

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6376975号
(P6376975)

(45) 発行日 平成30年8月22日(2018.8.22)

(24) 登録日 平成30年8月3日(2018.8.3)

(51) Int.Cl.

A 61 K 49/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 49/00 ZMD

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2014-521688 (P2014-521688)
(86) (22) 出願日	平成24年7月16日 (2012.7.16)
(65) 公表番号	特表2014-520884 (P2014-520884A)
(43) 公表日	平成26年8月25日 (2014.8.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/046874
(87) 國際公開番号	W02013/012783
(87) 國際公開日	平成25年1月24日 (2013.1.24)
審査請求日	平成27年6月30日 (2015.6.30)
審判番号	不服2016-18533 (P2016-18533/J1)
審判請求日	平成28年12月9日 (2016.12.9)
(31) 優先権主張番号	61/508,189
(32) 優先日	平成23年7月15日 (2011.7.15)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	500297535 フェリング ベスローテン フェンノート シャップ オランダ エヌエル-2132 ジエイエ ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ ュー 144
(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(74) 代理人	100114465 弁理士 北野 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピコスルファート組成物が投与される結腸内視鏡検査の時間調整をする方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要としている成人患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法における使用のための第1および/または第2の医薬組成物であって、前記方法が、

前記結腸内視鏡検査措置の前日に、患者に第1の医薬組成物を投与するステップと、

前記結腸内視鏡検査措置の日に、患者に第2の医薬組成物を投与するステップと、

第2の医薬組成物の投与後、3時間から1時間に前記結腸内視鏡検査措置を行うステップと

を含み、第1および第2の医薬組成物が、ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウムおよびクエン酸を含む医薬組成物。

【請求項 2】

前記結腸内視鏡検査措置を行うステップが、第2の医薬組成物の投与後3時間から2時間に行われる、請求項1に記載の第1および/または第2の医薬組成物。

【請求項 3】

前記結腸内視鏡検査措置を行うステップが、前記医薬組成物の投与後2時間から1時間に行われる、請求項1に記載の第1および/または第2の医薬組成物。

【請求項 4】

前記方法が、前記第1および第2の医薬組成物の少なくとも1つの投与に引き続いで、患者に透明な液体を投与するステップをさらに含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の第1および/または第2の医薬組成物。

【請求項 5】

前記第1および／または第2の医薬組成物が、投与のために前記第1および／または第2の医薬組成物を調製するための使用説明書をさらに含むキットの一部である、請求項1～4のいずれか1項に記載の第1および／または第2の医薬組成物。

【請求項 6】

必要としている成人患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法における使用のための第1および／または第2の医薬組成物であって、前記方法が、

前記結腸内視鏡検査措置の前日に、患者に第1の医薬組成物を投与するステップと、

前記結腸内視鏡検査措置の日に、前記措置の3時間から1時間前に患者に第2の医薬組成物を投与するステップと

10

を含み、第1および第2の医薬組成物が、ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウムおよびクエン酸を含む医薬組成物。

【請求項 7】

第2の医薬組成物を投与するステップが、前記措置の3時間から2時間前に行われる、請求項6に記載の第1および／または第2の医薬組成物。

【請求項 8】

前記結腸内視鏡検査措置を行うステップが、前記医薬組成物の投与後2時間から1時間に行われる、請求項6に記載の第1および／または第2の医薬組成物。

【請求項 9】

前記方法が、前記第1および第2の医薬組成物の少なくとも1つの投与に引き続いて、患者に透明な液体を投与するステップをさらに含む、請求項6～8のいずれか1項に記載の第1および／または第2の医薬組成物。

20

【請求項 10】

前記第1および／または第2の医薬組成物が、投与のために前記第1および／または第2の医薬組成物を調製するための使用説明書をさらに含むキットの一部である、請求項6～9のいずれか1項に記載の第1および／または第2の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

30

本出願は、その全体において参照により本明細書に組み込まれている、2011年7月15日に出願された米国仮特許出願第61/508,189号に対して優先権を主張する。

【背景技術】**【0002】**

結腸直腸癌（CRC）は、アメリカ合衆国（US）の男性および女性の双方にとって、発症率において第3位、癌により死亡する症例では第2位から第3位の順位を占める。Jackson-Thompson J, Ahmed F, German RRら、「Cancer, Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States」、1998～2001、2006年9月1日；107（5補足）：1103～11。CRCと診断される生涯リスクは、5%から6%で、5年生存率は60%から70%である。平均的なリスクを有する個人にとり50歳から始める定期的な健診を受けることが、結腸直腸癌を予防する秘訣の1つである。Pignone M, Rich M, Teutsch SMら、「Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force」、Ann Int Med 2002；137：132～141。

40

【0003】

米国予防医学作業部会（USPSTF）および他の連邦政府関係機関を含むいくつかの

50

科学組織は、50歳以上の全成人、およびアフリカ系アメリカ人については45歳より上の年齢の全成人に、定期的な健診を受けることを勧めている。U.S.Preventive Services Task Force、「Screening for Colorectal Cancer」、Rockville, MD: Agency for Healthcare Research Quality; 2002。

【0004】

結腸直腸癌健診の最初の措置の1つが、便潜血検査である。100件の便潜血結果のうちおよそ2件が異常であると見込まれており、それらはさらなる調査を必要とし、最も頻繁に行われるは結腸内視鏡検査である。10

【0005】

結腸内視鏡検査は、最小限に侵襲的な内視鏡による結腸の検査である。結腸内視鏡検査によって、視覚的な診断（例えば、潰瘍、ポリープ）をもたらすことができ、生検および疑わしい病変の切除を行う機会が与えられる。結腸内視鏡検査は、結腸直腸癌健診の措置として用いられるのみならず、腹部の痛み、直腸の出血、慢性的便秘、慢性的下痢、および他の腸の問題に対する可能性のある原因を調査するためにも用いられる。

【0006】

結腸内視鏡検査または結腸直腸手術は、そのような措置の前に腸を良く整え、腸が可能な限りきれいであることを必要とする。措置の安全性および有効性は、調査前の腸の準備の質に関係し得る。結腸が糞便物質によって汚れていると、結腸の粘膜の検査が不完全なものになったりまたは外科的措置が妨げられたりすることがあり得る。このようにして、腸の浄化が不適切だと、不正確な結果をもたらし得、さらには措置を行うためにかかり得る時間が増加しつつ合併症のリスクが増加する。同様に、コンピュータ断層撮影コロノグラフィーについては、結腸中に留まるいかなる流体または残留物も感度および特異性を減少させる。このようにして、結腸内視鏡�査の成功は、部分的には、腸が空になっているかどうかに依存し、腸が空であれば結腸の粘膜を明瞭に視覚化することができ（盲腸に達することを含む）、結腸内視鏡検査を完了することができる。腸をきれいにすることは達せられない場合は、検査を繰り返し行う必要性が生じ得る。これは、全員（患者、内科医、および内視鏡検査のスタッフ）についての時間調整の混乱と、プロセスの予定変更をもたらす。20

【0007】

理想的には、腸の浄化によって、結腸から全てではないが、大部分の固形物を取り除きかつ結腸の粘膜に損傷を生じないようにすべきである。また腸の浄化は施すのが容易で、僅かしか有害事象が生じず患者が良く忍容でき、患者の体液および電解質バランスの変化を僅かしか生じないものとすべきである。腸の浄化は患者にとって快い措置ではないが、いずれかの前処置計画を遵守することが最も重要である。したがって、腸浄化製剤を用いる前処置は、不便を最小限に抑えて患者が自己投与するのに適しており、かつ比較的短時間ですむ、すなわち安全、簡潔、効果的で味が良いものとすべきである。30

【0008】

前向き試験によれば、腸の準備の質が劣るために結腸内視鏡検査を繰り返すことが結腸内視鏡検査措置の6%までに求められると報告されている。より最近の遡及解析は、失敗率が4.5%であることを明らかにした。Wexner SD, Garbus JE, Singh JJら、「A prospective analysis of 13,580 colonoscopies: reevaluation of credentialing guidelines」、Surg Endosc 2001; 15: 251~61; Bowles CJA, Leicester R, Romaya Cら、「A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer sc4050

reening tomorrow?」Gut 2004; 53: 277~82; Thomas-Gibson S, Tharpar C, Shah SGら、「Colonoscopy at a combined district general hospital and specialist endoscopy unit: lessons from 505 consecutive examinations」、JR Soc Med 2002; 95: 194~97; Thomson J, Phull P、「Audit of bowel preparation with Picosalax (sodium picosulfate plus magnesium citrate) for colonoscopy」、Int J Clin Pract 2006; 60(5): 602~3。遡及検討によって、結腸内視鏡検査の予定が午後であると午前の場合と比較して、結腸内視鏡検査が不完全で、腸の準備が不適切になると予告できることも示された。Sanaka Mら、「Afternoon colonoscopies have higher failure rates than morning colonoscopies」、101 Am. J. Gastroenterol. 2726~30(2006)。
10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

一貫して高品質の結腸内視鏡検査を行うためには、適切に結腸を浄化することが必要となる。結腸内視鏡検査の経験の質を向上させれば、より多くの人々が検査を受けたいと思うように促すことにもなるであろう。早期にポリープの検出をしてポリープを取り除くことおよび粘膜の診断の正確さという公的な健康目標と一致している。患者への煩雑な指示を伴う時間調整のための要件は、患者が指示に従わないことにつながり病変の検出率の低減をもたらし、したがって結腸内視鏡検査を繰り返すことになるが、現在利用可能な処方は特にこうした時間調整のための要件に関して改善され得る。
20

【課題を解決するための手段】

【0010】

本開示は、患者がピコスルファート腸組成物を投与された後約4時間未満に患者に措置が行われる結腸内視鏡検査の時間調整をする方法を対象とする。例えば、本開示は、結腸内視鏡検査措置を必要としている患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法を提供し、方法は、患者にピコスルファート腸組成物を投与することと、組成物の投与後、約4時間未満に措置を行うこととを含む。
30

【0011】

本開示の別の実施形態は、結腸内視鏡検査措置を必要としている患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法を提供し、方法は、患者に措置を行う前約4時間未満にピコスルファート腸組成物を投与することを含む。

【0012】

さらなる実施形態では、本開示は、結腸内視鏡検査措置を必要としている患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法を対象とし、方法は、措置の前日に患者に第1の腸組成物を投与することと、措置の日に患者に第2の腸組成物を投与することと、第2の腸組成物の投与後約4時間未満に措置を行うことを含む。
40

【0013】

本開示はまた、結腸内視鏡検査措置を必要としている患者に行う結腸内視鏡検査措置の時間調整をする方法を対象とし、方法は、措置の前日に、患者に第1の腸組成物を投与することと、措置の日に、患者に措置の前約4時間未満に第2の腸組成物を投与することとを含む。

【0014】

本開示の追加の利点は、一部はこの後の記載の中で述べられるであろう。また一部は当該記載から明らかになるであろうし、または本開示の実施によって学ぶことができる。本開示の利点は、特に添付の特許請求の範囲の中で指摘された要素および組み合わせによっ
50

て実現されかつ達成されるであろう。

【0015】

前述の一般的記載および以下の詳細な記載は共に例示的かつ説明的であるのみであり、特許請求されている本開示を制限するものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示の特定の態様が、下記により詳細に記載される。本出願で用いられかつ本明細書で明確にされる用語および定義は、本開示内での意味を表すことを意図している。本明細書で参考にされ上記に参照された特許および科学文献は、参照により本明細書に組み込まれている。参照により組み込まれた用語および／または定義と矛盾する場合は、本明細書で規定される用語および定義が制限する。

【0017】

用語および定義

単数形「a」、「an」、および「the」は、別段に文脈が指示しない限り、複数の参照を含む。

【0018】

用語「およそ(approximately)」および「約(about)」は、参照された数または値とほぼ同じであることを意味する。本明細書で用いられる用語「およそ」および「約」は、特定された量、頻度または値の±10%を包含するものと一般的に理解されるべきである。特定の値に関しては、対象集団(例えば、記載された臨床試験の対象)について本明細書に記載された特定の値は、別段に例えば平均値として示されない限り、中央値を表すものと理解されるべきである。したがって、対象において特別な値を必要とする本開示の態様は、本明細書で集団データにより実質的に裏付けられており、その集団データにおいては関連のある値が対象集団に対して意味のある範囲設定を行うものであると評価されている。

【0019】

実施例 - 治験

I. 分割投与の試験：PicoPrep™およびHalfLyte1y(登録商標)の比較

治験および計画の全体：結腸内視鏡検査に備えた結腸浄化のための、経口投与用の「分割投与」ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、およびクエン酸、例えばPicoPrep™の有効性、安全性および忍容性を、経口投与用のビサコジル、ポリエチレングリコール3350、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、および塩化カリウム、例えばHalfLyte1y(登録商標)に対して調査する無作為化評価者盲検化多施設試験を含む治験。受診1および受診2にわたってなされたPicoPrep™の「分割投与」での投与に加えて、PicoPrep™の投与は、PicoPrep™の第1袋および第2袋が両方とも結腸内視鏡検査の前日に投与される場合も含んだ。表4に提示されたデータは、両方の「分割投与」での投与方法から得られたデータを含む。

【0020】

結腸内視鏡検査の準備としての腸浄化のための、成人対象における経口投与用のHalfLyte1y(登録商標)に対する分割投与のPicoPrep™の有効性、安全性、および忍容性を調査する7カ月第I-II相の、無作為化多施設評価者盲検化、並行群間実対照薬非劣性試験として、これを計画した。試験を6カ月で終了した。

【0021】

試験はアメリカ合衆国の10の調査地で行った。600人までの無作為化対象(それぞれの処置群に300人の対象)を確保するために十分な数の対象が健診を受けることが計画された。608人の対象が登録し、307人がPicoPrep™の部門、301人がHalfLyte1y(登録商標)の部門であり、599人の対象が試験を終了した。

【0022】

施した処置

10

20

30

40

50

全ての算入基準を満たし、除外基準を全く満たさない対象を、受診 2 で 2 つの製剤（*PicoPrep™*または*HalfLyte1y*（登録商標））の一方に無作為に割り振った。措置の前日（24 時間前）には、全ての対象は流動食だけに制限された。彼らは処置の間飲むことを許された透明な液体のリストを受け取った。全ての評価を受診 3 で行った。対象は、3 回の経過観察の受診のため調査地に戻った：結腸内視鏡検査措置の後 24 時間から 48 時間以内（受診 4）、7 日後（受診 5）、および 4 週間後（受診 6）である。

【0023】

対象および調査地の指定された非盲検のコーディネーターのみが、それぞれの対象が無作為に割付けられた処置群を知っていた。指定された非盲検のコーディネーターは、受診 2 で対象に腸の製剤の使用について指示した。2 つの試験製剤の有効性を評価する胃腸病専門医に対しても処置が盲検化されていたことに注目することは重要である。10

【0024】

PicoPrep™

内服液用の*PicoPrep™*粉末は、分割用量で投与される 2 袋から成っていた（すなわち、ピコスルファート腸組成物キット）。*PicoPrep™*は、1 袋の中身をコップ中で 5 オンスの冷水に混ぜることによって再溶解された。*PicoPrep™*の処置群に無作為に割付けられた対象は、結腸内視鏡検査の前日の 5 : 00 PM から 9 : 00 PM の間（受診 2）に処置（最初の再溶解された袋）を受け始めた。*PicoPrep™*の第 1 の投与に引き続いて、対象は 1 杯 8 オンスの透明な液体をコップ 5 杯飲み、第 2 の投与に引き続いて、対象は 1 杯 8 オンスの透明な液体をコップ 3 杯飲んだ。対象は、次の日（受診 3）、結腸内視鏡検査から少なくとも 5 時間前にしかし 9 時間前までに処置（第 2 の再溶解された袋）を受けることを終えた。20

【0025】

HalfLyte1y（登録商標）

内服液用の粉末状*HalfLyte1y*（登録商標）は、内服液用の粉末から成っていた（5 mg ビサコジル 2 錠 + 2 リットルのポリエチレングリコール PEG - EL）。内服液用の粉末状の*HalfLyte1y*（登録商標）は、用意した容器中に水を加えることによって、2 リットルの液体を生成して、再溶解した。ビサコジル組成物である*HalfLyte1y*（登録商標）に無作為に割付けられた対象である処置群は、結腸内視鏡検査の前日の午後（受診 2）に（承認を得た表示されている指示に従って）5 mg ビサコジル 2 錠を服用することによって彼らの処置を始めた。最初の便通の後または 6 時間後、どちらにせよ最初に起こった方の後で、対象は、*HalfLyte1y*（登録商標）を 10 分毎に 8 オンスのコップ 1 杯の割合で飲み始めた。*HalfLyte1y*（登録商標）処置群は、結腸内視鏡検査の前日（受診 2）に処置を終了した。30

【0026】

処置の遵守を、症例報告書（CRF）に記載した。特定された時間から 30 分以内に投薬が行われれば、対象は遵守しているとみなされた。次の食事要件および食事制限は、処置群に関係なく、試験に登録している対象に対して守られた。措置の前日には、対象を流動食だけに制限した。対象は、対象予定表カードを受け取った。糖尿病の対象に対しては、特別な食事指示が与えられた。40

【0027】

治験製品の本性

PicoPrep™

内服液用の再溶解される 2 袋から成り、分割された量で投与される*PicoPrep™*の粉末。*PicoPrep™*は、内服液用の白色結晶性粉末である。*PicoPrep™*の各袋は、ピコスルファートナトリウム 10.0 mg、軽質酸化マグネシウム 3.5 g およびクエン酸、無水 12.0 g を含有する。酸化マグネシウムおよびクエン酸は、溶液中で反応してクエン酸マグネシウムを形成する。*PicoPrep™*はそれぞれ 2 袋入った箱で供給された。

【0028】

10

20

30

40

50

物理的特徴

PicoPrepTMは、内服液用の白色結晶性粉末として存在している。各袋は、4層から成っている：紙 - ポリエチレン - アルミニウム - サーリン。各包みは、孔が空いた細片を引き裂くことによって別々にすることができる一対の袋を含む。各袋の中身の重量は16.1gである。

【0029】

化学的特徴

ピコスルファートナトリウム（PicoPrepTMの成分）はビスフェノール誘導体であって、化学名4',4'-(2-ピリジニルメチレン)-ビスフェノール-ビス(硫酸水素)（エステル）二ナトリウム塩を有する。化学式はC₁₈H₁₃NNa₂O₈S₂であり、モル重量は481.409g/molである。ピコスルファートナトリウムの体系的国際純正・応用化学連合名は、2-[ビス(4-スルフォナートオキシフェニル)メチル]ピリジン二ナトリウムである。

【0030】

クエン酸マグネシウム（酸化マグネシウムおよびクエン酸の再溶解中に達成されるPicoPrepTMの成分）の化学式は、C₁₂H₁₀Mg₃O₁₄であり、分子量は451.1g/molである。酸化マグネシウムは水50につき1の溶解性を有し、アルコールには溶けない。

【0031】

薬剤学的特徴

PicoPrepTM製品の袋は、ピコスルファートナトリウム10mg、軽質酸化マグネシウム3.5gおよび無水クエン酸12gを含有する。後者の2つの有効成分は、医薬品および食品で広く用いられ、両方ともUSPグレードの成分である。クエン酸マグネシウムは、緩下剤のための食品医薬品局(FDA)暫定的一般医薬品(OTC)モノグラフ(2006年8月に最新の更新がされている)の中で塩類緩下剤として掲載されている。袋中の他の添加剤は、医薬品および食品で広く用いられ、その大部分が、承認医薬品Approved Drug Products)のための不活性成分のFDAデータベース中にも掲載されている。

【0032】

各袋の中身を、服用前におよそ150mlの水に溶かす。水に加えると、酸化マグネシウムおよびクエン酸は、化合してクエン酸マグネシウムを形成する。これは発熱反応であり、液体が熱くなる場合は、患者は、液体が飲めるように十分に冷めるまで待つように指示される。

【0033】

原体を、患者への投与前に溶液に溶かす。原体は腸管内で局所的に作用し、全身的吸收は最小限である。

【0034】

概要

PicoPrepTMは、X線検査、内視鏡検査または外科手術の前に腸をきれいにするために用いられる下剤である。PicoPrepTMは、白色結晶性粉末として入手でき内服液として僅かにオレンジの香りがする。PicoPrepTM中の有効成分は、化学名4',4'-(2-ピリジニルメチレン)-ビスフェノール-ビス(硫酸水素)（エステル）二ナトリウム塩の化学名を有するビスフェノール誘導体であるピコスルファートナトリウム、ならびに軽質酸化マグネシウムおよび無水クエン酸である。製品を水に分散させると、酸化マグネシウムおよびクエン酸は相互作用してクエン酸マグネシウムを形成する。クエン酸マグネシウムは、強力な下剤効果を有する浸透圧性緩下剤である。クエン酸は、水に分散された場合に炭酸水素カリウムとの完全な発泡性反応を確実に起こすために、過剰に含まれている。PicoPrepTMは、ピコスルファートナトリウム10mg、軽質酸化マグネシウム3.5g、および無水クエン酸12gを含有する袋で提供される。PicoPrepTMの処置は、病院での措置の前24時間以内に6時間から8時間隔てた二回の

10

20

30

40

50

用量として施される。

【0035】

一実施形態では、ピコスルファート腸組成物は、ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、およびクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、ピコスルファート腸組成物は、少なくとも1つの添加物をさらに含む。少なくとも1つの添加物は、薬剤的に許容できる賦形剤、他の有効成分、香料、甘味料、着色料、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、第1のピコスルファート腸組成物は、措置の前日に調製される。他の実施形態では、第2のピコスルファート組成物は、措置の日に調製される。

【0036】

さらに、ピコスルファート腸組成物は、ピコスルファート腸組成物キットの構成要素であることができる。ピコスルファート腸組成物キットは、投与および／また組成物の投与のためのピコスルファート腸組成物の調製についての使用説明書をさらに含むことができる。

【0037】

Half Lyte¹y (登録商標)

内服液用の粉末状Half Lyte¹y (登録商標)は、内服液用に再溶解された粉末から成り、5mgビサコジル2錠と共に投与される(ラベル表示の承認済み指示による)。Half Lyte¹y (登録商標)は、「BRA」と刻印された、ピンク色で丸い腸溶コーティングされた5mgビサコジル遅延放出錠2錠、および再溶解用粉末入りの2リットルのHalf Lyte¹y (登録商標)ボトル1本(5mgビサコジル剤2錠+2リットルのポリエチレングリコールPEG-EL)から成る。Half Lyte¹y (登録商標)は、有効成分PEG-3350(ポリエチレングリコール3350)210g、塩化ナトリウム5.6g、炭酸水素ナトリウム2.86g、および塩化カリウム0.74gを含有する。2リットルの水を加えた後、再溶解されたHalf Lyte¹y (登録商標)溶液(透明で無色)は、31.3mmol/LのPEG-3350、65mmol/Lのナトリウム、53mmol/Lの塩化物、17mmol/Lの炭酸水素塩、および5mmol/Lのカリウムを含有する。

【0038】

レモンライムHalf Lyte¹y (登録商標)およびビサコジル錠剤の腸製剤キットは、1gのレモンライムの風味を与える成分を含有している。Half Lyte¹y (登録商標)は、Braintree Laboratories, Inc. Braintree, MAによって製造され供給されている。Half Lyte¹y (登録商標)は、成人における結腸内視鏡検査に備えた腸浄化のために指定された承認を得た胃腸洗浄製品である。

【0039】

Half Lyte¹y (登録商標)は、アメリカ合衆国の市場に、再溶解用粉末入りの2リットルのボトル1本とビサコジル2錠(5mgビサコジル2錠+2リットルのポリエチレングリコールPEG-EL)として現在供給されている。この試験のHalf Lyte¹y (登録商標)部門は、アメリカ合衆国で市販されている製品を用いた。

【0040】

処置の遵守

非盲検のコーディネーターの指図によって製剤が投与された。投与の正確な時刻は、措置の時間に従って異なった。したがって、薬物を配ったコーディネーターは、受診2の間に対象に投与の正確な時間について指示した。

【0041】

試験薬への遵守を症例報告書に記入した。次の特定されたタイミングから30分以内に投薬が行われれば、対象は遵守しているとみなされた。

結腸内視鏡検査措置の前日：

第1の再溶解された袋：5:00PM～9:00PMの間

結腸内視鏡検査措置の当日

第2の再溶解された袋：措置から5時間前にしかし9時間前まで

【0042】

測定値の評価、評価項目および適切さ

評価

主要変数は、結腸内視鏡検査に備えた総合的結腸浄化の有効性において PicoprepTMが Half Length（登録商標）に劣っていないことを示すためのアーロンチック・スケールであった。

【0043】

副次的変数は、(1)上行結腸の浄化の有効性において PicoprepTMが Half Length（登録商標）に劣っていないことを示すためのオタワ・スケール、(2)流体評価、(3)調整の忍容性と満足度を決定するための標準化された対象へのアンケート、(4)安全性を決定するための、AEのモニタリング、併用薬の収集、体重および起立性バイタルサイン（血圧および脈拍数）を含む身体検査、ECG所見、ならびにベースラインからの変化を含む臨床検査であった。

【0044】

有効性の評価

アーロンチック・スケール

製剤の主要な有効性を評価するためのアーロンチック・スケールを用いて、総合的な結腸の浄化を評価する胃腸病専門医を処置に対して盲検化した。表1は、総合的な結腸の浄化の等級および等級の定義を提供している。総合的な結腸の浄化がこの4段階のスケールで優秀または良であった場合、対象を「応答者」であるとみなした。

【0045】

【表1】

表1 アーロンチック・スケール

等級	説明
優秀	90%より多くの粘膜が見え、大部分が液状便であり、適切な視覚化のために最小限の吸引が必要とされた
良	90%より多くの粘膜が見え、大部分が液状便であり、適切な視覚化のためにかなりの吸引が必要とされた
可	90%より多くの粘膜が見え、液状便と半固形便の混合物は吸引およびまたは洗浄することができよう
不適切	90%未満の粘膜が見え、吸引または洗浄することができそうにない半固形便と固形便の混合物

【0046】

オタワ・スケール

製剤の副次的な有効性を評価するためのオタワ・スケールを用いて、上行結腸の浄化を評価する胃腸科専門医を処置に対して盲検化した。上行結腸に加えて、中間（横行、下行）結腸、および下行（直腸S状）結腸に対するデータが、表2の定義に従って、0、1、2、3または4に等級付けされた。

【0047】

10

20

30

40

【表2】

表2 オタワ・スケール(清浄度)

等級	説明	
0	優秀:粘膜の詳細がはつきりと見える。流体が存在する場合は、澄んでいる。便の残留物はほとんど無い。	
1	良:いくらかの濁った流体または便の残留物があるが、粘膜の詳細はまだ見える。洗浄および吸引は必要ない。	
2	可:濁った流体または便の残留物が粘膜の詳細を覆い隠している。	10
3	しかしながら、吸引によって粘膜の詳細は見えるようになる。洗浄は必要ない。	
4	劣る:便の存在が粘膜の詳細と輪郭を覆い隠している。しかしながら、吸引と洗浄によって、かなりの視野が得られる。	
4	不適切:激しい洗浄および吸引にもかかわらず固形便が粘膜の詳細と輪郭を覆い隠している。	

【0048】

全ての結腸の部分のスコアが、以下のように評価された。

臨床的成功： 上行結腸におけるスコア0、1、または2

臨床的不成功： 上行結腸におけるスコア3または4の存在

【0049】

対象の忍容性および満足度アンケート

標準的アンケートを、対象の忍容性および満足度を評価するために用いて、処置群を比較した。このアンケートは、結腸内視鏡検査のための鎮静をする前に受診3で治験現場のコーディネーターによって対象に与えられた。

【0050】

質問は次のようなものであった。

1. 治験薬を摂取することはどのくらい容易または困難でしたか。
2. あなたは指示されたように全ての製剤を摂取することができましたか。
3. あなたの総合的な治験製剤についての経験を述べてください。
4. 治験製剤の味は以下のものであった。

5. もしあなたが将来別の結腸内視鏡検査を必要とするなら、この製剤を再び医師に頼みますか。

6. あなたに将来同じ製剤が再び処方されたとしたら、あなたはそれを断りますか。

7. あなたは以前（過去3年以内）に結腸内視鏡検査を受けたことがありますか。

7 a. もしイエスなら、どのタイプの結腸浄化薬剤を与えられましたか。

7 b. もしイエスなら、最も近い結腸内視鏡検査で用いられた結腸浄化薬剤の名前を教えてください。

7 c. もしイエスなら、あなたが最も近い結腸内視鏡検査で用いた結腸浄化薬剤全てを指示されたように終えることができたかどうか覚えてていますか。

7 d. もしイエスなら、今回の結腸内視鏡検査のためにあなたが摂取した結腸浄化薬剤を何と評しますか。（1：はるかに良い・・・5：はるかに悪い）

【0051】

安全性の評価

安全性の変数として次のものが挙げられる：

- ・病歴および人口統計データ
- ・身体検査
- ・体重および起立性バイタルサイン（血圧および脈拍数を含む）
- ・12誘導ECG
- ・尿検査を含む臨床検査
- ・ADE / 重篤な有害事象（SAE）の発生率、重大度および因果関係

10

20

30

40

50

・併用薬の報告

【0052】

有効性結果および個々の対象データの表の作成

主要な有効性変数：アーロンチック・スケール

主要な有効性変数は、応答者（成功）として分類された対象のパーセンテージであった。ただし、応答者は、結腸内視鏡検査の間、受診3でアーロンチック・スケールにおいて優秀または良と格付けられた対象である。

【0053】

応答者のパーセンテージは、包括解析集団と治験実施計画書に適合した解析集団との双方で類似していて、双方の解析集団で PicoPrepTM処置群の方が HalfLyte1y（登録商標）処置群よりも一貫して大きかった。10

【0054】

双方の解析集団での、PicoPrepTMと HalfLyte1y（登録商標）との間の差は、レスポンス率において PicoPrepTMが HalfLyte1y（登録商標）に劣っていないということの基準を満たした。その後、C1の下限が決定され、PicoPrepTMがより優れていることが公表された。

【0055】

副次的な有効性評価項目

副次的な有効性変数は、応答者（成功）として分類された対象のパーセンテージであった。ただし、応答者は、結腸の部分で（上行結腸、中間結腸および直腸S状結腸）および全体で、結腸内視鏡検査の間、受診3でオタワ・スケールにおいて優秀、良、または可と格付けられた対象である。さらには、副次的な有効性変数は、流体評価（少量、中量、または多量）および製剤の容忍性と満足度を決定するための標準化された対象へのアンケートであった。20

【0056】

オタワ・スケールを用いた上行結腸浄化に関する第2の解析は、第1の解析の結果と一致していた。PicoPrepTMは HalfLyte1y（登録商標）に非劣性であることが判明した。さらに、結腸の全ての部分で、PicoPrepTMが HalfLyte1y（登録商標）よりも優れていることが判明した。さらには、流体評価においておよび製剤の容忍性と満足度を決定するための対象へのアンケートを通じて、PicoPrepTMは、HalfLyte1y（登録商標）と比較した場合統計的に「より良い」結果を示した。30

【0057】

結腸内視鏡検査の時間調整

試験の主要および副次的な目的は、非劣性を証明することと安全性、有効性および容忍性を評価することを求めることがだった。さらに、ピコスルファート組成物（すなわち、PicoPrepTM）によって、ピコスルファート組成物を最後に摂取してから結腸内視鏡検査を行うまでの間、最小の時間間隔を達成することができたことがわかった。

【0058】

PicoPrepTMのための試験プロトコルは、第2の再溶解された袋を、結腸内視鏡検査から少なくとも5時間前にしかし9時間前までに投与することを定めていたが、投与時間の逸脱は生じた。それらの逸脱には、結腸内視鏡検査措置の前5時間未満に PicoPrepTMを投与することが含まれていた。40

【0059】

いくつかの例では、投与は結腸内視鏡検査措置の前4時間以内に行われ、例えば、約4時間未満、約3時間未満、約2時間未満に行われ、さらには例えば時間間隔は、結腸内視鏡検査の前、約4時間から約1時間、約3時間から約1時間、約2時間から約1時間、約3時間から約2時間の範囲の時間間隔、またはその間の任意の半時間間隔だった。投与が時間的に逸脱していたものの、患者は依然としてアーロンチック・スケール下で PicoPrepTMに応答した。下の表3は、PicoPrepTMを結腸内視鏡検査措置の前4時50

間以内に投与された患者に対するデータを提供している。下の表4は、プロトコルに従った時間間隔で PicoPrepTMを投与された患者に対するデータを要約している。

【0060】

【表3】

表3-処置の最後の投与から結腸内視鏡検査の開始までの時間および応答

患者の特定	処置	処置の最後の投与から 結腸内視鏡検査の開始 までの時間(時間)	応答
150	PicoPrep TM	3.67	応答者
461	PicoPrep TM	1.78	応答者

応答者=アーロンチック・スケールに基づいて総合的な結腸浄化が「良」または「優秀」であると示された場合

【0061】

【表4】

表4-PicoPrepTMに関する様々な時間間隔に対する応答者および非応答者の概要

応答(応答者または非応答者)	時間間隔	患者の数
応答者	<=4 時間	2
応答者	>4 時間	490
応答者	<=6 時間	74
応答者	> 6 時間	418
非応答者	<=4 時間	0
非応答者	> 4 時間	96
非応答者	<=6 時間	10
非応答者	> 6 時間	86

応答者=アーロンチック・スケールに基づいて総合的な結腸浄化が「良」または「優秀」であると示された場合

【0062】

I I . PicoPrepTM分割投与対 PicoPrepTM前日投与の試験

治験および計画の全体：結腸内視鏡検査に備えた結腸浄化のための、無作為化評価者盲検化多施設試験によって、経口投与のためのピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、およびクエン酸、例えば PicoPrepTMまたは Pico-Salax (登録商標) の「分割投与」の有効性、安全性および忍容性を同じ製品の「前日」投与に対して調査した。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

試験はカナダの 1 つの調査地で行った。16 人までの無作為対象（それぞれの処置群に 8 人の対象）を確保するために十分な数の対象が健診を受けることが計画された。

【 0 0 6 4 】

全ての基準を満たしいかなる除外基準もない選択的に結腸内視鏡検査を受ける対象を、受診 2 で 2 つの処置群（（1）分割投与群または（2）前日群）のうちの 1 つに無作為に割り振った。措置の前日（24 時間前）には、全ての対象は流動食だけに制限された。受診 2 から 5 日未満になされる受診 3 で全ての評価を行った。

【 0 0 6 5 】

（1）分割投与群：分割投与群に無作為に割付けられた対象は、

10

結腸内視鏡検査の前日の 5 : 00 から 9 : 00 PM の間に処置（第 1 の再溶解された袋）を始め、次の日、結腸内視鏡検査から少なくとも 2 時間前にしかし 4 時間前までに処置（第 2 の再溶解された袋）を終えた。

【 0 0 6 6 】

（2）前日群：前日群に無作為に割付けられた対象は結腸内視鏡検査の前日の 4 : 00 から 6 : 00 PM の間に処置（第 1 の再溶解された袋）を始め、少なくとも 6 時間後、10 : 00 PM から 12 : 00 AM の間に処置（第 2 の再溶解された袋）を終えた。

【 0 0 6 7 】

袋は、袋の中身をコップ中でおよそ 5 オンスの冷水に混ぜることによって再溶解された。各投与に引き続いて、対象は、最初の投与の後 1 杯 8 オンスの透明な液体をコップ 5 杯飲み、2 回目の投与の後 1 杯 8 オンスの透明な液体をコップ 3 杯飲んだ。

20

【 0 0 6 8 】処置の遵守

上記に論じた試験同様に、非盲検のコーディネーターの指図によって製剤が投与された。投与の正確な時刻は、措置の時刻に従って異なる。したがって、薬物を配ったコーディネーターは、受診 2 の間に対象に投与の正確な時刻について指示した。

【 0 0 6 9 】

治験薬の遵守を、症例報告書に記載した。特定された時刻から 30 分以内に投薬が行われれば、対象は遵守しているとみなされた。

【 0 0 7 0 】

30

測定値の評価、評価項目および適切さ

測定値の評価、評価項目および適切さは、上記に論じたものと同じである。

【 0 0 7 1 】結腸内視鏡検査の時間調整

試験の主要目的および副次的な目的は、非劣性を証明することと、上記に論じられたピコスルファート組成物を最後に摂取してから結腸内視鏡検査を行うまでの間に達成された最小の時間間隔について安全性、有効性、および忍容性を評価することを求めることだった。

【 0 0 7 2 】有効性の結論

40

この試験は、結腸内視鏡検査の予定された時間の前 4 時間未満に 2 回目の投与がなされる「分割投与」レジメンと比較して、「前日」に 2 回の投与として与えられた場合の、例えば PicoPrepTM または Pico-SalaxTM（登録商標）などの、経口投与用のピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、およびクエン酸の有効性、患者の忍容性、および安全性を検査した。試験によって両方の投与レジメンが実現可能で有効であることが示された。

【 0 0 7 3 】

試験は、男性 11 人と女性 5 人を含む 47 歳から 74 歳の間の年齢の 16 人の対象を登録し、そのうちの全員が試験を終了した。大きなプロトコルからの逸脱は無かった。1 人の患者は、6 時間ではなく 4 時間の間隔で、2 回目の投与を服用した。全ての患者が解析

50

に含まれた。

【0074】

主要な有効性変数は、応答者（成功）として分類された対象のパーセンテージであった。ただし、応答者は、結腸内視鏡検査の間、受診3でアーロンチック・スケールにおいて優秀または良と格付けられた対象である。表5を参照のこと。

【0075】

【表5】

表5-応答者および非応答者の概要

処置群	患者合計	応答者の数	非応答者の数
分割投与	8	5	3
前日	8	4	4

応答者=アーロンチック・スケールに基づいて総合的な結腸浄化が「良」または「優秀」であると示された場合

【0076】

「分割投与」群に無作為に割付けられた8人の患者のうち、5人の患者が応答者として分類され、アーロンチック・スケールにおいてそのうちの4人が優秀でありそして1人が良であると格付けられた。「前日」群に無作為に割付けられた8人の患者のうち、4人が応答者として分類され、アーロンチック・スケールにおいてそれら全員が良として分類され、優秀として分類されたものは誰もいなかった。

【0077】

アーロンチック・スコアを用いての製剤の有効性の評価により、「分割投与」でより良い浄化がなされる傾向があることが示された（4つの製剤が優秀であるとみなされたのに対し「前日」投与群では0であった）。しかし、これは統計的有意に達していなかった。表6を参照のこと。これは、被験者数が少ないので、タイプIIのエラーを表しているのかもしれない。この主張を裏付けるものとして、オタワ腸製剤スコアを用いた場合の右結腸浄化における有意な改善もあった。表6を参照のこと。先の試験は、特に結腸内視鏡検査が午後に行われる場合、すなわち措置が浄化剤の最後の投与から離れている場合に、分割投与は改善された洗浄をもたらすことができることを示した。それにもかかわらず、この試験で使用された投与スケジュールで不適切であるとのスコアを与えられたものはなく、両方のレジメンが有効であることを示唆している。

【0078】

10

20

30

【表6】

表6-オタワ腸製剤スコアおよびアーロンチック・スコアの概要

試験ID	無作為化	完了した措置	OBP右結腸	OBP中間結腸	OBP直腸S状	流体スコア	OBPスコア合計	ABPスコア
1	1	1	3	3	0	1	7	2
2	2	1	2	2	2	1	7	1
3	1	1	3	2	2	1	8	2
4	2	1	3	3	3	2	11	3
5	2	1	2	2	2	1	7	1
6	1	1	3	3	2	1	9	3
7	2	1	3	2	1	0	6	3
8	1	1	3	3	3	0	9	3
9	2	1	2	2	1	0	5	1
10	1	1	3	2	2	0	7	2
11	1	1	4	1	1	0	6	3
12	2	1	2	1	2	0	5	1
13	2	1	3	2	2	0	7	2
14	1	1	3	2	3	0	8	3
15	2	1	3	2	3	1	9	3
16	1	1	3	2	3	0	8	2

【0079】

表の指示： O B P = オタワ腸製剤スケール； A B P = アーロンチック腸製剤スケール； ランダム化（1 = 前日、2 = 分割投与）； 終了した措置（1 = イエス、2 = 劣る製剤のためにノー、および3 = 他の理由によりノー）； O B P 右結腸（0 = 優秀、1 = 良、2 = 可、3 = 劣る、4 = 不適切）； O B P 中間結腸（0 = 優秀、1 = 良、2 = 可、3 = 劣る、4 = 不適切）； O B P 直腸 S 状（0 = 優秀、1 = 良、2 = 可、3 = 劣る、4 = 不適切）； 流体スコア（0 = 少ない、1 = 適度、2 = 多い）； A B P スコア（1 = 優秀、1 = 良、2 = 可、4 = 不適切）

【0080】

主要評価項目

分割投与群の平均および標準偏差（平均 ± 標準偏差 = 1.88 ± 0.991；4 / 8 が優秀であると報告された）について、アーロンチック・スコアがより良い傾向にあった。前日群（平均 ± 標準偏差 = 2.5 ± 0.535；0 / 8 が優秀であると報告された）に比較した場合であるが、しかしこれは、マンホイットニー検定を用いて解析した場合に有意ではなかった。

【0081】

副次的評価項目

「前日」群と比較した「分割投与」群に対する総合的なオタワ腸製剤スコアに違いは無かった。右結腸（上行結腸）スコアは、「分割投与」群で有意により良かつた（p = 0.015）。

【0082】

有害事象

いかなる重篤な有害事象も、看護師または内科医に報告されなかった。クレアチニン、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウムの変化を含む生理学的パラメーター（体位性バイタルサイン）または生化学的パラメーターに臨床的に有意な変化は無かった。「前日

10

20

30

40

50

」群と「分割投与」群との間に、症状の報告において違いは無かった。

【0083】

本開示の他の実施形態は、本明細書の考査および本明細書に開示されたものの実施から、当業者には明らかになるであろう。本明細書および実施例は単に例示的なものであるとみなされ、本開示の真の範囲および精神は以下の特許請求の範囲によって示されることが意図されている。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョセフ, レイモンド, イー.

アメリカ合衆国 19035 ペンシルベニア州, グラッドウィン, サウス コンショホッケン
ステイト ロード 512

合議体

審判長 田村 聖子

審判官 井上 明子

審判官 關 政立

(56)参考文献 Gastroenterology, 2011年, S-569, M01152

Endoscopy, 2009年, 41(12), 1038-45

Carolina Jimenez-Rivera, et al., Gastroenterol. Res. Pract., 2009年, 1-4

新薬と臨床, 1992年, 41(9), 2223-7

月刊臨床と研究, 2001年, 78(6), 1177-82

東京都衛生局学会誌, 2001年, 105, 232-3

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K49, A61P1