

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5276435号
(P5276435)

(45) 発行日 平成25年8月28日 (2013. 8. 28)

(24) 登録日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/77	(2006. 01)	A 6 1 K 31/77
A 6 1 K 45/00	(2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 1/10	(2006. 01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 1/00	(2006. 01)	A 6 1 P 1/00

請求項の数 17 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2008-510327 (P2008-510327)	(73) 特許権者	507366887
(86) (22) 出願日	平成18年5月8日 (2006. 5. 8)		セイリックス ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2008-540459 (P2008-540459A)		, インコーポレイティッド
(43) 公表日	平成20年11月20日 (2008. 11. 20)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/017885		7615 ローリー, コロネード セン
(87) 国際公開番号	W02006/122104		ター ドライブ 8510
(87) 国際公開日	平成18年11月16日 (2006. 11. 16)	(74) 代理人	100102668
審査請求日	平成21年4月10日 (2009. 4. 10)		弁理士 佐伯 憲生
(31) 優先権主張番号	60/678, 181	(74) 代理人	100182486
(32) 優先日	平成17年5月6日 (2005. 5. 6)		弁理士 中村 正展
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100147289
前置審査			弁理士 佐伯 裕子
		(74) 代理人	100158872
			弁理士 牛山 直子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリエチレングリコールの結腸の下剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

8000の平均分子量を有するポリエチレングリコールの治療有効量、及び任意の電解質を含んでなる、錠剤の形態の固形剤形の結腸の下剤製剤であって、50%~90%(w/w)のPEG8000を含んでなる製剤。

【請求項 2】

製剤がさらに潤滑剤を含んでなる、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

10~100gのPEG8000を含んでなる、緩下剤として使用するための、請求項 1 に記載の 1 日の投与量製剤。

【請求項 4】

100~1000gのPEG8000を含んでなる、完全洗滌の下剤として使用するための、請求項 1 に記載の 1 日の投与量製剤。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の結腸の下剤製剤を含んでなるキット。

【請求項 6】

結腸の洗滌に使用するための、請求項 1 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 7】

結腸の洗滌が、緩下剤的目的のための部分的洗滌をもたらす、請求項 6 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 8】

結腸の洗滌が、外科手術又は診断の目的のための完全な洗滌をもたらす、請求項 6 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 9】

腸内の便の排出又は排出の促進を維持するために使用するための、請求項 1 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 10】

胃腸の疾患に罹っている又は罹りやすい患者の治療に使用するための、請求項 1 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 11】

前記胃腸の疾患が便秘である、請求項 10 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 12】

一部の患者において副作用として便秘を引き起こすような、薬物の投与に起因する便秘を患っている又は患いやすい患者の治療に使用するための、請求項 1 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 13】

前記薬物が、アルミニウム、抗鬱薬、血圧調節薬剤、カルシウムチャンネル遮断薬、カルシウムサプリメント、化学療法薬、風邪薬、抗ヒスタミン剤、利尿剤、鉄サプリメント、パーキンソン病用の薬剤、脂質低下薬剤、鎮痛剤、鎮静剤、コデイン及び精神安定剤を含む、制酸剤から選ばれる、請求項 12 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 14】

便秘が、旅行；日常業務の変化；運動不足；けが、病気又は加齢に起因する不動状態；脱水症；過敏性腸症候群；妊娠；糖尿病；甲状腺機能低下症；高カルシウム血症；結腸又は直腸の癌；子宮脱出症；膣円蓋脱出症；直腸脱出症；外科手術による傷；結腸又は直腸の損傷；パーキンソン病；多発性硬化症；脳卒中；痔核又は裂肛；排便の遅延；不安；うつ病；摂食障害；及び強迫神経症の少なくとも 1 つに起因する）を患っている又は患いやすい患者の治療に使用するための、請求項 11 に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 15】

患者が、結腸の下剤製剤を少なくとも 1 つの用途で投与される、請求項 1、6、9、10、12 及び 14 の何れか一項に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 16】

前記投与が、経口的に行われる、請求項 1、6、9、10、12 及び 14 の何れか一項に記載の結腸の下剤製剤。

【請求項 17】

結腸の下剤製剤が、単位用量当たり 10 ~ 1000 g のポリエチレングリコール及び任意の電解質を含んでなる、請求項 1、6、9、10、12 及び 14 の何れか一項に記載の結腸の下剤製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は 2005 年 5 月 6 日に提出された米国特許仮出願第 60 / 678, 181 号の優先権を主張するものであり、その全てを参照して本明細書に取り込む。

【0002】

本発明は、少なくとも 1 つのポリエチレングリコールを含んでなる結腸の下剤製剤、及びそれら製剤の使用に関する。本発明の特定の態様では、当該製剤は、実質的にポリエチレングリコール 8000 を含有し、患者の耐容性向上及び内視鏡挿入の助けとなる。当該製剤は、これらに限定されないが、固形又は液状剤形を含む、多様な剤形で投与することができる。特定の態様では、当該組成物は、結腸を完全に洗滌することに有用である。他の態様では、組成物は緩下剤として有用である。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

結腸を十分に洗滌するだけでなく、患者にとって耐えられるものであり、そして不都合な副作用を引き起こさない化合物を同定することが、望まれている。例えば、継続的な期間使用することができるが、ガスのような不快な又は厄介な副作用を生じない、便秘を治療するため及び排便を促進するために用いられる化合物を同定することも望まれている。便の残さ物がある腸を完全に洗滌することは、多様な診断及び外科的処置を行う前の必須事項である。例えば、結腸内視検査時、肉眼又は顕微鏡で結腸の様相を十分に観察するために、洗滌は重要である。しかし、洗滌処置はまた、患者が洗滌過程に十分従うように、患者にとって耐えられるものでなければならない。患者の対応不足又は不十分な洗滌により、腸の準備が不十分であると、特に、これらの処置を繰り返さなければならない場合、これらの処置の効率及び費用に影響を与える (Rex et al. (2002) Am. J. Gastroenterol. 97: 1696-1700)。更に、患者は不快な診断的処置を受けることを選択しないかもしれず、これによって疾病の早期検出が大きく減少し、医療費を増加させるであろう (Harewood et al. 2002 Am. J. Gastroenterol. 97: 3186-3194)。

10

【0004】

便秘は、罹患率が約 1.2% の一般的な疾患であり、米国において 1 年に約 250 万人が来院する理由になっている (Androsky et al. (1990) Am. J. Gastroenterol. 85:261-265)。多様な治療法が開発されているが、多くの患者は、副作用が最低限の又は副作用がない、満足のいく結果を得ることができていない。例えば、食物繊維又は膨張性下剤の摂取では、患者の 40% までが排便習慣の正常化ができず、そしてそれらの使用が、腹痛、腹部膨満又はガスのような特定の副作用を引き起こす可能性がある (Attar et al. (1999) Gut 44:236-230)。糖、糖 - アルコール及び多糖を含む、一般に使用される浸透剤は、腸内細菌叢によって発酵する可能性がある (Attar et al. (1999) Gut 44:236-230)。発酵過程での爆発性ガスの生成は、火花を発生させる可能性のある装置を使用する結腸内視検査時のような、結腸に関連する特定の外科的及び診断的処置において好ましくない特性である。いくつかの確認されている事例では、結腸の電気外科手術中にこれらのガスが存在して、爆発を引き起こしている (DeWitt et al. (1996) J. R. Coll. Surg. Edinb. 41:419)。緩下剤の使用時に発生するガスもまた、不快及び厄介であるかもしれない。

20

【0005】

結腸の洗滌は、一般に、ポリエチレングリコール 3350 - 電解質溶液を用いた洗滌により実施される。この方法のマイナス面は、患者が、洗滌のためにかんがりの量の液体量を短期間に摂取する必要があることである。例えば、患者は、2 ~ 3 時間内に 4 リットルの液体を摂取する必要がある (Afridi et al. (1995) Gastrointest. Endosc. 41:485-489)。大多数の患者が、量の多さに伴う不快、並びに吐き気、けいれん及び嘔吐のような副作用を経験している (Dipalma et al. (2003) Am. J. Gastroenterol. 98:2187-2191)。これらの調製物における他の欠点は、塩辛い味であり、これが患者の非協力及び副作用の原因にもなるかもしれない。例えば、香味剤により、又は塩分含有量を減らして、もっと味のよいものを調整する試みが行われている。しかし、これらの変更によっても、患者がより容認できる療法は見出されておらず、結腸洗滌における質の改善も行われていない (Church (1988) Dis. Colon Rectum 41:1223-1225)。そのような調製物は、患者に結腸癌スクリーニングを思いとどまらせている (Harewood et al. (2002) Am. J. Gastroenterol. 97:3186-3194)。

30

40

【0006】

加えて、更なる不都合がある。ポリエチレングリコール 3350 - 電解質溶液は、再構成用の粉末として、1 つの 4 リットル取っ手付き容器に包装されている。この 4 リットル取っ手付き容器は、いったん水で満たされると、非常に重く、特に高齢者、虚弱者又は障害者にとって、持ち上げるのは困難である。更に、そのような大きな取っ手付き容器の視覚的外観は、患者がそのような大きな容器の内容物を全て飲み尽くすのは困難であると感じるように、心理的に威圧感のあるものである。従って、患者にとってより威圧感の少な

50

い選択肢、及びより扱い易い容器が必要とされる。更に、冷却された溶液は、より味のよいものとしばしば見なされるため、冷蔵庫での保管が容易な容器も求められている。現在用いられている容器は、保管するのが困難である。

【0007】

現在市販されているいくつかの製品は、ポリエチレングリコール3350 - 電解質溶液に、刺激性下剤のような他の下剤を組合せて用いられている。他の有効薬剤を付加する必要のない、使いやすい及び威圧感のより少ない製品が求められている。2種類の緩下剤（即ち、ポリエチレングリコール及び電解質のような浸透性緩下剤と刺激性緩下剤）の使用は、副作用、過敏症等に対する危険性を増大させるかもしれない。例えば、組合せ製品或いは組合せ療法のどちらかに刺激性緩下剤を付加すると、胃痛、けいれん、嘔吐等のような不快な副作用を起こす可能性が高くなるかもしれない。従って、刺激性緩下剤の投与を必要としない製品を有することが望ましい。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

よって、腸における質の高い調製物を提供する一方で、患者にとっても耐えられる、結腸の下剤組成物が求められている。さらに、組成物が、腸内で副作用を伴うことなく、改善された腸の運動を提供することが好ましい。

【0009】

固形又は液状の剤形のどちらかで、容易に製造及び投与できる調製物を同定することも好ましい。更に、投与用量に応じて、完全洗滌剤として、又は軽い排便のための緩下剤としてのどちらでも用いることのできる調製物を同定することが好ましい。そのような2つの機能をもつ組成物は、非常に有益であろう。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

概要

本発明は、ポリエチレングリコールを含んでなる結腸の下剤製剤、及びその使用方法に関する。ある態様では、結腸の下剤製剤は、平均分子量が少なくとも1000のポリエチレングリコールを本質的に含む。他の態様では、ポリエチレングリコールは、4000~20,000の平均分子量を有する。他の態様では、ポリエチレングリコールは、PEG 8000であり、更に他の態様では、ポリエチレングリコールは、PEG 3350である。

30

【0011】

更なる態様では、結腸の下剤製剤の単回用量は、10~1000gのPEG 8000を包含する。例えば、緩下剤効果に対して約10~100g、そして完全洗滌の下剤効果に対しては約100~1000gである。

【0012】

製剤は、2つの機能をもつ組成物である。従って、本発明は、結腸の下剤製剤を緩下剤として提供することによる、便秘症のような胃腸疾病の治療方法を包含する。本発明は又、完全洗滌の下剤として組成物のより高い用量を提供することによって、結腸内視検査又は外科的処置のために結腸を準備するための、完全洗滌の方法も包含する。更に、本発明は、結腸の下剤組成物を提供することによる、腸からの便の排出又は排出の促進を維持する方法を包含する。

40

【0013】

製剤は、多様な用量形態で投与することができる。ある態様では、製剤は、水のような水性物質に分散又は溶解される。そのような製造物は、乾燥粉末、錠剤（複数でも）、又は患者による再構成若しくは希釈用の濃縮溶液として、包装されていてもよい。製造物は、付加的液体を加える必要なしに、患者による体内摂取に備えて、希釈溶液として包装されていてもよい。他の態様では、製剤は、固体の剤形で投与される。固体剤形は、これらに限定されないが、錠剤、カプセル、座薬、カプレット及び小袋を含む。

50

【 0 0 1 4 】

更なる目的、利点及び態様を、下記に示す。

上記の概要及び下記の詳細な説明は共に、単に例示的な及び説明的なものであるにすぎず、これらに限定されるものではないことを理解されたい。

【 0 0 1 5 】

詳細な説明A . 定義

本発明を更に容易に理解する目的で、特定の用語を最初に定義する。更なる定義は、本明細書の詳細な説明全体を通して記述する。

【 0 0 1 6 】

「下剤 (purgative)」という用語は、排便を促進する物質の何れかを示す。よって、下剤という用語は、ある範囲の便通効果を包含する。例えば、下剤という用語は、緩下剤的便通 (「部分的洗滌」) を引き起こす穏やかな便通を、更には、大腸を完全に又はほぼ完全に空にする (「完全洗滌」) をもたらすより強力な便通をも包含する。ある態様では、当該用語は、下痢を示す。別の態様では、当該用語は、便を軟らかく若しくはゆるくする又は緩下剤的便通を示す。「部分的」又は「完全な」によって修飾されない限り、下剤又は洗滌は、完全洗滌と緩下剤的便通 (「部分的洗滌」) の両方を含む、下剤の過程の範囲全体を包含する。

【 0 0 1 7 】

「浸透性の (osmotic)」という用語は、2つの溶液が、溶質分子の通過を選択的に妨害する膜 (溶媒に対しては浸透性である) により分離されている場合に、溶質濃度の低い溶液から溶質濃度の高い溶液への溶媒の通過を促進する物質の何れかを示す。本発明では、「浸透性の」という用語は、腸内へ水を引き込む、物質の能力を示すこともできる。

【 0 0 1 8 】

「可溶性の」又は「水溶性の」という用語は、1110, 000 (mg/ml) より高い水溶解度を示す。物質又は溶質の溶解度は、水のような溶媒の特定の質量に、完全に溶解できるその物質の最大質量である。他方、「実質的に不溶性の」又は「不溶性の」という用語は、1/10, 000 (mg/ml) 以下の水溶解度を示す。水溶性又は可溶性物質は、例えば、ポリエチレングリコールを含む。

【 0 0 1 9 】

「実質的に存在しない」という用語は、組成物において、1重量%より少ない又は0%に可能な限り近い含量を意味する。当該成分が組成物に付加されなかった場合、不純物として又はわずかな量存在する場合を除き、組成物にはその成分が「実質的に存在しない」ことになる。

【 0 0 2 0 】

「下剤有効量」又は「下剤有効用量」という用語は、本明細書全体を通して、例えば、腸からその内容を排出又は排泄させるといった、下剤の効果を生じさせるために効果的なPEGの量又は濃度を表わすために用いる。PEG8000の場合には、これらが都合よく用いられることが思いがけなく見いだされた。「下剤活性の」という用語は、下剤活性の形態で生物的又は薬理学的活性を表わす、本発明によるPEGを表すために用いる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 1 】

B . 記述

ポリエチレングリコール (PEG) 3350は、一般に、浸透剤として作用すると考えられている。意外にも、PEG8000のような分子量のより大きいPEGが、PEG3350のような公知の下剤の浸透圧より低いにもかかわらず (PEG3350 (17g) は、浸透圧0.04650sm/Lであり、一方、PEG8000 (6.704g) は浸透圧0.00350sm/Lであるが、本発明の実験で用いたPEG量の差異を考慮しても浸透圧は十分低い)、有利な下剤特性を有することを確認した。従って、極めて意外にも、PEG8000のような、高い分子量のPEGポリマーは、結腸の下剤において有用

10

20

30

40

50

であることに気付いた。

【0022】

PEG8000は、腸管において潤滑剤として作用するとみなされ、結腸の内容物を排泄することを容易する、優れた下剤であると期待される。この潤滑剤効果は、結腸内視検査、他の診断的又は外科的処置を実施する際にも極めて有益である。PEG8000を用いた場合、PEG3350を含む従来の組成物と比較して、より容易に内視鏡を結腸内に挿入でき、更に腸壁が互いに付着するケースもしばしば起こるがこれもないことを見出した。このことは、内視鏡を腸により深く挿入するために結腸中に水又は空気を吹き込む必要性を無くし、医者と患者の両者に有意な利点をもたらす。そのような診断的又は外科的処置における改良の何れもが、患者の安心度を高め、患者が癌スクリーニングのための処置を受ける見込みを増大させ、そして患者の麻酔下の時間を低減させる。PEG8000は、浸透圧試験では明らかにされない方法である、腸内で水を隔離する方法によって作用することができる。

10

【0023】

更なる利点は、当該組成物を多様な剤形で製剤化できることである。組成物は、例えば、経口投与の前に、水溶性物質に分散又は溶解されてもよい。或いは、当該組成物は、錠剤のような固形剤形に製剤化されてもよい。このような2つの剤形組成物は、望ましいであろう。

【0024】

1. ポリエチレングリコール

食品又は医薬品等級のPEGポリマーが、本発明の組成物に用いられる。PEGは、構造式： $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ で表わされ、ここにおいて、mは、オキシエチレン基の平均の数を示す。

20

【0025】

ある態様では、PEGポリマーは、室温（例えば25）で固体であり、及び/又は室温で水に溶解できる（又は混和できる）。ある態様では、PEGポリマーの平均分子量は、少なくとも1000、少なくとも4000、少なくとも4600、少なくとも6000、又は少なくとも8000である。ある態様では、PEGポリマーの平均分子量は、4000~35,000である。別の態様では、PEGポリマーは6000~20,000の平均分子量を有する。更なる態様では、PEGポリマーは、8000の平均分子量を有する。別の態様では、PEGポリマーは、3350の平均分子量を有する。

30

【0026】

ある態様では、当該組成物は、実質的に電解質を含まない。他の態様では、PEG組成物は、当該電解質がPEGポリマーの浸透性作用に不利な影響を与えない、電解質を含有していてもよい。当該組成物の一部であってもよい電解質は、これらに限定されないが、カルシウム、リン酸塩、カリウム、マグネシウム、重炭酸塩、塩化物、硫化物、ナトリウム、他の陽イオン、陰イオン、又はそれらの塩を含み、通常は、下痢流体中に失われる。これらの電解質は、浸透性効果も有しており、含有する量に応じて、組成物の下剤特性に寄与してもよい。組成物中に電解質が存在する場合、例えば、総量で、5、9.2、10、15、18.4、20、25、30、35、38.26、38.31、40、45、50、55、60、65又は70g含んでいてもよい。本発明のPEG組成物に追加してもよい電解質の可能な具体例は、これらに限定されないが、4つの有力な組合せを含む。

40

組合せA：

塩化ナトリウム	5.84 g
塩化カリウム	2.98 g
重炭酸ナトリウム	6.72 g
硫酸ナトリウム	22.72 g

組合せB：

重炭酸ナトリウム	2.86 g
塩化ナトリウム	5.6 g

50

塩化カリウム	0 . 7 4 g
組合せ C :	
重炭酸ナトリウム	5 . 7 2 g
塩化ナトリウム	1 1 . 2 g
塩化カリウム	1 . 4 8 g
組合せ D :	
硫酸ナトリウム	2 2 . 7 4 g
重炭酸ナトリウム	6 . 7 4 g
塩化ナトリウム	5 . 8 6 g
塩化カリウム	2 . 9 7 g

10

【 0 0 2 7 】

別の態様では、組成物は、実質的に他の型の下剤の何れも含まず、所望の緩下剤的結果（刺激性下剤又は膨張性/食物繊維性下剤を用いるような）又は完全な下剤的結果（刺激性下剤を用いるような）を得るための、他の型の下剤を投与することを必要としない。

【 0 0 2 8 】

2 . 追加の任意成分

追加の任意成分は、例えば、剤形の特性を向上させるために、製剤過程時に有効成分の粒子の完全性を維持するために、及び/又は製剤の安全性を向上させるために、本発明の製剤に含まれていてもよい。追加成分の何れも、製剤中、特に有効成分中で、他の成分と適合することができ、そして製剤の浸透性に対して悪影響を与えない。製剤中に用いてもよい追加の任意成分は、例えば、被覆剤、希釈剤、結合剤、流動促進剤、潤滑剤、着色剤、崩壊剤、香味剤、甘味剤、ポリマー又はワックスを含む。

20

潤滑剤は、例えば、製剤に含むことができる。そのような潤滑剤は、これらに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カリウム、タルク、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、及びパラフィンを含む。ある態様では、結腸の下剤製剤は、更に、ステアリン酸マグネシウムを包含する。潤滑剤は、固形剤形の製剤化を容易にするよう作用する。

【 0 0 2 9 】

好適な追加の成分は、これらに限定されないが、クエン酸ナトリウム及び第二リン酸カルシウムのような担体；ステアリン酸、シリカ、石膏、デンプン、乳糖、蔗糖、ブドウ糖、マントール、タルク、及び珪酸のような充填剤又は増量剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチル-セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、蔗糖、及びアカシアのような結合剤；グリセロールのような保湿剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ及びタピオカデンプン、アルギン酸、特定の珪酸、コロイド状二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン (crospovidone) 及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤；パラフィンのような溶液遅延剤；セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートのような湿潤剤；カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤；フマル酸のような安定剤；着色剤；緩衝剤；分散剤；防腐剤；有機酸；及び有機塩基も含む。

30

【 0 0 3 0 】

酸性又は塩基性化合物は、組成物の pH を調整するため、又は崩壊特性を変更するために組成物に付加されていてもよい。製剤に含まれていてもよい酸性又は塩基性化合物は、これらに限定されないが、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、炭酸マグネシウム及び水酸化アルミニウムを含む。

40

【 0 0 3 1 】

酸性又は塩基性化合物は、発泡性成分を形成するために組成物に付加されていてもよく、ここにおける塩基性成分は、この塩基性成分及び酸性成分が追加の水と接触する場合に、二酸化炭素を遊離させる。ある態様では、酸性又は塩基性化合物は、クエン酸又はクエン酸水素ナトリウム及び重炭酸ナトリウムである。他の生理学的に許容される酸性又は塩

50

基性化合物は、これらに限定されないが、酒石酸、アジピン酸、フマル酸、リンゴ酸、及び重炭酸ナトリウム、カリウム若しくはカルシウム、炭酸グリシンナトリウム、又は他の酸/アルカリ若しくはアルカリ土類金属炭酸塩の混合物を含む。

【0032】

上記の成分は、単に例示的目的で示したものであって、全ての可能な選択肢を含む意図ではない。更に、多くが、1つ以上の役目若しくは機能を有しているか、又は1つ以上の群に分類されていてもよい。そのような分類は、単に説明的なものであって、特定の成分の使用の何れもを限定する意図ではない。

【0033】

結腸の下剤製剤を最適化するために、当該結腸の下剤製剤の成分及び量は、当業者に公知の方法により調整されてもよい。結腸の下剤製剤の例に関する成分範囲例を、表1に示す。全ての成分が、必ずしも必要なわけではなく、単なる例示として記したものである。例えば、電解質を有することが必要でもなく、そして潤滑剤を有することが必ずしも必要とするものではない。

【0034】

【表1】

表1:固形用量の結腸の下剤組成物に関する成分の範囲例

成分	作用	Qty %(w/w)
PEG-8000	活性	50-90
電解質	活性	0-40
ステアリン酸マグネシウム	錠剤潤滑剤	0-1.50
錠剤結合剤及び充填剤	錠剤化剤	0-10

【0035】

3. 投与及び服用

本発明は、結腸の下剤製剤の使用方法も包含する。結腸の下剤製剤は、投与される用量により、広い範囲の活性を引き出す。本発明は、結腸の下剤製剤を少なくとも1人の患者に投与して、その製剤が結腸を洗滌することを含んでなる、結腸の洗滌方法を包含する。製剤は、排便を規則的にする、軟化させる、又はゆるくさせるために、より少ない用量を用いることもできる。

【0036】

従って、本発明は、少なくとも1人の患者に結腸の下剤製剤を投与して、腸内の便の排出を促進させることを含んでなる、腸内の便の排出を維持する又は排出を増大させる方法も包含する。結腸の下剤製剤は、患者の便秘を治療するために用いられてもよい。便秘は、これらに限定されないが、旅行；日常業務の変化；運動不足；けが、病気又は加齢に起因する不動状態；脱水症；過敏性腸症候群；妊娠；糖尿病；甲状腺機能低下症；高カルシウム血症；結腸又は直腸の癌；子宮脱出症；膣円蓋脱出症；直腸脱出症；外科手術による癒痕；結腸又は直腸の損傷；パーキンソン病；多発性硬化症；脳卒中；痔核又は裂肛；排便の遅延；不安；うつ病；摂食障害；及び強迫神経症の少なくとも1つを含む、多種の要因により引き起こされるかもしれない。便秘は、特発性、即ち原因不明のものであるかもしれない。

【0037】

別の態様では、組成物は、便秘を引き起こすような、薬物の投与に起因する便秘を患っている又は患いやすい患者を治療するために用いられる。便秘を引き起こすかもしれない薬剤は、これらに限定されないが、アルミニウム；抗鬱薬；血圧調節薬剤；カルシウムチャンネル遮断薬；カルシウムサプリメント；化学療法薬；風邪薬；抗ヒスタミン剤；利尿剤；鉄サプリメント；パーキンソン病用の薬剤；脂質低下薬剤；鎮痛剤；鎮静剤；コデイ

ン；及び精神安定剤を含む、制酸剤を包含する。

【0038】

当業者であれば、結腸の下剤製剤の適当な用量は、治療を受ける個体及び目的に応じて変化してもよいことが理解されるであろう。例えば、個々の患者の年齢、体重及び薬歴が、治療効果に影響するかもしれない。更に、より少ない用量の組成物が、穏やかな便通を生じさせるためには必要である一方、完全な洗滌には、より多い用量を必要とする。有能な医者であれば、これらの要因を考慮して、過度の実験なしに、用量が所望の治療的成果を達成するように用量計画を調整することができる。臨床医及び/又は治療医が、患者の個々の患者の反応に応じて、どのように、何時治療を中断するか、調整するか、終了するかを知るであろうことにも注目される。用量は、製剤に関して選択される特定のPEGポリマーの分子量に依存していてもよい。

10

ある態様では、総用量が、少なくとも1つの適用期間に投与される。更なる態様では、総用量が、2つ又はそれ以上の別々の適用期間に又は別の用量で投与される。

【0039】

結腸の下剤製剤の用量は、変化してもよい。例えば、より少ない用量の結腸の下剤製剤が、穏やかな便通を生じさせるために必要であってもよい、一方、完全な洗滌には、より多い用量を必要としている。穏やかな便通のために用いる1日あたりの総用量は、例えば、PEGポリマーの10g~100gの範囲であり得る。例えば、一般に、本発明の製剤における、PEG8000のような下剤の1日あたりの総用量は、緩下剤効果に対して、例えば、10~100g、15~95g、17~90g、20~90g、25~85g、30~80g、40~70g、50~60g、25~75g、又は35~65gの範囲である。1日あたりの総用量は、例えば、PEG8000のような下剤を、10、15、17、20、25、30、34、35、40、50、51、60、68、70、80、85、90又は100g含むように製剤化されてもよい。結腸の下剤製剤の追加の用量は、所望の治療的效果を生じさせるために必要であってもよい。ある態様では、所望の治療効果が得られるまでの間、1日あたりの総用量が24時間毎に投与される。

20

【0040】

より多い容量の結腸の下剤製剤が、結腸の完全な洗滌を生じさせるために必要であってもよい。完全な洗滌のために用いる総用量は、例えば、下剤の100g~1000gの範囲であってもよく、24時間までのある期間にわたって提供されてもよい。例えば、一般に、本発明の製剤における、PEG8000のようなPEGポリマーの1日あたりの総用量は、完全洗滌の下剤効果に対して、例えば、100~1000g、200~900g、300~800g、又は400~700g、500~600gの範囲にできる。用量は、例えば、PEG8000のようなPEGポリマーを、100、200、210、236、240、300、400、420、500、600、700、800、900、1000g含むように製剤化されてもよい。更なる例では、本発明の製剤における、PEG3350のようなPEGポリマーの1日あたりの総用量は、完全洗滌の下剤効果に対して、例えば、1~1000g、236~775g、240~750g、250~725g、350~600g、又は400~450gの範囲にできる。用量は、例えば、PEG3350のようなPEGポリマーを、210、236、240、400、405、410、415、420、425、430、435又は440g含むように製剤化されてもよい。

30

40

【0041】

緩下剂的及び完全洗滌下剂的な態様の両者で、1日あたりの総用量が分割された用量に分けられていてもよい。ある態様では、例えば、1日あたりの総用量が、24時間までのある期間で分割された、2つの用量に分けられている。例えば、PEG8000のようなPEGポリマーの1日あたりの総用量500gが、一例として、各々250gの2つの用量に分割されていてもよい。250gの1つの用量は、結腸処置の前の夕方に投与されてもよく、250gの2つ目の用量は、結腸処置の3~6時間前の、朝に投与されてもよい。別の態様では、1日あたりの総用量は、3つ、4つ又はそれ以上に分割される。

【0042】

50

一態様では、結腸の下剤製剤は、容易に投与される固形剤形である。固形剤形は、例えば、錠剤、ウエハー（wafer）、カプセル剤、座薬、カプレット、又は小袋を含む。剤形は、被覆され又は被包されていてもよい。一態様では、結腸の下剤製剤は、食品に組み込まれている。別の態様では、結腸の下剤製剤は、錠剤の形態である。一用量で投与される錠剤の数は、所望の効能、及び各固形剤形における有効成分の量に応じて変化してもよい。透明の液体を、各用量と共に摂取してもよい。

【0043】

別の態様では、結腸の下剤製剤は、水又は他の水性溶媒に分散又は溶解される。好ましい液体は、水、お茶、又はジュースを含む。一態様では、結腸の下剤製剤は、緩下剤の使用に関して、例えば、240～1000ml、480～800ml、又は600～720mlを含む、例えば、240～1000mlの水に溶解される。組成物は、完全洗滌下剤的使用に関して、例えば、0.5～5L、0.75～4L、1～3L、又は1.5～2Lを含む、例えば、0.5～5Lの水に溶解されてもよい。他の水性液体は、限定されることなく、緩下剤の調製物に用いられてもよい。完全洗滌の下剤調製物では、患者が、火花を発生させるかもしれない外科的又は診断的処置を受ける場合、全ての発酵する可能性のある液体は避けるべきであるが、患者は、ダイエット飲料（Crystal Light（登録商標）等）のような人工甘味料を含有する液体又は水を用いてもよい。そのような飲料の用量の頻度は、液体が完全に消費されるまで、例えば、10分毎に240ml、30分毎に240ml、30分毎に480ml、又は1時間毎に1Lであってもよい。

【0044】

別の態様では、結腸の下剤組成物は、例えば、240～1000ml、250～750ml、又は480～500mlのような、少量の水性溶液に溶解され、そして残った液体は、別に、しかし当該組成物と一緒に取り扱われる。

ある態様では、結腸の下剤組成物は、好適な液体に分散するために、固形剤形で提供される。別の態様では、結腸の下剤組成物は、予混合の液体形態で供給される。更なる態様では、結腸の下剤製剤は、経口摂取のために、固形剤形で提供される。

【0045】

結腸の下剤組成物は、キットの一部であってもよい。一態様では、キットは、組成物の投与を助けるための物質、例えば、コップ又は飲用容器を更に含んでなる。一態様では、キットは、2つの2リットル容器を含んでなり、ここにおける各2リットル容器は、少なくとも1000又は少なくとも4000の平均分子量を有する、ポリエチレングリコールの結腸の下剤製剤を含む。別の態様では、キットは、2つの2リットル容器を含んでなり、ここにおける各2リットル容器は、PEG3350の結腸の下剤製剤を含む。PEG3350は、各容器に200～400gの用量で存在する。一態様では、PEG3350は、各2リットル容器に210gの用量で存在する。更に別の態様では、キットは、2つの2リットル容器を含んでなり、ここにおける各2リットル容器は、PEG8000の結腸の下剤製剤を含む。2つの2リットル容器は、一緒に一つの箱、一つの袋、又は収縮包装等に包装されていてもよい。

【0046】

更に、別な態様では、取っ手付き容器が、ぎっしり詰まった冷蔵庫に容易にちょうど入るような大きさ及び形状をしている。例えば、取っ手付き容器は、冷蔵庫のドア部分に収められるように形成されていてもよい。一態様では、取っ手付き容器は、順に積み重ねられていてもよい。任意の溝が積み重ねを容易にしている。取っ手付き容器は、直立にしても、又は横向きにしてもよい。それらは、重ねて、又は横に並べて包装されてもよい。

【0047】

キットは、各2リットル容器中に、下剤に加えて、少なくとも一つの電解質のような、任意の成分を含んでいてもよい。別の態様では、キットは、各2リットル容器中に、香味剤を更に含んでなる。香味剤は、下剤が水性物質と再構成される前に容器に付加される、別の包装物として、キット中に供給されていてもよい。

結腸の下剤組成物は、多様な経路で投与されてもよい。一態様では、下剤組成物は、経口的に投与される。更なる態様では、下剤組成物は、例えば、栄養チューブ又は経鼻胃チューブといった、チューブを通して投与される。別の態様では、下剤組成物は、直腸に投与される。

(実施例)

以下の実施例は、単に例示的目的のために示されるものである。

【実施例 1】

【0048】

結腸の下剤組成物の浸透圧

固形物から構成される4つの水性溶液の浸透圧(Osm/kg H₂O濃度)を、氷点降下法浸透圧計であるOsmette S Automatic(登録商標)(Precision Systems Inc., Sudbury, MA)を用いて測定した。各々の溶液は、粉末又は錠剤の形態で提供される、表2に記載の成分(複数も)を正確に計量して調製した。各サンプルの成分(複数も)を500mlビーカーに移し、その後、ビーカーに240mlの水を加えた。可溶成分が溶解するまで、各サンプルをゆっくり攪拌した。予想通り、Visicol(登録商標)(InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA)サンプルは、不溶の固形物を含んでいた。

【0049】

氷点降下法浸透圧計は、100及び500mOsm/L標準を用いて、二点較正を実施した。各サンプルの浸透圧は、2回測定して、その結果を平均化した。各サンプルの平均浸透圧は、表2に記載される。表2に示されるように、浸透圧の理論上の計算値は、全ての電解質に対して80%の解離、及び非イオン分子であるポリエチレングリコールの完全な溶解を前提として、束一的性質に基づき算出した。

【0050】

【表2】

表2:結腸の下剤組成物の浸透圧

サンプル	浸透圧*		成分
	理論上	実測**	
リン酸塩	0.3610	0.3305	4.408gのリン酸ナトリウム一塩基一水和物; 1.592gのリン酸ナトリウム二塩基無水物
Visicol (登録商標)	NIA	0.3285	4.408gのリン酸ナトリウム一塩基一水和物; 1.592gのリン酸ナトリウム二塩基無水物; 0.918gの微結晶性セルロース; 0.0353gのコロイド状二酸化ケイ素; 0.106gのステアリン酸マグネシウム
PEG 8000	0.0035	0.0035	6.704gのPEG 8000
PEG 3350	0.0211	0.0465	17.0gのPEG 3350

*0.001 Osmの分解能

**2回の測定の平均値

【0051】

実際の浸透圧値は、PEG 3350の場合を除いて、全てのサンプルについて、期待された浸透圧値に近い値で得られた。PEG 3350溶液は、期待値の約2倍大きい実際の浸透圧値を示した。これは、PEGの平均分子量が、理論上の計算に用いた3350の値より小さいことによるかもしれない。しかしながら、サンプルは、医薬品製造の品質管理

10

20

30

40

50

基準（GMP）に従い製造されたものであるから、このことは好ましくはない。PEG 3350の増加した実際の浸透圧は、ポリマーの強い水和作用に影響する可能性があり、実質的に、凝固点降下及び観察された浸透圧においてその影響が増大している。

【0052】

PEG 8000の実際の浸透圧は、他の結腸洗滌の下剤溶液に比べて相対的に小さく、使用した量が、PEG 3350の単に1/2.5にも関わらず、実際の浸透圧はPEG 3350に比べて約13倍小さかった。よって、PEG 8000が、同量のPEG 3350に比べて、たとえあったとしても、はるかに少ない下剤効果を有することが予測されるであろう。

【実施例2】

【0053】

ポリエチレングリコール8000の結腸洗滌の下剤効能

本検討の主要な目的は、正常な健康状態の対象における、一態様の組成物、PEG 8000の対不活性な賦形剤（Crystal Light（登録商標）、水で再構成されるレモネードダイエット飲料（Kraft Foods North America, Inc., Rye Brook, NY））における下剤効果を試験することであった。更に、PEG 8000の安全性及び耐容性が評価された。

【0054】

処置

本検討は、16人の健康な男性対象による、二重盲式、無作為、交差検討であった。対象に、2つの投与シーケンス：シーケンスA（n=9）又はシーケンスB（n=6）の一方を無作為に割り当てた。各投与シーケンスに関して、3回の計画的来院：1回のスクリーニング来院（Visit 0）及び2回の処置来院（Visit 1及び2）を実施した。最初のスクリーニング来院の後、対象は、1日の食事当たり標準化された2000カロリー、食物繊維22gでの食事療法を継続し、33時間に両方の投与シーケンスを開始した。表3を参照されたい。対象は、4日目の始めに標準化された食事療法を終了して、その日のそれ以降は、低繊維朝食に続き透明な液体を与えられた。5日目には、患者は、テスト品を投与された後、何も口にしなかった（NPO）。

【0055】

ベースライン期間の測定期間を、2日目の午後6時に開始して、48時間継続した。ベースライン期間の間、全ての排便を収集し、堅さ及び重量に関して記録、及び評価を行った。4日目の午後6時に、テスト品の投与を開始した。シーケンスAでは、Visit 1の処置期間時に、不活性な賦形剤中のPEG 8000が、そしてVisit 2の処置期間時に、不活性な賦形剤のみが投与された。シーケンスBでは、Visit 1の処置期間時に、不活性な賦形剤のみが、そしてVisit 2の処置期間時に、不活性な賦形剤中のPEG 8000が投与された。両方の投与シーケンスにおいて、対象がVisit 2の開始に移行する前に、Visit 1で、引き続き2週間の休薬期間を実施した。テスト品の投与における観察期間の間、全ての排便を収集し、堅さ及び重量に関して記録、及び評価を行った。テスト品の投与における観察期間は、テスト品が投与された時点で開始され、5日目の午前11時まで継続された。

【0056】

10

20

30

40

【表3】

表3: Visit1&2及びシーケンスA&Bの両者に関する検討設計

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
食事療法	午前9時 標準食事 療法の開 始	標準食事療 法の継続	標準食事療 法の継続	午前9時標準食 事療法の終了; 食物繊維の低含 量朝食及び透明 液体の供与開始	テスト品投与後の NPO
ベース ライン		午後6時 ベースライン 期間の開始	ベースライン 期間の継続	午後6時 ベースライン 期間の終了	
テスト品の 投与及び 観察				午後6時テスト品 の投与及び観察 期間の開始	午前6時テスト品 の投与午前11時 観察期間の終了

10

【0057】

20

対象に投与されたPEG8000組成物は、希釈された不活性な賦形剤（Crystal Light（登録商標）、水で再構成されるレモネードダイエット飲料（Kraft Foods North America, Inc., Rye Brook, NY））に溶解した。PEG8000を含有しない又は含有する不活性な賦形剤における、別の二重盲式試験において、2つの溶液が、外見、味、臭い、舌触りでは識別できないことが実証された。本検討に関して、溶液が、包装物に提示されている標準濃度の半分になるように、小型容器1杯の不活性賦形剤を4クォート（quart）の水に混合した。PEG8000溶液は、8オンスの不活性賦形剤が約670.4mgのPEG8000を含むように、調製された。食事をしていない（NF.）対象は、4日目の午後6時の始めの1時間で15分毎に、8オンスのこの調製物を飲んだ（5回の総用量は、3.352gのPEG8000を含む）。対象は、5日目の午前6時の始めの時点で、同様に別の5回用量を飲んだ。よって、各々の対象に投与されたPEG8000の総用量は、80オンスの不活性賦形剤に供給された、6.704gである。不活性な賦形剤のみの段階時に、各対象には、同じ日程で、PEG8000が溶解していない不活性な賦形剤を与えた。

30

【0058】

効能：一次的評価項目

15人の患者が、本検討におけるスクリーニングに合格して、そして両方の来院を完了した。1人の患者は、Visit2時に、本検討の要求に対して闘争的に、そして従わなくなつたので、本検討から外された。

【0059】

40

効能に関する一次的評価項目は、ベースライン期間と観察期間の間に収集された湿った状態の排泄物の重量の差であり、これら2つの期間の継続時間の違いは調整した。具体的には、ベースライン期間は48時間であり、観察期間はわずか17時間であったため、このデータを1日（24時間）当たりの総便重量が得られるよう時間調整した。表4は、15人の患者における、テスト品による総便重量の測定値の平均を表す。PEG8000と不活性な賦形剤とを比較すると、1日当たりの便重量において、まずPEG8000ではベースラインに比べてわずかな増加が見られた（平均変化値 = +3.4g）。同時に、不活性な賦形剤ではベースラインに比べて、1日当たりの便重量における減少が見られた（平均変化値 = -60.8g）。不活性な賦形剤のベースラインに比べての減少は、不活性な賦形剤を与えられた後の観察期間に排便の無かった、10人の対象に幾分起因しているかも

50

しれない。患者が、テスト品、PEG後に賦形剤、又は賦形剤後にPEGを、投与されたシーケンスに基づき、データが更に収集された。両方のデータセットを、統計的有意性に関して分析した。

【0060】

【表4】

表4:テスト品による1日当たりの総便重量(g)

テスト品	便の平均重量(SD)		
	ベースライン	観察時	変化 (ベースライン~観察時)
PEG 8000 (n=15)	88.2(50.0)	91.7(87.3)	+3.4(114.0)
不活性賦形剤 (n=15)	106.1(71.5)	45.3(71.2)	-60.8(123.2)

SD = 標準偏差

【0061】

一次的評価項目の統計的分析は、テスト品データの纏め及びテスト品のシーケンスの両方を考慮して、結果として1日当たりに調整された便重量における、ベースライン期間から観察期間への変化を用いて、SAS/STAT PROC MIXEDで実行される線型モデルを用いて実施した。テスト品及びシーケンス(PEG8000又は不活性な賦形剤が、先に)がモデル項目であった。自由度13を有する統計的解析では、調整された1日当たりの総便重量における変化は、有意ではない(PEG8000効果に関して、 $p = 0.12$; シーケンス効果に関して、 $p = 0.49$)ことが明確になった。二次的モデルを、共変量として年齢、体重及び肥満度指数に関する項目を含むように構築した。しかし、これらの人口統計学的な共変量に関する調整を行っても、統計的な有意性は見られなかった。

【0062】

効能：二次的評価項目

3つの二次的評価項目；1回当たりの排便重量、排便回数、及びブリストル便堅さ尺度(Bristol Stool Consistency Scale)も又検討した。二次的評価項目の統計的解析では、一次的評価項目に対する上記と同様に実施した。しかし、線型モデルにおける結果は、1人当たりの排便重量、排便回数、又はブリストル便堅さ尺度の何れかであった。

【0063】

1人当たりの排便重量

この解析では、各データ収集期間の測定、排便当たりの平均便重量(総便重量を排便回数で割る)を各対象に関して決定した。表5を参照されたい。所定期間に対象に排便がない場合、この収集期間に関するデータが提供されず、サンプルのサイズに実質的な変化を導き、このデータの解釈をさらに困難にした。1回当たりの排便重量において示される有意的な差は見られなかった。更に、観察期間に、偶発的に、患者に特異的に多量の排便が起こった場合、腸の内容物及び個体自身の排便頻度の減少に起因して、検討期間には、別の多量の排便が起こるであろう見込みは低いため、このデータの評価は困難である。サンプルのサイズは、データにおけるこれらの可能な不規則性を説明するに十分な大きさではなかった。

【0064】

10

20

30

40

【表 5】

表5:テスト品による排便当たりの便重量

テスト品	排便当たりの便重量(SD)		
	評価可能な患者 のベースライン	観察時	変化 (ベースライン～観察時)
PEG 8000 (n=11)	98.5(43.9)	81.9(58.8)	-16.7(72.0)
不活性賦形剤 (n=5)	67.7(40.5)	96.1(34.6)	28.4(32.9)

SD = 標準偏差

10

【0065】

排便回数

本検討では、排便回数が、各患者に関してカウントされた。表6を参照されたい。ベースライン期間は48時間であり、観察期間は17時間でしかなかったため、このデータは、1日(24時間)当たりの排便回数を得られるように時間調整された。低用量のPEG 8000でさえも排便回数を増加させたことに示されるように、PEG 8000は、不活性な賦形剤よりも、排便のより高い頻度に関係していた。

【0066】

【表 6】

20

表6:1日当たりの排便回数

テスト品	排便回数(SD)		
	評価可能な患者 のベースライン	観察時	変化 (ベースライン～観察時)
PEG 8000 (n=15)	0.9(0.4)	1.2(0.9)	0.3(0.9)
不活性賦形剤 (n=15)	1.0(0.4)	0.5(0.7)	-0.5(0.9)

SD = 標準偏差

30

【0067】

この2次的評価項目に関して、統計的解析を実施した。統計的解析では、排便回数における変化が、PEG-8000の不活性な賦形剤に対する優位性に関するテストにおいて、有意である(共変量の調整なしで、 $p = 0.019$)ことが見出された。更なる解析を、共変量として、年齢、体重及び肥満度指数に関する項目を含めて実施した。これらの人口統計学的な共変量に関する調整後のp値も、有意であった($p = 0.022$)。

【0068】

ブリストル便堅さ尺度

ブリストル便堅さ尺度は、1~7(より高い値はよりゆるい便を示し、上限は水様便を表す)の可能値を有する通常の尺度で、患者の便の堅さを評価するために用いた。表7を参照されたい。排便がない場合、この値は不確定なままで、この測定に関してサンプルサイズの変化をもたらすことになる。よって、このサンプルサイズの変化により、これらの結果を解釈することはより困難となる。従って、不活性な賦形剤は、水様便とより関連性があるという事実は、信頼できる結論と見なせるものではない。更に、統計的に有意な差異は見られなかった。

40

【0069】

【表 7】

表7:プリストル便堅さ尺度

テスト品	プリストル便堅さ尺度(SD)		
	評価可能な患者 のベースライン	観察時	変化 (ベースライン～観察時)
PEG 8000 (n=11)	3.7(1.0)	3.1(0.8)	-0.5(1.3)
不活性賦形剤 (n=5)	3.0(1.0)	3.4(0.9)	0.4(1.5)

SD = 標準偏差

10

【0070】

効能: 結論

PEG 8000の浸透圧は、PEG 3350のような他の結腸の下剤組成物よりも低いにもかかわらず、PEG 8000の投与は、排便における顕著な増加、及び便重量においては顕著な増加ではない結果となった。実施例1を参照されたい。1回当たりの排便重量及びプリストル便堅さ尺度における効果は、示されなかった。よって、PEG 8000は、本検討（一次的有効性評価基準、又は全ての有効性評価基準のどちらかによって測定されたように）で提供された用量では、効果的な結腸下剤ではなかったが、高い用量では、効果的な結腸の下剤組成物になるであろうと期待される。提供された用量では有効ではないが、このデータからその活性が示唆される。PEG 8000は、単独で又は電解質と共にのどちらかで、本明細書に記載の用量よりも高い用量（即ち、670.4mgより高い）で、結腸の下剤（緩下剂的又は完全下剂的使用のどちらかの使用）として用いることができることと期待される。高い用量では、下剤活性における4つのパラメータ全てが、増加を示すであろう。

20

【0071】

安全性

最初の用量（4日目の午後6時）から最後の用量（5日目の午前7時）の72時間後までの期間に、有害事象は各々の来院において何ら報告されていない。3件の小さな有害事象が、処置期間外に報告されている。2人の対象が、軽い頭痛を報告し、1人の対象が中等度の鼓腸を見せたが、これはテスト品に関連していなかった。重篤な事象、重度の事象、及び死亡は見られなかった。最終的に、直立性高血圧症の発現は見られなかったし、バイタルサイン、健康診断又は併用薬の使用に関して、顕著な又は臨床的に重大な所見も見られなかった。

30

【実施例3】

【0072】

結腸を洗滌するためのポリエチレングリコールを含む結腸の下剤組成物

結腸を含む外科的又は診断的処置を受ける患者は、ポリエチレングリコール8000を含んでなる、100～1000gの結腸の下剤組成物を投与される。外科的又は診断的処置の前の夕方に、100～1000gを、1回用量又は分割した用量のどちらかで、分割した用量が必要とする、より多い容量の溶液と共に、少なくとも総量で240ml～4Lの水のような水性溶液に溶解又は分散して、与えられる。結腸内視検査の日には、（検査の開始3～6時間前に）100～500gが、少なくとも240ml～2Lの水のような水性溶液に溶解又は分散して、与えられてもよい。そのような処置の結果は、好適に洗滌された腸を提供し、患者が嗜好の面及び副作用の面の両方で耐えることのできるものであり、内視鏡又は他の医療機器のより穏やかな挿入を実現できるであろうことが期待される。

40

【実施例4】

【0073】

便秘を治療するためのポリエチレングリコールを含有する結腸の下剤組成物

50

便秘を患う患者は、ポリエチレングリコール8000を含んでなる、結腸の下剤組成物で治療される。組成物は、10～100gの1日当たりの総用量が投与され、錠剤又はカプセルの剤形で投与される。用量は、毎日繰り返されてもよい。そのような治療の結果、便をゆるくし又は軟化することにより、及び/又は結腸内の増加した水分量に起因する蠕動の促進により、便通が容易に及び排泄が促進されるであろうと期待される。そのような治療の結果、患者は、嗜好の面及び副作用の面の両方で耐えることができるであろうことも又期待できる。完全洗滌及び緩下剤的便通に関して、同じ2つの機能をもつ組成物を使用できることは有益である。

【実施例5】

【0074】

結腸の下剤組成物を含有するキット

結腸を含む外科的又は診断的処置を受ける患者には、キットが提供される。キットは、2つの2リットル取っ手付き容器を含む。各2リットル取っ手付き容器は、240gのポリエチレングリコール3350、5.84gの塩化ナトリウム、2.98gの塩化カリウム、6.72gの重炭酸ナトリウム、及び22.72gのスルホン酸ナトリウムを含む。各取っ手付き容器は、香味剤を含んでいてもよく、香味剤は患者により加えられてもよい(Crystal Light(登録商標)のような)、又は香味剤は、製造業者により、1つの香料又は複数の香料の選択のどちらかで、別な包装物で供給されてもよい。結腸内視検査の日には(処置の開始4～5時間前に)、各取っ手付き容器を、水を2リットルの印まで満たし、固形組成物を溶解するため振り混ぜる。患者は、4リットルの液体を飲み尽くすまで、10分毎に8oz.(240ml)のペースで、水性の下剤組成物を飲む。そのような治療の結果、好適に洗滌された腸が提供され、患者が嗜好の面及び副作用の面の両方で耐えることができ、内視鏡又は他の医療機器のより穏やかな挿入を実現できるであろうことが期待される。更に、2つの2リットル取っ手付き容器は、患者に対して、より大きな容器として、心理的威圧感を与えるものではなく、そのため従う患者が増加するであろう。更に、2つの2リットル取っ手付き容器は、特に高齢者、虚弱者又は障害者にとって、取り扱いが容易であると期待される。

【0075】

本明細書に引用する全ての文献は、各々個別の刊行物、又は特許若しくは特許出願が特別に及び個別に、全ての目的に関して文献を参照してその全てを取り込むことを明示している場合には、同等の範囲で、その全て及び全ての目的に関して、参照して本明細書に取り込まれる。参照文献として取り込まれる刊行物又は/及び出願の範囲が、本明細書に含まれる開示と矛盾する場合、本明細書は、そのような矛盾する要素の何れにも取って代わる又は優先することを意図する。

【0076】

本明細書及び特許請求の範囲に用いる成分、反応条件等の量を表す、全ての数字は、「約」という用語によって、全ての場合に修飾されるものと理解されたい。従って、相反することを表さない限り、本明細書及び付随する特許請求の範囲に記述される数値パラメータは、本発明により得られることを求められている所望の特性に依存して変化するかもしれない、近似値である。当業者にとって明らかであろう如く、その精神及び範囲から逸脱することなく、本発明における多くの変更及び変法を行うことができる。本明細書に記載の具体的な態様は、単なる例示として提供されるものであり、何ら限定することを意図するものではない。本明細書及び実施例は、単なる例示的なものとして見なし、真の範囲及び精神は付随の特許請求の範囲に示されることを意図している。

10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ローズ, マーティン
アメリカ合衆国 メリーランド州 20817 ベテスダ, ケンヒル ロード 6709
- (72)発明者 アップル, ロバート
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18940 ニュータウン, クレア ドライブ 10
- (72)発明者 スキエンジェルスキー, シュテファン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19403 ノリスタウン, フィールドクレスト アベニ
ュー 2513

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2001/0051659(US, A1)
国際公開第2004/006833(WO, A1)
British Journal of Cancer, 2001年, Vol.84, pp.90-93
Cancer Research, 1999年, Vol.59, pp.5143-5147
Digestive Endoscopy, 2005年 1月, Vol.17, pp.50-53

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 33/44

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/48

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)