H

、又はHSILと診断された疾患、軽度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN1）、中等度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN2）、高度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN3）、尖圭コンジローマ、性器ヘルペスを挙げることができる。一般に、ベセスダ分類によるLSIL、ASC-US、ASC-H、又はHSILの診断は膺細胞診によりなされ、CIN1～CIN3の診断は膺の組織診によりなされる。

[0031] （本発明の有効成分）

本発明の医薬組成物の有効成分は、下記一般式（I）

[0032] [化6]



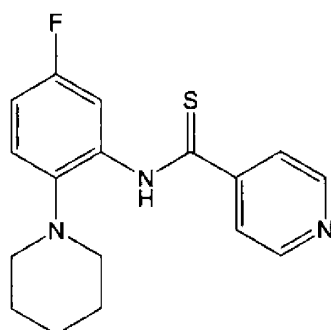
[式中、WはSまたはOを表す]

で表されるアニリン誘導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である（本明細書において、「本発明の医薬組成物の有効成分」、「本発明の有効成分」、「本発明の医薬組成物の化合物」又は「本発明に用いる化合物」という場合があり、前後の文脈より明らかな場合は、単に「有効成分」という場合がある。）。

[0033] 一般式（I）で表される薬物としては、具体的には、下記の式（I-a）で表されるN-[5-フルオロ-2-(1-ピペリジニル)フェニル]イソニコチンチオアミドを挙げることができる。

[0034]

[化7]



(I - a)

[0035] 本発明の有効成分は、病原性ウイルスに対し抗ウイルス活性を示す。本発明の有効成分が抗ウイルス活性を示すウイルスとしては、これに限定されないが、ヒトパピローマウイルス、単純ヘルペスウイルスを挙げることができる。ヒトパピローマウイルスは、子宮頸がんの原因ウイルスとしてHPV 16、18等が、尖圭コンジローマの原因ウイルスとしてHPV 6、11等が知られているが、本発明の有効成分はこれらのウイルスに対し有効な抗ウイルス活性を示す（例えば、非特許引用文献1～4）。

[0036] 本発明の医薬組成物は、上記有効成分に加えて他の薬物を含んでもよい。他の薬剤としては、例えば、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤等を挙げることができる。抗ウイルス剤としては、例えば、アシクロビルを挙げることができる。抗炎症剤としては、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を挙げることができる。抗菌剤としては、例えば、メトロニダゾール、クリンダマイシンを挙げることができる。抗真菌剤としては、例えば、フルコナゾールやイトラコナゾールを挙げることができる。

[0037] 本発明の医薬組成物における上記有効成分の量は、本発明の医薬組成物が所望の効果を奏する限り特に限定されないが、ヒトパピローマウイルスが原因である疾患の治療及び／又は予防においては、例えば、錠剤あたり、下限として、10mg、20mg、30mg、40mg、又は50mgを挙げることでき、上限として、1000mg、800mg、600mg、500mg、400mg、300mg、200mg、又は100mgを挙げることが

でき、単純ヘルペスが原因である疾患の治療及び／又は予防においては、例えば、錠剤あたり、下限として、2 mg、5 mg、又は10 mgを挙げることができ、上限として、200 mg、100 mg、又は80 mgを挙げることができる。

[0038] (非イオン性界面活性剤)

本発明の医薬組成物は非イオン性界面活性剤を含む。非イオン性界面活性剤としては、薬学的に許容可能なものである限り、そして、本発明の医薬組成物中に含まれる有効成分の安定性、溶出性に対して無視できない影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、アルキルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等を挙げることができ、より好ましくはポリソルベート、さらに好ましくはポリソルベート80である。これらの界面活性剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、これらの界面活性剤は、本発明の医薬組成物の製造工程においては、例えば、水、アルコール等に溶解させて本発明の医薬組成物に含まれるようにしてもよい。

[0039] 本発明の医薬組成物における非イオン性界面活性剤の量は、本発明の目的である、抗ウイルス活性を示す腔挿入剤としての使用が妨げられない限り特に限定されないが、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満で含有される。界面活性剤の含有量が、10重量%より多いと、成形性と粒動性が悪くなり、腔挿入剤（腔錠剤、腔カプセル剤、又は腔坐剤の形態）として製造することが難しくなる。また、界面活性剤の含有量が、1.5重量%より少ないと、目的とする治療有効量の有効成分を含む医薬組成物からの有効成分の溶出が不十分となる恐れがある。界面活性剤の含有量は、医薬組成物に含有される本発明の有効成分の量も考慮して決定されるものであるが、医薬組成物の全量に対し、下限として、1.5重量%、2.0重量%、2.5重量%、3.0重量%、3.5重量%、4.0重量%、4.5重

量%、5.0重量%、5.5重量%、6.0重量%、6.5重量%、又は7.0重量%を挙げることができ、上限として、10.0重量%、9.5重量%、9.0重量%、8.5重量%、又は8.0重量%を挙げることができる。界面活性剤の含有量は、医薬組成物の全量に対し、好ましくは、6～9重量%、より好ましくは7～9重量%、さらに好ましくは7～8重量%である。

[0040] 本発明の医薬組成物における、本発明の有効成分に対する非イオン性界面活性剤の量は、本発明の目的を達成する限り特に限定されないが、有効成分に対し2倍以下の量で含有されるのが好ましい。有効成分に対する界面活性剤の量が2倍以下であれば、有効成分は安定に保存され、それに由来する分解物は無視できる。また、有効成分に対する界面活性剤の量の下限は、有効成分が十分に溶出する限り特に制限がないが、例えば、有効成分に対して少なくとも0.4倍を挙げることができる。本発明の医薬組成物において、界面活性剤は、有効成分に対し、下限として、0.4倍、0.5倍、0.6倍、0.7倍、0.8倍、0.9倍、又は1.0倍の量で、上限として、2.0倍、1.9倍、1.8倍、1.7倍、1.6倍、1.5倍、1.4倍、又は1.3倍の量で含有する。界面活性剤の含有量は、有効成分に対し、好ましくは、1.0～1.7倍、より好ましくは1.0～1.6倍、さらに好ましくは、1.0倍～1.5倍、よりさらに好ましくは1.0倍～1.4倍、最も好ましくは約1.2倍である。

[0041] (医薬組成物)

本発明の医薬組成物は、腔に挿入される腔挿入剤の形態をとる。腔挿入剤としては、例えば、腔錠剤、腔カプセル剤、腔坐剤を挙げことができ、好ましくは腔錠剤である。本発明の医薬組成物である腔挿入剤には、核粒子と核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤が含まれる。核粒子は、前記有効成分、針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、薬学的に許容可能な略球状の添加剤、及び非イオン性界面活性剤を含む。本発明で用いる核粒子と核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤（本明細書では、「本発

明で用いる顆粒状製剤」又は「本発明の顆粒状製剤」という場合があり、また、前後の文脈より明らかな場合、単に「顆粒状製剤」という場合がある。）は、良好な流動性を有している。そのため、顆粒状製剤を、打錠又は成形により腔錠剤とすること、封入して腔カプセル剤とすること、打錠または成形により腔坐剤とすることができる。本発明の腔挿入剤の調製においては、成形は圧縮成形が好ましく、また、封入は圧縮封入が好ましい。

[0042]（針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース）

本発明の医薬組成物に含まれる針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース（本明細書では、単に「針状結晶セルロース」という場合がある。）は、針状又は略柱状の形状を有する。針状結晶セルロースとは、医薬製剤の調製において添加剤として用いられる結晶セルロースのうち、針状又は略柱状の形状を有するものである。針状又は略柱状の形状の結晶を主として含有する薬学的に許容可能な結晶セルロースを原料として本発明の医薬組成物を製造することにより、本発明の医薬組成物中、より具体的には医薬組成物に含まれる本発明の顆粒状製剤中に針状結晶セルロースを含有させることができる。原料として用いる結晶セルロースは、本発明の医薬組成物とした際に、本発明の効果が奏されるのに十分な割合の針状及び／又は略柱状の結晶を提供できるものであればよい。本発明の医薬組成物に含まれる針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料においては、針状及び／又は略柱状の形状の結晶の割合は特に限定されないが、全体の結晶（粒子）の個数に対して、下限は、例えば、60%、65%、70%、75%、又は80%であり、上限は、例えば、100%、98%、又は95%である。針状及び／又は略柱状の形状の結晶（粒子）の個数として、全体の、好ましくは60～100%、より好ましくは70～100%、さらに好ましくは80～100%である。本明細書において「針状又は略柱状結晶セルロース」とは、電子顕微鏡により測定される画像上（平面に転写された形状）の結晶セルロースの長軸方向の断面において、縦横の長さに顕著な差がある結晶セルロースをいう。ここで、縦横の長さに顕著な差は、例えば、アスペクト比で表すことができ

る。

[0043] 結晶セルロースのアスペクト比としては、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、下限値としては、例えば、好ましくは1.8、より好ましくは2.2、さらに好ましくは2.5であり、上限値は、例えば、10、9、又は8とすることができる。針状結晶セルロースの平均アスペクト比の範囲としては、特に限定されないが、好ましくは1.8～10、より好ましくは2.2～10、さらに好ましくは2.5～10である。また、本発明の医薬組成物に含まれる針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料においては、結晶の平均アスペクト比が1.7～10、特には2.0～10の範囲のものが本発明の医薬組成物の製造において好適に用いられる。

[0044] 針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料に含まれる粒子の径は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、平均粒子径(D50)は、好ましくは50～200 μ m、より好ましくは60～150 μ m、さらに好ましくは70～100 μ mである。粒子の粒子径および平均粒子径は、例えば、市販の粒度分布計（例えば、Mastersizer3000、Spectris製）を用いて、レーザー回折法（測定方法：乾式、散乱強度：1%以上、光散乱モデル：Mie散乱理論）により測定される。

[0045] 針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料の医薬組成物全体に対する含有量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬組成物の総質量に対して、下限としては、好ましくは2重量%、より好ましくは3重量%、さらに好ましくは5重量%であり、一方、上限としては、好ましくは30質量%、より好ましくは20重量%であるが、結晶セルロース原料中の針状結晶セルロースの含有量、医薬組成物に添加される他の添加剤の種類や量、所望する医薬組成物の目的とする特性に応じて適宜選択される。針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料の医薬組成物に含まれる顆粒状製剤に対する含有量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、顆粒状製剤の総質量に対して、下限としては、好ましくは5重量%、より好ましくは10重量%であり、一方、上限としては好ましくは50質量%

、より好ましくは40重量%であるが、結晶セルロース原料中の針状結晶セルロースの含有量、添加される他の添加剤の種類や量、所望する医薬組成物の目的とする特性に応じて適宜選択される。

[0046] (略球状の添加剤)

本発明の医薬組成物に用いられる薬学的に許容可能な略球状の添加剤(本明細書では、「略球状の添加剤」という場合がある)は、医薬品の分野において用いることができる添加剤であって、略球状のものである。ここで、略球状のもの(略球状の添加剤)とは、成分として略球状の形状の粒子を主として含むことを意味し、例えば、略球状の粒子が、全体の80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上、よりさらに好ましくは95%以上、最も好ましくはほぼ100%含まれている添加剤を意味する。本明細書において「略球状」とは、電子顕微鏡により測定される画像上(平面に転写された形状)において、縦横の長さに顕著な差が無い形状をいう。従って、本明細書において「略球状」とは、球状に近い形状に加え、楕円体状、多面体状(立方体状を含む)、角が取れた多面体状の形状を含む意味で用いられる。よって、「略球状」は、電子顕微鏡により測定される画像が必ずしも球状そのものである必要はなく、例えば、歪んだ球状、楕円体状、多面体状(立方体状を含む)、角が取れた多面体状であってもよい。

[0047] これに制限される訳ではないが、略球状をアスペクト比で考えると、例えば、上限として、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、又は1.2を挙げることができる。よって、本発明の医薬組成物に含まれる核粒子中の略球状の添加剤の平均アスペクト比は、好ましくは1.0~1.6、より好ましくは1.0~1.5であり、さらに好ましくは1.0~1.3、よりさらに好ましくは1.0~1.2である。

[0048] 本発明の医薬組成物に含まれる核粒子中の略球状の添加剤を提供する原料に含まれる粒子の径は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、平均粒子径(D50)は、好ましくは1~300 μ m、より好ましくは5~200 μ m、さらに好ましくは10~150 μ mである。粒子の粒子径およ

び平均粒子径は、例えば、市販の粒度分布計（例えば、Mastersizer3000、Spectris製）を用いて、レーザー回折法（測定方法：乾式、散乱強度：1%以上、光散乱モデル：Mie散乱理論）により測定される。

[0049] 例えば、上記の平均アスペクト比を有する略球状の添加剤を原料として本発明の医薬組成物を製造することにより、本発明の医薬組成物中に含まれる顆粒状製剤に略球状の添加剤を含有させることができる。略球状の添加剤の医薬組成物全体に対する含有量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬組成物の総質量に対して、下限としては、好ましくは10重量%、より好ましくは15重量%であり、一方、上限としては、好ましくは50質量%、より好ましくは40重量%であるが、医薬組成物に添加される他の添加剤の種類や量、所望する医薬組成物の目的とする特性に応じて適宜選択される。医薬組成物に含まれる顆粒状製剤に対する略球状の添加剤の含有量は、顆粒状製剤の総質量に対して、下限としては、好ましくは30重量%、より好ましくは35重量%であり、一方、上限としては、好ましくは90質量%、より好ましくは80重量%であるが、添加される他の添加剤の種類や量、所望する医薬組成物の目的とする特性に応じて適宜選択される。

[0050] 略球状の添加剤は、1種の成分を単独で用いてもよく、また2種以上の成分の組み合わせて用いてもよいが、好ましくは平均粒子径が異なる2種またはそれ以上の成分の組み合わせである。略球状の添加剤が2種の成分から構成される場合、それぞれの成分の平均粒子径が異なることが好ましい。2種の異なる成分の平均粒子径の比の下限値は、特に限定されないが、例えば、1.2、1.3、1.4、1.5、又は2を挙げることができ、また、上限値は、特に限定されないが、例えば20、15、10、5、4、又は3を挙げることができる。2種の異なる成分の平均粒子径の比は、特に限定されないが、例えば1.2～20、好ましくは1.3～10、より好ましくは1.5～5、さらに好ましくは2～3である。

[0051] 略球状の添加剤は、薬学的に許容可能な添加剤であれば特に限定されないが、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤などを挙げることができ、本

発明の効果を奏する限りこれらの添加剤を制限なく用いることができる。好ましくは、本発明における略球状の添加剤としては、賦形剤として分類されている添加剤が用いられる。具体的には、これらに限定されないが、例えば、糖類（糖、糖水和物、糖アルコール等を含む）、無機化合物等が挙げられる。

[0052] 糖としては、特に限定されないが、例えば、ブドウ糖等の単糖類、乳糖及びショ糖等の二糖類、デンプンやセルロース等の多糖類等が挙げられる。デンプンとしては、例えば、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン等が挙げられる。糖としては、好ましくはトウモロコシデンプンが用いられる。糖水和物としては、特に限定されないが、例えば、上述した糖の任意の水和物が挙げられ、好ましくは乳糖水和物が用いられる。糖アルコールとしては、特に限定されないが、任意の糖に由来する糖アルコールが挙げられ、好ましくはマンニトール又はソルビトールが用いられる。無機化合物としては、特に限定されないが、無水リン酸カルシウム等のリン酸塩等が挙げられる。

[0053] 略球状の添加剤としては、好ましくは、乳糖、乳糖水和物及びショ糖等の二糖類、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンを挙げることができる。

[0054] 本明細書において、「アスペクト比」とは、電子顕微鏡を用いた粒子画像解析における、成分に含まれる粒子の短径に対する長径の比の値（長径／短径）を意味し、また、「平均アスペクト比」とは、任意に選択した10個以上の粒子のアスペクト比を測定し、アスペクト比の値の上位10%および下位10%の粒子のアスペクト比の値を除外した残りの粒子のアスペクト比の平均値を意味する。

[0055] 針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料と略球状の添加剤の総質量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬組成物の総質量に対して、下限として、例えば、10重量%、20重量%、25重量%、又は30重量%であり、一方、上限として、例えば、90重量%、80重

量%、70重量%、又は60重量%であり、好ましくは20～80重量%、より好ましくは30～70重量%である。また、針状結晶セルロースを提供する結晶セルロース原料に対する略球状の添加剤の比（質量比：略球状の添加剤／結晶セルロース原料）は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、例えば1～10倍、好ましくは2～5倍である。

[0056] （被覆層）

被覆層は、核粒子を被覆して、核粒子に含まれる界面活性剤や薬物が本発明の顆粒状製剤の表面に漏出することを抑制することができる。被覆層により界面活性剤の漏出が抑制される結果、顆粒状製剤の凝集が抑制され、流動性の低下を抑制することができ、錠剤を良好に製造できる。

[0057] 被覆層を構成する成分としては、特に限定されないが、例えば、水溶性コーティング剤等が挙げられる。水溶性コーティング剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。一つの実施形態によれば、水溶性コーティング剤は、好ましくはポリアルキレングリコールおよび多糖類またはその誘導体から選択される少なくとも一つの成分を含む。

[0058] 多糖類またはその誘導体としては、好ましくはセルロース誘導体であり、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。セルロース誘導体は、1種を単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、ポリアルキレングリコールとしては、例えば、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0059] 一つの実施形態によれば、コーティング剤は可塑剤と組み合わせ用いてもよい。可塑剤としては、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、ソルビトール、デキストリン、フタル酸ジエチル、グリセリン、ポリアルキレングリコール、ポリエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、精製水、ソルビトールソルビタン液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クロロブタノール

等が挙げられる。これらの可塑剤のうち、好ましくはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコール（マクロゴール）が用いられる。これらの可塑剤は、1種を単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0060] 被覆層を構成する成分は、そのまま用いてもよいが、必要に応じて水、アルコール等に溶解して用いてもよい。

[0061] 本発明の医薬組成物における被覆層の量は、本発明の顆粒状製剤及び医薬組成物が所望の効果を奏する限り特に限定されないが、被覆する核粒子の総質量に対する比（質量比：被覆層の質量／核粒子の総質量）として、下限は、例えば、0.001、0.002、0.003又は0.005であり、上限は、例えば、0.1、0.05、0.03、又は0.02であり、好ましくは、0.002～0.05、より好ましくは0.005～0.05、さらに好ましくは0.005～0.02である。また、本発明の医薬組成物の総質量に対する被覆層を構成する成分の量の比（質量比：被覆層成分の量／医薬組成物の総質量）は、下限は、例えば、0.0003、0.001、又は0.002であり、上限は、例えば、0.05、0.03、0.02、又は0.01であり、比は、好ましくは、0.001～0.03、より好ましくは0.001～0.02、さらに好ましくは0.002～0.01である。

[0062] 本発明の顆粒状製剤の粒子径は、特に限定されず、下限は、例えば、50 μm 、60 μm 、80 μm 、又は100 μm であり、上限は、例えば、700 μm 、500 μm 、400 μm 、又は300 μm である。平均粒子径（D50）は、例えば、100～400 μm であり、好ましくは100～300 μm であり、より好ましくは120～250 μm である。顆粒状製剤の平均粒子径の測定は、上述した測定方法と同様の方法により行うことができる。

[0063] 本発明の医薬組成物は、そこに含まれる顆粒状製剤において、核粒子を被覆する被覆層を備えることから、核粒子に含まれる界面活性剤や薬剤（有効成分）の顆粒状製剤からの漏出が抑制され、その結果、顆粒状製剤の凝集を抑制することができ、腔挿入剤として製剤化できる。これに限定される訳で

はないが、顆粒状製剤の凝集が抑制されているので、腔錠剤や腔坐剤を製造する際に、成形、特に圧縮成形が可能となり、また、腔カプセル剤を製造する際には、封入、特に圧縮封入が容易となる。腔カプセル剤は、ハードカプセル剤を挙げることができる。

[0064] 本発明の医薬組成物は、顆粒状製剤中の核粒子において針状結晶セルロースと略球状の添加剤との間に多くの空隙が形成されている。図1は、その様子を模式的に示したものである。そのため、核粒子は多くの空隙を有する、すなわち良好な空隙率を有することができ、非イオン性界面活性剤及び本発明の有効成分がその空隙に入り込むことができる。その結果、より多くの量の本発明の有効成分と非イオン性界面活性剤を保持した医薬組成物が提供される。また、本発明の医薬組成物においては、より多くの量の有効成分及び非イオン性界面活性剤が保持されていることより、腔内に投与された際に、腔周辺組織への良好な移行性を達成できる。このことは血中への移行が認められることから裏付けられる。

[0065] (その他の成分)

本発明の医薬組成物は、本発明の効果を妨げない限り、上述した、核粒子に含まれる成分及びそれを被覆する被覆層を構成する成分とは異なる薬学的に許容可能な添加剤を含んでいてもよい。添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、離型剤、分離剤、滑沢剤、結合剤、流動化剤、安定剤、吸着剤、光沢化剤、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、粘着増強剤、増粘剤、防湿剤、甘味料、香料、着色料等が挙げられる。これらの添加物は、1つの成分が2つ以上の機能を担うものであってもよい。また、これらの添加剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0066] (医薬組成物の製造方法)

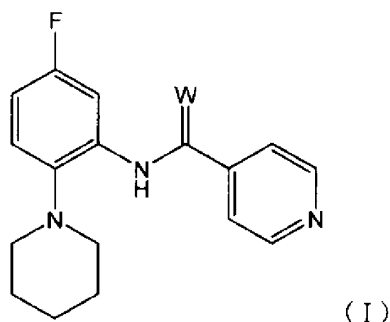
本発明の医薬組成物は以下の工程により製造できる。

工程 a : 針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロースと薬学的に許容可能な略球状の添加剤とを含む核粒子原料を混合して核粒子混合物を得る工程、
工程 b : 非イオン性界面活性剤と溶媒との混合物に下記化合物を溶解又は懸

濁して混合液を得る工程、

下記一般式（I）

[0067] [化8]



[式中、WはSまたはOを表す]

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物、

工程c：工程（a）で得られた核粒子混合物と、工程（b）で得られた混合液とを接触させて、前記化合物、前記針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、前記略球状の添加剤、及び前記非イオン性界面活性剤とを含む核粒子を得る工程、

工程d：工程（c）で得られた核粒子を被覆して、前記結晶セルロースと前記添加剤との間に空隙が形成された、前記核粒子とそれを被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を得る工程、及び

工程e：得られた顆粒状製剤を加工して、腔錠剤、腔坐剤又は腔カプセル剤の何れかの形態の腔挿入剤を得る工程、

[0068] 工程（a）において用いることができる針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロースは、医薬組成物について記載したものを用いることができる。医薬組成物に添加可能な添加剤として種々の結晶セルロースが報告又は市販されており、これらのうち、針状及び／又は略柱状の形状の結晶を主として含むものを制限なく使用できる。例えば、針状及び／又は略柱状の形状の結晶の割合は、全体の結晶（粒子）の個数に対して、下限は、例えば、60%

、65%、70%、75%、又は80%であり、上限は、例えば、100%、98%、又は95%である。針状及び／又は略柱状の形状の結晶（粒子）の個数として、全体の、好ましくは60～100%、より好ましくは70～100%、さらに好ましくは80～100%である。針状及び／又は略柱状の形状の結晶を多く含む結晶セルロースとしては、これに限定されないが、例えば、セオラス（登録商標）（旭化成株式会社製）等の医薬品に添加可能な結晶セルロースのうち、針状及び／又は略柱状の形状の結晶を多く含む製品を挙げることができる。

[0069] 工程（a）において用いることができる薬学的に許容可能な略球状の添加剤は、医薬組成物について記載したものをを用いることができる。これに限定されないが、例えば、乳糖、乳糖水和物およびショ糖等の二糖類、トウモロコシデンプ、ジャガイモデンプを挙げることができる。

[0070] 工程（b）において用いることができる非イオン性界面活性剤は、医薬組成物について記載したものをを用いることができる。これに限定されないが、例えば、ポリソルベート、特にポリソルベート80を挙げることができる。

[0071] 工程（b）において用いることができる溶媒は、医薬組成物の製造に用いることができる難水溶性物質を溶解又は懸濁するための溶媒であって、上記の化合物を十分に溶解又は懸濁できるものを挙げることができる。溶媒は、好ましくは有機溶媒である。本発明の医薬組成物においては、製造工程において添加する溶媒（特に、有機溶媒）は、乾燥工程において揮発するので、残存物質が問題とならない限り特に制限なく用いることができる。これに限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトン、ジエチルエーテル等を挙げることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、又は酢酸エチル、特に好ましくはメタノールである。これらの有機溶媒は、本発明の製造方法における乾燥工程で揮発するので、製造された医薬組成物の中には残存せず、本発明の医薬組成物は、それらを含まない腔挿入剤となる。

- [0072] 本明細書において、本発明に用いる化合物を溶解又は懸濁するとは、化合物の全てが溶解又は懸濁している状態の他に、化合物の一部が溶解し他の一部が懸濁している状態も含む意味で用いられる。
- [0073] 上記の製造方法においては、各工程において、公知の方法を適宜参照して用いることができる。医薬組成物の製造における条件は、組成物に含まれる成分の種類及び量、目的とする剤型、その他の要因に基づき、公知の方法を参照して適宜調整することができる。これに限定されないが、具体的には、本発明の医薬組成物は、例えば、以下の手順に従って製造することができる。まず、針状及び／又は略柱状の結晶セルロースと少なくとも１種の薬学的に許容可能な略球状の添加剤とを、流動層造粒機（例えば、FD-MP-O1D、株式会社パウレック製）を用いて混合して、核粒子混合物（一次粒子）を得る。一方で、非イオン性界面活性剤に本発明の有効成分を添加して、攪拌機（例えば、NZ-1200、東京理化器械株式会社製）を用いて攪拌して、有効成分が溶解又は懸濁した混合液（薬物液）を得る。次いで、得られた混合物と混合液とを流動層造粒機を用いて接触させて、混合物中の核粒子に混合液を付着させて核粒子を得る。ここで、混合物と混合液との接触は、例えば、混合液を混合物に噴霧する方法、混合液中に混合物を浸漬する方法等により行われる。
- [0074] 次いで、核粒子を必要に応じて乾燥させた後、被覆層を構成する成分（被覆層成分）で核粒子を被覆する。ここで、核粒子の被覆は、例えば、被覆層成分を核に噴霧する方法、被覆層成分中に核粒子を浸漬する方法等により行われる。次いで、核粒子と核粒子を被覆する被覆層とを有する粒子を乾燥させて、本発明の顆粒状製剤を得る。本発明の医薬組成物の製造方法において、核粒子を被覆して、針状結晶セルロースと略球状の添加剤との間に空隙が形成された核粒子とそれを被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を得るとは、上記のように、被覆層成分を核粒子に噴霧、又は被覆層成分中に核粒子を浸漬等した後に乾燥する工程を行い、顆粒状製剤を得ることを意味する。
- [0075] 次いで、顆粒状製剤を腔挿入剤（腔錠剤、腔坐剤、又は腔カプセル剤）の

剤型に製剤化する。錠剤への成形は、例えば、打錠成形により行うことができる。本発明の顆粒状製剤を打錠成形する方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。打錠成形における条件は、特に限定されず、核粒子成分、界面活性剤、薬物、被覆層成分の種類等により、適宜調整することができる。顆粒状製剤を打錠成形する方法としては、例えば、製剤をロータリー式打錠機、単発式打錠機等の打錠機を用いて打錠する方法が挙げられる。これらのうち、ロータリー式打錠機を用いて製剤を打錠成形することが好ましい。ロータリー式打錠機としては、例えば、菊水製作所株式会社製のVIRGO 0512SS2AY等が挙げられる。錠剤の形の医薬組成物が、本発明の顆粒状製剤の他に薬学的に許容可能な添加物を含む場合には、予め本発明の顆粒状製剤と薬学的に許容可能な添加物とを混合した後に打錠する。顆粒状製剤と添加剤とを混合する方法は、特に限定されず、公知の方法を用いて行うことができる。顆粒状製剤と添加剤とを混合する方法としては、例えば、V型混合機等の混合機を用いて混合する方法が挙げられる。具体的には、株式会社徳寿工作所製のV型混合機（TCV-20）を用いて混合することができる。

[0076] 本発明の顆粒状製剤をカプセル剤とする方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。具体的には、顆粒状製剤を、ゼラチン又は植物由来の原料等からなるカプセル皮膜に充填することによって製造される。カプセル皮膜への充填は、特に限定されず、例えば、オーガー式粉末充填、ダイコンプレス式粉末充填、バイブレーション式粉末充填等の公知の方法により行うことができる。例えば、オーガー式粉末充填では、通常ゼラチン皮膜で形成された互いに一端の開いた帽状容体の内部にホッパーから落下供給された顆粒の医薬製剤を攪拌羽根とオーガーの回転圧力によって直接カプセルボディに所定量充填した後、それら容体を同軸的に結合することによりカプセル剤を製造することができる。

[0077] 本発明の顆粒状製剤を錠剤とする方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。錠剤のための基剤としては、これに限定されない

が、例えば、カカオ脂、硬質脂肪、PEG 6000等のマクロゴール類（例えば、マクロゴール6000）、若しくはグリセリン-ゼラチンの混合物が挙げられる。坐剤はさらに、生体接着剤、例えば、粘膜接着剤を含み、粘膜、例えば、腔上皮に対する組成物の接着性そして長期にわたる接触を促進しても良い。

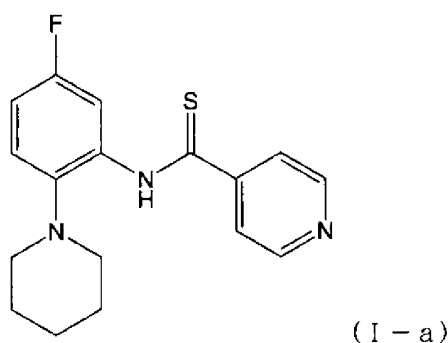
実施例

[0078] 以下、実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0079] （実施例1）本発明の有効成分の抗ウイルス活性

本発明の医薬組成物の有効成分の一つである以下の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）9を阻害して、ヒトパピローマウイルスや単純ヘルペスウイルスを含むウイルスに対し抗ウイルス活性を示すことが報告されている（例えば、非特許文献1は抗ヒトパピローマウイルス活性を、非特許文献2は抗HBV活性を、非特許文献3は抗HIV活性を、非特許文献4は抗ヒト単純ヘルペスウイルス活性、抗ヒトサイトメガロウイルス活性及び抗ヒトアデノウイルス活性を示すことを報告している。）。

[0080] [化9]



[0081] （抗ヒトパピローマウイルス活性）

ヒトパピローマウイルス18型のゲノムを保持するHeLa S3細胞（ヒト子宮頸癌細胞株）をプレートに播種し、24時間培養したのち、上記化合

物を、最終濃度 $30 \mu\text{M}$ となるように添加した。培養 3 日後に細胞を回収し、mRNA 及び細胞溶解液を得た。得られた mRNA を鋳型とし、HPV18 E6 プライマー又は GAPDH プライマーを用いてリアルタイム RT-PCR を行い、E6 遺伝子発現率の誘導倍率を算出した。その結果、上記化合物は、E6 遺伝子の発現を低下させ、すなわち、ヒトパピローマウイルスの E6 遺伝子の転写を抑制することによりウイルス増殖抑制を行うことを確認した。

[0082] また、上記で得られた細胞溶解液を SDS-PAGE にて展開し、抗 p53 抗体を用いたウエスタンブロットを行うことにより、p53 の発現を評価した。その結果、上記化合物は、p53 の発現量を顕著に上昇させていることが確認された。このことは、上記化合物は、そのパピローマウイルスの増殖抑制活性によってウイルスタンパク質を減少させ、細胞周期タンパク質の分解を阻害し、その結果、正常な細胞機能を回復させるのに有効であることを示している。

[0083] 上記化合物は、ヒトパピローマウイルスの発現に必須の CDK9 を阻害することが報告されている。その作用機序に基づき、他の型のヒトパピローマウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス 6、11 等に対しても抗ウイルス活性を持つと考えられる。

[0084] (抗単純ヘルペスウイルス活性)

ブランクアッセイにより単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) に対するウイルス増殖抑制作用を確認した。

Ver o 細胞 (アフリカミドリザル腎細胞) をプレートに播種し、一晚インキュベートした。細胞播種の翌日、HSV-2 を Ver o 細胞に感染させ、上記化合物を含有する細胞培養培地を添加し、24 時間培養した。その後、細胞破碎液を得た。得られた細胞破碎液中に含まれる HSV-2 量を測定するために、得られた細胞破碎液を再度 Ver o 細胞に 1 時間感染させ、 γ -グロブリンを含有する細胞培養培地中で 48 時間培養した。48 時間培養後、細胞を固定し、クリスタルバイオレットによる染色を行い、位相差顕微

鏡下で細胞形態を観察するとともに、HSV-2感染による細胞死由来のプラーク数をカウントした。その結果、上記化合物は、単純ヘルペスウイルスの増殖抑制作用を持つことが確認された。

[0085] (実施例2) 本発明の医薬組成物の調製

以下に示す製造工程に従って、本発明の顆粒状製剤を調製した。

(工程1：核粒子混合物調製工程)

針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース（セオラスUF-702、平均粒子径90 μ m、旭化成株式会社製）と薬学的に許容可能な略球状の添加剤（乳糖水和物（SuperTab（登録商標）、平均粒子径120 μ m、DFE Pharma製）及びトウモロコシデンプン（局方コーンスターチ、平均粒子径15 μ m、日本食品化工株式会社製）とを含む核粒子原料を、それぞれ355 μ m篩で篩過し袋に入れて予備混合した後、混合物を流動層造粒機に投入し、核粒子混合物（一次粒子）を製造した。

(工程2：薬物混合液調製工程)

非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80）と溶媒（エタノール）との混合物に有効成分である化合物（I-a）を溶解又は懸濁して薬物混合液を得た。

(工程3：核粒子調製工程)

流動層造粒機を用いて、工程（1）で得られた核粒子混合物（一次粒子）に工程（2）で得られた薬物混合液を噴霧して一次粒子に薬物液が付着した核粒子を得た。

(工程4：顆粒状製剤調製最終工程)

流動層造粒機を用いて、工程（3）で得られた核粒子に被覆層溶液を噴霧し、60℃で乾燥させ、核粒子が被覆層溶液で被覆された本発明の顆粒状製剤を得た。

次いで、

(工程5：打錠工程)

上記工程により調製した顆粒状製剤に、添加剤（賦形剤、流動化剤、賦形

剤、滑沢剤をそれぞれ任意の量にて）を添加し、混合した。得られた混合物を打錠して腔挿入剤である腔錠剤を製造した。

[0086]（小動物用腔錠剤の調製）

上記の製造方法により、以下の表に示す処方 of 医薬組成物を、小動物を用いた試験のための腔錠剤（1錠が80mgの錠剤）として製造した。

[0087] [表1]

	1.25mg錠
成分	処方量 1錠(80mg中)
顆粒状製剤	
化合物 (I-a)	1.25mg
乳酸水和物 (スーパータブ)	11.25mg
トウモロコシデンプン (コーンスターチ)	5.0mg
結晶セルロース (セオラスUF-702)	5.0mg
ポリソルベート80	6.0mg
エタノール	適量
ヒプロメロース	適量
マクロゴール6000	適量
精製水	適量
添加剤 (打錠前に添加)	
乳糖水和物	適量
結晶セルロース	適量
軽質無水ケイ酸	適量
ヒドロキシプロピルセルロース	適量
ステアリン酸マグネシウム	適量

[0088]（ヒト投与用腔錠剤の調製）

上記の製造方法により、以下の表に示す処方 of 医薬組成物を、ヒトに投与するための腔錠剤（1錠が800mgの錠剤）として製造した。

[0089]

[表2]

	10mg錠	25mg錠	50mg錠
成分	処方量 1錠(800mg中)	処方量 1錠(800mg中)	処方量 1錠(800mg中)
顆粒状製剤			
化合物(Ⅰ-a)	10mg	25mg	50mg
乳酸水和物(スーパータブ)	115mg	100mg	75mg
トウモロコシデンプン(コーンスターチ)	50mg	50mg	50mg
結晶セルロース(セオラスUF-702)	50mg	50mg	50mg
ポリソルベート80	12mg	30mg	60mg
エタノール	適量	適量	適量
ヒプロメロース	適量	適量	適量
マクロゴール6000	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量
添加剤(打錠前に添加)			
乳糖水和物	適量	適量	適量
結晶セルロース	適量	適量	適量
軽質無水ケイ酸	適量	適量	適量
ヒドロキシプロピルセルロース	適量	適量	適量
ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	適量

[0090] (実施例3) 錠剤における有効成分の溶出性試験

実施例2に記載の50mg錠の処方をもとに、化合物(Ⅰ-a)の含有量を50mg、ポリソルベート80(PS80)の含有量を、それぞれ、20mg(錠剤全量に対して2.5%)、40mg(同5.0%)、60mg(同7.5%)、又は80mg(同10%)とする錠剤(1錠が800mgの錠剤)を製造した。また、コントロールとして、ポリソルベート80を含有しない錠剤を同様にして製造した。

[0091] 錠剤1錠を、ガラスビーズ(φ約0.7mm)を詰めたφ20×50mm(約3mL)のステンレス管に入れた。ステンレス管に、37℃、0.007mL/minで水を送液し、120分おきにサンプリングを行い、溶出した化合物を検出した。結果を図2に示す。ポリソルベート80を含有しない錠剤では化合物の溶出が確認できず、一方、ポリソルベート80を含有する錠剤では、ポリソルベート80の含有量に応じて溶出が増加していた。

[0092] 次に、錠剤中の化合物(Ⅰ-a)含有量の溶出性への影響を検討した

。実施例2に記載の50mg錠の処方を基準に、ポリソルベート80（PS80）の含有量を60mg、化合物（I-a）の含有量をそれぞれ10mg、25mg、又は50mgとする錠剤（1錠が800mgの錠剤）を製造した。日局一般試験法の溶出試験法の項に準じ、試験液に薄めたMcIlvaineの緩衝液（pH4.0）700mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行った。結果を図3に示す。

上記の結果より、ポリソルベート80の配合により、化合物の速やかな溶出が確認できた。

[0093] （実施例4）錠剤における有効成分の安定性試験

実施例2に記載の50mg錠の処方をもとに、化合物（I-a）の含有量を50mg、ポリソルベート80（PS80）の含有量を、それぞれ、20mg（錠剤全量に対して2.5%）、60mg（同7.5%）、又は80mg（同10%）とする錠剤（1錠が800mgの錠剤）を製造した。それぞれの錠剤における、化合物（I-a）に対するポリソルベートの比は、PS80 2.5%錠（0.4倍）、PS80 7.5%錠（1.2倍）、又はPS80 10%錠（1.6倍）である。各錠剤を用いて、60℃、湿度成り行き条件にて、3週間保管した後、分解物を測定し、安定性を検討した。結果を図4に示す。図中の、RRT0.6、RRT0.7、RRT2.4又はRRT2.8は、それぞれ異なる分解物を示す。ポリソルベート80の含有量は、いずれの場合でも、分解物の増加は僅かであり安定であった。

[0094] 化合物（I-a）対ポリソルベートの存在比の安定性に対する影響を確認するため、化合物をポリソルベートの溶液に懸濁した状態での保存安定性を試験した。具体的には、ポリソルベート80をエタノール2gに溶解し、化合物を分散させたものを3時間減圧乾燥後、40℃で3h放置しエタノールを除去し試料とした。試料としては、以下の3つを作成した。化合物：ポリソルベート80（化合物に対するポリソルベートの比）＝（I）12.5mg／60mg（4.8倍）；（II）25mg／60mg（2.4倍）；（III）50mg／60mg（1.2倍）。それぞれの試料を、40℃で4

週間保存した後、分析し、分解物を検出した。結果を図5に示す。(I)及び(I I)の存在比では類縁物質(分解物)が有意に検出できた。

[0095] 次いで、腔錠剤中の化合物(I-a)とポリソルベートの存在比の安定性への影響を検討した。

実施例2に記載の25mg錠の処方をもとに、化合物(I-a)の含有量を25mg、ポリソルベート80(PS80)の含有量を、それぞれ、30mg(化合物に対するポリソルベートの比は1.2倍:錠剤B)、又は60mg(同2.4倍:錠剤A)とする腔錠剤(1錠が800mgの錠剤)を製造した。それぞれの錠剤について、安定性の加速試験(40℃±2℃/75%RH±5%RH)を行い1ヶ月経過した時点で純度を測定した。結果を以下の表に示す。

[0096] [表3]

純度試験(%)	錠剤A 化合物: 25mg & PS80: 60mg	錠剤B 化合物: 25mg & PS80: 30mg
類縁物質総量	0.47%	0.24%

上記は3回の試験の平均である

錠剤Bは錠剤Aに比べて、類縁物質(分解物)が顕著に少なかった。

[0097] (実施例5) ラットを用いた腔錠剤の投与試験

実施例2により製造した小動物用の腔錠剤をラットに経腔投与し、血漿、子宮頸部及び腔組織への吸収(移行)を確認した。

試験は、動物実験のための倫理的基準に従い計画し実行した。

ラットを無麻酔下で手保定し、腔内投与用治具を用いて腔錠をラット腔深部(子宮頸部に近い部分)に留置した。腔錠は、ラット腔内に単回及び1日1回5日間反復投与し、血液、子宮頸部及び腔組織を採取して各組織中の化合物(I-a)の濃度を分析した。

[0098] それぞれの試料採取は以下のようにして行った。

(頸静脈よりの採血)

血液は、反復投与の2、3、4及び5日目の投薬直前に、ランダムに3匹

を選別し、頸静脈より採血した。

（全採血及び各組織の摘出と血漿、各組織ホモジネートの作成）

投与初日は投与後0、5、1、2、4、6、8及び24時間の7時点、反復投与最終日は投与後0、5、1、2、4、6、8、24及び72時間の8時点で各群3匹を血漿、子宮頸部組織及び腔組織を採取し、 -80°C で保存した。具体的には以下のようにして行った。

インフルラン吸入麻酔を行い、開腹して腹部大動脈より採血した。血漿は、濃度測定時まで -80°C で保存した。採血後速やかに放血して、腔組織から子宮部全体を摘出し、子宮部側から生理食塩水で洗浄した。子宮部の余剰部分及び腔部を切断し、子宮頸部組織全体を生理食塩水で再度洗浄し、水分を軽く拭き取った後、直ちにドライアイスにて凍結させ、 -80°C で保存した。子宮組織を切断し、残った腔部の腔口部分を切り取り、生理食塩水で洗浄し、水分を軽く拭き取った後、直ちにドライアイスにて凍結させ、 -80°C で保存した。

摘出した凍結状態の各組織は、5倍量の生理食塩水を添加し、金属クラッシャーを用いたビーズ粉砕機で粉砕し、ホモジネートを調製した。調製したホモジネートは濃度測定時まで -80°C で保存した。

[0099] （試料中の濃度測定）

各試料中の化合物濃度は、LC-MS/MSを用いて定量した。単回投与の結果を図6に、反復投与の結果を図7に示す。

以上の結果、本発明の腔錠剤をラットに腔内投与した場合、血中への移行性が認められ、子宮頸部及び腔組織への優れた移行性が確認された。

[0100] （実施例6）ヒトへの腔錠剤の腔内投与試験

実施例2により製造したヒト用腔錠剤（10mg錠及び25mg錠）を用いて、ヒトへの投与を行った。

実施例2により製造したヒト用腔錠剤（10mg錠及び25mg錠）を20歳以上50歳未満の健康な女性計12名（それぞれの用量群で6名）に10mg錠及び25mg錠を1錠腔内に用手的に挿入し投与した。投与前、投

与後 1 時間目、2 時間目、4 時間目、6 時間目、8 時間目、12 時間目、24 時間目、48 時間目、72 時間目、及び投与後 7 日目に EDTA 入り真空採血管により採血し、血漿を分離した。分離した血漿中の薬物濃度は LC/MS/MS 法により測定した。結果を図 8 に示す。

また、以下のようにして PK パラメータを求めた。 C_{max} は各被験者の最高血中濃度を、 T_{max} は最高血中濃度に到達した時間を、 AUC_{0-72h} は投与前 (Day 1 の 0 時間) から投与後 7 日目 (Day 8) までの血中濃度推移から台形法により求め、各用量群における平均値と標準偏差を計算した。結果を以下に示す。

[0101] [表4]

	C_{max} ng/mL	T_{max} hrs.	AUC_{0-72h} ng·hr/mL
10mg group	1.21 ± 0.41	18.7 ± 7.5	45.8 ± 15.8
25 mg group	1.37 ± 0.46	18.0 ± 6.0	69.1 ± 29.5

以上の結果、本発明の腔錠剤は、有効成分の血中への移行性が確認された。また、投与後 24 時間以上経っても血中に薬物が検出されたことから、有効成分は投与部位であり、標的組織である、腔及び子宮頸部などの腔内組織に移行し、その後血中に移行するものと考えられた。従って、実施例 5 と同様、ヒトに本発明の腔錠剤を腔内投与した場合、血中への移行性が認められ、子宮頸部及び腔組織への優れた移行が確認された。

[0102] 上記の詳細な記載は、本発明の目的及び対象を単に説明するものであり、添付の特許請求の範囲を限定するものではない。添付の特許請求の範囲から離れることなしに、記載された実施態様に対しての、種々の変更及び置換は、本明細書に記載された教示より当業者にとって明らかである。

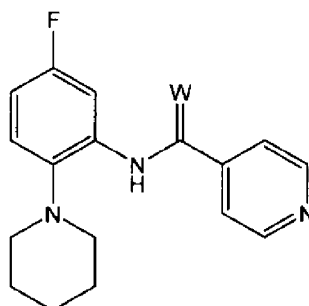
産業上の利用可能性

[0103] 本発明の医薬組成物は、ウイルス性の腔内又は腔周辺部の疾患の予防及び／又は治療のために有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I)

[化1]



(I)

[式中、WはSまたはOを表す]

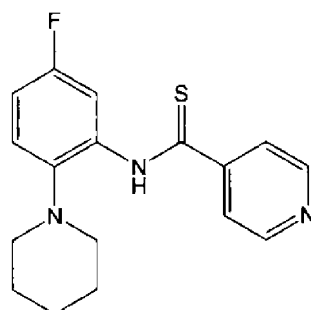
で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有する、病原性ウイルスにより腔内又は腔周辺部に引き起こされる疾患を治療又は予防するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、前記化合物、針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、薬学的に許容可能な略球状の添加剤、及び非イオン性界面活性剤を含む核粒子と、該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を含む腔挿入剤（例えば、腔錠剤、腔カプセル剤、又は腔坐剤）の形態の医薬組成物であって、

前記核粒子は、前記結晶セルロースと前記添加剤との間に空隙を有することを特徴とする医薬組成物。

[請求項2] 前記化合物は、下記式 (I-a)

[化2]



(I - a)

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項3] 前記化合物の少なくとも一部及び前記非イオン性界面活性剤の少なくとも一部は前記核粒子の空隙に保持されている、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

[請求項4] 前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し2倍以下の量で含有される請求項1～3のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項5] 前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し1.5倍以下の量で含有される請求項1～3のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項6] 前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満の量で含有される請求項1～5のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項7] 前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し7～8重量%の量で含有される請求項1～5のいずれか一つに記載の医薬組成物。

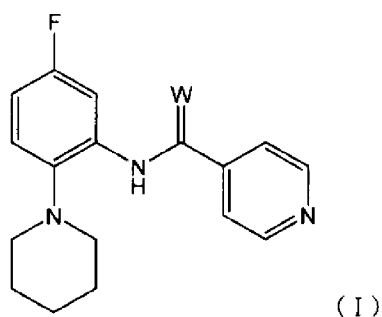
[請求項8] 前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満、及び前記化合物に対し1.5倍以下の量で含有される請求項1～3のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項9] 前記非イオン性界面活性剤はポリソルベートである請求項1～8の

いずれか一つに記載の医薬組成物。

- [請求項10] 前記病原性ウイルスはヒトパピローマウイルス又は単純ヘルペスウイルスである請求項1～9のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項11] 前記疾患は子宮頸がん又は子宮頸部上皮内腫瘍である請求項1～9のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項12] 前記疾患は、ベセスダ分類によるLSIL、ASC-US、ASC-H、又はHSILと診断された疾患、及び、軽度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN1）、中等度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN2）又は高度異形成子宮頸部上皮内腫瘍（CIN3）と診断された疾患からなる群から選ばれる少なくとも一つの疾患である、請求項11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 前記疾患は尖圭コンジローマである請求項1～9のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項14] 前記腔挿入剤は、腔錠剤の形態である、請求項1～13のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項15] 前記化合物は10mg～50mgの用量にて含まれる腔錠剤である請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 前記化合物は1日当たり10mg～50mgの用量にて患者に投与されることを特徴とする請求項1～15のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項17] 前記化合物は1日当たり10mg～50mgの用量にて1週間～5週間に渡って患者に投与されることを特徴とする請求項1～16のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項18] 下記一般式（I）

[化3]



[式中、WはSまたはOを表す]

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有する、病原性ウイルスにより腔内又は腔周辺部に引き起こされる疾患を治療又は予防するための医薬組成物の製造方法であって、以下の工程：

(a) 針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロースと薬学的に許容可能な略球状の添加剤とを含む核粒子原料を混合して核粒子混合物を得る工程、

(b) 非イオン性界面活性剤と溶媒との混合物に前記化合物を溶解又は懸濁して混合液を得る工程、

(c) 工程(a)で得られた核粒子混合物と、工程(b)で得られた混合液とを接触させて、前記化合物、前記針状及び／又は略柱状の形状の結晶セルロース、前記略球状の添加剤、及び前記非イオン性界面活性剤とを含む核粒子を得る工程、

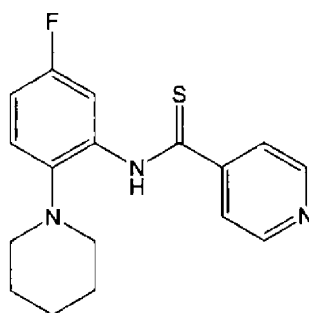
(d) 工程(c)で得られた核粒子を被覆して乾燥することにより、前記結晶セルロースと前記略球状の添加剤との間に空隙が形成された前記核粒子とそれを被覆する被覆層とを備える顆粒状製剤を得る工程、及び

(e) 得られた顆粒状製剤を加工して、腔錠剤、腔坐剤又は腔カプ

セル剤の何れかの形態の腔挿入剤を得る工程、
を含む製造方法。

[請求項19] 前記化合物は、下記式（I-a）

[化4]



(I-a)

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの水和物からなる群より選ばれる化合物である、請求項18に記載の製造方法。

[請求項20] 前記化合物の少なくとも一部及び前記非イオン性界面活性剤の少なくとも一部は、前記核粒子中に形成された空隙に保持されている、請求項18又は19に記載の製造方法。

[請求項21] 前記工程（e）は、顆粒状製剤を打錠して錠剤を得る工程である、請求項18～20のいずれか一つに記載の製造方法。

[請求項22] 前記工程（b）において、前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し2倍以下の量で混合される請求項18～21のいずれか一つに記載の製造方法。

[請求項23] 前記工程（b）において、前記非イオン性界面活性剤は、前記化合物に対し1.5倍以下の量で混合される請求項18～21のいずれか一つに記載の製造方法。

[請求項24] 前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し1.5重量%以上かつ10重量%未満の量で含有される請求項18～23のいずれか一つに記載の製造方法。

- [請求項25] 前記非イオン性界面活性剤は、医薬組成物の全量に対し7～8重量%の量で含有される請求項18～23のいずれか一つに記載の製造方法。
- [請求項26] 前記非イオン性界面活性剤はポリソルベートである請求項18～25のいずれか一つに記載の製造方法。
- [請求項27] 前記病原性ウイルスはヒトパピローマウイルス又は単純ヘルペスウイルスである請求項18～26のいずれか一つに記載の製造方法。
- [請求項28] 前記疾患は子宮頸がん又は子宮頸部上皮内腫瘍である請求項18～26のいずれか一つに記載の製造方法。
- [請求項29] 前記疾患は尖圭コンジローマである請求項18～26のいずれか一つに記載の製造方法。