(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5918242号
(P5918242)
(45)発行日　平成28年5月18日(2016.5.18)　(24)登録日　平成28年4月15日(2016.4.15)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/439 (2006.01)　A61K 31/439
A61K 9/20 (2006.01)　A61K 9/20
A61K 9/36 (2006.01)　A61K 9/36
A61K 47/02 (2006.01)　A61K 47/02
A61K 47/04 (2006.01)　A61K 47/04

請求項の数 15　(全 32 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-529744 (P2013-529744)
(86)(22)出願日　平成23年9月21日 (2011.9.21)
(65)公表番号　特表2013-537900 (P2013-537900A)
(43)公表日　平成25年10月7日 (2013.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2011/054133
(87)国際公開番号　WO2012/038898
(87)国際公開日　平成24年3月29日 (2012.3.29)
審査請求日　平成26年8月7日 (2014.8.7)
(31)優先権主張番号　BO2011A000012
(32)優先日　平成23年1月19日 (2011.1.19)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)
(31)優先権主張番号　BO2010A000638
(32)優先日　平成22年10月22日 (2010.10.22)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(73)特許権者　304044793
アルファ　ワッセルマン　ソシエタ　ペル　アチオニ
ＡＬＦＡ　ＷＡＳＳＥＲＭＡＮＮ　Ｓ．Ｐ．Ａ．
イタリア国　６５０２０　（ピエ）　アランノ　ヴィア　エンリコ　フェルミ　１
(74)代理人　100090686
弁理士　鍬田　充生
(72)発明者　ヴィスコミ，　ジュゼッペ　クラウディオ
イタリア国，　イ－４０１３３　ボローニャ，　ヴィア　ラガッツィ　デル　’９９，　５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】リファキシミンを含む医薬処方物、それを得るための方法及び腸疾患を治療する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
腸感染性及び／又は炎症性疾患を治療するための医薬組成物の錠剤であって、医薬組成物が、
（ｉ）１００～８００ｍｇの量でリファキシミンβの水和物又は溶媒和物を含む胃抵抗性微粒子、
（ｉｉ）薬学的に許容可能な顆粒以外の賦形剤、及び必要に応じて
（ｉｉｉ）フィルム形成コーティング剤
を含み、
錠剤中に含まれる顆粒以外の賦形剤の総量が、錠剤の３０重量％を超えない錠剤。
【請求項２】
錠剤中の顆粒以外の賦形剤の総量が、錠剤の５．０重量％～２０．０重量％である請求項１記載の錠剤。
【請求項３】
顆粒以外の賦形剤が、崩壊剤、滑沢剤及び必要に応じて希釈剤を含む請求項１又は２記載の錠剤。
【請求項４】
顆粒以外の賦形剤が、
カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウム）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン

（ポビドン）、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、アルファ化デンプン、シリカから選択される崩壊剤；

ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、植物硬化油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、安息香酸ナトリウムから選択される滑沢剤；及び必要に応じて

セルロース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、カオリン、硫酸カルシウム二水和物、炭酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、ソルビトール、マンニトール、グルカン、キシログルカンから選択される希釈剤

の１又は複数を含む請求項１～３のいずれかに記載の錠剤。

【請求項５】

着色剤、甘味剤及び／又は酸化防止剤を含む請求項１～４のいずれかに記載の錠剤。

【請求項６】

コーティング剤を含まない錠剤の総重量に対して、それぞれ、崩壊剤の量が３．０重量％～８．０重量％で可変であり、滑沢剤の量が０．３重量％～２．０重量％で可変であり、及び希釈剤の量が０．０％～１０．０％で可変である請求項１～５のいずれかに記載の錠剤。

【請求項７】

腸感染性及び／又は炎症性疾患が、下痢症候群、旅行者下痢症、腸内細菌フローラの均衡変化によって生じた下痢、クローン病、腸炎、潰瘍性直腸結腸炎、過敏性腸症候群、小腸細菌過剰増殖、憩室疾患、高アンモニア血症、手術前後の抗菌的予防法、肝性脳症、ストレス性関節疾患（stress articulation disease）、間質性大腸炎、細菌性腹膜炎、プロトンポンプ阻害剤の連用によって誘発された感染から選択される請求項１～６のいずれかに記載の錠剤。

【請求項８】

クローン病の治療のための錠剤であって、臨床的寛解のための治療が１日あたり８００ｍｇ～２４００ｍｇのリファキシミン量の投与を含む請求項１～７のいずれかに記載の錠剤。

【請求項９】

クローン病の治療のための錠剤であって、臨床的寛解のための治療期間が１２週の治療期間を含む請求項１～８のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１０】

クローン病の治療のための錠剤であって、患者が５ｍｇ／ｌより高いＣ反応性タンパク質値を有する患者である請求項１～９のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１１】

クローン病の治療のための錠剤であって、患者が約５ｍｇ／ｌ～１０ｍｇ／ｌのＣ反応性タンパク質値を有する患者である請求項１～１０のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１２】

クローン病の治療のための錠剤であって、患者が疾患の最近の診断を有する患者である請求項１～１１のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１３】

クローン病の治療のための錠剤であって、患者が回腸及び結腸に局在化した疾患を有する患者である請求項１～１２のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１４】

単一療法として使用するための請求項８～１３のいずれかに記載の錠剤。

【請求項１５】

腸感染性及び／又は炎症性疾患を治療するための治療剤であって、請求項１～１４のいずれかに記載の錠剤で構成されている治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
（発明の目的）
本発明の目的は、ｐＨ値１．５～４．０でリファキシミン放出を阻害しかつｐＨ値５．０～７．５でリファキシミンの放出を許容することを特徴とする胃抵抗性微粒子によって得られた、リファキシミンを含む胃抵抗性錠剤、この錠剤を得るための方法、並びに炎症性腸疾患（bowel diseases）に直接的に又は間接的に由来する疾患の治療及び予防におけるこの錠剤の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
（開示の背景）
消化器の病状のうち、感染性病因及び／又は炎症性腸病因を有する病状は、頻繁に起こる。このような病状としては、腸感染（bowel infections）、過敏性腸症候群（irritable bowel syndromes）及び炎症性腸疾患（inflammatory bowel diseases）が挙げられる。
【０００３】
用語「腸感染」は、例えば、下痢症候群、旅行者下痢症、腸微生物フローラの均衡変化によって生じた下痢、腸炎を含む。用語「炎症性腸疾患」は、例えば、クローン病及び潰瘍性直腸結腸炎も表す。他の腸病状は、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）（「過敏性腸疾患」とも称される）、小腸における細菌の過剰増殖（「小腸細菌過剰増殖」（ＳＩＢＯ）とも称される）及び憩室症候群（diverticular syndromes）を含む。
【０００４】
前述の腸病状の病因は、おそらく、少なくとも一部は細菌性病原体又は腸内細菌フローラの変化によるものである。肝性脳症（hepatic encephalopathy）は、それ自体の病状及びその合併症が腸内微生物叢によるアンモニア産生によって起こるので、肝性脳症もまた、リファキシミンで治療される。
【０００５】
炎症性腸疾患の場合において、薬物療法（内科療法）の目的は、抗生物質、ステロイド類、５－アミノサリチル酸塩（５－ＡＳＡ）、免疫抑制剤、特定の化学療法及びいわゆる生物学的製剤（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アナキンラ（anakirna））などの薬物を用いて炎症性状態を低減させることである。
【０００６】
この範囲において、抗生物質は、腸内管腔における細菌負荷（bacterial burden）、そして細菌負荷が関与する炎症性状態を低減させる目的で広範に用いられ、この病理学的状態（下痢、腸疼痛、鼓腸、渋り、膿瘍、瘻など）に関連した徴候学の寛解をもたらす。
【０００７】
用いられた薬物は、しばしば重篤な副作用及び／又は有害反応と関係し、治療の中止を招くこともある。従って、このような病状の治療に有効であり、かつ連用（chronic use）も考慮に入れた適切な安全性プロファイルを有する新たな有効薬物（薬剤）の必要性が存在する。
【０００８】
リファキシミンは、グラム陽性及びグラム陰性細菌に対して抗菌活性であり、デコンブＪ．（Descombe J.）ら、Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994)（非特許文献１）に記載のように、吸収されないことが報告されており、胃腸管で局所的にのみ作用する。リファキシミンは、その抗菌性及び局所活性に起因して、感染性及び炎症性腸疾患に対する治療において、急性期及び慢性期の両方で適切な役割を果たす。
【０００９】
リファキシミンは、結晶形及び無定（アモルファス）形で存在し、これらの形態は、例えば、米国特許第７，０４５，６２０号（特許文献１）並びに米国特許出願公開第ＵＳ２００８０２６２０２４号（特許文献２）及び同第ＵＳ２００９０１３０２０１号（特許文献３）に記載されており、これらの文献の全内容は、参照することにより本明細書に組み入れられる。リファキシミンの異なる形態は、血液中の異なる吸収レベルに関連する。米

国特許出願第２００８０１３３２５３０号（特許文献４）（この文献の全内容も、参照することにより本明細書に組み入れられる）を参照のこと。

【００１０】

現在、リファキシミンは、病因がグラム陽性及びグラム陰性細菌によってもたらされた急性及び慢性腸疾患に部分的に又は完全に帰することができる病状［下痢症候群、旅行者下痢症、腸微生物フローラの均衡変化によって生じた下痢（夏季下痢など）、旅行者下痢症、全腸炎など］を治療するために認可されている。また、リファキシミンは、胃腸管の外科的介入における感染性合併症の手術前及び手術後予防において、高アンモニア血症の治療における補助剤として、及び肝性脳症の急性事象の危険の低減において使用される。

【００１１】

リファキシミンは、関節疲労症候群、間質性大腸炎、細菌性腹膜炎、及びプロトンポンプ阻害剤の連用に起因する感染においても有用である。

【００１２】

前述の用途のために、現在市販されているリファキシミンの乏しい吸収は、さらに有利である。なぜなら、望まれない効果の発生又は事象（例えば、抗生物質耐性（抗生物質抵抗性）細菌株の選択及び薬理学的相互作用の可能性のリスクなど）が低減されるからである。

【００１３】

リファキシミンは、現在、１００ｍｇ～５５０ｍｇ含む用量の錠剤もしくはカプセル剤の形態で、又は小児用の製剤、又は局所感染を治療するための軟膏の形態で市販されている。

【００１４】

臨床試験では、微生物叢の変化を伴う病状及び炎症性腸疾患［例えば、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、小腸細菌過剰増殖（ＳＩＢＯ）及び憩室疾患、クローン病及び回腸嚢炎など］の治療におけるリファキシミンの効果（効能）が明らかになっている。

【００１５】

ピメンテル　Ｍ．（Pimentel M.）、Expert Opin. Investig. Drugs 2009; 18 (3), 349-358（非特許文献２）及びプランテラ　Ｃ．（Prantera C.）ら、Aliment. Pharmacol. 23,1117-1125, 2006（非特許文献３）によって報告されているように、最大４週間の間１２００ｍｇ／日までの用量を有する様々な治療スキームで投与されたリファキシミンは、ＩＢＳ及びＳＩＢＯ症候群の有意な改善をもたらした。

【００１６】

腸炎症性疾患のうち、特に関連性があるのは全消化管に関与する病状であるクローン病であり、このクローン病では、回腸末端及び結腸が最も関連する領域である。炎症プロセスは、典型的には不連続である。この疾患は、長期にわたる可変的な経過によって、その全身性及び肛門周囲合併症によって、並びに手術及び薬物治療（内科治療）後でさえも再発する傾向によって特徴付けられる。

【００１７】

また、この病状に関して、リファキシミンの使用は、例えば、シャフラン　Ｉ．（Shafran I.）ら、Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl), S250（非特許文献４）及びCurrent Medical Research Opinion, 2005, 21(8), 1165-6（非特許文献５）において報告されており、これらの文献では、クローン病患者の治療においてリファキシミン２００ｍｇを含む市販の錠剤を用いることにより、この疾患の寛解の誘発において臨床的効果が観察されたことが報告されている。リッツェロ　Ｆ．（Rizzello F.）ら、Gut, 2000, 47, Suppl.3, A12（非特許文献６）には、再発予防におけるリファキシミン２００ｍｇ錠剤の使用が報告されている。

【００１８】

ラテラ（Latella）ら、Int. J. Colorectal Dis., 2003, 18, 55-62（非特許文献７）には、非複雑性憩室疾患の患者の症状を改善するための市販リファキシミン錠剤の使用の効果が報告されている。

【００１９】
肝性脳症の治療におけるリファキシミンの治療効果は、バス（Bass）ら、New Eng. J. Med., 2010, 362, 1071-1081（非特許文献８）に報告されている。
【００２０】
炎症性腸疾患の治療におけるリファキシミンの治療効果を改善するために、イタリア国特許ＩＴ１３６２８２０（特許文献５）に記載のように、３００ミクロン未満の大きさを有しかつ胃抵抗性フィルムでコーティングされた微粒子形態の医薬組成物が、近年提案されている。
【００２１】
これらの微粒子は、腸においてのみ抗生物質を放出するという要求を満たし、その大きな表面積及び粘膜に対して生体接着性のポリマーを有する胃抵抗性コーティング剤の組成物に起因して、有効成分と腸粘膜との接触を増大させる。
【００２２】
経口投与用の水性溶液における使用に好適な胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む医薬組成物の製剤は、国際出願ＷＯ２００６／０９４７３７（特許文献６）及び米国特許出願公開第ＵＳ２００９００１１０２０号（特許文献７）に記載されている。両文献の全内容は、参照することにより本明細書に組み入れられる。ＷＯ２００６／０９４７３７（特許文献６）には、この製剤が炎症性腸疾患の治療に有用であり得ることも報告されている。
【００２３】
プランテラ　Ｃ．（Prantera C.）ら、Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 23, 1117-1125（非特許文献９）には、水性懸濁剤についてＷＯ２００６／０９４７３７（特許文献６）に従って調製された胃抵抗性微粒子中のリファキシミンを用いるクローン病治療において得られた結果が記載されており、８００ｍｇ用量で１日２回１２週の治療により、５２％の患者において臨床的寛解が誘発された。臨床的寛解率は、ベースラインのＣ反応性タンパク質値の上昇を伴う患者の部分群において６３％に達した。
【００２４】
懸濁剤のための微粒子中のリファキシミンの使用により、シャフラン　Ｉ．（Shafran I.）ら、Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl), S250（非特許文献４）及びCurrent Medical Research & Opinion 2005, 21(8), 1165-6（非特許文献５）に報告された結果と比較して、より良好でかつ予期せぬ結果が得られ、リファキシミン２００ｍｇ錠剤を１日３回使用して１２週の治療後、この疾患の寛解が５２％のケースで報告された。より高い効果を得るために、治療の平均期間は、少なくとも１６週まで延長しなければならない。
【００２５】
市販の錠剤を用いて患者を治療することによって得られた結果と、水性懸濁剤のための胃抵抗性微粒子を用いて患者を治療する結果とを比較する場合、シャフラン（Shafran）、Am. J. Gastroenterol, 2003, 98 (Suppl), S250（非特許文献４）及びCurrent Medical Research and Opinion 2005, 21(8), 1165-6（非特許文献５）によって報告された臨床試験において、２７．６％の患者が併用療法としてコルチコステロイドも使用していたことにも留意しなければならない。一方、プランテラ（Prantera）、Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 23,1117-1125（非特許文献９）によって実施された試験では、コルチコステロイドは除外されていた。
【００２６】
シャフラン（Shafran）ら、Dig. Dis. Sci., 2010, 55(4), 1079-84（非特許文献１０）にはまた、０．４～１３４．９週（平均期間値１６．６週）の治療期間の間、コルチコステロイド、リファキシミン以外の他の抗生物質、いわゆる生物学的製剤、免疫調整剤及び下痢止め剤を含む種々の併用療法を維持したクローン病患者６８名にリファキシミン２００ｍｇ錠剤を１日３回用いた結果が報告されている。この試験では、この疾患の臨床的寛解が６５％の患者において得られたことが報告されている。

【００２７】
シャフラン（Shafran）に記載された前述の治療は完全に異質であるが、プランテラ（Prantera）、Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 23, 1117-1125（非特許文献９）によって報告された結果は治療効果を示すと結論付けることができる。なぜなら、より低い頻度の１日の投与で、かつコルチコステロイド、他の抗生物質及び／又は生物学的製剤を用いる併用療法を行うことなく、臨床的寛解が短期間の治療のうちに得られるからである。
【００２８】
ＷＯ２００６／０９４７３７（特許文献６）には、リファキシミンの胃抵抗性微粒子の製剤が記載され、懸濁剤、錠剤及びカプセル剤における組成物の製剤が開示されている。また、この文献には、クローン病患者に１６００ｍｇ／日までの用量で水性懸濁剤用微粒子の処方物を使用することが記載されているが、より高い用量での効果及び安全性並びに治療終了後の疾患の寛解期間については報告されていない。
【００２９】
さらに、ＷＯ２００６／０９４７３７（特許文献６）には、錠剤、カプセル剤、小包として微粒子を用いる可能な医薬形態（剤形）（pharmaceutical form）が記載され、そしてこの微粒子がリファキシミンのα、β、γ、δ及びε多形を含み得ることが述べられている。
【００３０】
リファキシミンは、水和物及び／又は溶媒和物形態においても存在し得る。リファキシミンの形態が溶媒和物によって安定化されているリファキシミンの溶媒和物は、ＷＯ２００８／０２９２０８（特許文献８）［米国特許出願公開第２０１０００１００２８号（特許文献９）としても公開されている］に記載されている。
【００３１】
本発明の目的は、リファキシミンを用いる治療に対して敏感な又は影響を受けやすい炎症性疾患を治療するための、より有効な医薬形態（剤形）を提供することにある。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００３２】
【特許文献１】米国特許第７，０４５，６２０号
【特許文献２】米国特許出願公開第ＵＳ２００８０２６２０２４号
【特許文献３】米国特許出願公開第ＵＳ２００９０１３０２０１号
【特許文献４】米国特許出願第２００８０１３３２５３０号
【特許文献５】イタリア国特許ＩＴ１３６２８２０
【特許文献６】ＷＯ２００６／０９４７３７
【特許文献７】米国特許出願公開第ＵＳ２００９００１１０２０号
【特許文献８】ＷＯ２００８／０２９２０８
【特許文献９】米国特許出願公開第２０１０００１００２８号
【非特許文献】
【００３３】
【非特許文献１】Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994)
【非特許文献２】Expert Opin. Investig. Drugs 2009; 18 (3), 349-358
【非特許文献３】Aliment. Pharmacol. 23,1117-1125, 2006
【非特許文献４】Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl), S250
【非特許文献５】Current Medical Research Opinion, 2005, 21(8), 1165-6
【非特許文献６】Gut, 2000, 47, Suppl.3, A12
【非特許文献７】Int. J. Colorectal Dis., 2003, 18, 55-62
【非特許文献８】New Eng. J. Med., 2010, 362, 1071-1081
【非特許文献９】Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 23, 1117-1125
【非特許文献１０】Dig. Dis. Sci., 2010, 55(4), 1079-84
【発明の概要】

【００３４】
（発明の概要）
可能な医薬形態のうち錠剤の使用を選択し、及びリファキシミンの全多形のうちリファキシミンβ多形の水和物又は溶媒和物形態を使用することを選択することにより、表１に示されるように、予想外にも、炎症性疾患を治療するためのより有効な医薬形態が得られることが見出された。
【００３５】
この結果は、予期せず、かつ驚くべきものである。なぜなら、すべての医薬形態のうち、錠剤は、有効成分が時間の経過によって急速に利用できなくなるものであり、リファキシミンのβ多形の水和物又は溶媒和物形態は、リファキシミンのすべての公知多形の中でも、バイオアベイラビリティが低く、かつ溶解性が低いからである。これらの２つの因子の組み合わせにより、炎症性疾患（特に、クローン病）の治療における本発明の処方物の治療効果の増大が、驚くべきかつ予期せぬものになる。
【００３６】
本発明の錠剤は、好ましくは、製造プロセス全体の間及びこれらを保存する間、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を維持して製造される。また、得られた錠剤は、微粒子の胃保護を保持し；様々な量のリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を、単独で又はリファキシミンの他の多形もしくは無定形と混合して、また、ＷＯ２００６／０９４７３７Ａ１に記載の用量（すなわち、１６００ｍｇ／日）と等しいか又はこれより高い用量で含み；許容可能な大きさを有し；破壊又は崩壊のおそれなく製造及び包装プロセスにおいて取り扱いやすい適切な硬さを有し；十分に速い崩壊（分解）時間（disaggregation time）により腸での有効成分の放出が可能であり；そしてＷＯ２００６／０９４７３７Ａ１に記載の胃抵抗性粒子の水性懸濁液を用いて得られたものと等価な有効成分溶解プロファイル（dissolution profile）を有する。さらに、本発明の錠剤は、容易に投与されるために長期にわたって安定であり、腸感染性及び炎症性疾患において使用されるために患者に許容可能であるべきである。
【００３７】
また、リファキシミンは、例えば、ＷＯ２００５／０４４８２３、ＷＯ２００６／０９４６６２、ＵＳ２００９０８２５５８、ＷＯ２００８／０３５１０８、ＷＯ２００８／１５５７２８、ＷＯ２００９／１０８７３００１、米国特許第７，０４５，６２０号、ＷＯ２００８／０２９２０８（米国特許出願公開第２０１０００１００２８号としても公開されている）及びCrist. Eng. Comm., 2008, 10, 1074-1081（これらの文献の全内容は、参照することにより本明細書に組み入れられる）に記載されているように、種々の多形、鏡像異性体（エナンチオマー）、水和物、溶媒和物及び無定形の形態で存在し、これらの異なる形態は、異なる化学物理的性質及びバイオアベイラビリティによって特徴付けることができ［例えば、米国特許出願公開第２００８０１３２５３０号（この文献の全内容は、参照することにより本明細書に組み入れられる）］、胃抵抗性微粒子で調製された錠剤の形態で使用するための本発明の医薬製剤はリファキシミンの形態を維持し、このリファキシミンの形態は、特に、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態と混合して含む。ＷＯ２００８／０２９２０８［米国特許出願公開第２０１０００１００２８号（参照することにより本明細書に組み入れられる）としても公開されている］には、リファキシミンの多形（特に、β形）を安定化するリファキシミンのポリオール溶媒和物が記載されており、この溶媒和物は、本発明での使用にも適している。ポリオールの他に、他のリファキシミン溶媒和物もまた、本発明での使用に適している。
【００３８】
好ましい一実施形態において、リファキシミンβ形の水和物又は溶媒和物形態は、錠剤処方物中に存在するリファキシミン総量の少なくとも半分を占める。他の実施形態において、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態は、錠剤処方物中に存在するリファキシミン総量の少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％で

ある。

【００３９】

さらに、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を、ＷＯ２００６／０９４７３７の記載と同様にして調製された胃抵抗性微粒子において、単独で又はリファキシミンの他の結晶形もしくは無定形と混合して含む錠剤の医薬形態（剤形）は、薬学的に許容可能な顆粒以外の賦形剤（顆粒外賦形剤）（extra-granular excipients）を含み、全ての顆粒以外の賦形剤の総量は、好ましくは、錠剤の３０重量％を超えない。特に、この賦形剤は、崩壊剤［例えば、カルボキシメチルセルロース（カルメロースとも称される）ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロースとも称される）ナトリウム又はデンプングリコール酸ナトリウムなど］及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、植物硬化油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、安息香酸ナトリウムなど）を含む。

【００４０】

固形組成物（固体組成物）は、生体接着性であるという事実によって特徴付けられ、この組成物は、生体接着性を有する化合物によってコーティング（被覆）された微粒子を含んでいる。

【００４１】

錠剤は、希釈剤（例えば、セルロース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、カオリン、水和硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、グルカン、キシログルカンなど）を含むこともできる。ただし、賦形剤の合計重量は、常に、錠剤の約３０重量％より低く、さらには、特に５．０％～２０．０％である。

【００４２】

必要に応じて、リファキシミンの微粒子を含む錠剤は、フィルム形成性コーティング剤（filmogenous coating）でコーティングされていてもよい。胃抵抗性フィルムコーティング剤の必要はなく、錠剤が分割されても胃抵抗性が維持される。

【００４３】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を、単独で又は他の無定形、水和もしくは溶媒和結晶形と混合して含む、本発明の胃抵抗性錠剤の新たな組成物の望ましくかつ有利な特徴は、いくつかの実施形態において、この錠剤が当該分野において慣用のリガンド（ligand）及び／又は流動促進（glidant）賦形剤を含む必要がないことである。

【００４４】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を、単独で又は他のリファキシミン形態と混合して含む錠剤は、２５℃で３年にわたって、及び４０℃で６か月にわたって安定であり、適度な硬さ、破砕性及び崩壊性（分解性）（disaggregation properties）を有し、錠剤が分割されても胃抵抗特性を保持する。リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態と混合して含む胃抵抗性微粒子を用いると、可能な分配の選択肢として、微粒子を、所望の重量の錠剤になるまで当該分野で公知の１又は複数の賦形剤と混合できるので、様々な量のリファキシミンを含む錠剤が調製できる。

【００４５】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含む微粒子を用いて調製された錠剤は、１００～８００ｍｇ（１００ｍｇ及び８００ｍｇも含む）を含む様々な量のリファキシミンを含むことができ、立証された治療効果、安全性及び忍容性（許容性）（tolerability）をもって、腸感染性及び炎症性疾患（例えば、クローン病が挙げられるがこれに限定されない）の患者に、高用量（特に、１日あたり１６００ｍｇより高い用量）を必要とする兆候に対して有効に投与できる。

【００４６】

ＷＯ２００６／０９４７３７に記載の微粒子と同様に、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態と混合して含み、本発明に従って調製された錠剤は、同じ微粒子の水性溶液を投与することによって得

られた結果と比較した場合に、腸炎症性疾患（例えば、クローン病など）の治療において、より高い治療効果を示した。

【００４７】

一例として、実施例１１に記載の臨床試験から得られた結果を表１に示す。この表では、胃抵抗性微粒子中にリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を含む錠剤の投与後に疾患の完全な臨床的寛解を得る患者の割合を、ＷＯ２００６／０９４７３７の実施例７に報告されるように調製した同じ微粒子の懸濁液を投与された患者と比較した。

【００４８】

【表１】

表１

	実施例２と同様にして調製した400mgリファキシミン錠剤（本発明の実施例11）	水性懸濁液中のリファキシミン微粒子（WO2006/094737の実施例7）
用量／日	1600mg	1600mg
治療期間	12週	12週
臨床的寛解の割合	62.2%	51.9%

【００４９】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を含む本発明の新たな錠剤組成物、及びその調製方法は、水性懸濁液での微粒子に調製されたリファキシミンと比較した場合に、これほどの予期せぬ治療的利点を与えるものである。

【００５０】

本発明は、胃抵抗性微粒子中に存在するリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の結晶、水和物、溶媒和物もしくは無定形の形態と混合して含む医薬固形組成物の使用であって、血漿中にリファキシミン蓄積を誘発しない７日より長い治療期間の間、治療を必要とする患者に２０００ｍｇより高い１日投薬量を投与するための医薬固形組成物の使用を提供する。本発明の試験において、患者は、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを、１日目に１２００ｍｇ、２、３、４、５、６日目に２４００ｍｇ、そして７日目に１２００ｍｇ投与された。３日目及び５日目の投与前の血漿中濃度は、７日目の投与前の血漿中濃度と比べて増大していなかったので、定常状態の血漿中濃度は３日目までに到達された。本発明の一実施形態において、リファキシミン医薬組成物は、２０００ｍｇ／日より高い投薬量での治療の５又は７日後に７ｎｇ／ｍｌ未満のリファキシミン最高血漿中濃度（C_{max}）値を与える。別の実施形態において、本発明の医薬組成物の使用は、２０００ｍｇ／日より高い投薬量での治療の５又は７日後に４８ｎｇ・ｈ／ｍｌ未満のAUC_{0-24h}値を与える。

【００５１】

本発明の別の実施形態は、本発明による医薬組成物の使用を提供し、この使用において、２０００ｍｇ／日より高い投薬量での治療の５又は７日後に、C_{max}が４時間より短い間に到達される。本発明はまた、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他の結晶、水和物、溶媒和物もしくは無定形の形態と混合して含む医薬固形組成物の使用を提供し、併用療法を用いない腸感染性及び炎症性疾患（例えば、クローン病など）の治療に対して、８００ｍｇ～２４００ｍｇの１日用量で有効であることを特徴とする。

【００５２】

本発明の他の実施形態において、腸感染性及び／又は炎症性疾患（例えば、クローン病など）を有する治療が必要な人を治療する方法が提供される。一実施形態において、本発明の方法は、治療を必要とする患者に、胃抵抗性微粒子中にリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の結晶、水和物、溶媒和物もしくは無定形の形態と混合して含む医薬固形組成物の１日投薬量を投与することを含み、この投薬量は、７日より長い治療期間の間１日あたり２０００ｍｇより高く、血漿中にリファキシミ

ン蓄積を誘発しない。本発明の方法を用いて、上記の本発明の付加的な使用を達成してもよい。

【００５３】

本発明には、胃抵抗性微粒子中に存在するリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の結晶、水和物、溶媒和物もしくは無定形の形態と混合して含み、７日より長い治療期間の間、治療を必要とする患者に２０００ｍｇより高い１日投薬量を投与するための医薬組成物であって、血漿中にリファキシミン蓄積を誘発しない医薬組成物も含まれる。

【発明を実施するための形態】

【００５４】

（実施形態の詳細な説明）

本発明の目的は、３００ミクロン又はそれ以下の大きさを有する胃抵抗性微粒子で調製された胃抵抗性錠剤の形態の固形組成物であって、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む固形組成物によって得られる。

【００５５】

錠剤形態の固形組成物は、リファキシミンβ水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して、リファキシミンβ水和物又は溶媒和物形態を１００～８００ｍｇの割合で含むことができ、ｐＨ値約１．５～約４．０でリファキシミンの放出を防止でき、かつｐＨ値約５．０～約７．５でリファキシミンを放出する。

【００５６】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含む胃抵抗性微粒子を用いて得られた本発明による固形組成物は、治療効果、並びに長期にわたり、十分な硬さ、崩壊性（分解性）（disaggregation）、均質性及び安定性の予期せぬ特徴を有し、また、胃抵抗性を維持しながら、分割可能な（divisible）錠剤の調製を可能にする。

【００５７】

生体接着性を有する胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含む錠剤形態の組成物は、必要に応じて、錠剤の３０重量％を超えないような量、好ましくは５～２０重量％の薬学的に許容可能な顆粒以外の賦形剤を含む。

【００５８】

これらの顆粒以外の賦形剤は、崩壊剤［例えば、カルボキシメチルセルロース（カルメロースとも称される）ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロースとも称される）ナトリウム又はデンプングリコール酸ナトリウムなど］及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、植物硬化油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、安息香酸ナトリウムなど）を含む。

【００５９】

錠剤は、希釈剤（例えば、セルロース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、カオリン、硫酸カルシウム二水和物、炭酸カルシウム、ラクトース、サッカロース、グルコース、多糖、グルカン、キシログルカンなど）を含んでいてもよい。錠剤は、着色料（着色剤）、矯味剤、酸化防止剤、甘味料（甘味剤）を含んでいてもよい。

【００６０】

本発明の関連事項は、可能性のある割合において、胃抵抗性微粒子に添加される全ての顆粒以外の賦形剤の総量が、錠剤の３０重量％を超えないこと、好ましくは５重量％～２０重量％であることである。

【００６１】

本発明の別の態様において、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含む錠剤が提供され、この錠剤は十分に長い崩壊（分解）時間（disaggregation time）を有し、この製剤は、腸管

中で有効成分リファキシミンを放出するのに適切した製剤となる。好ましくは、崩壊（分解）時間は、少なくとも８分、８．５分又は９分である。

【００６２】

本発明の別の態様は、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含み、１８０～２１５ニュートンの硬さを有する錠剤を提供し、この錠剤は、特にさらなる注意を払わなくても、製造及びブリスター又は瓶への包装プロセスの間に容易に取り扱うことができる。

【００６３】

本発明の別の態様は、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態と混合して含み、０．０％～０．１％の破砕性値を有する錠剤を提供し、この錠剤は、製造プロセスの間容易に取り扱うことができる。

【００６４】

本発明による組成物は、処方物中に含まれるリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態の用量及び他の可能なリファキシミン形態の用量の全量を腸内管腔に放出できる。

【００６５】

本発明の別の態様は、腸疾患［非腸管侵入性（non entero-invasive）細菌によって生じた感染性腸病状（旅行者下痢症、腸炎、赤痢）、腸炎症（例えば、クローン病など）、潰瘍性直腸結腸炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、不全症（paucities）、小腸細菌過剰増殖（ＳＩＢＯ）、憩室症候群；腸感染に直接的に又は間接的に由来する病状（例えば、肝性脳症など）などが挙げられるがこれらに限定されない］に冒された被験体を治療／改善するために有用であるか、又は手術前及び手術後の腸感染予防に有効な医薬組成物を提供する。

【００６６】

疾患又は障害（病気）の「治療（treating）」、「治療（treatment）」又は「療法（therapy）」は、臨床症状又は診断症状のいずれかの低減又は除去によって証明されるような、疾患又は障害の進行の遅延、停止又は逆転を意味する。これらの用語は、必ずしも完全な治癒を意味しない。疾患の望ましくない兆候もしくは症状をある程度まで緩和（軽減）すること又は疾患の進行を遅らせることは、治療と考えることができる。

【００６７】

さらに、治療は、患者の総体的な幸福感又は外観を悪化させ得る行為を含むかもしれない。たとえ症状が緩和されなくても、疾患状態が改善されなくても、又は患者の総体的な幸福感が向上されなくても、治療によって患者の寿命が延びることもある。

【００６８】

本発明による錠剤組成物は、危険な相互作用なしに、他の有効成分とともに投与される薬学的に許容可能な賦形剤及び／又は他の有効成分を含むことができる。

【００６９】

本発明の固体錠剤組成物は、キットの形態で含まれていてもよい。キットは、腸疾患の患者を治療するための治療的有効量のリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又はリファキシミンの他の形態とともに含む微粒子によって得られた錠剤と、この錠剤の使用説明書とを含む。

【００７０】

本発明の別の態様は、治療を必要とする人に、腸感染性及び炎症性疾患を治療及び／又は予防する方法又は腸疾患を予防するための方法であり、この方法は、胃抵抗性微粒子においてリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに含む錠剤形態の医薬組成物を投与することを含む。この方法において、治療的有効量を達成するために１又は複数の錠剤が投与され、治療的有効量としては、立証された効果、安全性及び忍容性（又は許容性）をもって、１日１６００ｍｇより高い用量が挙げられる。本発明の一実施形態において、投薬量は、１日あたり２４００ｍｇまで（２４００ｍｇも含む）であってもよい。本発明の使用に適した他の用量は、１日あたり１７００

、１８００、１９００、２０００、２１００、２２００及び２３００ｍｇであってもよい。

【００７１】

本発明の別の特定の態様は、胃抵抗性処方物を用いて患者を治療する方法であり、この方法は、必要とする患者に、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに含有する微粒子を含む医薬処方物を投与することを含み、この医薬組成物を用いる治療の終わりに腸感染及び／又は炎症を寛解させるために有効である。このような感染及び／又は炎症としては、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、クローン病、制御できない（uncontrolled）下痢関連過敏性腸症候群（ｄＩＢＳ）、肝性脳症、下痢、旅行者下痢症、潰瘍性大腸炎、腸炎、小腸細菌増殖、慢性膵炎、膵不全、大腸炎及び憩室症候群からなる群より選択されるものが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法は、外科的介入前の抗菌的予防法を提供するために用いてもよい。本発明による方法の一つの利点（効果）は、１０～２０週の治療期間の投与の終了時に、患者から中毒作用が観察されず、かつ良好な忍容性（又は許容性）があることである。

【００７２】

本発明の別の態様としては、胃抵抗性組成物中のリファキシミンを用いる薬理学的治療の終了後、３か月より長い期間腸炎症の寛解を維持するために、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに含有する微粒子を含む本発明の固形組成物の使用を含んでいる。

【００７３】

本発明の別の態様は、胃抵抗性微粒子中にリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態ともに含む本発明の処方物を使用する方法であって、この方法は、必要とする患者に、１６００ｍｇ／日より高いリファキシミン用量（２４００ｍｇ／日及び上記の間の用量も含む）を投与することを含み、Ｃ反応性タンパク質値が５～１０ｍｇ／ｌである炎症性腸疾患（特に、クローン病）の患者における疾患の寛解を得る。

【００７４】

本発明の組成物及び方法は、錠剤に処方された本発明の医薬組成物の立証された効果を提供し、この錠剤は、中等度の活動性クローン病の治療及び寛解のために、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに有する胃抵抗性微粒子を含む。

【００７５】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態は、胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤形態で１００～８００ｍｇの投薬量で、単独で又は他のリファキシミン形態ともに、１回分（one dose）に対応する投薬量で1日１回、２回もしくは３回；２回分（two doses）に対応する投薬量で１日１回、２回もしくは３回；又は３回分（three doses）に対応する投薬量で１日１回もしくは２回；又は４回分（four doses）に対応する投薬量で１日１回もしくは２回投与することができ、関連する制限又は副作用又は食物もしくは付随して摂取しなければならない他の薬物との相互作用を伴うことなく投与できる。

【００７６】

本発明の一つの利点は、胃抵抗性微粒子の形態中にリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに含む錠剤の投与を、数回の治療サイクルの間、任意の投薬量で繰り返してもよいことである。このような治療サイクルは、少なくとも１０週又は２０週の治療まで（１０週又は２０週も含む）、又は必要に応じて上述のようなリファキシミンを用いる治療に適した腸疾患（クローン病を含む）に関連する症状を低減又は除去するまで、リファキシミンの投与を提供してもよい。

【００７７】

単独で又は他のリファキシミン形態とともに胃抵抗性微粒子の組成物中にあるリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態は、単独で又は他の薬物［例えば、５－ＡＳＡ、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、コルチコ

ステロイドなど）、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アナキンラなど）］と一緒に、ほとんど又は全く相互作用することなく摂取することができる。

【００７８】

リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を単独で又は他のリファキシミン形態とともに含む胃抵抗性微粒子は、実施例１の記載と同様にして調製できる。微粒子のコーティング剤は、好ましくはｐＨ値約１．５～４．０で不溶であり、かつｐＨ値５．０～７．５で可溶であるポリマー材料を含む。一般に、胃抵抗性コーティング剤は、１．５～４．０のｐＨ範囲で不溶であり、かつそれより高いｐＨ値（好ましくは、ｐＨ値５．０～７．５）で可溶である材料から作製される。本発明での使用に適した詳細なポリマーの例は、アクリル酸のコポリマー（メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー（１：１）及びメタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー（１：２）など）、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、市販品［例えばＫｏｌｌｉｃｏａｔ（コリコート）（登録商標）、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（オイドラギット）（登録商標）、Ａｑｕａｔｅｒｉｃ（アクアテリック）（登録商標）、Ａｑｏａｔ（アコート）（登録商標）の商標を有するもの］の中から選択される。

【００７９】

本発明で用いるための微粒子を作製するために使用される胃抵抗性材料の量は、胃抵抗性粒子の総重量と比較した場合に、好ましくは１０％～６０％、さらに好ましくは２０％～４０％である。微粒子中の有効成分に適用（塗布）される胃抵抗性コーティング剤は、必要に応じて、可塑剤、希釈剤、接着防止剤、凝集防止剤、流動促進剤（glidant）、消泡剤、着色料及び酸化防止剤を含むこともできる。

【００８０】

微粒子をコーティングするために使用される成分は、有機溶媒を用いて安定化されるか又は水性懸濁液の形態で保存される。コーティング材料の溶液又は懸濁液は、適用（塗布）プロセスの間中、流動床装置のコーティングパン内部又はエアサスペンション中で動き続ける粉末又は粒子又は微粒子に、ネブライゼーション（噴霧）によって適用（塗布）される。

【００８１】

コーティング材料を安定化させるために使用できる有機溶媒の限定されない例は、塩化メチレン、メチル酸（methyl acid）、イソプロピルアルコール、酢酸トリエチル及びエチルアルコールである。

【００８２】

前記に代えて、胃抵抗性ポリマー材料は水性懸濁液として適用（塗布）できる。この方法では、関係する毒性及び安全性が懸念される溶媒の使用を必要としないので、好ましい技術である。

【００８３】

胃抵抗性微粒子は、医薬分野の当業者に公知の他のプロセスを用いて調製することもできる。このような技術としては、例えば、有効成分リファキシミンを希釈剤、流動促進剤及びリガンドと一緒に粒状にし、そして乾燥して篩い分けした微粒子を、後続の胃抵抗性コーティング剤によるコーティングプロセスに供する技術が挙げられる。

【００８４】

微粒子の調製に使用できる他のシステムは、セルロース、セルロース誘導体、デンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、ガム、合成ガム、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ポリプロピレングリコール、アルギン酸、アルギン酸塩、糖及びこれらの組み合わせからなる群より選択されるリガンド化合物を用い、リファキシミンを直径約１００～２００ミクロンの微結晶性セルロース顆粒（粒子）に適用（塗布）し、得られた微粒子を、後続の胃抵抗性フィルムによるコーティング

プロセスに供することを含む。

【００８５】

本発明による胃抵抗性錠剤の調製において、胃抵抗性微粒子中には、リファキシミンの特定の多形を含有できる。胃抵抗性微粒子を調製するための方法は、好ましくは、実施例１に記載のような特定の条件を含み、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を含有又は組み入れさせる。

【００８６】

リファキシミンβは、当該分野において公知の方法並びに、例えば、米国特許第７，０４５，６２０号及び米国特許出願公開ＵＳ２００８０２６２２２０号に記載の方法によって調製してもよい。両文献の全内容は、参照することにより本明細書に組み入れられる。リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態がαリファキシミンから調製される場合、多形αリファキシミン源の一つは、現在欧州において臨床用に認可されて商品化され、Ｎｏｒｍｉｘ（ノルミックス）（登録商標）として販売されているリファキシミンである。本発明での使用にも適したリファキシミンβの溶媒和物の例は、ＷＯ２００８／０２９２０８［米国特許出願公開第２０１０００１００２８号（参照することにより本明細書に組み入れられる）としても公開されている］に記載されており、この文献には、リファキシミンの多形、特にβを安定化させるリファキシミンのポリオール溶媒和物が記載されている。ポリオール以外のリファキシミンの他の溶媒和物もまた、同様に本発明での使用に適している。

【００８７】

胃抵抗性微粒子は生体接着性を有し、このことは、この微粒子が粘膜に接着できることを意味する。

【００８８】

微粒子中に含有できるポリマー及びオリゴマー又はこれらの混合物の例は、ペクチン、ゼイン、カゼイン、ゼラチン、アルブミン、コラーゲン、キトサン、オリゴ糖及び多糖（例えば、セルロース、デキストラン、タマリンド種子由来の多糖など）、キサンタンガム、アラビアガム、ヒアルロン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムである。

【００８９】

生体接着剤が合成ポリマーである場合、ポリマーは、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリウレタン、ポリスチレン、アクリル酸とメタクリル酸エステルとのポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、ポリアクチド、ポリバルビツール酸、ポリ無水物、ポリオルソエステル及びこれらの混合物の中から選択される。他の有用なポリマーは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、カルボキシメチルセルロース、セルローストリアセテート、セルロース硫酸ナトリウム塩、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸イソプロピル、ポリアクリル酸イソブチル、ポリ（アクリル酸オクタデシル）、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリエチレンテレフタレート、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルフェノール及びこれらの混合物である。

【００９０】

生体接着性を得るために有用なポリマーの別の群は、少なくとも１つの結合した疎水性基を含む分岐基を有するポリマーであり、疎水性基は一般に非極性基である。このような疎水性基の限定されない例としては、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基が挙げられる。好ましくは、疎水性基は、ポリマーの生体接着性を増大させるために選択される。他のポリマーは、カルボキシ酸、スルホン酸及びホスホン酸、中性かつ正電荷を有するアミン、アミド及びイミンなどの少なくとも親水性基を有する疎水性分岐によって特徴付けられ、前記親水性基は、ポリマーの生体接着性を増大させるものである。

【００９１】
好ましい方法によると、コーティング剤を形成するのに適した化合物を含む混合物は、１５％～３０％の固体粒子を含む均質な懸濁液を得るために、種々の成分を脱塩水中に懸濁することによって、及び高速攪拌システム（好ましくは、Ultra Turraxホモジナイザー）を用いてこの水性懸濁液を均質化することによって調製される。次いで、胃抵抗性被膜の医薬形態への適用（塗布）は、コーティングパンを用いて又は流動床コーティング技術によって、例えば、表３に列挙された賦形剤を用いて実施例１の表２に記載の条件下で操作して、行われてもよい。
【００９２】
錠剤の製造のために、薬学的に許容可能な顆粒以外の賦形剤は、最終錠剤の総重量と比較して、好ましくは３０％未満の重量で、及びさらに好ましくは５％～２０％の重量で、胃抵抗性微粒子に添加されてもよい。
【００９３】
顆粒以外の賦形剤は、崩壊剤及び滑沢剤を含み、崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウムとも称される）、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロースとも称される）ナトリウム、ポリビニルピロリドン（ポビドンとも称される）、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドンとも称される）、デンプン、アルファ化デンプン、シリカの中から選択されてもよく、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、植物硬化油、鉱物油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリド、安息香酸ナトリウムの中から選択されてもよい。
【００９４】
本発明の錠剤は、希釈剤を含んでいてもよく、希釈剤は、例えば、セルロース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、カオリン、硫酸カルシウム二水和物、炭酸カルシウム、ラクトース、サッカロース、グルコース、ソルビトール及びマンニトールの中から選択されてもよい。着色料、矯味剤、酸化防止剤及び甘味料もまた、必要に応じて、錠剤処方物に添加されてもよい。
【００９５】
１又は複数の崩壊剤、１又は複数の滑沢剤及び、ことによると１又は複数の希釈剤は、必要に応じて、錠剤の製造において使用できる。
【００９６】
単独で又は他のリファキシミン形態、崩壊剤、滑沢剤並びに必要に応じて希釈剤、着色料、酸化防止剤及び甘味料と混合してリファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態の微粒子を含む混合物は、所望の形態及び大きさを有する錠剤を調製するための適切な型（モールド）を備えた当該分野において既知の圧縮機に置かれる。
【００９７】
錠剤形態の組成物は、コーティング剤を構成する混合物でコーティングすることができ、コーティング剤は、例えば、タルク、セルロース誘導体、酸化防止剤、塩、着色料、矯味剤を含む。
【００９８】
本発明の好ましい実施形態によると、錠剤中に含まれる崩壊剤の量は錠剤の約３重量％～８重量％で可変であり、滑沢剤の量は錠剤の約２重量％～３重量％で可変であり、希釈剤の量は錠剤の約０重量％～１０重量％で可変である。
【００９９】
上述のように、微粒子へのリファキシミンの導入量に応じて、錠剤は、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態の可変量を、又は他のリファキシミン形態とともに含有させて処方できる。
【０１００】
実施例２～９には、顆粒以外の賦形剤の重量が錠剤の重量の２０％未満であることを特徴とする、リファキシミンβの水和物又は溶媒和物形態を含有する胃抵抗性微粒子を含む

錠剤の調製のために有用ないくつかの組成物が記載されている。

【０１０１】

実施例２には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（又は分解剤）（disaggregant）（例えば、クロスカルメロースナトリウムなど）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムなど）及び希釈剤（例えば、微結晶性セルロースなど）を添加した錠剤の調製が記載されており、これらの成分の合計は、錠剤の１０重量％未満である。得られた錠剤の調製は、実施例１と同様にして調製した胃抵抗性微粒子中に含まれるリファキシミンの多形を変える（又は変更する）ことがない。

【０１０２】

特に、表５には、実施例２に記載のように作製されたリファキシミン４００ｍｇを含む錠剤の正確な組成が示されており、この組成は、同じ割合の胃抵抗性微粒子及び表４の顆粒以外の賦形剤を含み、かつコーティング剤を有し、総量が７１０ｍｇ未満であることを特徴とする。

【０１０３】

本発明のこの特定の実施形態において、得られた胃抵抗性錠剤は、胃抵抗性微粒子中に含まれるリファキシミンの形態を維持し、硬さ値が１９８ニュートン、崩壊（又は分解）時間が８．５分であり、砕けやすくないという事実によって特徴付けられる。

【０１０４】

実施例３には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（又は分解剤）（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）及び滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）を添加した錠剤の調製が記載されており、これら二成分の合計は、錠剤の７重量％未満である。

【０１０５】

実施例４には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）、滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）及び希釈剤（この例では微結晶性セルロース）を添加した錠剤の調製が記載されており、これらの成分の合計は、錠剤の６重量％未満である。

【０１０６】

実施例５には、錠剤の調製が記載されており、この錠剤は、実施例１と同様にして調製した微粒子中にリファキシミンを含み、崩壊剤（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）及び滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）が、実施例３で存在するよりも多量のリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に添加されており、これら二成分の合計は、錠剤の７重量％未満である。

【０１０７】

実施例６には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）、滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）及び希釈剤（この例では微結晶性セルロース）を添加した錠剤の調製が記載されており、顆粒以外の賦形剤の合計は、錠剤の１２重量％未満である。

【０１０８】

実施例７には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）及び滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）、及び微結晶性セルロースをベースにした希釈剤混合物を添加した錠剤の調製が記載されており、顆粒以外の賦形剤の成分の合計は、錠剤の１６重量％未満である。

【０１０９】

実施例８には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（この例ではデンプングリコール酸ナトリウム）及び滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）、及び微結晶性セルロースをベースにした希釈剤混合物を添加した錠剤の調製が記載されており、顆粒以外の賦形剤の成分の合計は、錠剤の１７重量％未満である。

【０１１０】
実施例９には、実施例１と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性微粒子に崩壊剤（この例ではクロスカルメロースナトリウム）、滑沢剤（この例ではステアリン酸マグネシウム）、及び希釈剤（この例では微結晶性セルロース）を添加した錠剤の調製が記載されており、顆粒以外の賦形剤の成分の合計は、錠剤の１２重量％未満である。
【０１１１】
錠剤は、より小さな剤形に分割（例えば、２、３又は４分割など）できるような形態で得ることができ、この分割は、胃抵抗性を損なうことなくさらなる投薬量可変性を可能にする。
【０１１２】
本発明の錠剤は、２５℃～３０℃の温度で１２か月より長い期間、及び４０℃で６か月より長い期間安定である。
【０１１３】
実施例２と同様にして調製した錠剤形態の組成物中のリファキシミンの安全性の判定（測定）は、実施例１０に記載のように評価されており、この評価では、１８名の健康なボランティアが、食事の前後にリファキシミン錠剤投与によって１日１０００ｍｇより高い投薬量のリファキシミンを受けた。得られた結果は、薬物投与に関連する有害事象又はその使用に対する他の禁忌が報告されなかったことを示す。
【０１１４】
胃抵抗性微粒子中に、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを含む錠剤形態の組成物におけるリファキシミンの安全性もまた、炎症性腸疾患（例えば、クローン病）の患者において評価されている。特に、実施例１０に記載のように、１８名の絶食した活動性クローン病患者に、実施例２と同様にして調製したリファキシミン錠剤を１０００ｍｇ／日より高い投薬量で投与した。得られた結果は、薬物投与に関連した有害事象又はその使用に対する他の禁忌が報告されなかったことを示す。
【０１１５】
実施例１１には臨床試験が記載されており、この試験において、ＣＤＡＩ値が２２０～４００である腸炎症に冒された４０２名の患者が、１２週間、プラシーボと比較して、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを含む錠剤形態の本発明の組成物で治療された。
【０１１６】
臨床試験の患者は、４つの群に分けられた：
Ａ群：患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン１錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量８００ｍｇとして投与された；
Ｂ群：患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン２錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量１６００ｍｇとして投与された；
Ｃ群：患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン３錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量２４００ｍｇとして投与された；
Ｄ群：９９名の患者は、プラシーボ３錠を１日２回投与された。
【０１１７】
すべての患者について、臨床試験を開始する前に併用療法が行われている場合は、その併用療法を維持した。
【０１１８】
表１３は、実施例２に記載の錠剤形態の新たな組成物が１日投薬量８００ｍｇ／日～２４００ｍｇ／日で及びプラシーボで投与されたクローン病患者における臨床試験の結果を報告する。
【０１１９】

表１３に報告された結果から、実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤は、プラシーボよりも有効である。表１３にみられるように、プラシーボと比較して、治療終了時に臨床的寛解した患者の割合がより高く；治療終了時に臨床的反応（応答）を有する患者の割合がより高く；治療終了の１２週後に臨床的反応を維持した患者の割合がより高く；臨床的寛解を得るまでの日数が減少し；そのうえ、臨床治療に反応（応答）しなかった患者の割合も低減した。

【０１２０】

プラシーボを投与された患者と比較して、実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤で治療した患者における有害事象及び有害反応（応答）の評価を、表１４に記載する。この評価は、プラシーボと比較して、いくつかのリファキシミン投薬量の間で有害事象の数及び重篤度に差異がないことを示す。これらの結果は、１日投薬量８００ｍｇ／日～２４００ｍｇ／日において胃抵抗性リファキシミンを含む錠剤が安全であることを確認する。

【０１２１】

実施例１２には、５ｍｇ／ｌより大きなＣ反応性タンパク質値を有する患者でのクローン病の臨床的寛解が記載されており、実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤が高い１日投薬量で投与される。表１５には、１６００ｍｇ／日より大きな投薬量を投与された患者は、プラシーボ又は１６００ｍｇ／日未満の投薬量を投与された患者と比較して、治療終了時に臨床的寛解を得た患者の割合がより高いことが報告される。

【０１２２】

実施例１３には、軽度から中等度の活動性クローン病患者１２名に対して、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性錠剤を繰り返し投与した後での、血漿中のリファキシミン蓄積の評価が記載される。

【０１２３】

実施例２と同様にして調製した胃抵抗性錠剤形態を、リファキシミンとして、１日目に１２００ｍｇに相当する量；２、３、４、５、６日目に１２００ｍｇを１日２回（２４００ｍｇ／日に等しい総投薬量）；そして７日目に１２００ｍｇ（７日間のリファキシミンの総投薬量１４４００ｍｇ）を患者に投与した。

【０１２４】

第３日及び第５日の投与前の血漿中リファキシミン濃度値は、第７日の投与前の血漿中濃度に匹敵した。このことは、血漿中リファキシミン濃度の定常状態が到達されたことを証明する。

【０１２５】

血漿中リファキシミン濃度は、最初の投薬量投与の前、及び治療の第１日の間投薬量投与後２４時間まで、及び治療の第７日の間最後の投与４８時間後まで分析された。血漿中濃度は、第３日及び第５日の投薬量投与前にも測定された。

【０１２６】

到達最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度曲線下面積（AUC_{last}）及び最高濃度到達時間（T_{max}）などの薬物動態学的パラメータを決定した。

【０１２７】

表１６は、第１日及び第７日のリファキシミン投与後のC_{max}、AUC_{last}及びT_{max}値を報告する。この結果は、軽度から中等度の活動性クローン病患者においてリファキシミンが吸収性に乏しく、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを高い投薬量で繰り返し投与した後であっても血漿中に蓄積されないことを示す。

【０１２８】

実施例１４には、併用治療のない中等度の活動性クローン病患者における胃抵抗性錠剤形態のリファキシミンの効果が記載され、これらの患者は、実施例２と同様にして調製したリファキシミンの８００、１６００及び２４００ｍｇ／日に等しい投薬量で治療された。

【０１２９】
これらの患者は、以下の４つの群に分けられる：
Ａ群：実施例２と同様にして調製したリファキシミンの４００ｍｇ錠剤１錠を、１日２回、８００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；
Ｂ群：実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性４００ｍｇ錠剤２錠を、１日２回、１６００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；
Ｃ群：実施例２と同様にして調製したリファキシミンの４００ｍｇ錠剤３錠を、１日２回、２４００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；
Ｄ群：リファキシミンを含まない胃抵抗性錠剤（プラシーボ）で治療した。
【０１３０】
表１７は、リファキシミンの胃抵抗性錠剤で治療された患者が、プラシーボで治療された患者よりも臨床的寛解が大きかった結果を示す。特に、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを用いて１６００ｍｇ／日に等しい投薬量で治療した患者群は、プラシーボと比較して、臨床的寛解率において統計的に有意な差異を示す。
【０１３１】
潰瘍性大腸炎及びクローン病は、結腸直腸癌（ＣＲＣ）の危険性の増大に関連する。イーデン（Eaden）ら、Gut, 2001, 48, 526-35及びロスナー（Roessner）、Pathol. Res. Pract.2008, 204, 511-24に記載のように、腸疾患に関連する慢性炎症に起因する酸化的ストレスは、ＩＢＤ患者におけるＣＲＣの原因の１つであり得る。
【０１３２】
糞便内容物の試験は、結腸粘膜の突然変異誘発物質及び遺伝毒性物質への曝露をモニター（観察）するための非侵襲性アプローチである。
【０１３３】
単細胞ゲル電気泳動（コメットアッセイ）は、例えば、ベンチューリ（Venturi）ら、Carcinogenesis 1997, 18, 2353-9及びクリンダー（Klinder）、Nutr. Cancer 2007, 57, 158-67に記載されるように、結腸癌細胞株中のＤＮＡ損傷をモニターするための栄養介入試験に用いられて成功している。実施例１５には、コメットアッセイを用いる糞便水の遺伝毒性及びＤＮＡ損傷に対するリファキシミン治療の効果が記載されており、この実施例は、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを投与された患者において、糞便水によって誘発した鎖切断の有意な低減が示されたことを証明する。
【実施例】
【０１３４】
以下の実施例は、実施例２と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性錠剤の調製、及び炎症性腸疾患の治療におけるこれらの使用を記載し、本発明をさらに説明するが、限定するものと見なすべきではない。
【０１３５】
実施例１
胃抵抗性微粒子中のリファキシミンの調製
１．８ｍｍスプレージェットを有する１８インチのワースター（Wurster）システムを備えた流動床装置Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣ　３０に、リファキシミン粉末２５０００ｇ及び流動化剤（fluidiser）としてのＡｅｒｏｓｉｌ（アエロジル）１２５ｇを入れた。同時に、攪拌下の混合機中で、脱塩水４８１０７ｇ、商標ＫＯＬＬＩＣＯＡＴ（コリコート）（登録商標）ＭＡＥ１００Ｐの名で販売されているメタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー９２８１ｇ、１，２－プロパンジオール１３９２ｇ、タルク２４７５ｇ、二酸化チタンＦＵ５５７ｇ及び６２ｇの酸化鉄Ｅ１７２を用いて懸濁液を調製した。懸濁液の固体成分を、高速ホモジナイザー（Ultra Turrax）を用いて脱塩水中で均質に混合した。調製した懸濁液を、蠕動ポンプを用いてワースター型装置に導入し、温風流により流動床に懸濁した形態で維持されたリファキシミン粉末とアエロジル２００との混合物に、圧力１．０～１．５ｂａｒで１．８ｍｍノズルによってネブライズ（噴霧）した。
【０１３６】

適用した条件を、表２に記載する。

【０１３７】

【表２】

表２

プロセスパラメータ	予熱(pre-warm)相	コーティング溶液の塗布	乾燥
入口での気流(m^3/時)	400±100	550±100	350±50
入口での空気温度(℃)	60±2	60±10	70±2
生成物温度(℃)	32	25～27	30±2
噴射圧(bar)(初期相)		1～1.5±0.1	
噴射速度(g/分)		150～200	

【０１３８】

得られた微粒子を、マルバーンマスターサイザー（Malvern Mastersizer）２０００装置を用いる光散乱技術による粒度分布分析に供した結果、９１％より多い微粒子が３００ミクロン未満の大きさを有していた。

【０１３９】

リファキシミンを含む微粒子の組成を、表３に記載する。

【０１４０】

【表３】

表３

組成	量(グラム)	量(%)
リファキシミン	25000	64.3
シリカ(Aerosil(登録商標)200)	125	0.3
メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー(1:1)(Kollicoat(登録商標)MAE100P)	9281	23.9
1,2－プロパンジオール	1392	3.6
タルク	2475	6.4
二酸化チタンFU	557	1.4
酸化鉄E172	62	0.2

【０１４１】

得られた微粒子を、Ｘ線回折によって分析した。回折図は、リファキシミンが、Crist. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008)で同定されたように、β形のピークの特徴を有することを示す。

【０１４２】

実施例２

胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製

－組成１－

実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンを含む微粒子を、クロスカルメロース（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（登録商標））及びあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけた微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０２（登録商標））と混合した。次いで、得られた混合物にステアリン酸マグネシウムを添加した。得られた組成を表４に記載する。

【０１４３】

【表４】

表４

組成	量 (mg)	成分百分率 (p/p)
実施例1から得られた胃抵抗性微粒子	10000	90.3
クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol(登録商標))	552	5.0
微結晶性セルロース(Avicel PH 102(登録商標))	384	3.5
ステアリン酸マグネシウム	138	1.2

【０１４４】

得られた均質な混合物を、１０ｍｍの凹状型を備えたキリアン（Killian）などの打錠機に入れた。

【０１４５】

次いで、錠剤を、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ＥＤＴＡナトリウム塩、１，２－プロパンジオール、酸化鉄Ｅ１７２のフィルムコーティング剤を用いてコーティングした。錠剤を、温風流束によって４１℃～４３℃の範囲の温度で加熱し、フィルムコーティング剤を錠剤上にスプレーした。

【０１４６】

表５に記載のように４００ｍｇのリファキシミンを含む錠剤の総組成は、最終重量６２６ｍｇの微粒子において、錠剤総重量７０９ｍｇに相当する。

【０１４７】

リファキシミンが錠剤形態である医薬組成物は、微粒子に添加する１００ｍｇ～８００ｍｇの異なる量のリファキシミンを含むことができ、対応する所望量のリファキシミン、より低い又はより高い量の希釈剤、崩壊剤及び滑沢剤を含む。

【０１４８】

【表５】

表５

組成	重量(mg)	%(p/p)
微粒子		
リファキシミン	400.0	56.4
コロイダル無水シリカ(Aerosil(登録商標)200 Pharma)	2.0	0.3
メタクリル酸ーアクリル酸メチルコポリマー(1:1) (Kollicoat(登録商標)MAE100 P)	148.5	20.9
1，2ープロパンジオール	22.3	3.1
タルク	39.6	5.6
二酸化チタン	9.9	1.4
錠剤		
クロスカルメロースナトリウム(AcDiSol(登録商標))	34.5	4.9
微結晶性セルロース(Avicel PH 101(登録商標))	24.0	3.4
ステアリン酸マグネシウム	8.6	1.2
フィルムコーティング剤		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	14.1	2.0
二酸化チタン	4.1	0.6
1，2ープロパンジオール	0.1	0.01
EDTA	1.4	0.2
酸化鉄E172	0.4	0.06

【０１４９】

得られた錠剤のＸ線回折による分析は、リファキシミンの形態が変化しないままである

ことを示した。

【０１５０】

錠剤の崩壊時間は、脱塩水８００ｍｌ中での錠剤８錠の崩壊を、崩壊機（分解機）（disaggregator）において３７℃±１℃の温度で測定して得られた。

【０１５１】

平均値は８．５分に対応する。

【０１５２】

錠剤の破砕性値（friability value）は、European Pharmacopea Ed. 6.6. page 5100に記載のようにして得られた。錠剤１０錠をプラスチックシリンダに置いて、回転及び繰り返しの衝撃に曝した。１０分後、錠剤を計量した。重量減少の値を百分率で表した。重量減少は０．１％である。

【０１５３】

錠剤の硬さは、European Pharmacopea Ed. 6.0. page 279に記載のようにして決定した。錠剤１０錠をＥＲＷＥＫＡ　ＴＢＨ－３２０Ｄなどの装置に置いた。得られた硬さの平均値は１９８ニュートンであった。

【０１５４】

実施例３

胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製

－組成２－

胃抵抗性錠剤を調製するための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子６５．１５ｇ（リファキシミン４０ｇを含む）とあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけたデンプングリコール酸ナトリウム４．１５ｇとを混合することによって得た。得られた混合物に、ステアリン酸マグネシウム０．７ｇを添加した。この組成を表６に報告する。

【０１５５】

【表６】

表６

組成	量 (g)	組成% (p/p)
実施例1と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子	65.15	93.1%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	4.15	5.9%
ステアリン酸マグネシウム	0.7	1%

【０１５６】

得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機に入れる。

【０１５７】

実施例４

胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製

－組成３－

胃抵抗性錠剤の調製のための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子２９７．７８ｇ（リファキシミン１８０．４７ｇを含む）、デンプングリコール酸ナトリウム１１．２８ｇ、あらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけた微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１２０（登録商標））４．５１ｇを混合することによって得た。得られた混合物に、ステアリン酸マグネシウム（２．２６ｇ）を添加する。組成を表７に記載する。

【０１５８】

【表７】

表７

組成	量 (g)	%組成 (p/p)
実施例1と同様にして調製した胃抵抗性微粒子	297.78	94.3%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	11.28	3.6%
微結晶性セルロース(Avicel PH 102(登録商標))	4.51	1.4%
ステアリン酸マグネシウム	2.26	0.7%

【０１５９】
得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機に入れた。
【０１６０】
実施例５
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製
－組成４－
胃抵抗性錠剤の調製のための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子２７９．７８ｇ（リファキシミン１８０．４７ｇを含む）とあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけたデンプングリコール酸ナトリウム１８．８６ｇとを混合することによって得た。得られた混合物に、ステアリン酸マグネシウム（１．３５ｇ）を添加した。組成を表８に報告する。
【０１６１】
【表８】

表８

組成	量 (g)	組成% (p/p)
実施例1と同様にして調製した胃抵抗性微粒子	279.79	94.3%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	18.86	6.3%
ステアリン酸マグネシウム	1.35	0.45%

【０１６２】
得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機に入れる。
【０１６３】
実施例６
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製
－組成５－
胃抵抗性錠剤の調製のための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製した胃抵抗性微粒子２３１．０ｇ（リファキシミン１３９．３ｇを含む）、デンプングリコール酸ナトリウム１５．６ｇ及びあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけた微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０２（登録商標））１３ｇを混合することによって得た。得られた混合物に、ステアリン酸マグネシウム（１．０ｇ）を添加する。組成を表９に報告する。
【０１６４】

【表９】

表９

成分	量 (g)	%組成 (p/p)
実施例1から得られたリファキシミンの胃抵抗性微粒子	231.00	88.64%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	15.60	5.99%
微結晶性セルロース(Avicel PH 102(登録商標))	13.00	4.99%
ステアリン酸マグネシウム	1.00	0.38%

【０１６５】
得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機を用いて打錠する。

【０１６６】
実施例７
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製
－組成６－
胃抵抗性錠剤の調製のための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子２０７．９ｇ（リファキシミン１１７．３ｇを含む）、デンプングリコール酸ナトリウム１４．１ｇ、あらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけたＡｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０２（登録商標）１１．７ｇとＡｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０１（登録商標）１２．３ｇとで構成された微結晶性セルロース混合物を混合することによって得て、ステアリン酸マグネシウム（１．０ｇ）を得られた混合物に添加する。組成を表１０に報告する。

【０１６７】
【表１０】

表１０

組成	量 (g)	%組成 (p/p)
実施例1と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子	207.90	84.20%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	14.10	5.71%
微結晶性セルロース(Avicel PH 102(登録商標))	11.70	4.74%
微結晶性セルロース(Avicel PH 101(登録商標))	12.30	4.98%
ステアリン酸マグネシウム	0.90	0.36%

【０１６８】
得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機において打錠した。

【０１６９】
実施例８
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製
－組成７－
胃抵抗性錠剤を調製するための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子２０７．９ｇ（リファキシミン１１７．３ｇを含む）、デンプングリコール酸ナトリウム１４．１ｇ、及びあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけたＡｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０２（登録商標）１１．７ｇとＡｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０１（登録商標）１２．３ｇとで構成された微結晶性セルロース混合物を混合することによって得た。得られた混合物にステアリン酸マグネシウム２．１５ｇを添加した。組成を表１１に報告する。

【０１７０】
【表１１】

表１１

組成	量 (g)	%組成 (p/p)
実施例1と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子	207.90	83.78%
デンプングリコール酸ナトリウム(Explotab(登録商標))	14.10	5.68%
ステアリン酸マグネシウム	2.15	0.87%
微結晶性セルロース(Avicel PH 102(登録商標))	11.70	4.71%
微結晶性セルロース(Avicel PH 101(登録商標))	12.30	4.96%

【０１７１】
得られた混合物を、実施例２に記載のキリアン（Killian）などの打錠機を用いて打錠する。
【０１７２】
実施例９
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤の調製
－組成８－
胃抵抗性錠剤を調製するための混合物を、実施例１の記載と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子２００．９ｇ（リファキシミン１１３．３ｇを含む）、クロスカルメロースナトリウム（Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（登録商標））１１．３ｇ及びあらかじめ０．８ｍｍメッシュの篩にかけた微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ　１０１（登録商標））１１．３ｇを混合することによって得た。得られた混合物にステアリン酸マグネシウム２．３０ｇを添加する。組成を表１２に報告する。
【０１７３】
【表１２】

表１２

組成	量 (g)	%組成 (p/p)
実施例1と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子	200.0	88.93%
クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol(登録商標))	11.30	5.02%
微結晶性セルロース(Avicel PH 101)	11.30	5.02%
ステアリン酸マグネシウム	2.30	1.02%

【０１７４】
実施例１０
健康なボランティア及びクローン病患者におけるリファキシミンを含有する胃抵抗性微粒子を含む錠剤の安全性の判定（決定）
組成物の安全性は、薬物の投与前後に、悪影響の発生率、生命パラメータ（vital parameter）（血圧、心拍数、体温など）、機器評価（心電図など）及び検査分析（血液及び尿分析など）を評価することによって決定した。
【０１７５】
実施例２と同様にして得られたリファキシミン４００ｍｇを含む錠剤３錠を、リファキシミン総量１２００ｍｇ／日として、絶食及び摂食条件において投与の間に８日の間隔をおいたクロスオーバー試験で、１８名の健康なボランティア（男性９名及び女性９名）に絶食及び摂食条件で投与した。
【０１７６】
この試験において４つの有害な出現が報告された。すべてのケースにおいて、薬物投与に関係しない中等度から軽度の頭痛が現れた。

【０１７７】
薬物投与後において、血圧、心拍数などの生命パラメータ及び生化学的血液及び尿分析に関する変化は見られなかった。
【０１７８】
実施例２に記載の錠剤における医薬組成物の安全性は、炎症性腸疾患（例えば、クローン病など）の患者において評価されている。
【０１７９】
中等度の活動性クローン病患者１８名に、実施例２と同様にして得られたリファキシミン４００ｍｇ錠剤３錠を、総量１２００ｍｇ／日として投与した。
【０１８０】
安全性は、薬物投与の前後で、生命パラメータ（血圧、心拍数、体温など）及び機器評価（心電図など）及び検査分析（血液及び尿分析など）に対する悪影響の発生を測定することによって決定した。
【０１８１】
研究者によって薬物に関連しないと判断された唯一の有害事象（貧血）が、試験の間に記録された。
【０１８２】
薬物投与後の血液及び尿の生化学的分析に関して、変化は見られなかった。さらに、生命パラメータの有意な変動は観察されなかった。
【０１８３】
これらのすべての結果から、実施例２と同様にして調製した医薬は、十分に許容される。
【０１８４】
実施例１１
胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤を用いるクローン病患者の治療
実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤形態の組成物を、クローン病患者に、プラシーボに対する多施設無作為化二重盲検試験において投与した。ＣＤＡＩ値が２２０～４００の軽度から中等度の活動性クローン病患者４１０名を、この試験に登録した。８名の患者は治療を受けなかった。
【０１８５】
臨床試験の最初の終点は、１５０未満のＣＤＡＩ値として規定される、リファキシミンが臨床的寛解を誘発する効果によって提示された。
【０１８６】
臨床試験の終点はまた、リファキシミンが臨床的反応（基底値（basal value）に関してＣＤＡＩ値が少なくとも１００ポイント減少するとして規定される）を誘発する効果を実証すること；及び治療中止の１２週後の期間の間にリファキシミン治療によって誘発された臨床的寛解の維持を実証することである。
【０１８７】
治療の失敗は、治療の１か月後に少なくとも７０ポイントのＣＤＡＩ値の減少がないこと；又は治療の間にＣＤＡＩ値が１００ポイント増大すること；又は手術もしくは救命薬物治療を必要とすること、又は併用療法の投薬量を増大することによって規定された。患者は、４つの群に分けられた：
Ａ群：１０１名の患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン１錠及びプラシーボ２錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量８００ｍｇとして投与された；
Ｂ群：１０４名の患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン２錠及びプラシーボ１錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量１６００ｍｇとして投与された；
Ｃ群：９８名の患者は、胃抵抗性微粒子中に含まれる実施例２と同様にして調製した４００ｍｇリファキシミン３錠を、１日２回、リファキシミンの総投薬量２４００ｍｇとし

て投与された；

Ｄ群：９９名の患者は、プラシーボ３錠を１日２回投与された。

【０１８８】

すべての患者は１２週間治療された。臨床試験の期間中、患者は、５－ＡＳＡ及び／又は免疫抑制剤（アザチオプリン、メトトレキサート、６－メルカプトプリンなど）などの併用療法を、臨床試験の始まる３か月前及び臨床試験の全期間安定な投薬量で投与される場合に限り、受け続けることができた。

【０１８９】

治療終了時、治療により臨床的寛解を得た患者は、治療中止後の寛解の長さを決定するために、さらに１２週間追跡された。

【０１９０】

行われた治療の安全性プロファイルは、有害事象の分析；血液及び尿の検査分析並びに生命兆候（血圧、体温及び心拍数など）によって評価された。表１３に報告された臨床試験の結果は、実施例２と同様にして調製されかつ実施例１と同様にして得られたリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤が、８００ｍｇ／日～２４００ｍｇ／日の１日投薬量で、臨床的寛解、臨床的反応、並びに治療失敗率及び治療終了後１２週間寛解を維持した患者の割合の点でプラシーボに比べてより有効であることを示す。さらに、寛解までの期間の中央値は、プラシーボを受けた患者で４７日、リファキシミン－ＥＩＲ４００ｍｇを１日２回投与された患者で３５日、リファキシミン－ＥＩＲ８００ｍｇを１日２回投与された患者で２７日、及びリファキシミン－ＥＩＲ１２００ｍｇを１日２回投与された患者で３８日であった。

【０１９１】

【表１３】

表１３

	ﾌﾟﾗｼｰﾎﾞ	ﾘﾌｧｷｼﾐﾝ（錠剤 実施例2）800mg/日	ﾘﾌｧｷｼﾐﾝ（錠剤 実施例2）1600mg/日	ﾘﾌｧｷｼﾐﾝ（錠剤 実施例2）2400mg/日	ﾘﾌｧｷｼﾐﾝ（錠剤 実施例2）統合(ﾌﾟｰﾙ)した用量
治療の終了時(EOT)の臨床的寛解	42.6% (43/101)	53.8% (56/104)	62.2%* (61/98)	47.5% (47/99)	54.5%* (164/301)
EOTの臨床的反応	55.9% (52/93)	62.8% (59/94)	72.0%* (67/93)	57.5% (50/87)	64.2% (176/274)
治療終了から12週後の臨床的寛解の維持	28.6% (28/98)	38.2% (39/102)	44.9%* (40/89)	31.9% (30/94)	38.2% (109/285)
臨床的寛解を得るまでの期間	47日	35日	27日	38日	33日
治療失敗率	44.6% (45/101)	38.5% (40/104)	25.5%* (25/98)	38.4% (38/99)	34.2% (103/301)

(*) ｐ＜０．０５

【０１９２】

治療期間及び追跡期間中に報告された有害事象の全発生率を、表１４に要約する。胃抵抗性微粒子中にリファキシミンを含む錠剤を８００ｍｇ／日～２４００ｍｇ／日の１日投薬量で投与することによって生じた有害事象及び有害反応の発生率は、プラシーボに匹敵する。試験群の間に有意な差異は見られなかった。

【０１９３】

【表１４】

表１４

	プラシーボ	リファキシミン（錠剤 実施例2）800mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例2）1600mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例2）2400mg/日
有害事象を有する患者の%	45	35	38	45
有害反応を有する患者の%	13	9	8	18

【０１９４】

実施例１２

５ｍｇ／ｌ～１０ｍｇ／ｌのＣ反応性タンパク質値を有することにより特徴付けられるクローン病患者における高投薬量リファキシミンでの臨床的寛解

実施例２と同様にして得られたリファキシミンを含む錠剤の投与後に、実施例１１のような特徴を有しかつベースラインで５ｍｇ／ｌ～１０ｍｇ／ｌのＣ反応性タンパク質値を有するクローン病患者の割合を評価した。

【０１９５】

表１５に報告される臨床結果は、２４００ｍｇ／日のリファキシミン投薬量が臨床的寛解の誘発においてより有効であることを証明する。

【０１９６】

【表１５】

表１５

	プラシーボ	リファキシミン（錠剤 実施例2）800mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例2）1600mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例2）2400mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例2）統合（プール）した用量
CPR5～10mg/l の患者での EOT の臨床的寛解	43.8%	54.5%	66.7%*	68.8%	64.3%*
CPR5mg/l 未満の患者での EOT の臨床的寛解	36.5%	47.1%	62.0%	46.8%	52.0%
CDの最近の診断を有する患者での臨床的寛解	51.0%	61.2%	75.6%	58.7%	65.0%
CD が回腸結腸及び結腸に局在化した患者での EOT の臨床的寛解	36.8%	52.2%	56.3%	42.4%	50.5%

【０１９７】

実施例１３

繰り返し用量における投与後の血漿中蓄積の評価

実施例２と同様にして調製したリファキシミンの胃抵抗性微粒子を含む錠剤形態の組成物を、回腸及び／又は結腸に局在化した軽度から中等度の活動性クローン病を患う１８歳～７５歳の患者１２名に繰り返し用量で投与して、血漿中のリファキシミン蓄積を評価した。

【０１９８】

実施例２と同様にして調製したリファキシミンを含む胃抵抗性錠剤を、１日目に１２００ｍｇの投薬量、２、３、４、５、６日目に１２００ｍｇを１日２回（朝夕）（２４００

ｍｇ／日に等しい総投薬量）、そして７日目に１２００ｍｇ（７日間のリファキシミン総投薬量１４４００ｍｇ）を患者に投与した。

【０１９９】

リファキシミンの血漿中濃度を、以下において測定した：
第１日の前日、及び最初の投与から１、２、４、８、１２及び２４時間；
第３日及び第５日の最初の投与前；
第７日の最初の投与前、及び最後の投与から１、２、４、８、１２、２４及び４８時間。

【０２００】

以下の薬物動態学的パラメータを決定した：最高血漿中リファキシミン濃度（C_{max}）、０～２４時間の血漿中リファキシミン濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）。

【０２０１】

３日目及び５日目の投与前における血漿中リファキシミン濃度は、７日目の投与前における血漿中濃度に匹敵した。このことは、血漿中リファキシミン濃度の定常状態が３日目までに達成されたことを証明する。

【０２０２】

リファキシミンの測定は、質量分析計に接続したＨＰＬＣ分析によって行われた。

【０２０３】

結果を表１６において報告する。

【０２０４】

【表１６】

表１６

	C_{max}(ng/ml)	AUC_{0-24h}	T_{max}
1日目、絶食条件 軽度から中等度の活動性クローン病患者12名にリファキシミン投与 用量:1200mg	7.8	34.6	1.5
7日目、絶食条件 軽度から中等度の活動性クローン病患者12名にリファキシミン投与 用量:1日2回、繰り返し用量1200mg	6.1	41.8	3.1

Pt007／007は試験薬物に関係しないAEに起因して1日目に早めに中止した;Pt011／010は、大幅なプロトコル逸脱(投与前サンプルにおけるリファキシミン)により分析から除外された。

【０２０５】

実施例１４

併用治療を受けていない軽度から中等度の急性クローン病患者における胃抵抗性錠剤形態のリファキシミンの効果の評価

実施例２と同様にして調製し、８００、１６００及び２４００ｍｇ／日の１日用量で投与された胃抵抗性錠剤形態のリファキシミンの効果を、リファキシミンを用いる治療の３か月前及び治療期間の間に併用治療（免疫抑制剤及び／又は５－アミノサリチル酸塩など）を受けなかった中等度の活動性クローン病患者において判定した。

【０２０６】

患者は、以下の４つの群に分けられる：

Ａ群：実施例２と同様にして調製した４００ｍｇ錠剤リファキシミン１錠を、１日２回、８００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；

Ｂ群：実施例２と同様にして調製した胃抵抗性４００ｍｇ錠剤リファキシミン２錠を、１日２回、１６００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；

Ｃ群：実施例２と同様にして調製した胃抵抗性４００ｍｇ錠剤リファキシミン３錠を、

１日２回、２４００ｍｇ／日に等しい総投薬量として投与して治療した；
Ｄ群：プラシーボ単独で治療した。
【０２０７】
結果を表１７に報告する。
【０２０８】
【表１７】

表１７

	プラシーボ	リファキシミン（錠剤 実施例２）800mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例２）1600mg/日	リファキシミン（錠剤 実施例２）2400mg/日
N	8/27	13/27	17/28	18/34
%	29.6	48.1	60.7	52.9
P	―	0.1628	0.0206	0.0674

【０２０９】
実施例１５
コメットアッセイによる糞便水の遺伝毒性及びＤＮＡ損傷に対するリファキシミン治療の効果の評価
糞便水遺伝毒性及びＤＮＡ損傷に対するリファキシミン治療の効果をコメットアッセイによって評価した。一本鎖切断単細胞ゲル電気泳動アッセイ（コメットアッセイ）は、ＤＮＡ損傷を検出するための鋭敏な技術である。この技術は、低融点アガロース懸濁液への細胞の封入、中性又はアルカリ性条件における細胞の溶解、及び浮遊した溶解細胞の電気泳動を含む。これに続いて、ＤＮＡ染色による視覚分析をし、蛍光発光を計算してＤＮＡ損傷の程度を決定する。
【０２１０】
ＣＤＡＩが１５０～４００である活動性クローン病患者１１名を、実施例２と同様にして調製した８００ｍｇリファキシミン錠剤で１日３回（総リファキシミン量２４００ｍｇ／日に相当する）、７日間治療した。糞便サンプルをリファキシミン治療の前後に患者から回収し、糞便水を抽出した。
【０２１１】
ラット不死化線維芽細胞を、１重量％の濃度で糞便水サンプルに曝露し、リファキシミンによる７日間の治療の前後に回収した。簡潔には、ＭＥＭ中の細胞懸濁液（１．０×10^5細胞／１００μｌ）を、糞便水サンプル（１％）の存在下、３７℃で３０分間、エッペンドルフチューブ中で培養した。次いで、細胞を氷上に移し、トリパンブルー排除によって培養前後での生存率を評価した。１００ｍＭのH_2O_2又はＰＢＳによる処理を、それぞれ、ポジティブコントロール及びネガティブコントロールとして用いた。細胞を４℃、１００ｇで５分間遠心分離し、上澄み液を廃棄し、細胞を低融点アガロース中に再懸濁（１．０×10^4細胞／１００μｌ　０．５％低融点アガロースＰＢＳ）し、直ちにアガロースコーティングされたスライド（５ｍＭのＥＤＴＡを含むＰＢＳ中１．５％）上にピペットで載せた。次いで、細胞をアガロース層（ＰＢＳ中０．５％）で被覆し、簡単に凝固させた。スライドを、氷冷した溶解液（２．５Ｍ　ＮａＣｌ、１００ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１％Ｓａｒｋｏｓｙｌ、１０％ジメチルスルホキシド及び１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（ｐＨ１０．０））中に４℃で６０分間浸漬した。次いで、アルカリ性緩衝液（０．３Ｎ　ＮａＯＨ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ）を有する電気泳動トレイに置き、同じ緩衝液中にて３００ｍＡで２０分間電気泳動を行う前に、室温で２０分間平衡化させた。次いで、スライドを洗浄し、２ｍｇ／ｍｌ臭化エチジウム（ＥＢ）で５分間染色し、蛍光顕微鏡Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｅ６００（（株）ニコン、東京（日本））で分析した。コンピュータに接続したカメラで画像を取得し、ソフトウェアＩｍａｇｅ－Ｐｒｏ　Ｐｌｕｓ　４．１を用いて分析した。この分析は、核遺伝物質（又はコメット（彗星）の「ヘッド

（頭）」）の移動と得られた「テイル（尾）」との関係を決定するためにも使用した。ＤＮＡ損傷は、テイルに存在するＤＮＡの量及び遺伝物質の移動の程度（テイルの長さ）の両方を考慮して「テイルモーメント」として表される。テイルモーメントは、ＴＭ＝Ｉ＊Ｌ（式中、ＩはコメットテイルにおけるＤＮＡの部分量であり、Ｌはコメットヘッドの中心からテイル末端までのコメットテイルの全長）で規定された。ＰＢＳを用いるネガティブコントロールに対してのテイルモーメント値を１００に設定した。すべての実験を３回実施し、結果をネガティブコントロールと比較した％±ＳＤとして表した。ポジティブコントロール（１００ｍＭ過酸化水素）値は４２０±９２であり、個々のデータを表１８に報告する。

【０２１２】

７名の患者（患者番号１、２、３、４、６、１０）において、リファキシミンによる治療後に、糞便水によって誘発されるＤＮＡ鎖切断の有意な減少が観察された。治療前に遺伝毒性が観察されなかった（ネガティブコントロールに類似の初期値）ので、患者番号５及び１１において差異は見られなかったが、一方で、他の二名の患者（８、９）において、リファキシミンは、糞便水によって誘発されるＤＮＡ鎖切断の減少をもたらさず、０日目及び７日目（治療終了時）で値が高かった。

【０２１３】

【表１８】

表18

リファキシミンによる7日間の治療の前後に回収した糞便水サンプルによって誘発されたDNA鎖切断の評価

ネガティブコントロール　100

ポジティブコントロール（100mM 過酸化水素）420±92

患者	0日目	7日目
1	280±52	120±30
2	360±68	147±42
3	260±66	126±24
4	240±34	124±38
5	122±26	120±28
6	248±52	154±56
8	268±47	300±64
9	306±42	347±54
10	264±46	146±44
11	130±56	132±26

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***47/10***	***(2006.01)***	A61K	47/10
A61K	***47/12***	***(2006.01)***	A61K	47/12
A61K	***47/14***	***(2006.01)***	A61K	47/14
A61K	***47/20***	***(2006.01)***	A61K	47/20
A61K	***47/26***	***(2006.01)***	A61K	47/26
A61K	***47/32***	***(2006.01)***	A61K	47/32
A61K	***47/36***	***(2006.01)***	A61K	47/36
A61K	***47/44***	***(2006.01)***	A61K	47/44
A61K	***47/48***	***(2006.01)***	A61K	47/48
A61P	***1/04***	***(2006.01)***	A61P	1/04
A61P	***1/12***	***(2006.01)***	A61P	1/12
A61P	***1/16***	***(2006.01)***	A61P	1/16
A61P	***19/00***	***(2006.01)***	A61P	19/00

(31)優先権主張番号 B02010A000567
(32)優先日 平成22年9月22日(2010.9.22)
(33)優先権主張国 イタリア(IT)

(72)発明者 マッフェイ, パオラ
イタリア国, イ－４０１３３ ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ’９９, 5
(72)発明者 ボットーニ, ジュゼッペ
イタリア国, イ－４０１３３ ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ’９９, 5
(72)発明者 グリマルディ, マリア
イタリア国, イ－４０１３３ ボローニャ, ヴィア ラガッツィ デル ’９９, 5

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表２０１０－５０２５８４（ＪＰ, Ａ）
特表２００８－５３１７４３（ＪＰ, Ａ）
特開２００５－１３９１６１（ＪＰ, Ａ）
特表２００７－５０９９０４（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ９／, ３１／, ４７／
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）