

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5917537号
(P5917537)

(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

A 6 1 K	31/77	(2006.01)	A 6 1 K	31/77	ZMD
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	

請求項の数 25 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-537197 (P2013-537197)
(86) (22) 出願日	平成23年11月4日(2011.11.4)
(65) 公表番号	特表2013-544809 (P2013-544809A)
(43) 公表日	平成25年12月19日(2013.12.19)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2011/001561
(87) 国際公開番号	W02012/059725
(87) 国際公開日	平成24年5月10日(2012.5.10)
審査請求日	平成26年10月10日(2014.10.10)
(31) 優先権主張番号	61/412,128
(32) 優先日	平成22年11月10日(2010.11.10)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	1018650.0
(32) 優先日	平成22年11月4日(2010.11.4)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	513109533
	ノージン ビーブイ
	オランダ国, エヌエルー 1 1 0 1 シーエー
	アムステルダム ズイドーオースト,
	ホゲヒルウェグ 7
(74) 代理人	100068618
	弁理士 粦 経夫
(74) 代理人	100104145
	弁理士 宮崎 嘉夫
(74) 代理人	100104385
	弁理士 加藤 勉
(74) 代理人	100163360
	弁理士 伴 知篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸ガンを治療するためのPEG又はPEGブロックコポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトにおけるCRC（結腸直腸ガン）を治療、改善及び／又は予防する方法に使用するための組成物であって、

該方法は、連続する18ないし36ヶ月の期間に亘って、PEGの800グラムないし2365グラムを投与することを含む、組成物。

【請求項 2】

前記投与は、連続する24ヶ月の期間に亘るか又は連続する36ヶ月の期間に亘る、請求項1記載のヒトにおけるCRCを治療、改善及び／又は予防する方法に使用するための組成物。

【請求項 3】

異常腺窩巢（ACF）の発生及び／又は成長を減少することによる、ヒトにおけるCRCを改善するための請求項1又は請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

ヒトにおけるCRCを治療、改善及び／又は予防するための、及び、ヒトにおける便秘の予防及び／又は正常な胃腸通過時間の維持における併用のための、請求項1ないし3の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記方法は、連続する12ヶ月の期間に亘って、PEGの262ないし1181グラムを投与することを含む、請求項1ないし4の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記方法は、連続する 12 ヶ月の期間に亘って、PEG の 400.3 ないし 787.5 グラムを投与することを含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記方法は、1 ヶ月の期間に亘って、PEG の 22 ないし 98 グラムを投与することを含む、請求項 1 ないし 5 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記方法は、1 週間の期間に亘って、PEG の 5.1 ないし 22.7 グラムを投与することを含む、請求項 1 ないし 7 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記方法は、1 日の期間に亘って、PEG の 0.73 ないし 3.22 グラムを投与することを含む、請求項 1 ないし 8 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

PEG の 1.5 ないし 2.5 グラムを含む、請求項 1 ないし 9 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

PEG の 2.0 ないし 2.5 グラムを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

連続する 24 又は 36 ヶ月の期間に亘って毎日又は間欠的に投与される請求項 10 又は請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 PEG は、1000 ないし 10,000 ダルトンの平均分子量を有する請求項 1 ないし 12 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 PEG は、3000 ないし 8000 ダルトンの平均分子量を有する請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 PEG は、3350、4000、6000 及び 8000 ダルトンからなる群より選択される平均分子量を有する請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ヒトは、進行性の CRC になり易いヒトである請求項 1 ないし 15 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ヒトは、50 歳以上である請求項 1 ないし 16 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物は、経口投与の形態にある、請求項 1 ないし 17 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物は、錠剤、カプセル、カプレット、トローチ、粉末、顆粒又は液体の形態にある、請求項 1 ないし 18 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

(a) 50 - 90 % w/w の、2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) ; 及び

(b) 10 - 40 % w/w の、ソルビトール、ラクトース、ラクトースとデンプン、デキストレート、セルロース、キシリトール、マルチトール及びマンニトールからなる群より選択される固体 ;

(c) 任意の更なる成分

を含む、請求項 1 ないし 19 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

固体として経口投与するための固体組成物である請求項 20 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

(a) 70 ないし 90 % w / w の 2 0 0 0 ないし 1 0 0 0 0 D a の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (P E G) ;
(b) 10 ないし 20 % w / w の前記固体 ;
(c) 0 ないし 2 . 0 % w / w の滑沢剤 ; 及び
(d) 0 ないし 2 . 0 % w / w の香味料
を含む請求項 2 0 又は請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物は、実質的に電解質が存在しない請求項 2 0 ないし 2 2 の何れか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 2 4】

前記組成物は、2 . 0 ないし 3 . 5 g の質量を有し、
(a) 1 . 0 0 ないし 3 . 1 5 g の 2 0 0 0 ないし 1 0 0 0 0 の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (P E G) ;
(b) 0 . 2 0 ないし 1 . 4 0 g のマンニトール
を含む請求項 2 0 ないし 2 3 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記方法は、毎日又は断続的に、P E G の 1 . 5 ないし 2 . 5 g を投与することを含み、P E G の約 8 0 0 g 以上が連続する 2 4 又は 3 6 ヶ月の期間に亘って投与される、請求項 1 記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ヒトにおける結腸直腸ガン (C R C) を治療、改善及び / 又は予防するための方法に関する。本発明はまた、そのような方法に使用するための組成物にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

結腸直腸ガンは、人間集団における、特に、北米及び欧州における死亡の主な原因である。予防が緊急に必要であり、そのため、化学的な介入を含む、食事制限及び他の生活様式の改善を含む種々の戦略へ向けた研究が報告されてきた。

30

【0 0 0 3】

国際公開第 0 0 / 2 4 4 0 7 号パンフレットにおいて、結腸直腸ガンを治療又は予防するための、ポリエチレングリコール (P E G) のような非 - 発酵の浸透圧性緩下剤の使用が開示されている。この発見は、フィッシャー (F i s c h e r) F 3 4 4 ラットにおける結腸ガンのアゾキシメタン (A O M) モデルにおいて実施された研究に基づくものであった。それは、ラットにおける用量が、10 ないし 80 g のヒトにおける 1 日用量に換算され得ることを示唆する。しかしながら、P E G の治療効果が C R C のヒト型において存在することも、そのような公開がそのような効果を達成するのにどのような時間枠が必要であるかも、直接的な証拠は何も開示されていない。

【0 0 0 4】

40

Dorval E. 等 ; Gastro Clin Biol , 30 巻 : 1196 - 1199 頁 (2006 年) は、人間集団に基づく研究において、食事による P E G 消費と関連する結腸直腸腺腫の有病率を評価した。定期的総合的な大腸内視鏡検査のために病院に通う継続患者は、彼等が以前に緩下剤又は非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D) を服用したか否かを問われた。提供された回答に基づいて、著者等は、P E G を含有する腸配合物である Forlax (登録商標) の使用が、結腸直腸腫瘍の低い発生率と関連するが、しかし、MOVICOL (登録商標)、Transipeg (登録商標) 及びIdrocol (登録商標) を含む他の P E G 又は P E G 様の緩下剤は、有意な結果を提示しなかったと結論付けた。該著者等は、1 つの理由は、P E G 用量が銘柄によって変化し、その中で Forlax (登録商標) が最も高いように思われることであり得ると推測した。該文献

50

中で示されるように、該研究は患者ベースの質問に基づくものであったため、“この調査は、PEG摂取の持続時間、量、規則性又はタイミングに関する信頼性のある情報をもたらさなかった。”

【0005】

上記の参照に加えて、上述の研究を基礎とするげっ歯類を含む他の研究が存在しているが、それらは一般に、比較的短い時間枠におけるPEGの比較的高い用量が、ACF及びEGFR（結腸ガンのマーカーであると信じられている）の発現率を減少させ得るという観点へ向かう。代理マーカー及びPEGの用量のレベルの減少に有効とするのに、PEGの投与のタイミングに関する明確な合意が存在しないため、ヒトの使用のためにスケールアップする場合、結果として下痢を生じ得る。高用量の要求は、Dorval（2006年）の参照において繰り返されているが、ここで、表IIにおいて、MOVICOL（登録商標）（PEG＋電解質組成物）が無効であることが示され、同様に、緩下剤を含むPEGの併用結果が有意でないことが示されている。今日まで、これが結腸直腸ガンとの関連におけるPEGのヒトでの使用に関連する唯一の公開された研究であるように思われるが、それは、便秘（及び彼等がForlax（登録商標）又はMOVICOL（登録商標）のような緩下剤を摂取している理由）が結腸直腸ガンにより引き起こされるか又は結腸直腸ガンの症状である患者からのデータを除外していない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

20

【特許文献1】国際公開第00/24407号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Dorval E.等；Gastro Clin Biol, 30巻：1196-1199頁（2006年）

【発明の概要】

【0008】

驚くべきことに、本発明者等は、同様の緩下剤の集団個体数であるが結腸直腸ガンと診断されていない対照検体との比較における、異なるタイプの緩下剤の曝露後の人間集団における結腸直腸ガンの発生率を説明するために、一般診療研究データベース（GPRD）の研究を推進した際、彼等は、彼等がCRC診断の証拠を提示された最先の日より前24及び36ヶ月の何れにおいても、MOVICOL（登録商標）の60サシェを摂取した患者において、潜在的な用量-反応関係を見出した。MOVICOLは、経口溶液を作成するための粉末13.8gを含むサシェで提供される。各サシェは、マクロゴール（ポリエチレングリコール（PEG））3350 13.1250g、塩化ナトリウム0.3507g、重炭酸ナトリウム0.1785g及び塩化カリウム0.0466gを含む。これがMOVICOLの標準用量である。それはまた、香味料及び甘味料も含み得る。MOVICOLは、1995年から販売されている。

30

【0009】

従って、本発明に従って、連続する36ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの約800グラム以上（例えば、2362グラム以上）をヒトに投与することを含む、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び/又は予防する方法に使用するための組成物が提供される。

40

【0010】

本発明に従って、連続する24ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの約800グラム以上（例えば、2362グラム以上）をヒトに投与することを含む、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び/又は予防する方法に使用するための組成物が提供される。

【0011】

本発明に従って、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効量で且つ補助緩下剤量を

50

ヒトに投与することを含む、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び／又は予防する方法に使用するための組成物が提供される。

【0012】

本発明の1つの観点において、本発明の組成物は、ヒトにおけるCRCの治療における使用のためのものである。別の観点において、本発明の組成物は、ヒトにおけるCRCを改善するためのものである。更なる観点において、本発明の組成物は、ヒトにおけるCRCの予防における使用のためのものである。

【0013】

本発明の別の観点において、ヒトにおける結腸直腸ガン(CRC)を治療、改善及び／又は予防する方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量をヒトに投与することを含む方法が提供される。

10

【0014】

本発明の別の観点において、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び／又は予防する方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量をヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0015】

本発明の別の観点において、ヒトにおける(a)便秘を予防するための方法及び(b)CRCの予防方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量を投与することを含む方法が提供される。

【0016】

20

本発明の別の観点において、ヒトにおける(a)便秘を予防するための方法及び(b)CRCを予防するための方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量を投与することを含む方法が提供される。

【0017】

本発明の別の観点において、ヒトにおける(a)便秘を予防するための方法及び(b)CRCを改善するための方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量をヒトへ投与することを含む方法が提供される。

【0018】

本発明の別の観点において、ヒトにおける(a)便秘を予防するための方法及び(b)CRCを治療するための方法であって、該方法は、PEG又はPEGブロックコポリマーの有効用量で且つ補助緩下剤用量をヒトへ投与することを含む方法が提供される。

30

【0019】

別の観点において、単位用量として、PEG又はPEGブロックコポリマーの補助緩下剤量を含む、ヒトの投与に適した組成物が提供される。

【0020】

別の観点において、単位用量として、PEG又はPEGブロックコポリマーの補助緩下剤量を含む、上記の本発明の方法における使用のための組成物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0021】

用語“補助緩下剤量”は、関与するヒトの対象者の1週間当りの排便の平均回数を増加させない量を意味する。

40

【0022】

用語“補助緩下剤用量”は、関与するヒトの対象者の1週間当りの排便の平均回数を増加させない用量を意味する。

【0023】

用語“PEG”は、一般式 $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ を有するポリエチレングリコールを意味する。

【0024】

用語“PEGブロックコポリマー”はポリエチレングリコールのポリプロピレングリコールとのコポリマー、即ち、ポリエチレンポリプロピレングリコールを言及する。例示的

50

なPEGブロックコポリマーは、商品名“Pluronic（登録商標）F68”又は“poloxamer 188”として入手可能なものを含む。

【0025】

用語“治療”及びその文法的変形物は、本発明の方法及び組成物が、CRCの通常疾病経過、特に、CRCの進展に関係する初期段階の結腸直腸の病変を、例えば、結腸ポリープを治療することにより、治癒する及び／又は逆行させ得ることを意味することを意図する。

【0026】

用語“改善”及びその文法的変形物は、本発明の方法及び組成物が、CRCの進展へ toward 初期段階の結腸直腸の病変の進行を遅延させるか又は停止させ得る、例えば、結腸ポリープ及び／又はCRC中への異常腺窩巢（ACF）の更なる進展を遅延させるか又は停止させることを意味することを意図する。

10

【0027】

用語“予防”及びその文法的変形物は、本発明の方法及び組成物が、CRC及び／又は（場合によっては）便秘を進展させるリスクを減少することを意味することを意図する。

【0028】

用語“結腸直腸ガン”又は“CRC”は、ヒトにおける、結腸直腸ガン、結腸ガン及び／又は直腸ガンを言及する。

【0029】

用語“1ヶ月”は、連続する30日間を意味する。

20

【0030】

フレーズ“のための方法”は、目的方法を表すことを意図する。

【0031】

上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する36ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの約800グラム以上（例えば、2362グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明の他のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する36ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの800ないし2365（例えば、800.6ないし2362.5）グラムに規定して投与される。

【0032】

上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する24ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの約800グラム以上（例えば、2362グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明の他のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する24ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの800ないし2365（例えば、800.6ないし2362.5）グラムに規定して投与される。

30

【0033】

上記の本発明の他の態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する12ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの266グラム以上（例えば、400グラム以上；787グラム以上；1181グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、連続する12ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの266グラムないし1181グラム（例えば、266.9グラムないし787.5グラム；400.3グラムないし1181.3グラム；400.3グラムないし787.5グラム）に規定して投与される。

40

【0034】

上記の本発明の他の態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1ヶ月の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの22グラム以上（例えば、33グラム以上；65グラム以上；98グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1ヶ月

50

の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの22.2グラムないし98.4グラム（例えば、33.3グラムないし98.4グラム；22.2グラムないし65.6グラム；65.6グラムないし98.4グラム）に規定して投与される。

【0035】

上記の本発明の他の態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1週間の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの5.1グラム以上（例えば、7.7グラム以上；15.1グラム以上；22.7グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1週間の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの5.1グラムないし22.7グラム（例えば、7.7グラムないし22.7グラム；5.1グラムないし15.1グラム；15.1グラムないし22.7グラム）に規定して投与される。

10

【0036】

上記の本発明の他の態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1日の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの0.73グラム以上（例えば、1.1グラム以上；2.2グラム以上；3.2グラム以上）に規定して投与される。上記の本発明のある態様において、用量（例えば、有効用量で且つ補助緩下剤用量）は、1日の期間に亘って、PEG又はPEGブロックコポリマーの0.73グラムないし3.22グラム（例えば、1.1グラムないし3.2グラム；0.73グラムないし2.2グラム；2.2グラムないし3.2グラム）に規定して投与される。そのような用量は、連続する24又は36ヶ月の期間に亘って、毎日投与され得る。さもなくば、そのような用量は、連続する24又は36ヶ月の期間に亘って、断続的に投与され得る。

20

【0037】

ここに記載される全ての態様において、2つの値の“間（between）”又は“内（within）”として特定される範囲がそれらの値を含むものとして理解されることが、この明細書の読者に明白であり、例えば、“1.1グラムと3.2グラムの間（1.1グラムないし3.2グラム）”は、それぞれ1.1グラム及び3.2グラムを含む。

【0038】

本発明の他の態様において、PEG又はPEGブロックコポリマーの量（例えば、有効な及び補助緩下剤の）を含む、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び/又は予防する方法（上記の方法のような）に使用するための組成物が提供される。

30

【0039】

ある態様において、本発明の組成物は、錠剤（例えば、チュアブル錠又はサッカブル錠）、カプセル、カプレット、トローチ、液体、粉末（例えば、溶液又は懸濁液のための粉末）及び顆粒の形態にある。好ましくは、それは経口投与のための固体組成物の形態にある。それは、固体の錠剤、例えば、チュアブル錠及び/又はサッカブル錠であり得る。

【0040】

本発明の幾つかの態様において、PEGは、少なくとも400の、又は少なくとも1000の、又は2000ないし10000ダルトン（例えば、2500ないし8500、好ましくは3000ないし8000（例えば6000又は8000）、より好ましくは、2500ないし4500、例えば、3350又は4000）の平均分子量を有する。ある態様において、PEG分子のブレンドは、分子量が異なるものを提供して、所望の全ての平均分子量（例えば、3350又はそのくらいの平均分子量、又は4000又はそのくらいの平均分子量）を与える。例示的なPEG製品は、マクロゴール3350、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール8000であり、商業的に入手可能である。

40

【0041】

幾つかの態様において、本発明の組成物は、CRCを治療するためのものである。幾つかの態様において、本発明の組成物は、CRCを改善するためのものである。幾つかの態様において、本発明の組成物は、CRCを予防するためのものである。

【0042】

50

従って、本発明は、CRCを治療、改善及び／又は予防するための、固体として経口投与するための固体組成物であって、

(a) 50 - 90 % w / w の、2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) ; 及び

(b) 10 - 40 % w / w の固体 (時々ここで“成分 (b) の固体”として言及される) ;

を含む組成物を提供する。

【0043】

本発明は、CRCを治療、改善及び／又は予防するための、固体として経口投与するための固体組成物であって、

(a) 50 - 90 % w / w の、2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) ;

(b) 10 - 40 % w / w の固体 ; 及び、任意に

(c) 適量 - 100 % w / w までの、香味料、甘味料及び滑沢剤のような更なる成分を含む組成物を提供する。

【0044】

ここで、成分の“% w / w”は、それぞれの成分の質量が固体組成物の総質量に占める、パーセントとしての割合を意味するものと理解される。

【0045】

本発明は更に、CRCを治療、改善及び／又は予防するための、固体として経口投与するための固体組成物であって、

(a) 50 - 90 % w / w の、2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) ; 及び

(b) 10 - 40 % w / w の、群 ; ソルビトール、ラクトース、デキストレート、セルロース、キシリトール、マルチトール、マンニトールから選択される固体

を含む組成物を提供する。

【0046】

本発明は更に、CRCを治療、改善及び／又は予防するための、固体として経口投与するための固体組成物であって、

(a) 50 - 90 % w / w の、2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) ; 及び

(b) 10 - 40 % w / w の、群 ; ソルビトール、ラクトース、ラクトースとデンプン (例えば、Starlac (登録商標) のようなラクトース 1 水和物及びトウモロコシデンプンを含む化合物)、デキストレート、セルロース (微結晶性セルロースのような)、キシリトール、マルチトール及びマンニトールから選択される固体

を含む組成物を提供する。

【0047】

好ましくは、成分 (b) の固体は、固体組成物の、10 % w / w よりも多く、好ましくは、12 % w / w よりも多く、より好ましくは、15 % w / w よりも多い (例えば、15 % ないし 17 %)。好ましくは、成分 (b) に対する成分 (a) の質量比は、1 : 2.5 : 1 ないし 9 : 1、好ましくは、2 : 1 ないし 7 : 1、好ましくは、4 : 1 ないし 6 : 1 である。好ましい態様において、成分 (b) に対する成分 (a) の該比率は、約 5 : 1 である。

【0048】

好ましくは、本固体組成物は、咀嚼可能 (chewable) 及び／又は舐めることが可能 (suckable) である。それは、固体の錠剤、例えば、チュアブル錠及び／又はサッカブル錠であり得る。

【0049】

驚くべきことに、心地よく咀嚼可能又は舐めることが可能である、PEG 成分 (a) 及び固体成分 (b) を含む本発明の固体組成物が、良好な味、構造的完全性及び有利な製造

10

20

30

40

50

特性を有することを見出した。ここで、“咀嚼可能”又は“舐めることが可能”とは、本固体組成物が経口投与のためのものであり且つ口の中で咀嚼し得るか又は舐め得るものであることを意味するが、それにより、口腔内で消化過程の第一段階が開始される。

【0050】

本発明の組成物は、更に、電解質を含み得る。本発明の組成物は、好ましくは、電解質が実質的に存在しない。

【0051】

例えば、それらは、好ましくは、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び重炭酸ナトリウムが実質的に存在しない。それらは、好ましくは、硫酸塩又はリン酸塩が存在せず、例えば、それらは、硫酸ナトリウムが実質的に存在しないものが特に好ましい。本発明の組成物は、好ましくは、炭酸塩、重炭酸塩、アルカリ金属イオン及びハロゲン化物イオンが実質的に存在しない。本発明の組成物は、最も好ましくは、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩素イオン、重炭酸イオン、炭酸イオン及び/又は硫酸イオンが実質的に存在しない。多くの事例において、香料、滑沢剤及び甘味料は、少量の電解質を含み得る。そのような量は、ここでは、“実質的”であるとは見なされない。本発明の組成物は、好ましくは、アルギン酸塩及び/又はアスコルビン酸塩及び/又はクエン酸塩が実質的に存在しない。ここで“実質的に存在しない”とはまた、調製又は製造の間に該成分が本組成物に添加されないことも意味する。

【0052】

幾つかの態様において、本発明の組成物は、PEG又はPEGブロックコポリマー以外の如何なる浸透圧性薬剤も実質的に存在しない。

【0053】

本発明の固体組成物における使用のためのポリエチレングリコール(PEG)は、好ましくは、2000ないし10000、好ましくは、2500ないし8500、好ましくは、3000ないし8000、より好ましくは、3000ないし6000、より好ましくは2500ないし6500、より好ましくは、2500ないし4500、例えば、3000ないし4500、例えば、3000ないし4100、例えば、3000ないし4000の範囲内の、ダルトンにおける、平均分子量(例えば、重量平均分子量)を有する。該PEGは、6000ないし10000、例えば、7000ないし9000の範囲内の平均分子量を有し得る。例えば、該PEGは、国営又は地域の薬局方において規定される、PEG 3350、PEG 4000又はPEG 8000であり得るか又は含む。好適なPEGの更なる例は、マクロゴール、例えば、マクロゴール4000を含む幾つかの国営の薬局方において承認されている。任意に、本発明の組成物に使用されるPEGは、2種以上の異なるPEG成分を含み得る。任意に、組成物に使用されるPEGは、少なくとも2つの異なる平均分子量を有し得る。ヒトに使用するのに好適な形態における適切な分子量のPEGは、商業的に入手可能である。

【0054】

好ましい態様において、PEGは、60ないし90%w/w、好ましくは、70ないし90%w/w、より好ましくは、70ないし89%w/w、例えば、75ないし89%w/wの量で本固体組成物中に存在する。更なる態様において、PEGは、78ないし89%w/w、例えば、80ないし85%w/w、例えば、81ないし85%w/w、例えば、80ないし84%w/w、例えば、82ないし84%w/wの量で存在する。更なる態様において、PEGは、50ないし80%w/w、例えば、60ないし80%w/w、例えば、70ないし80%w/w、例えば、70ないし79%w/wの量で存在する。

【0055】

幾つかの態様において、本組成物は、0.1ないし6.5グラム(例えば、0.73グラムないし3.2グラム; 1.1グラムないし3.2グラム; 0.73グラムないし2.2グラム)のPEG又はPEGブロックコポリマーを含む。他の態様において、本組成物は、5グラム以下のPEG又はPEGブロックコポリマーを含む。他の態様において、本

10

20

30

40

50

組成物は、0.2ないし6.5グラム（例えば、0.3グラムないし5.0グラム）のPEG又はPEGブロックコポリマーを含む。更なる態様において、本組成物は、1ないし4グラムのPEG又はPEGブロックコポリマーを含む。他の態様において、本組成物は、1.5ないし2.5グラムのPEG又はPEGブロックコポリマーを含む。他の態様において、本組成物は、2.0ないし2.5グラムのPEG又はPEGブロックコポリマー、例えば、2.2グラム又はそのくらいの量を含む。

【0056】

成分(b)の固体は、好ましくは、ソルビトール、ラクトース、ラクトースとデンプン、デキストレート、セルロース（例えば、微結晶性セルロース）、キシリトール、マルチトール、マンニトールからなる群より選択される。ラクトース又は類似の成分は、水和物の形態で存在し得る。

10

【0057】

成分(b)の固体がラクトースとデンプンである場合、該ラクトース成分は、1水和物の形態であり得る。該デンプン成分は、小麦デンプン、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン及び米デンプンのようなあらゆる好適な供給源に由来し得る。該ラクトース成分は、ラクトース/デンプン固体の50%ないし95%、例えば、60%ないし90%、例えば、85%のような70ないし85%を占め得る。成分(b)の固体は、好ましくは、例えば、ヒトによる消費のために好適な純度及び品質等級である。

【0058】

成分(b)の固体は、固体組成物の10ないし40%w/wを占める。好ましい態様において、成分(b)の固体は、固体組成物の10ないし30%w/w、好ましくは、10%w/wを超える30%w/wまで（及び30%w/wを含む）を占める。例えば、成分(b)の固体は、10ないし20%w/w、好ましくは、12ないし20%w/w、より好ましくは、12ないし19%w/w、12ないし18%w/w、又は12ないし17%w/wを占める。例えば、成分(b)の固体は、固体組成物の14ないし20%w/w、14ないし19%w/w又は14ないし18%w/w、14ないし17%w/w、例えば、本発明の固体組成物の15ないし16.5%w/wを占め得る。

20

【0059】

好ましくは、成分(b)の固体は、マンニトールである。PEGとマンニトールを含む固体組成物が、PEGを含みマンニトールを含まない固体組成物よりも、例え、香味料が添加されとしても、味が良いことが見出された。特に、PEGとマンニトールを含む錠剤が、錠剤の製造の間において、PEGを含みマンニトールを含まない錠剤よりも遥かに低い滑沢剤又は錠剤の製造の間の潤滑の要求性しか有さないことが見出された。錠剤における滑沢剤の高濃度は、一般的に錠剤を受け入れ難い味を有するものとする。PEGを含みマンニトールを含まない錠剤に比して、滑沢剤の低濃度（又は非存在）は、PEGとマンニトールを含むチュアブル錠又はサッカブル錠に改善されたおいしさ（味及び食感）をもたらす。よって、そのような錠剤は、特に本発明における使用のために好適である。

30

【0060】

典型的に、乾燥成分の固体組成物は、乾燥造粒、それに続く打錠及び金型装置を用いる打錠を使用して製造される。打錠及び金型機において、固体成分は、一緒に圧縮される。驚くべきことに、特定の割合におけるPEGとマンニトールを含む固体組成物が、PEGを含みマンニトールを含まないか又は少量のマンニトールを含む固体組成物よりも、より良い構造的な統合性を有し、製造するのにより都合が良いことが見出された。そのタイプの固体組成物は、より少ない割合のマンニトールを含むか又はマンニトールを含まない固体組成物よりも、打錠及び金型製造の間のキャッピング及びラミネーションに対して影響が少ない。金型圧縮の間にキャッピング及びラミネーションを生じる固体組成物は使用のために好適ではなく、そして、それらは廃棄物となる。50ないし90%w/wのPEG及び10ないし40%w/wのマンニトールを含む固体組成物が、マンニトールを含まないか又は10%w/w以下のマンニトール、例えば、10%未満のマンニトールを含む固体組成物よりも、より良い錠剤加圧特性を有することが見出された。よって、そのような

40

50

組成物は、特に本発明における使用のために好適である。

【0061】

マンニトールは、本固体組成物の10ないし40%w/wを占め得る。好ましい態様において、マンニトールは、本固体組成物の10ないし30%w/wを占める。例えば、マンニトールは、10ないし25%w/w、例えば、10ないし20%w/w、好ましくは、12ないし20%w/w、より好ましくは、12ないし19%w/w、12ないし18%w/w又は12ないし17%w/wを占める。例えば、マンニトールは、本発明の固体組成物の14ないし20%w/w、14ないし19%w/w又は14ないし18%w/w、14ないし17%w/wを占め得る。マンニトールは、種々の物理的な形態で提供され得る。例えば、マンニトールは、顆粒、粉末又は噴霧乾燥形態で、商業的に入手可能である。好ましい態様において、マンニトールは、顆粒である。マンニトールは、メルク、SPIポリオールInc及びロケット(Roquette)を含む幾つかの供給業者から商業的に入手可能である。

10

【0062】

1つの態様において、PEG及びマンニトールは、1.25:1ないし9:1(例えば、3:1ないし9:1又は4:1ないし9:1)、好ましくは2:1ないし7:1、好ましくは、4:1ないし6:1又は4:1ないし8:1、例えば、5:1ないし6:1のPEG:マンニトールの質量比で存在する。このましい態様において、マンニトールに対するPEGの比率は、5:1又はそのくらいの比率である。

【0063】

本固体組成物の構造的な統合性(integrity)は、マンニトールが顆粒のマンニトールである場合に維持される。本発明の固体組成物が、顆粒のマンニトールを伴って確かに構造的に安定であることは驚くべきことである。一般に、顆粒のマンニトールは、25質量%を超える他の材料の濃度と共に使用できないことが見出されている(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版, Pharmaceutical Press, 2006年, 452頁)。マンニトール以外の材料を60ないし90%w/w含む、本発明における使用のための固体組成物が、容易に製造可能であり且つ良好な構造的な統合性を有することが見出された。

20

【0064】

驚くべきことに、PEGとマンニトールを特定の割合で含む本発明における使用のための固体組成物が、PEG及びより少ない割合のマンニトールを含むか又はマンニトールを含まない固体組成物よりも、打錠及び金型装置に付着しにくいこともまた見出された。製造機器の付着物は、それに付随する増加費用を伴う製造休止時間を導き得るため、商業規模で本発明の組成物を製造する場合、このことは特に重要である。

30

【0065】

滑沢剤は、金型圧縮後の打錠又は金型にそれらが付着する傾向を減少させるために、錠剤組成物中に含有され得る。滑沢剤の例は、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。異なる滑沢剤の混合物が使用し得る。PEGとマンニトールを特定の割合で含む本発明における使用のための固体組成物が、PEG及びより少ない割合のマンニトールを含むか又はマンニトールを含まない錠剤よりも、付着を十分に回避するのに、より少ない割合の滑沢剤しか必要としないことが見出された。好ましくは、固体組成物は、2.0%w/w以下、例えば、1.5%w/w以下又は1.0%w/w以下の量で滑沢剤を含む。例えば、それは、0.1ないし0.9%w/w、例えば、0.2ないし0.8%w/w、好ましくは、0.3ないし0.7%w/wの量で滑沢剤を含み得る。例えば、滑沢剤は、170:1ないし16:1、例えば、57:1ないし20:1の成分(b)の固体(マンニトールのような):滑沢剤比の比率で存在する。特に好ましい滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。もし滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであると、1%w/wを下回る濃度で使用される場合、付着を十分に回避するのに効果的である。従って、1つの態様において、本発明の錠剤は更に、0.1ないし0.9%w/w、例えば、0.2ないし0.8%w/w

40

50

、好ましくは、0.3ないし0.7% w/w、より好ましくは、0.5% w/wの量でステアリン酸マグネシウムを含む。一般に、ステアリン酸マグネシウムは、マンニトールを含む組成物において1%を超える濃度が必要とされる（Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版, Pharmaceutical Press, 2006年, 452頁）ため、ステアリン酸マグネシウムがこれらの濃度で有効であることは驚くべきことである。

【0066】

よって、本発明は、CRCを治療、改善及び/又は予防するための、固体として投与するための固体組成物であって、

(a) 50 - 90% w/wの、2000ないし10000 Daの範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール(PEG)；

(b) 10 - 40% w/wのマンニトール；及び

(c) 0.1ないし0.9% (例えば、0.2ないし0.8%、0.3ないし0.7%、例えば、0.5%) w/wのステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を含む固体組成物を提供する。

【0067】

幾つかの態様において、マンニトール：滑沢剤の比率は、好ましくは10：1又はそれ以上、好ましくは、20：1又はそれ以上、例えば、30：1又はそれ以上(例えば、30.6：1又は32.4：1のような、30：1ないし35：1)のような25：1又はそれ以上である。

【0068】

1つの態様において、本発明の固体組成物は、何れの添加された香味料も含まない。好ましい態様において、本発明の固体組成物は、少なくとも1種の香味料を含む。好適な香味料は、種々の香料製造業者及び供給業者、例えば、International Flavours and Fragrances Inc. (イギリス国, CB9 8LG, サフォーク, ハーバーヒル, ダッデリー ヒル)、Ungerer & Company (イギリス国, CH1 4LP, チェスター, シーランド ロード) Firmenich (フィルメニッヒ UK Ltd., イギリス国, UB2 5NN, ミドルセックス, サウスオール, ヘイズ ロード) 又はS. Black Ltd (イギリス国, SG13 7YH, ハーツ, ハートフォード, ジョン テート ロード, フォックスホールズ ビジネス パーク) から入手可能である。好適な風味の例は、オレンジ、レモン - ライム、レモン、シトラス、チョコレート、トロピカルフルーツ、アロエベラ、ペパーミント、茶、イチゴ、グレープフルーツ、クロフサスグリ、パイナップル及びバニラ、ラズベリー - レモン、コーラ風味及びこれらの組み合わせを含む。

【0069】

好ましい風味は、ペパーミント及びラズベリー - レモン風味である。

【0070】

香味料は、固体組成物中に統合され得るか又はその表面上に被覆され得る。1つの態様において、香味料は、固体組成物中に統合される。そのような固体組成物において、香味料は、好ましくは、該固体組成物の0.1ないし15% w/wを占める。例えば、香味料は、該固体組成物の0.1ないし5% w/w、例えば、0.1ないし2.0% w/w、例えば、0.2ないし2.0% w/wを占め得る。香味料がペパーミントである場合、好ましくは、0.1ないし1.0% w/w、例えば、0.15ないし0.5% w/wの濃度で存在する。この濃度は、マンニトールのような成分(b)の固体が、本発明の固体組成物の14ないし17% w/wの濃度で存在する場合、特に好ましい。香味料がラズベリー - レモンである場合、好ましくは、0.5ないし2.0% w/w、例えば、1.0ないし2.0% w/w、例えば、1.2ないし1.8% w/wの濃度で存在する。この濃度は、マンニトールのような成分(b)の固体が、本発明の固体組成物の14ないし17% w/wの濃度で存在する場合、特に好ましい。

【0071】

1つの態様において、マンニトールのような成分(b)の固体及び香料は、例えば、170:1ないし3:1の固体:香料の比率で存在し;香料がペパーミントである場合、マンニトールのような成分(b)の固体及び香料は、好ましくは、113:1ないし28:1の固体:香料の比率で存在する。香料がラズベリー-レモンである場合、マンニトールのような成分(b)の固体及び香料は、好ましくは、14:1ないし7:1の成分(b)の固体:香料の比率で存在する。

【0072】

本発明の固体組成物は、1種以上の甘味料を含み得る。甘味料は、砂糖ベースのものであり得る。好ましくは、それらは、砂糖ベースのものではない。好ましい甘味料は、アスパルテーム、アセサルフェームカリウム(アセサルフェーム K)、スクラロース及びサッカリン又はそれらの組み合わせを含む。さもなくば、例えば、本組成物中の異なる成分数を最小にするため、添加された甘味料が実質的に存在しないものとすることは、本発明の組成物のために好ましいものであり得る。存在する場合、甘味料は、例えば、0.01ないし1%w/wの量で存在する。より好ましくは、甘味料は、0.1ないし1%w/wの量で存在し得る。十分な味を得るために要求される甘味料の濃度は、本組成物の他の成分の存在、及び固有性及び量に依存し得る。

【0073】

通常、本発明の固体組成物のために、保存料又は抗酸化剤を含むことは必要ではない。それにも拘わらず、抗酸化剤又は保存料の低濃度を、必要ならば含み得る。本発明の組成物は、硫酸ナトリウムの味を隠す剤のような“塩味”マスキング剤及び鉍酸の塩のような非-脂肪酸の塩もまた実質的に存在しないことが好ましい。

【0074】

本発明の固体組成物は、どのような都合が良いサイズであってもよい。上述のように、錠剤は、対象者にPEGの所望の量を提供するために十分に大きくあるべきであるが、口中で不快であり、噛む又は舐めるのが困難であり又は包装するのが困難であるほど大きくすべきではない。錠剤は、例えば、0.5ないし10g、より好ましくは、0.5ないし5g、例えば、1.0ないし5.0g、例えば、2.0ないし3.5g、例えば、2.5ないし3.5gの質量を有し得る。1つの態様において、本発明の錠剤は、2.5ないし3.0g、例えば、2.75gの質量を有する。PEGのより多くの量が対象者に送達されるところの、ある使用のために、例えば、3ないし10g、例えば、3ないし5g、3ないし7g、4ないし7g又は5ないし8g、例えば、4ないし7gの質量を有する、より大きな錠剤が都合良くあり得る。PEGのより少ない量が対象者に送達されるところの、例えば、小児における使用のような、ある使用のために、例えば、0.5ないし2.0g、例えば、1.0ないし1.75g、例えば、1.25ないし1.50gの質量を有する、より小さな錠剤が都合良くあり得る。

【0075】

CRCを治療、改善及び/又は予防するための本発明の固体組成物は、従って、(a)1.00ないし3.15gの2000ないし10000Daの範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール(PEG);及び
(b)0.20ないし1.40gのマンニトールのような固体を含む、質量2.0ないし3.5gの固体組成物であり得る。

【0076】

CRCを治療、改善及び/又は予防するための本発明の固体組成物は、従って、(a)1.25ないし3.15gの2000ないし10000Daの範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール(PEG);及び
(b)0.25ないし1.40gのマンニトールのような固体を含む、質量2.0ないし3.5gの固体組成物であり得る。

【0077】

同様に、CRCを治療、改善及び/又は予防するための本発明の組成物は、従って、(a)0.50ないし1.575gの2000ないし10000Daの範囲内の平均分子

10

20

30

40

50

量を有するポリエチレングリコール (P E G) ; 及び
 (b) 0 . 1 0 ないし 0 . 7 0 g のマンニトールのような固体
 を含む、質量 1 . 0 ないし 1 . 7 5 g の固体組成物であり得る。

【 0 0 7 8 】

上述のように、滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) は、2 % w / w 以下、例えば、1 % w / w の量で本発明の固体組成物中に存在し得る。質量 2 . 0 ないし 3 . 5 g の本発明の固体組成物は、従って、0 . 0 7 g 以下の滑沢剤、例えば、0 . 3 5 g 以下の滑沢剤を含み得る。例えば、それは、0 . 0 0 2 ないし 0 . 0 3 1 5 g、例えば、0 . 0 0 4 ないし 0 . 0 2 8 g、例えば、0 . 0 0 6 ないし 0 . 0 2 4 5 g の量で滑沢剤を含み得る。質量 3 . 0 ないし 7 . 0 g の本発明の、より大きな組成物は、0 . 1 4 g 以下の滑沢剤、例えば、0 . 0 7 g 以下の滑沢剤を含み得る。例えば、それは、0 . 0 0 3 ないし 0 . 0 6 3 g、例えば、0 . 0 0 6 ないし 0 . 0 5 6 g、例えば、0 . 0 0 9 ないし 0 . 0 4 9 g の量で滑沢剤を含み得る。質量 1 . 0 ないし 1 . 7 5 g の本発明の、より小さい組成物は、0 . 0 3 5 g 以下の滑沢剤、例えば、0 . 0 1 7 5 g 以下の滑沢剤を含み得る。例えば、それは、0 . 0 0 1 ないし 0 . 0 1 5 7 5 g、例えば、0 . 0 0 2 ないし 0 . 0 1 4 g、例えば、0 . 0 0 3 ないし 0 . 0 1 2 2 5 g の量で滑沢剤を含み得る。

10

【 0 0 7 9 】

上述のように、香料は本発明の固体組成物中に存在することができ、存在する場合、好ましくは、該固体組成物の 0 . 1 ないし 1 5 % w / w を占める。質量 2 . 0 ないし 3 . 5 g の本発明の固体組成物は、従って、0 . 0 0 2 ないし 0 . 5 2 5 g の香料、例えば、0 . 0 0 2 ないし 0 . 1 7 5 g、例えば、0 . 0 0 2 ないし 0 . 0 7 g、例えば、0 . 0 0 4 ないし 0 . 0 7 g の香料を含み得る。質量 3 . 0 ないし 7 . 0 g の本発明の、より大きな組成物は、0 . 0 0 3 ないし 1 . 0 5 g の香料、例えば、0 . 0 0 3 ないし 0 . 3 5 g、例えば、0 . 0 0 3 ないし 0 . 1 4 g、例えば、0 . 0 0 6 ないし 0 . 1 4 g の香料を含み得る。質量 1 . 0 ないし 1 . 7 5 g の本発明の、より小さい組成物は、0 . 0 0 1 ないし 0 . 2 6 2 5 g の香料、例えば、0 . 0 0 1 ないし 0 . 0 5 2 5 g、例えば、0 . 0 0 1 ないし 0 . 0 2 1 g、例えば、0 . 0 0 2 ないし 0 . 0 2 1 g の香料を含み得る。

20

【 0 0 8 0 】

例えば、C R C を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 5 0 ないし 9 0 % w / w の 2 0 0 0 ないし 1 0 0 0 0 D a の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (P E G) ;
 (b) 1 0 ないし 3 0 % w / w のマンニトールのような固体 ;
 (c) 0 . 1 ないし 2 . 0 % w / w の滑沢剤 ; 及び
 (d) 0 . 1 ないし 1 5 % w / w の香料
 を含む得る。

30

【 0 0 8 1 】

1 つの態様において、C R C を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、

(a) 7 0 ないし 9 0 % w / w の 3 0 0 0 ないし 8 0 0 0 D a の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (P E G) ;
 (b) 1 0 ないし 2 5 % w / w のマンニトールのような固体 ;
 (c) 0 . 1 ないし 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウム ; 及び
 (d) 0 . 1 ないし 2 . 0 % w / w の香料
 を含む。

40

【 0 0 8 2 】

例えば、C R C を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 7 5 ないし 8 9 % w / w の 3 0 0 0 ないし 4 0 0 0 D a の範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール (P E G) ;
 (b) 1 0 ないし 2 0 % w / w のマンニトールのような固体 ;

50

(c) 0.2 ないし 0.8 % w / w のステアリン酸マグネシウム ; 及び
 (d) 0.1 ないし 1.0 % w / w の香料
 を含む。

【0083】

例えば、CRC を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 1.00 ないし 3.15 g の 2000 ないし 10000 Da の範囲内の平均分子量
 を有するポリエチレングリコール (PEG) ;
 (b) 0.20 ないし 1.40 g のマンニトールのような固体 ;
 (c) 0.002 ないし 0.07 g の滑沢剤 ; 及び
 (d) 0.002 ないし 0.525 g の香料
 を含み得る。

10

【0084】

1 つの態様において、CRC を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 1.40 - 3.15 g の 3000 ないし 8000 Da の範囲内の平均分子量を有する
 ポリエチレングリコール (PEG) ;
 (b) 0.20 ないし 0.875 g のマンニトールのような固体 ;
 (c) 0.002 ないし 0.0525 g のステアリン酸マグネシウム ; 及び
 (d) 0.002 ないし 0.07 g の香料
 を含む。

20

【0085】

例えば、CRC を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 1.5 ないし 3.115 g の 3000 ないし 4000 Da の範囲内の平均分子量を
 有するポリエチレングリコール (PEG) ;
 (b) 0.20 ないし 0.70 g のマンニトールのような固体 ;
 (c) 0.004 ないし 0.016 g のステアリン酸マグネシウム ; 及び
 (d) 0.002 ないし 0.035 g の香料
 を含む。

【0086】

例えば、CRC を治療、改善及び / 又は予防するための本発明の固体組成物は、
 (a) 2273 ないし 2284 mg の 3000 ないし 4000 Da の範囲内の平均分子量
 を有するポリエチレングリコール (PEG) ;
 (b) 420 ないし 446 mg のマンニトールのような固体 ;
 (c) 13.5 ないし 13.75 mg のステアリン酸マグネシウム ; 及び
 (d) 11 ないし 42 mg のペパーミント又はラズベリー / レモン香料のような香料
 を含む。

30

【0087】

本発明の固体組成物は、あらゆる使い易い仕様で包装され得る。例えば、本発明の固体組成物の多数の単位 (例えば、錠剤) (例えば、5、10、15 又は 20) は、ビタミン補助食品産業における標準的な方法で包装され得る。例えば、それらは、除去可能で置換可能な密閉手段、例えば、ストッパーを備えたチューブ (PTFE チューブのような) 中に包装され得る。さもなくば、本発明の固体組成物は、除去可能で置換可能な蓋を有する広口瓶又は他の容器で又はバッグ若しくは包装紙内 (例えば、アルミ包装紙) で提供され得る。乾燥剤がまた、好ましく存在する。さもなくば、それらは、ブリスター包装で包装され得る。1 つの態様において、本固体組成物は、各単位 (例えば、錠剤) を何ら包むことなく、チューブ、広口瓶、バッグ、包装紙又は他の容器の中に包装される。任意に、本発明の固体組成物の各単位は、包装を有し得る。好ましい態様において、本発明の組成物の 30 単位は、3 個のチューブに分割 (1 チューブ当り 10 単位) されて又は任意に使用説明書を伴う他の包装で提供される。本発明の単位は、事前に得られたチューブを本発明の単位で詰め替えることを可能とする詰め替えバッグでも提供され得る。

40

50

【0088】

本発明の固体組成物は、対象者によって、示されたようにして彼等自身で服用することができ、咀嚼又は舐めることができる。対象者が本固体組成物と共に水又は他の飲料を摂取する必要はない。数名の対象者は、摂取を容易にするために、本発明の固体組成物の服用と共に又は直後に水又は別の液体を飲むことを望み得る。使い易い包装及び水又は別の飲料の摂取を必要としないことは、現在市販されているPEG-ベースの製品の他の形態と比較して、対象者に対する本固体組成物の使い易さを大いに増大する。本発明の組成物は、食事又は軽食を食べる前に、食事又は軽食と共に又は食事又は軽食の後に消費され得る。

【0089】

1つの態様において、対象者は、典型的に、PEGを、1日当り6g（または又はそのくらいの量）まで、例えば、1日当り2ないし6g、例えば、1日当り3ないし5g、1日当り4ないし5gを服用する。その態様において、該組成物は、緩下剤効果を有する性質又は量の成分が存在しない。PEGは、1日当り6gの量で服用される場合、成人において明らかな緩下剤活性を有するとは考えられない。マンニトール、香味料及び滑沢剤成分はまた、該組成物が1日当り6gまで提供される場合に、それらが提供される日々の量においても、明らかな緩下剤活性を有するとは考えられない。2.0ないし3.5gの総質量で且つ85%w/wのPEGを含む固体組成物のために、健康な対象者は（1日当りPEGを6g又はそのくらいの量まで提供するために）1日当り1又は2或いは1、2又は3個服用することが推奨され得る。より小さな固体組成物（例えば、1.0ないし1.75gの総質量の）のために、健康な対象者は（1日当りPEGを6g又はそのくらいの量まで提供するために）1日当り1ないし6、例えば、1日当り2ないし5個服用することが推奨され得る。逆に、より大きな固体組成物（例えば、全部で3.0ないし7.0gの総質量の）のために、健康な対象者は（1日当りPEGを6g又はそのくらいの量まで提供するために）1日当り1又は2個服用することが推奨され得る。

【0090】

よって、本発明は、CRCを治療、改善及び/又は予防する並びに任意に便秘を予防する方法に使用するための、健康な対象者（ヒトのような）に固体として経口投与するための固体組成物（好ましくは、1.0ないし5.0gの質量を有する）であって、該組成物は

（a）50ないし90%w/w（例えば、60ないし90%w/w、好ましくは、70ないし90%w/w、より好ましくは、70ないし89%w/w、例えば、75ないし89%w/w、例えば、78ないし89%w/w、80ないし85%w/w、81ないし85%w/w、80ないし84%w/w、82ないし84%w/w）の2000ないし10000Daの範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール（PEG）；及び

（b）10ないし40%w/w（例えば、10ないし25%w/w、10ないし20%w/w、好ましくは、12ないし20%w/w、より好ましくは、12ないし19%w/w、12ないし18%w/w又は12ないし17%w/w、例えば、14ないし20%w/w、14ないし19%w/w又は14ないし18%w/w、14ないし17%w/w）のマンニトールのような固体；を

（c）前記したような、任意の滑沢剤、任意の香味料及び/又は任意の甘味料；と共に含み、及び

ここで、前記方法は、前記組成物を投与し、それにより前記対象者が1日当り6g（又はそのくらいの量）までのPEGを消費することを含む固体組成物を提供する。

【0091】

好ましくは、前記方法は、前記組成物を投与し、それにより前記対象者が1日当り2gないし6g、例えば、2gないし5.5gを消費することを含む。好ましくは前記方法は、毎日又は隔日を基準として実施される。好ましくは、該方法は、少なくとも2週間、好ましくは、少なくとも1ヶ月、より好ましくは、少なくとも連続する6ヶ月又は少なくとも連続する12ヶ月又は少なくとも連続する

24又は少なくとも36ヶ月の期間に亘って実施される。

【0092】

上記した、本発明の幾つかの態様において、前記ヒトの対象者は、例えば、家族歴（例えば、進行性CRCの家族歴）、病歴（以前の大腸ポリープの治療及び/又は個体を進行性CRCにかかり易くする疾患、例えば、家族性ポリープ病又はリンチ症候群の存在及び/又はCRC又は大腸ポリープの以前の発症）、健康状態又は生活様式（例えば、高脂肪食又は大量のアルコール摂取）に基づいて、進行性のCRCになり易い体質を有する対象者であり得る。

【0093】

本発明は、以下で示されるデータセット解析におけるCRCの診断のための平均年齢が、男性で73.0歳であり女性で74.9歳であるため、本発明の組成物は、50歳以上、例えば、60歳以上のような55歳以上、例えば、60ないし70又は65ないし70又は60ないし75歳のヒトにおけるCRCを治療、改善及び/又は予防するために使用し得る。

【0094】

他の態様において、前記ヒトの対象者は便秘ではなく、本発明の方法は、そのようなヒトにおいて、便秘を予防し得、及びCRCを治療又は予防又は改善し得る。

【0095】

本発明の他の態様において、使用説明書と共に前記したような本発明の組成物の複数の単位（例えば、5以上、10以上、20以上）を含むキット（例えば、包装物）が提供される。例えば、使用説明書は、本発明の錠剤当り、1、2又は3単位が、1日当り一緒に又は分割された用量（例えば、朝1錠、昼1錠）で消費され得ることが示され得る。従って、ヒトにおけるCRCを治療、改善及び/又は予防する（及び、任意に、便秘を予防する）方法において使用するための経口単位用量形態（例えば、錠剤）における組成物は、PEG及び/又はPEGブロックコポリマーの量（例えば、2.2g又はそのくらいの量のような、有効用量で且つ補助緩下剤用量）を含むが、該方法は1日あたり前記組成物の1、2又は3単位を投与することを含む。該組成物は、前記したような方法において使用され得る。

【0096】

よって、本発明の組成物は、それらが良好な食感及び構造的な統合性を有するため、長期（例えば、毎日）における、ヒトの対象者による消費のために特に有利であり、長期におけるようなより大量のPEGが消費される場合、不快又は一般に許容できないと見做され得る過度の胃腸障害（軟便のような）を回避するにも拘らず、結腸直腸ガンに関連して有用なPEGの量（特に本発明の方法と連動する）を提供する。

【0097】

上記で記述された全ての態様が、PEGを対象とする態様とPEGブロックコポリマーを対象とする態様に、別々に開示されていると解釈され得ることが、この明細書の読者により理解されるだろう。

【0098】

上記で記述された本発明の態様に関連して、用語“を含む”及びその文法的変化が、“実質的にからなる”又は“からなる”に変換され得ることが、この明細書の読者に明白であらう。

【0099】

以下に示す実施例は、本発明を説明するが、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0100】

実施例1：マクロゴール緩下剤への曝露と結腸直腸ガンのリスクとの間の関連の研究

1. 研究目的

・異なるタイプの緩下剤への曝露後の、一般診療研究データベース（GPRD）における結腸直腸ガンの発生率を説明すること。

10

20

30

40

50

・マクロゴール緩下剤への曝露と結腸直腸ガンとの間のあらゆる関連を評価すること。

2. 方法

データソース及び調査対象母集団

G P R D

一般診療研究データベース (G P R D) は、英国のプライマリー・ケア内で収集された匿名の時系列データを含むコンピュータ化されたデータベースである。それは、大部分が、プライマリー・ケア内の患者の臨床管理の一環として、一般開業医 (G P s) によりコンピュータシステムに入力された符号化データからなる。該システムに入力された情報は、人口統計の詳細、症状及び医療診断、詳細な処方箋データ、病院照会及び入院並びに臨床研究及び試験の結果を含む。

10

【 0 1 0 1 】

受診、危険因子、診断、処方及び転帰における、多い被験者数で且つ質の高いデータと組み合わせられたデータの長期的な特性は、G P R D が研究のために多くの利点を有することを意味する。いずれかの時点での該データベースにおける患者集団の年齢及び性の分布は、国家統計局の総英国人口及びウェールズ人口の見積もりと極めて一致する。加えて、多くの併存疾患のために、G P R D の数字は、国家統計局により報告されたガンの統計及び数字のような他の英国 (U K) ソースの数字とよく相関する。G P R D は、広範に使用される、疫学データの有効なソースであり、疫学研究のための価値あるソースである。

【 0 1 0 2 】

20

研究設計検討

この研究において興味深い曝露及び結果の両方の特性は、最も適当な研究設計を決定する場合、以下の検討が考慮される必要があることを意味する：

1 . 緩下剤使用者は、彼等の C R C のリスクの観点から、非 - 緩下剤使用者と異なり得る。従って、“ 適応症による混乱 ” のリスクを減少させるために、あらゆる関連性が緩下剤使用者の集団内において評価される必要があり得；

2 . C R C のリスクは、年齢とともに飛躍的に増加する。従って、事例と対照の間のあらゆる整合が、広範な年齢層ではなく、患者の生年に基づいて実施されることが重要であり；

3 . C R C は、長い潜在期間を有し、診断の時点での曝露状態 (古典的には、曝露状態は疫学的な研究において測定される) は、関連する曝露状態ではなく；

30

4 . 排便における変化は C R C の最初に提示される兆候であり、従って、緩下剤の使用と、C R C の最初に提示される兆候に起因して緩下剤が処方されなかった C R C との間のあらゆる関連性が評価される場合、注意する必要がある；

5 . 緩下剤の使用は、しばしば“ 必要に応じて ” であるが、断続的であり、人は生成物間で転換する。

与えられた興味に関連する複雑さにおいて、完全な回答を提供し得る 1 つの研究設計が存在しないという結論に達する。調査の全体像を創製するために、コホート研究集団内でネスト化された事例 - 対照研究と組み合わせられた異なる緩下剤曝露群における C R C 発生速度の研究を実施することが必要であり得ることが決定された。これらの研究の方法及び結果の両方が、今や、順次議論される。

40

【 0 1 0 3 】

A . 緩下剤の使用と C R C 発生の記述的研究

研究期間

M o v i c o l (登録商標) は、1998 年に英国において使用が許可され、研究期間は、2000 年 1 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までに及んだ。処方データにおける長期的な傾向がこの報告中で示されているが、しかしながら、1992 年 1 月から 2008 年 12 月までが提供されている：最後の丸 1 年のデータは入手可能であった。

【 0 1 0 4 】

研究集団

50

研究集団は、M H R A（英国医薬品庁）が、研究の目的のために標準に達したと考える、G P 診療の提供データに永久に登録されているか又は該データの外へ移動したG P R Dにおける全ての患者から構成され、医療記録の期間の間に1以上（ 1 ）の緩下剤の処方を受けた者がU T S（標準に達した）と考えられた。

年齢制限は存在しなかった。

【 0 1 0 5 】

結腸直腸ガンに罹患した患者の特定

結腸直腸ガンは、国際疾病分類 第9版に従って規定され、I C D - 9 1 5 3 - 1 5 4 . 1（包括）に含まれる。しかしながら、G P R D符号化システムは、I C Dコードを使用しておらず、そのため、結腸直腸ガンの偶発的な場合は、“コード解読（r e a d c o d e s）”と3種の異なるアルゴリズムの適用の組み合わせを使用するG P R Dにおいて特定される。

10

【 0 1 0 6 】

緩下剤使用者の特定

患者は、最初に記録された緩下剤処方の日以降のコホート研究に含まれるものを対象とした。緩下剤製品は、英国国民医薬品集（B N F）の章番号1 . 6 . 1ないし1 . 6 . 5下で分類されるものとして服用された。B N Fの章番号1 . 6 . 4のP E Gをベースとする製品は、マクロゴール3 3 5 0を約1 3 . 1 2 5 g含むM O V I C O L（登録商標）を含む。

患者は、緩下剤処方が医療記録が標準に達した（U T S）と考えられた期間外のみで記録された場合には含まれなかった。

20

【 0 1 0 7 】

緩下剤曝露の分類

患者の緩下剤曝露は、以下の3つのカテゴリーに分類された

- i . 非 - マクロゴールの使用者のみ
- i i . マクロゴールの使用者のみ又は他の緩下剤の使用前
- i i i . 他の緩下剤を使用した後のマクロゴールの使用者

誰かがG P R Dにおいて最初のマクロゴール処方を受け取る時点までは、彼等は、“非 - マクロゴールの使用者のみ”に分類される。マクロゴールのための処方を受け取った時点から、彼等は、適宜、“マクロゴールの使用者のみ又は他の緩下剤の使用前”又は“他の緩下剤を使用した後のマクロゴールの使用者”の何れかに分類された。研究時に以下の不確定要素が存在したため、このことは行われた：a）マクロゴール以外の緩下剤は、C R Cリスクにおいて如何なる増加又は減少も引き起こすとは考えられず；b）マクロゴールの1用量がC R Cリスクに影響を与えることができるかどうか、閾値効果（C R Cリスクの減少を達成するのに必要な用量の最小数）が存在するかどうか又は用量 - 応答関係又は持続時間 - 応答関係が存在するかどうか不明確であり；及びc）マクロゴール利用により生じるC R Cリスクの減少が存在する場合、これが腫瘍発生の減少によるもの又は腫瘍進行の減少によるもののどちらであるか。

30

【 0 1 0 8 】

B . 事例 - 対照研究

40

研究集団

事例 - 対照研究は、緩下剤使用者のコホート内でネスト化され、それにより全ての事例及び対照は、前記で特定された緩下剤使用者コホートから採用された。事例及び対照は、最初の緩下剤処方の日付後に含まれる研究を対象とした。

【 0 1 0 9 】

緩下剤曝露の分類

コホート研究と同様に、患者の緩下剤曝露は、以下の3つのカテゴリーに分類された

- i . 非 - マクロゴールの使用のみ
- i i . マクロゴールの使用のみ又は他の緩下剤の使用前（“最初にマクロゴール”）
- i i i . 他の緩下剤を使用した後にマクロゴールを使用（“最初に他の緩下剤”）

50

大半の研究期間の経過に亘って、カテゴリー i . 及び i i i . は、処方ガイドラインに従って一般的な方法を反映するが、一方、カテゴリー i i . は独特である。これは、2006年にに変更され、マクロゴールが第一選択の緩下剤であると結論するCochranereviewの最近の公開に従って更に変化することが予測されている。

【0110】

結腸直腸ガンの事例の特定

結腸直腸ガンの事例は、2000年1月1日と2009年3月31日の間に新たに診断されたCRCを伴う全ての患者であり、彼等は前記のコホート研究のために記載されたアルゴリズム及び方法を用いて特定された。指標日は、CRC診断の証拠を伴う最も早い日として得られ、CRC発生率の記述的研究のためのものと同じ基準を使用して決定された。結腸直腸ガンの事例は、共変量の情報を収集できるように、CRC指標日の前にUTSデータの6ヶ月以上を有することが必要であった。

10

【0111】

対照の特定

最適な統計的検出力を達成するために、6例の対照が各CRC事例のために特定された。定義により、対照は事例を引き起こす集団から抽出されなければならない。従って、対照は、同じ緩下剤コホート集団から抽出され、それらは該事例の指標日において及びその前に無病（結腸直腸ガンの診断を有さない）である必要があった。加えて、年齢及び性による交絡を除外するために、彼等は該事例として同じ生年を有し且つ同じ性である必要があった。

20

対照はまた、共変量の情報を収集できるように、該事例の指標日の前にUTSデータの6ヶ月以上を有することも必要であり、彼等是对應事例のCRC指標日の前に1以上（1）の緩下剤の処方を受ける必要があった。

【0112】

能力検討

仮説に基づき、マクロゴールが、10%の緩下剤市場占有率を有し、1事例当り6例の対照の選択を伴うと、CRCリスクの20%の低下を提示するために、CRCリスクのネスト化された事例 - 対照研究は、約2360の新規に診断された事例を必要とし；リスクの25%の低下を提示するために、1480の事例を必要とした。マクロゴールが市場の20%を有する場合、これらの数字は、それぞれ1290と800となった。

30

【0113】

結腸直腸ガンの指標日を前の日付にすること

指標日における曝露は、ありそうもなかったため、指標日から6ヶ月を引いた、12ヶ月を引いた、18、24、30、36、42、48、54、及び60ヶ月を引いた日から、追加の参照集団が選択され、そして、これらの各解析集団のため、曝露及び危険因子の解析は、“新しい”指標日に基づいて行われた。このことは、“新しい”指標日と原初の指標日の間の期間、曝露状態又は危険因子におけるあらゆる変化は、ガンは既に存在するものの単に未だ診断されていないためこれらは無関係であるということに基づいて無視された。

マクロゴール緩下剤がCRCリスクを減少させる場合、見出されたあらゆる関連性は、指標日を前の日付とすることで、より強くなるか又は安定に維持されると仮定された。

40

【0114】

用量応答相関

浸透圧性緩下剤のために、受け取られた総用量（ラクツロースのmL数及びマクロゴールのサシェ数）が、全ての事例及び対照のために計算された。前記されたCRCリスクと緩下剤用量の間の関連性が評価された。

【0115】

結腸直腸ガンの潜在的危険因子におけるデータの特定

以下に列挙したそれぞれの共変量のために、事例及び対照の両方の入手可能である情報を収集した。CRCリスクは食事と関係し、食事における情報はGPRD内に記録されて

50

いない。しかしながら、社会経済的地位状態（SES）及び肥満度指数（BMI）の情報が代理的尺度として含まれていた。

共変量はGPRDにおいて存在し、結腸直腸ガンの危険因子であるか又は結腸直腸ガンに対する保護効果を有するかの何れかを報告又は示唆した。

【0116】

共変量

喫煙

アルコール

肥満度指数（BMI）

社会経済的地位状態（SES）

10

炎症性腸疾患（IBD）

結腸直腸ガン以外のガン診断

糖尿病

胆嚢摘出

以下の処方：

低用量アスピリン（＜300mg）

非 - 低用量アスピリン（300mg）

COX - 2 阻害剤

非アスピリン系非選択的NSAIDs

ダントロン（Dantrolone）含有緩下剤

20

スタチン類

オピオイド

ホルモン補充療法（HRT）

カルシウムサプリメント

5 - ASA

【0117】

統計分析

条件付きロジスティック回帰分析がマクロゴール曝露と結腸直腸ガンの間のあらゆる関連を評価するために行われた。単変量分析における $p < 0.20$ の水準での全ての共変量の有意性が多変量モデルへの包含のために考慮された。もし、 $p = 0.05$ であるか又はそれらが危険性推定を10%を超えて変化させた場合、共変量は多変量モデルに留まった。試験は変数の間の相互作用のために行われ、該モデルの安定性はホスマー・レメシヨウ統計を用いて評価された。

30

【0118】

C. 結果

GPRDにおける結腸直腸ガンの発生

総計14598件の潜在的発生CRC事例は、2000年1月1日と2009年3月31日の間のGPRDにおいて特定され、それに加えて、ガン登録により報告されたUK統計を伴うGPRDにおけるCRC発生の比較のために含まれた肛門のガンの255事例が存在した。総計14853件の結腸直腸ガン及び肛門ガンの特定された事例の2402件（16.7%）は、ガンのタイプを特異的に提示する符号を有するが、診断の補強証拠の記録を伴わなかった。

40

【0119】

GPRDにおける緩下剤の利用

我々は、1992年1月1日と2009年3月31日の間の総計9866699件の緩下剤処方を受けた、GPRDにおける872959人の患者を特定した。総計721513件のマクロゴール緩下剤処方は、1297件（0.2%）が腸洗浄調製品（Clean - Prep（登録商標）又はMoviprep（登録商標））の処方である、155609人の個人に特定された。

【0120】

50

GPRDにおける緩下剤処方記録の年間数は、該データベースに対する患者の寄与データの数における増加と一致して経時的に増加することが見出された。2007年において、総計836391件の処方が、緩下剤製品に対して発行された。2008年の処方記録の数における僅かな減少の理由は、幾つかのGP診療におけるそれらの最新データ収集のMHRAへのアップロードの遅れの結果であるように思われる。連続的な安定した増加が、Movicol（登録商標）の最初の製造承認後のマクロゴール緩下剤のための処方の数において観察された。

【0121】

GPRDにおける緩下剤処方の約2/3は、女性に処方され、1/3は男性に処方された。マクロゴール処方の僅かに多い割合が、子供及び若者に対して並びに緩下剤処方の全てのタイプと比較して30ないし59歳の成人に対して発行された。

【0122】

事例 - 対照研究

我々は、結腸直腸ガンの4734件の適格な事件事例を特定した。4734件のCRC事例の1592件（33.6%）のみが、CRC指標日前の6ヶ月中に緩下剤処方を受けていた。

これらの事例の49.3%が男性であり、50.7%が女性であった。CRCは、男性において、より一般的であるものの、女性の事例の僅かに多い割合が特定されたことは、平均において、女性は男性よりも長く生きるという事実と組み合わされた緩下剤使用者のコホートの年齢及び性の分布を反映したものであると思われる。診断での平均年齢は、男性及び女性でそれぞれ73.0歳（SD = 10.9）及び74.9歳（SD = 12.2）であった。

【0123】

これらの事例は、従って、指標日分析集団の中に含まれるのに適格なものだけである。

表1.

【表1】

表1：前の日付にされた分析集団のそれぞれにおける事例及び適合する対照の数

分析集団	事例 (n)	対照 (n)
指標日	4,734	28,404
指標日-6m	3,142	18,852
指標日-12m	2,722	16,332
指標日-18m	2,445	14,670
指標日-24m	2,195	13,170
指標日-30m	1,982	11,892
指標日-36m	1,789	10,734
指標日-42m	1,636	9,816
指標日-48m	1,481	8,886
指標日-54m	1,351	8,106
指標日-60m	1,214	7,284

潜在的な用量 - 応答相関が、指標日の24ヶ月前（表2）及び36ヶ月前（表3）での“その他に続くマクロゴール曝露”におけるコホートで観察された。

【 0 1 2 4 】

【表 2】

表 2－指標日の 2 4 ヶ月前の総マクロゴール曝露

サシェの数	N (事例)	オッズ比	9 5 % C I
<20	99 (14)	1. 02	0. 57-1. 80
21-30	124 (17)	0. 98	0. 58-1. 66
31-60	154 (22)	0. 97	0. 62-1. 54
61-180	144 (13)	0. 57	0. 32-1. 02
>180	140 (11)	0. 50	0. 27-0. 94

10

【表 3】

表 3－指標日の 3 6 ヶ月前の総マクロゴール曝露

サシェの数	N (事例)	オッズ比	9 5 % C I
<20	76 (7)	0. 61	0. 28-1. 34
21-30	70 (8)	0. 75	0. 36-1. 59
31-60	94 (11)	0. 80	0. 42-1. 52
61-180	85 (5)	0. 36	0. 15-0. 90
>180	82 (6)	0. 45	0. 20-1. 04

20

【 0 1 2 5 】

Movicol (登録商標) は、サシェ当り、マクロゴール 3 3 5 0 を約 1 3 . 1 2 5 g 含むため、CRC のリスクにおける減少を提示する個々の時間枠に亘る総マクロゴール曝露に応じて計算を行うことができた。以下の表 4 及び 5 参照：ここで、それぞれ 2 4 ヶ月及び 3 6 ヶ月に亘る総マクロゴール曝露を、1 2 ヶ月、1 ヶ月、1 週間及び 1 日の相当量とともに提示した、

30

【表 4】

表 4：2 4 ヶ月のマクロゴール曝露 (グラム)

サシェの数	2 4 ヶ月	1 2 ヶ月 相当量	1 ヶ月 相当量	1 週間 相当量	1 日 相当量
61-180	800. 6-2362. 5	400. 3-1181. 3	33. 3-98. 4	7. 7-22. 7	1. 1-3. 2
180+	2362. 5+	1181. 3+	98. 4+	22. 7+	3. 2+

40

【表 5】

表 5：3 6 ヶ月のマクロゴール曝露 (グラム)

サシェの数	3 6 ヶ月	1 2 ヶ月 相当量	1 ヶ月 相当量	1 週間 相当量	1 日 相当量
61-180	800. 6-2362. 5	266. 9-787. 5	22. 2-65. 6	5. 1-15. 1	0. 73-2. 2
180+	2362. 5+	787. 5+	65. 6+	15. 1+	2. 2+

【 0 1 2 6 】

50

実施例 2：本発明において有用な、マンニトールの異なる w / w % を含む錠剤

表 6 に記載の錠剤は、乾燥成分を結合し、打錠及び金型機において圧縮することにより調製された。錠剤 2 A ないし 2 C のために、該機器は I Holland Ltd. からの標準のステンレス鋼のパンチ、平坦な 22 mm 直径の金型、PTFE を伴う傾斜刃及びバルカロン (vulcalon) 挿入物を有する Manesty 16 punch D machine であった。錠剤 2 D 及び 2 E のために、単位処方量は、通常の製造速度で及び標準の標準のステンレス鋼のパンチ、平坦な 22 mm 直径の金型及び傾斜刃を有する Manesty D machine で圧縮された。錠剤の特性は記録され、以下の表 6 b に提示された。

【 0 1 2 7 】

錠剤 2 A は、許容される味を有していた。しかし、該錠剤は打錠機に付着し易く、多くの錠剤はキャッピング又はラミネーションを生じ、それらを使用不能にした。錠剤 2 B は、錠剤 2 A と同じ香料料を含んだが、より多くのマンニトール (2 A における 9 . 1 % に対して 15 . 3 %) 及びより少ない香料料 (5 . 4 % に対して 1 . 5 %) を含んでいた。錠剤 2 B は、許容される味を有し、打錠機に対する付着、又は該錠剤のキャッピング若しくはラミネーションの証拠は存在しなかった。錠剤 2 C は、錠剤 2 B と類似の量の PEG、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムを含むが、香料料はペパーミントであった。それは、錠剤 2 B と類似の特性を示した。錠剤 2 D は、香料料を含まず、マンニトール 10 % を含んだ。それは、キャッピング若しくはラミネーションを示さず、少量のチップングのみを示した。錠剤 2 E は、香料料を含まず、マンニトール 40 % を含んだ。それは良好な製造特性を示した。錠剤 2 D 及び 2 E は、錠剤 2 A ないし 2 C に比して薄い味を有した。このことは、香料料の欠如による可能性が最も高い。この味は、しかしながら、不快なものではない。錠剤 2 F ないし 2 H は全て、良好な製造特性及び許容される味を示した。

【 0 1 2 8 】

59 . 5 ないし 89 . 5 % w / w の PEG (特に、82 . 7 又は 82 . 9 % w / w の PEG) 及び 10 ないし 40 % / w のマンニトール (特に、15 . 3 又は 16 . 2 % w / w のマンニトール) を含む錠剤が、85 % の PEG 及び 9 . 1 % のマンニトールを含む錠剤よりも、製造特性のより良好な容易性を有することが分った。

【 0 1 2 9 】

【表 6】

表 6 a -錠剤 2 A ないし 2 E の組成

成分	錠剤 2 A		錠剤 2 B			錠剤 2 C			錠剤 2 D		錠剤 2 E	
	単位処方	5kg パッケージ 混合物	単位処方	5kg パッケージ 混合物	255kg パッケージ	単位処方	5kg パッケージ 混合物	255kg パッケージ	単位処方	5kg パッケージ 混合物	単位処方	5kg パッケージ 混合物
PEG 平均 MW 3000- 4000	2339mg (85.0%)	4.25kg	2273.7mg (82.7%)	4.144kg	211kg	2284mg (82.9%)	4.155kg	212kg	2685mg (89.5%)	4.48kg	1785mg (59.5%)	2.98kg
マニトール	250mg (9.1%)	0.45kg	420.75 mg (15.3%)	0.765kg	39kg	446mg (16.2%)	0.810kg	41kg	300mg (10%)	0.50kg	1200mg (40%)	0.75kg
ステアリン酸 マグネシウム	13.75m g (0.5%)	0.03kg	13.75mg (0.5%)	0.025kg	1kg	13.75m g (0.5%)	0.025kg	1kg	15mg (0.5%)	0.03kg	15mg (0.5%)	0.03kg
香味料	150mg (5.4%) (ラズベリー- レモン)	0.27kg	41.8mg (1.5%) (ラズベリー- レモン)	0.075kg	4kg	11mg (0.4%) (バニラ-ミント)	0.020kg	1kg	-	-	-	-
総wt	2752.75 mg		2749.3 mg			2754.75 mg			3000mg		3000mg	

10

20

30

40

【表 7】

表 6 a (続き)

成分	錠剤 2 F		錠剤 2 G		錠剤 2 H	
	単位処方	5kg バッグ 混合物	単位処方	5kg バッグ 混合物	単位処方	5kg バッグ 混合物
PEG 平均 MW 3000-4000	2270mg (79%)	3.96Kg	2045mg (74%)	3.705Kg	1900mg (69%)	3.46Kg
マニトール	574mg (20%)	1.0Kg	690mg (25%)	1.25Kg	827mg (30%)	1.5Kg
ステアリン酸 マグネシウム	14mg (0.49%)	0.025Kg	14mg (0.5%)	0.025Kg	14mg (0.5%)	0.025Kg
香味料	11mg (ヘンリ-ミント) (0.38%)	0.02Kg	11mg (ヘンリ-ミント) (0.4%)	0.02Kg	11mg (ヘンリ-ミント) (0.4%)	0.02Kg
総 wt	2870mg	5.0Kg	2760mg	5.0Kg	2756mg	5.0Kg

10

20

30

40

【表 8】

表 6 b — 錠剤 2 A ないし 2 E の特性

製造の 容易性	多少のキャピリング、 キャピリング及び パンチへの付着	255kgスケールで最小限のキャピリング、 キャピリング又は付着を伴う確実 な製造。5kgスケールでのパッチの 全体を通して良好な重さ及び 硬さ	255kgスケールで最小限のキャピリング、 キャピリング又は付着を伴う 確実な製造。付着又はキャピリング 無し；良好な重さ及び硬さ制御 ；5kgスケールで良好な外観	多少の錠剤のキャピリング、 しかし許容範囲。 重さ及び硬度は一定	良好な制御 良好な外観
味	許容される味	許容される味	許容される味	薄味	薄味
硬度	未測定	8.95-14.29kg (5kgパッチのために 測定)	6.34-9.19kg (5kgパッチのために 測定)	4.42-7.34kg	5.96-10.2kg

表 6 b (続き) — 錠剤 2 F ないし 2 H の特性

製造の 容易性	錠剤の外観良好、 キャピリング無し	錠剤の外観良好、 キャピリング無し	錠剤の外観良好、 キャピリング無し
味	許容される味	許容される味	許容される味
硬度	6.28-14.4Kg	5.12-7.5Kg	7.27Kg - 10.15Kg

【0130】

実施例 3：本発明において有用な、マンニトール及び異なる w / w % のステアリン酸マグネシウムを含む錠剤の比較

表 7 a に記載した錠剤を製造した。材料を調剤し、その後バッグ混合した。単位処方量は、通常の製造速度で及び標準の標準のステンレス鋼のパンチ、平坦な 22 mm 直径の金

10

20

30

40

50

型、傾斜刃及びPTFE挿入物を有するManesty Machineで圧縮された。錠剤の特性は記録され、以下の表7bに提示された。

【0131】

PEG及び15%wのマニトール並びに0.2%、0.5%又は5.0%w/wのステアリン酸マグネシウムを含む錠剤が、良好な製造特性及び許容される味を有することが、表7a及び7bにおいて分った。

【0132】

【表9】

表7a—錠剤3Aないし3Cの組成

成分	錠剤3A		錠剤3B		錠剤3C	
	単位処方	5kgパッキング混合物	単位処方	5kgパッキング混合物	単位処方	5kgパッキング混合物
PEG 平均 MW 3000-4000	2544mg (84.8%)	4.24kg	2400mg (80%)	4.0kg	2535mg (84.5%)	4.23kg
マニトール	450mg (15%)	0.75kg	450mg (15%)	0.75kg	450mg (15%)	0.75kg
ステアリン酸マグネシウム	6mg (0.2%)	0.01kg	150mg (5%)	0.25kg	15mg (0.5%)	0.03kg
香味料	-	-	-	-	-	-
総wt	3000 mg		3000 mg		3000 mg	

表7b—錠剤3Aないし3Cの特性

製造の容易性	錠剤良好、パッキング無し	錠剤良好	僅かにパッキング
味	薄味	薄味、僅かに人工的	良い味
硬度	5.4-11.0kg	4.42-7.34kg	0.4-6.1kg

【0133】

実施例4：本発明において有用な、PEG+マニトール錠剤の種々の風味の比較

10

20

30

40

50

種々の香味料を伴う実施例 2 の錠剤に類似する錠剤は、乾燥成分を結合し、打錠及び金型機において圧縮することにより調製された。該機器は I H o l l a n d L t d . からの標準のステンレス鋼のパンチ、平坦な 22 mm 直径の金型、P T F E を伴う傾斜刃及びバルカロン (v u l c a l o n) 挿入物を有する M a n e s t y 16 p u n c h D m a c h i n e であった。

【 0 1 3 4 】

該錠剤は、試食者の一団へ提供された。各錠剤は味見され、風味を重視してそれらを採点し、1 (不快) ないし 5 (心地良い) に採点した。22 人の試食者が存在し、彼等の得点と一緒に合計された。ペパーミント風味の錠剤 (得点 = 65) 及びレモン - ラズベリー風味の錠剤 (得点 = 87) は、レモン - ライム風味の錠剤 (得点 = 37) 及びオレンジ風味の錠剤 (得点 = 23) よりも好ましかった。

10

【 0 1 3 5 】

実施例 5 : 本発明において有用な、種々の他の固体を含む錠剤の比較

マンニトール以外の固体を含む錠剤は、上記の実施例 2 の錠剤と同様の様式で製造された。これらの錠剤の組成及び特性は、以下の表 8 a 及び 8 b に提示された。

【表 10】

表 8 a - 他の固体の比較

成分	錠剤 5 A 単位量 / 5 K g 混合物	錠剤 5 B 単位量 / 5 K g 混合物	錠剤 5 C 単位量 / 5 K g 混合物
PEG 平均 MW 3000-4000	2276mg/4.145Kg (83%)	2279mg/4.145Kg (83%)	2280mg/4.145Kg
固体	<u>ソルビトール</u> 445mg/0.81Kg (16.2%)	<u>ラクトース/デンプン</u> ¹ 446mg/0.81Kg (16.2%)	<u>キシリトール</u> 446mg/0.81Kg
ステアリン酸 マグネシウム	14mg/0.025Kg (0.51%)	14mg/0.025Kg (0.51%)	14mg/0.025Kg (0.51%)
香味料	11mg/0.02Kg (0.40%)	11mg/0.02Kg (0.40%)	11mg/0.02Kg (0.40%)
総 w t	2746mg/5.0Kg	2753mg/5.0Kg	2750mg/5.0Kg

20

30

1. ラクトース/デンプン化合物、S t a r L a c (登録商標) (R o q u e t t e P h a r m a , ノーサンブトンシャー州)

85%の α -ラクトース1水和物 (P h . E u r . / U S P - N F) 及び15%のトウモロコシデンプン (P h . E u r . / U S P - N F) 乾燥物質からなる噴霧乾燥化合物。

40

【表 1 1】

表 8 b - 錠剤 5 A ないし 5 C の特性

製造の容易性	錠剤外観良好、 キャッピング無し	錠剤外観良好、 キャッピング無し	錠剤外観良好、 キャッピング無し
味	味良好だがマンニト ール錠剤の改良さ れた食感無し	良好な硬さ、薄 味	味良好だが錠剤 が柔らか過ぎ
硬度	6.97-10.09Kg	4.13-9.4Kg	4.67-7.99Kg

10

【0 1 3 6】

実施例 6 - 本発明において有用な、更なる種々の他の固体を含む錠剤の比較

マンニトール以外の固体を含む錠剤は、上記の実施例 2 の錠剤と同様の様式で製造された。これらの錠剤の組成及び特性は、以下の表 9 a 及び 9 b に提示された。

【表 1 2】

20

表 9 a - 他の固体の比較

成分	錠剤 6 A 単位量／5 K g 混合物	錠剤 6 B 単位量／5 K g 混合物	錠剤 6 C 単位量／5 K g 混合物
PEG 平均 MW 3000-4000	2279mg/4.145Kg (82.9%)	2279mg/4.145Kg (82.9%)	2263mg/4.145Kg (82.9%)
固体	<u>ラクトース</u> 445mg/0.810Kg (16.2%)	<u>デキストレート¹</u> 440mg/0.800Kg (16.0%)	<u>セルロース²</u> 442mg/0.81Kg (16.2%)
ステアリン酸 マグネシウム	14mg/0.025Kg (0.5%)	14mg/0.025Kg (0.50%)	13.6mg/0.025Kg (0.5%)
香料料	11mg/0.020Kg (0.4%)	11mg/0.020Kg (0.4%)	11mg/0.020Kg (0.4%)
総 w t	2750mg/5.0Kg	2746mg/5.0Kg	2730mg/5.0Kg

30

¹ E m d e x (登録商標) J S R P h a r m a、ローゼンバーグ、ドイツ国から入手可能。

² A v i c e l (登録商標)、微結晶性セルロース、F M C b i o p o l y m e r s、フィラデルフィア州、米国から入手可能。

40

【表 1 3】

表 9 b－錠剤 6 Aないし 6 Cの特性

製造の容易性	錠剤外観良好、キャッピング無し、硬さ良好	錠剤外観良好、キャッピング多少あり	錠剤外観良好、キャッピング無し
味	味良好だが非常に薄味	心地良い味だがかなり柔らかい	味不快
硬度	5.2-13.6Kg	5.4-11.9Kg	7.1-13.4Kg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/16 (2006.01)		A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/44 (2006.01)		A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/02 (2006.01)		A 6 1 K 47/02

- (72)発明者 ステイン, ペーター
イギリス国、ユービー 9 6 エヌエス ミドルセクス、アクスブリッジ、ヘアフィールド、ワイドウォーター プレイス、ノージーン ハウス、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 コックス, イアン
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 スミス, サミュエル
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 ジョーンズ, レイトン
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 プレスル, ヨルゲ
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 デ ブリーズ, コリン
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内
- (72)発明者 カールトン, レイチェル
イギリス国、シーエフ 8 2 8 エスジェイ ミッド - グラモルガン、ヘンゴード、ティル - ワイ - ベルス、ニュー ロード、ノージーン リミテッド内

審査官 高 岡 裕美

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 1 / 0 0 5 1 6 5 9 (U S , A 1)
Cancer Research , 59 (1999) , 5143-5147

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)