(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4283340号
(P4283340)

(45)発行日　平成21年6月24日(2009.6.24)　(24)登録日　平成21年3月27日(2009.3.27)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/465	(2006.01)	A61K	31/465
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04
A61P 1/10	(2006.01)	A61P	1/10
A61K 31/78	(2006.01)	A61K	31/78
A61K 47/18	(2006.01)	A61K	47/18

請求項の数 18　(全 22 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9-528307
(86)(22)出願日　平成9年2月7日(1997.2.7)
(65)公表番号　特表2000-505430(P2000-505430A)
(43)公表日　平成12年5月9日(2000.5.9)
(86)国際出願番号　PCT/GB1997/000369
(87)国際公開番号　WO1997/028801
(87)国際公開日　平成9年8月14日(1997.8.14)
審査請求日　平成16年1月22日(2004.1.22)
(31)優先権主張番号　08/605,319
(32)優先日　平成8年2月9日(1996.2.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508013995
メイヨ　ファウンデーション　フォー　メディカル　エデュケーション　アンド　リサーチ
アメリカ合衆国　ミネソタ州　ロチェスター　サウスウェスト　ファースト　ストリート　２００
(74)代理人　100087815
弁理士　岡本　昭二
(74)代理人　100062498
弁理士　竹内　卓
(72)発明者　サンドボーン、ウィリアム・ジェフリー
アメリカ合衆国、ミネソタ州　５５９０２、ロチェスター、サウスウエスト、セブンス・ストリート、１１３２番
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ニコチンの結腸送達による炎症性腸疾患の治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

炎症性腸疾患の治療または予防または寛解のために患者の直腸、結腸および／または末端回腸にニコチンを送達するための薬剤の製造におけるニコチンもしくは製薬上許容できるその塩または誘導体と製薬上許容できる担体との使用であって、前記誘導体がニコチンオキシド及びコチニンから選択されるものである使用。

【請求項２】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である請求項１に記載の使用。

【請求項３】

前記炎症性腸疾患が回腸嚢炎またはクローン病である請求項１に記載の使用。

【請求項４】

前記薬剤が液体浣腸剤または発泡浣腸剤であって、下部結腸に直腸から投与される請求項１ないし３のいずれかに記載の使用。

【請求項５】

前記薬剤が、回腸および／または結腸でニコチンを放出する経口摂取用胃後放出腸溶性単位製剤である請求項１ないし３のいずれかに記載の使用。

【請求項６】

前記ニコチンが架橋水溶性ポリアクリル酸ポリマーまたはメタクリル酸ポリマーと錯化している請求項１ないし５のいずれかに記載の使用。

【請求項７】

前記ポリアクリル酸がカルボマーである請求項６に記載の使用。
【請求項８】
ニコチンの単位投与量が０．７ｍｇ～３６ｍｇである請求項１ないし７のいずれかに記載の使用。
【請求項９】
ニコチンの日用量が１ｍｇ～１２ｍｇである請求項８に記載の使用。
【請求項１０】
前記ニコチン塩がニコチン重酒石酸塩である請求項１ないし９のいずれかに記載の使用。
【請求項１１】
通常の治療法には反応しない重症潰瘍性大腸炎を治療するための請求項１ないし１０のいずれかに記載の使用。
【請求項１２】
ニコチンもしくはその塩または製薬上許容できる誘導体を製薬上許容できる担体と共に含む直腸投与用医薬組成物または胃後遅延放出経口医薬組成物であって、前記誘導体がニコチンオキシド及びコチニンから選択されるものである組成物。
【請求項１３】
前記ニコチンがニコチン－ポリアクリレート複合体として存在する請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
前記ニコチンがニコチン－カルボマー複合体として存在する請求項１２又は１３に記載の組成物。
【請求項１５】
液体浣腸剤または発泡浣腸剤である請求項１２ないし１４のいずれかに記載の組成物。
【請求項１６】
前記浣腸剤がさらにトリエタノールアミンを緩衝剤として含む請求項１５に記載の組成物。
【請求項１７】
腸溶性カプセルまたは腸溶性微粒剤を含有するカプセルまたは腸溶性微粒剤を含有する腸溶性カプセルの形態にある請求項１２ないし１４のいずれかに記載の胃後遅延放出経口組成物。
【請求項１８】
ニコチンの単位投与量が０．１ｍｇ～２０ｍｇである請求項１２ないし１７のいずれかに記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
本発明は、米国公衆衛生総局による助成金第FD-T-000-886号と同第M01-RR00585号を受けて行われた。米国政府はこの発明に関し、一定の権利を有する。
発明の背景
炎症性腸障害/疾患（IBD）は共通する病因がないように思われる一部重複した一群の臨床的疾患を包含する。しかしIBDは、胃腸（GI）路の様々な部位に起こる慢性の炎症を特徴とする。IBDの実例は限局性腸炎（またはクローン病）、特発性潰瘍性大腸炎、特発性直腸結腸炎、回腸嚢炎、感染性大腸炎である。IBDの症状としては、持続性の下痢、腹痛、発熱、体重減少、関節痛、皮膚障害および全身疲労などが挙げられる。腸管のどの部分にも起こりうるクローン病とは異なり、潰瘍性大腸炎の炎症状態は結腸に限定される。
現行のIBD治療法には、コルチコステロイドの経口、静脈内および結腸投与と5-アミノサリチル酸の経口および結腸投与がある（Edsbackerら，Gastroenterology 104:A695（1993）；Greenbergら，NEJM317:1625-29（1987））。シクロスポリンはもう1つのIBD治療薬であるが、その結腸投与は有効でなかったので、これは経口投与に限られる（Gastroenterology 1994. 108:1429-1435）。
現在、浣腸剤（Sutherlandら，Med. Clin. North Amer.，74:119（1990））、直腸用発泡剤（Drug Ther. Bull.，29:66（1991））および末端回腸においてpH7で崩壊する腸溶性カ

プセル剤型の経口遅延放出製剤（Schroederら，NEJM，317:1625（1987）を含む数タイプの結腸薬物送達システムが利用できる。
カルボマーは胃粘液と結腸粘液に由来するムチン単量体によるゲル形成を促進することが示されており（Pullanら，Gut．34:676-9（1993））、また粘液ゲルの粘着層の可溶化と粘液溶解の原因となる糞便プロテアーゼ活性を阻害しうる。潰瘍性大腸炎では結腸粘液関門が欠乏し、その病因にある役割を果たすと思われるが、この粘液溶解の阻害はその結腸粘液関門を強化する（Huttonら，Clin．Sci.，78:265-71（1990））。
潰瘍性大腸炎（UC）と患者の喫煙歴の間に重要な疫学的関連が存在することは、研究によって示唆されている。数人の研究者により、非喫煙者のUC罹患率は現喫煙者よりも高いと報告されている。また、元喫煙者は終生喫煙者よりもUCを発症する危険がさらに高いことが研究により示唆されている。さらに、小児期に受動的に煙草の煙にさらされた終生非喫煙者は、そうでない終生非喫煙者よりも潰瘍性大腸炎を発症する危険が高いようである。活動性回腸炎が喫煙により改善されるという観察は、ニコチンの治療薬としての試験的使用につながった。患者に喫煙を始めるように頼むのは非倫理的だろうから、ニコチンは大腸炎治療用の経皮パッチおよびポラクリレックス（polacrilex）ガムとして投与されれた（Robertsら，Br．Med．J．285:440（1982）；Srivastavaら，Eur．J．Gastro．& Hepat．3:815-6（1991）；Pullmanら，The New England Journal of Medicine，1994年3月号，811-815；Thomasら，The New England Journal of Medicine，1995年4月号，988-992）。
これらの投与経路の大きな利点は、紙巻煙草の喫煙と同様に投与量を注意深く制御できることであり、ニコチンの習慣性と毒性は高いのでこれは極めて重要なことであった。例えばもし患者が不調を感じたら、単にそのパッチを取り除くだけでよかった。これは静脈剤や経口剤にはない選択肢だった。
しかし、ポラクリレックスガムまたは経皮パッチによる長期間にわたるニコチンの投与は、全身性の副作用による限界とその投与賦形剤に固有の限界があることがわかった。例えばチューイングガムとしてニコチンを投与した場合、吸収性が一定せず、血漿ニコチンレベルが広い範囲に及んでしまう。経皮パッチの長期使用は、皮膚科学的な副作用が比較的高い割合で起こるために制限される。上述の論文に報告されているニコチン投与の一般的副作用には悪心、嘔吐、頭痛、不眠、傾眠、発汗、失神前症、振戦が含まれ、多くの場合、その患者は治療を中止せざるを得なかった。特にPullmanは、耐えられない副作用のために3日以内に3人の患者が治療を中止し、その後さらに2人が治療を中止し、さらに6人の患者には投与量を減らす必要があったと報告している。Thomasらも、副作用を許容できるレベルまで軽減する試みとして、そのパッチ内のニコチン用量を一日あたり25mgから15mgまで減らしたが、その過程で効力がなくなってしまった。
したがって安全で効果的なIBD治療法が必要とされている。
発明の要旨
本発明者らは驚くべきことに、IBDに冒されている患者の末端回腸、直腸および/または結腸に送達したニコチンが少なくとも高用量経皮パッチと同程度に有効であり、パッチ治療法の障害となる上述の副作用を十分に減少させることを発見した。全身投与すると極めて有効なシクロスポリンなどの現存の治療薬は、結腸に送達すると全く作用しなくなるので、このことはなおさら驚くべきことである。また、その副作用により多くの患者が治療を中止することになったニコチンなどの習慣性毒物を後に調剤しなおして、先の副作用を実質上伴わない安全な長期治療薬にすることはできなかったと思われる。
本発明は、炎症性腸疾患（IBD）の治療法であって、そのような処置を必要とする患者の直腸、結腸および/または末端回腸に、IBDの症状を軽減するのに有効なニコチン量を局所投与することからなる方法を提供する。この方法の一態様では、患者の末端回腸および/または結腸で選択的にニコチンを放出する単位剤形を用いて、ニコチンを経口投与する。この方法のもう1つの態様として、ニコチンを含む浣腸剤または直腸用発泡剤の直腸投与により、ニコチンを回腸に効率よく投与することもできる。また、腸溶性単位剤の投与により、IBD患者の回腸または結腸にニコチンを送達することもできる。本発明は、ニコチンと錯化した架橋ポリアクリル酸ポリマーを含む、ニコチンの結腸投与にとりわけ適した

新規組成物をも提供する。
したがって本発明の第1の側面として、炎症性腸疾患の治療または予防または寛解のために患者の直腸、結腸および／または末端回腸にニコチンを送達するための薬剤の製造におけるニコチンもしくは製薬上許容できるその塩または誘導体と製薬上許容できる担体との使用であって、前記誘導体がニコチンオキシド及びコチニンから選択されるものである使用が提供される。
結腸という用語には、盲腸、上行結腸、肝曲、脾曲、下行結腸およびS状結腸が含まれるものとする。
ニコチン重酒石酸塩の液体浣腸剤を用いた研究中に、本発明者らは、患者が左側臥位で横たわっていると副作用が著しく制限されるが、患者が座位をとった場合には副作用が増すことを発見した。本発明の好ましい態様では、患者がとる体位に対する依存性がはるかに少なく、したがって治療中の患者の快適性が増す、ニコチンとポリアクリル酸の複合体としてニコチンを送達する。ニコチン－ポリアクリレート複合体は浣腸剤または発泡剤として直腸内に、また胃後遅延放出製剤として経口的に投与することができる。本明細書に記述するような他のニコチン含有胃後遅延放出錠剤も同様に有益だと考えられる。
ニコチン-ポリアクリレート複合体と緩衝剤としてのトリエタノールアミン（TRIS）を含む浣腸剤という特に好ましい態様では、副作用がさらに最小限に抑えられる。
浣腸剤という用語には、ゴム質などによって濃厚化できる液体浣腸剤と、加圧容器からの放出後に結腸内に広がる発泡浣腸剤が含まれるものとする。
発明の詳細な説明
ニコチンはタバコの葉に由来する有機化合物であり、ピリジン環（親水性）とピロリジン環（疎水性）を含むので、水、アルコール、エーテル、クロロホルム、灯油、油分を含む様々な溶媒中で溶液を形成しうる。ニコチン塩基（室温で液体）は極めて揮発性が高く、粘膜と無傷の皮膚を通して容易に吸収される。これに対し、ニコチン塩（室温で結晶性）は極めて安定で、皮膚を通して吸収されない。例えばニコチン重酒石酸塩は、2分子の酒石酸および1分子の水と結合した1分子のニコチンからなる。この化合物は過去に経口および静脈内薬物動態学試験に使用されている（Millerら，Chest 5:527（1982）；Benowitzら，Clin. Pharmacol. Ther. 49:270（1991））。
本発明の実施には、ニコチンと類似する薬物治療特性を示す薬理学的に許容できるニコチンの誘導体または代謝産物を使用してもよい。当技術分野ではそのような誘導体と代謝産物が知られており（Glennら，J. Org. Chem.，43:2860-2870（1978）；Dominiakら，Klin. Wochenschr，63:90-92（1985））、ニコチンオキシドやコチニンが挙げられる。
本発明の実施には、製薬上許容できるニコチンの酸または金属塩を使用してもよい。とりわけ特徴的なニコチンの性質は、ほとんどどんな酸とも塩を形成することができ、多くの金属および酸と複塩を形成できることである。製薬上許容できるニコチンの酸塩の製造に使用できる酸は無毒の酸塩、すなわち塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ショウノウ酸塩、パモエート塩などといった薬理学的に許容できる陰イオンを含有する塩を形成するものである。酒石酸塩と重酒石酸塩はとりわけ好ましい。
ニコチンがどのように作用して潰瘍性大腸炎を治療するのかはわかっていないが、可能性はいくつかある。第1に、ニコチンは体液性免疫と細胞性免疫の両方を抑制することが示されており、これらの免疫抑制特性が潰瘍性大腸炎に何らかの治療効果を持つのかもしれない。
第2に、大腸炎の病因にはロイコトリエン媒介性炎症が重要なようである。ニコチンはプロスタグランジンE、6-ケト-PGF1a、ロイコトリエンB4およびロイコトリエンC4/D4/E4を含むエイコサノイドの粘膜産生量を減少させるようである。
第3に、大腸炎患者では結腸粘液産生が定性的にも定量的にも異常であることが示されて

いる。しかしニコチンは、粘液合成を健康な人に認められるレベルに増大させるようである。また、高用量のニコチンを投与したウサギは対照より厚い粘液を持つ。
第4に、ニコチンは循環ACTHと血漿コルチゾールを増大させる。この内因性コルチコステロイドの増大は大腸炎に対して何らかの有益な効果を持つかもしれない。興味深いことに、この効果は外因性ステロイド投与によって弱められる。
最後に、潰瘍性大腸炎患者の直腸血流量は対照よりも有意に高く、ニコチンはその直腸血流量を正常範囲にまで減少させることができると報告されている。
本発明方法の好ましい一態様では、下部結腸に直腸から投与される浣腸剤として、ニコチンを結腸に投与する。有用な浣腸剤は、水、アルコール、アルコール水溶液などの適当な流動性担体賦形剤に溶解または分散した有効量のニコチンを含む。好ましくは、その担体賦形剤をゴム質、アクリレート、修飾セルロースなどの天然または合成増粘剤で濃厚にする。またこの製剤は、天然油脂または合成油脂、すなわちトリス脂肪酸グリセリドまたはレシチンなどの潤滑剤の有効量を含んでもよい。無毒性非イオン界面活性剤も、湿潤剤および分散剤として含めることができる。浣腸剤の単位用量は充填済バッグまたは充填済シリンジから投与することができる。また担体賦形剤は、n-ブタン、プロパンまたはi-ブタンなどの発泡剤の有効量を含んでもよい。このような製剤は、賦形剤が結腸に泡として送達されて、標的部位からの逸脱が阻止されるように、充填済のシリンジ加圧容器から注入することができる。
さらに好ましい態様として、ニコチンを経口摂取により投与する。患者の下部腸管、例えば回腸や結腸内で単位製剤から放出されるように腸溶コーティングを施した有効量のニコチンを含む丸剤、錠剤またはカプセル剤などの単位製剤を経口摂取することにより、有効量のニコチンを患者の結腸に局所的に投与することができる。腸溶コーティングは胃では損傷を受けないが、使用した被覆剤の溶解に最適なpHを持つ領域に達すると直ちに溶解し、その製剤の内容物を放出するだろう。腸溶コーティングの目的は、それが回腸または結腸内の作用標的部位に到達するまで、ニコチンの放出を十分に遅らせることである。この方法で結腸組織に局所投与されたニコチンは血流中には約20%（直腸投与に基づく）しか吸収されないので、ニコチンの全身性副作用を回避し、または最小限に抑えることができる。
医薬製剤の腸溶コーティングには、水性フィルムコーティング技術が使用される。遅延放出経口ニコチン製剤は、浣腸剤に見られる全身性直腸吸収の増大を理論上避けることができる投与しやすい剤形で、ほとんどすべてのニコチンを回腸または結腸に送達できるという潜在的利点を持っている。さらに腸溶性ニコチン剤は、パッチ送達法に直接関わる皮膚科学的副作用を持たないだろう。
したがって有用な腸溶コーティングは、胃の低pH環境では損傷を受けないが、その被覆剤の最適溶解pHに到達したら容易に溶解するものである。これはその腸溶コーティングの化学組成によってpH3からpH7.5まで変動しうるが、ほぼpH6.8とpH7.2の間にあることが好ましい。コーティングの厚さはその被覆材料の溶解特性と治療すべき部位に依存するだろう。
腸溶コーティングに最も広く使用されているポリマーは酢酸フタル酸セルロース（CAP）である。しかしCAPは6を超える最適溶解pHを持つので、早期に薬物放出が起こりうる。もう1つの有用なポリマーはポリ酢酸フタル酸ビニル（PVAP）である。これは、水分と胃液に対して透過性が低く、加水分解に対してより安定で、より低いpHで溶解することができ、やはり十二指腸でニコチンの早期放出を起しうる。
利用できるもう1つのポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。これはPVAPと同等の安定性を持ち、同じpH域で解離する。現在使用されているポリマーのもう1つの例は、メタクリル酸系のポリマー、例えばユードラジット（Eudragit）L、SまたはLSおよびそれらの混合物などといった酸性電離基を持つメタクリル酸エステルコポリマーであり、これらは求められる被覆剤の溶解部位に応じて選択される。ほぼpH6.8の回腸内とほぼpH7.2の末端回腸および盲腸内で溶解するEudragitでコーティングされた製剤は5-アミノサリチル酸送達用に開発されており、これは本発明でも使用できる。

一般的には、錠剤またはカプセルの表面1cm^{2}あたり約3～25mg、好ましくは8～15mgの酸性被覆材料を使用して、肉厚を約25～200μm、特に75～150μmにすることが好ましい。ただし正確な肉厚は、使用する酸性材料の溶解特性と治療すべき部位に依存するだろう。
徐放剤は、エチルセルロースなどの半透膜で覆われたニコチン化合物の微粒子製剤を使用するか、予定したモル比で低含量の四級アンモニウム基を含有するアクリル酸およびメタクリル酸エステル系のアクリル樹脂からなるラッカーでその顆粒をコーティングすることによって得ることができる。好適な樹脂にはEudragit RLおよびRSがある。次に、その被覆顆粒を錠剤に加圧成形するか、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルに封入することができる。
直腸内投与または経口投与に適したニコチン製剤を懸濁剤または増粘剤と複合体化して、そのニコチン製剤の放出を延長させることもできる。特に好ましい本発明の態様には、アクリル酸ポリマー、好ましくはポリアリルスクロースなどの多官能成分で架橋された合成高分子量アクリル酸ポリマーであるカルボマー（カルボキシポリメチレン）が含まれる。一般に、カルボマーは50～70%のカルボン酸基を含む。
本発明の経口製剤として使用する場合、カルボマーは水和、膨潤してゲルを形成し、それがニコチンの放出と吸収を遅らせる。ニコチン-カルボマー複合体は粘液付着性を持ち、結腸粘液に付着することにより、その結腸粘膜に対するニコチン/カルボマー作用を最大化し、しかも全身性吸収を制限する可能性がある。
カルボマーは、水に分散して低粘度の酸性コロイド懸濁液（1%分散液のpHは約3）を形成する白色の細粉として入手できる。これらの懸濁液を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、低分子量アミン、アルカノールアミンなどの塩基を用いて中和すると、明るい半透明ゲルが生成する。塩化ニコチンなどのニコチン塩は約pH3.5でカルボマーと安定な水溶性複合体を形成し、約5.6の最適pHで安定化する。
本発明の一態様では、カルボマーとしてカルボポール（Carbopol）を使用する。これらのポリマーはB.F. Goodrich社からCarbopol 420、430、475、488、493、910、934、934Pなどの名称で市販されている。CarbopolはBrock（Pharmacotherapy, 14:430-7（1994））やDurrani（Pharmaceutical Res.（Supp.）8:S-135（1991））が記述しているように汎用制御放出ポリマーであって、ポリアルケニルポリエーテルで架橋されたアクリル酸の合成高分子量非線状ポリマーであるカルボマーの一群に属する。特に好ましい態様では、カルボマーとしてCarbopol▲R▼974P NFを使用する。
ニコチン/カルボマー複合体を調製するには、カルボマーを水、アルコールまたはグリセリンなどの適当な溶媒に懸濁する。好ましくはカルボマーを水（好ましくは脱イオン水）と混合する。混合量は、例えば溶媒1mLあたりカルボマー0.002～0.2グラム、好ましくは溶媒1mLあたりカルボマー0.02～0.1グラムの範囲にすることができる。その混合物をコロイド懸濁液が生成するまで室温で十分に撹拌する。その分散液をブレード型の回転翼を持つ適当な混合機を用いて撹拌し、その撹拌装置が作った渦の中に500ミクロン真鍮ふるいを用いて粉末をゆっくりとふるい落とせばよい。この技術を使えばその粉末を十分に濡らすことができ、その粉末が粒子の塊となって濡れと分散が困難になるのを防止することができる。
ニコチンまたはニコチン塩は、製薬上許容できるどの有機溶媒で希釈してもよい。好ましい態様として、エタノールなどのアルカノールを溶媒とする。混合量は、溶媒1mLあたりニコチン0.01～10グラム、好ましくは溶媒1mLあたりニコチン0.5～5グラムの範囲にすることができる。次に、この溶液を上記カルボマー懸濁液に滴下し、均一な稠度を持つゲルが生成するまで混合を続ける。好ましくは、ニコチンまたはニコチン塩1グラムを0.1～100グラムのカルボマー、より好ましくは1～50グラムのカルボマーと混合することにより、ニコチン/複合体を調製する。カルボマーの中和が起こるにつれて、その懸濁液が徐々に濃厚になるだろう。また、その複合体は白くなるだろう。この粘性の物理変化は当該塩基による当該酸の中和と一致する。
次にそのゲルを乾燥する。ある態様では、ゲルを真空乾燥する。例えばゲルをガラス板の上に広げ、減圧下に50℃で約24時間乾燥する。別法として、ゲルを凍結乾燥してもよい。

このような方法は当技術分野ではよく知られている。
次に、非複合体ニコチンに関して上述したように、ニコチン/カルボマー複合体を固形剤形に成形し、製薬上許容できるコーティングを施すことができる。例えば、複合体に腸溶コーティングを施すことによって、そのニコチン/カルボマー複合体の放出をそれが回腸および結腸に達するまで遅らせ、それにより結腸におけるその局所効果を最大にすることができる。ニコチン/カルボマー複合体はおそらく吸収されず、理論的にはそれが結腸粘膜に対するニコチンの効果を長続きさせ、増強することになるだろう。カプセルはEudragitフィルムでコーティングすることができ、その内容物自体も粉末または微粒子もしくは小球体としてコーティングすることができる。
経口投与に加えて、ニコチン/カルボマー複合体を液体浣腸剤として直腸に投与することもできる。液体浣腸剤は、有効量のニコチン/カルボマー複合体を適当な流動性液状担体に加えることにより、本質的に上述のように調製される。担体賦形剤は増粘剤で濃厚にすることが好ましく、また有効量の滑沢剤を含んでもよい。浣腸製剤の単位投与量は、充填済バッグまたは充填済シリンジから投与することができる。浣腸剤として投与する場合、カルボマーはそれだけで、潰瘍性大腸炎に何らかの治療作用をもつかもしれない。
治療に使用する必要があるニコチンもしくはその活性な塩または誘導体の量が、選択したその塩ばかりでなく、その投与経路、治療しようとする状態の性質、患者の年齢および状態によっても変化し、最終的には担当医または臨床医の裁量にまかされることは理解されるだろう。
しかしニコチンを直腸投与する場合、一般的には、遊離塩基型ニコチンに換算して約0.001～約1.5mg/kg、好ましくは0.01～0.20mg/kg、最も好ましくは0.04～0.10mg/kgが適当な投与量になるだろう。好ましくは、ニコチンを1日に1回または2回直腸内投与する。
平均的な70kgの患者の場合、ニコチンの平均日用量は好ましくは約0.07mgから105mg、より好ましくは約0.7mgから約36mg、さらに好ましくは約0.7mgから約14mg、さらに好ましくは約1mgから約12mg、さらに好ましくは約3mg～約7mg、最も好ましくは約6mgである。
ニコチンを経口投与する場合、一般的には、遊離塩基型ニコチンに換算して約0.001～約1.5mg/kg、好ましくは0.01～0.2mg/kg、最も好ましくは0.04～0.10mg/kgが適当な投与量になるだろう。好ましくは、ニコチンを1日に1～4回、より好ましくは1日に3～4回経口投与する。ただし頻繁な投与が望ましい場合には、さらに頻繁な投与も考えられる。70kgの患者については、上述の平均日用量も適用される。
ニコチンは、例えば単位製剤あたり0.10～20mg、好適には0.5～10mg、最も好適には3～6mgの活性成分を含む単位製剤として経口投与すると便利である。
上述の投与量は、活動性IBDの治療にも寛解の維持にも適用される。
本明細書に記述する研究では、6種類の経路（IV（静脈内）、経口、親水性浣腸剤（酸性および塩基性）、疎水性浣腸剤（酸性および塩基性））のそれぞれで投与した後のニコチンの生物学的利用能と薬物動態パラメーターを比較した。この前向き無作為研究には、30人の健康なボランティアを登録した。全ての被験者に、少なくとも1週間の間隔を置いて、2種類の調査（IVと非IV）を行なった。被験者を5つの非IV群（親水性直腸浣腸剤（酸性または塩基性）、疎水性直腸浣腸剤（酸性または塩基性）、経口）に均等に割り振った。投与前と投与後8時間の間、血漿ニコチン濃度を測定した。
経口経路に関する平均生物学的利用能は19（10%）であり、直腸浣腸に関する平均生物学的利用能は、親水性酸性16（7%）、親水性塩基性14（6%）、疎水性酸性25（7%）、疎水性塩基性15（4%）だった。これら5つの送達経路間の生物学的利用能に統計差はなく、5経路すべてがIVニコチンに関する生物学的利用能100（0%）よりも有意に低かった（$p<0.01$）。副作用は血漿ニコチン濃度と直接関連した。このようにニコチンの経口投与と結腸投与は、その生物学的利用能が低いか無視できる程度であり、十分に許容できた。
本発明は、大量喫煙者や断続的喫煙者にも有益であるが、終生非喫煙者または喫煙を止めた喫煙者に最も有効だと思われる。耐えられない副作用を引き起こすことなくニコチンを治療量で送達することができるので、特にそうだと言える。本発明はすべてのIBD患者に有益であるはずだが、この治療法は、コルチコステロイドや5-ASAなどといった通常の第

一線治療法に反応しない重症潰瘍性大腸炎を患う患者にはとりわけ有益である。本発明は、活動性疾患の治療の他、小康状態にある患者の治療にも使用できる。
本発明はIBDの単独治療法としても使用できるが、本発明者らは、これを5-ASA（メサラジン）、スルファサラジン、アサラジン、プレドニゾロン（および他のコルチコステロイド）またはブデソニドと同時に投与するととりわけ有効であり、相乗効果を示すらしいことを発見した。
したがって本発明のさらなる側面は、直腸、末端回腸および/または結腸への送達に適合したニコチンもしくはその塩または製薬上許容できる誘導体と、5-ASA、スルファサラジン、アサラジン、プレドニゾロンまたはブデソニドから選択される同時投与、個別投与または逐次投与用の化合物とからなる複合医薬品に関する。
下記の詳細な実施例と図面を参照して、本発明をさらに説明する。
【図面の簡単な説明】
図1は、15～30分間かけて15μg/kg-体重のニコチンを静脈内投与した際の平均血漿濃度-時間曲線を示す。
図2は、45μg/kg-体重のニコチンを経口投与した後の、検出可能なレベルを持つ各被験者に関する血漿濃度-時間曲線を示す（被験者のうち2人は検出可能なレベルに達しなかった）。
図3は、45μg/kg-体重のニコチンを親水性酸性浣腸賦形剤で投与した後の、検出可能なレベルを持つ各被験者に関する血漿濃度-時間曲線を示す（被験者のうち2人は検出可能なレベルに達しなかった）。
図4は、45μg/kg-体重のニコチンを親水性塩基性浣腸賦形剤で投与した後の、検出可能なレベルを持つ各被験者に関する血漿濃度-時間曲線を示す（被験者の1人は検出可能なレベルに達しなかった）。
図5は、45μg/kg-体重のニコチンを疎水性酸性浣腸賦形剤で投与した後の、検出可能なレベルを持つ各被験者に関する血漿濃度-時間曲線を示す（被験者の1人は検出可能なレベルに達しなかった）。
図6は、45μg/kg-体重のニコチンを疎水性塩基性浣腸賦形剤で投与した後の、検出可能なレベルを持つ各被験者に関する血漿濃度-時間曲線を示す（被験者のうち2人は検出可能なレベルに達しなかった）。
図7と図8は、ニコチン-カルボマー複合体として6mgのニコチンを含有する浣腸剤の投与後8時間にわたる健康で正常なボランティア8人と活動性潰瘍性大腸炎患者8人のニコチンとコチニンの平均血清濃度（ng/ml）を示す。
図9は、実施例4（後述）に従ってニコチン酒石酸塩浣腸剤を投与した患者の臨床的反応、S状結腸鏡検査上の反応、および組織学的反応を示す。
図10と図11は、本発明に従って3種類の浣腸剤、すなわち（a）ニコチン酒石酸塩（実施例4）、（b）ニコチン-カルボマーとリン酸緩衝液（実施例3）および（c）ニコチン-カルボマーとTRIS緩衝液（実施例5）を使用した場合のニコチン血漿レベルを経時的に示している。
実施例
実施例1
この研究では、6種類の経路（静脈内、経口、親水性浣腸剤（酸性および塩基性）、疎水性浣腸剤（酸性および塩基性））のそれぞれでニコチンを投与した後の生物学的利用能と薬物動態パラメーターを比較した。
静脈内ニコチン剤は酒石酸塩として供給されるニコチン塩基（Fisher Scientific/Eastman Kodak社，ニューヨーク州ロチェスター）を用いて調製した。ニコチン塩基1.5mg（酒石酸塩4.44mg）を0.9%滅菌生理食塩液100mlに混合して15μg/mL溶液にすることにより、注射溶液を作成した。この静脈内溶液を0.22ミクロンフィルターを通して滅菌容器中に滅菌条件下で濾過した。次に、その溶液を培養して生物の有無を調べ、エンドトキシンについて検査し、安定したニコチン濃度を保証するため、注入に先立って化学的に分析した。次に、これらの試料を投与時まで密封したバイアル中に保存した。

経口製剤は、45μg/kg-体重のニコチン塩基（酒石酸塩133.3μg/kg-体重）を30mlの精製水に溶解することによって調製した。この投与量（70kgの被験者に対して約3mgのニコチン塩基）は、経口ニコチン剤を投与した過去の研究（Benowitzら，Clin. Pharmacol. Ther. 49:270-7（1991））で十分に許容できた量である。

親水性浣腸賦形剤は、中粘度カルボキシメチルセルロース（Spectrum Chemical Manufacturing社，カリフォルニア州ガルディナ）500mg、ソルビトール（Spectrum Chemical社）5gおよび水60mLを混合することによって調製した。ソルビトールを加えることによって賦形剤を等浸透圧とし、カルボキシメチルセルロースを懸濁剤として使用した。過去に記述されているこの賦形剤（Samblornら，J. Clin. Pharmacol. 31:76-80（1991））を、120ml浣腸ビンに分注した。活性剤すなわち133.3μg/kg-体重のニコチン酒石酸塩（ニコチン塩基45μg/kg-体重に相当）を、その浣腸賦形剤に加えた。

疎水性浣腸賦形剤は、3gのウィテップゾル（Witepsol）H-15（油性基剤；Huls American社，ニュージャージー州）を親水性浣腸賦形剤に加えることによって調製した。5.06gのクエン酸ナトリウム二水和物（Spectrum Chemical社）と0.56gのクエン酸一水和物（Spectrum Chemical社）を加えてpH5.5の溶液を作ることにより、浣腸賦形剤を酸性にした。5.23gのリン酸ナトリウム（Spectrum Chemical社）と0.05gのリン酸二水素ナトリウム（Spectrum Chemical社）を加えてpH8.5の溶液を作ることにより、浣腸賦形剤を塩基性にした。これらの浣腸賦形剤は48時間にわたって安定（回収率100%）であり、3週間にわたって室温に放置してもニコチン濃度の減少はごく僅か（回収率は1週間で97%、2週間で94%、3週間で91%）であることが確認された。

30人の有償ボランティアは、メイヨークリニック（ミネソタ州ロチェスター）の治験審査委員会により承認された実験計画に対して告知に基づく同意を与えた後、薬物動態学試験に入った。被験者の年齢は21～56歳で、体重は45～153kgだった。被験者はすべて非喫煙者で、その病歴と検診によれば健康であった。被験者らは試験期間中、受胎調節することに同意した。全血球計算値、化学群、尿検査および妊娠反応（女性のみ）を調べた。被験者が心血管疾患、末梢血管疾患、高血圧症を持つ場合、被験者が授乳中の母親である場合、被験者の検査結果が妊娠の証拠を示した場合、あるいは被験者が肝炎または腎不全を持つ場合は除外した。

さらに2人の被験者で予備試験を行なった結果に基づいて、ニコチンの結腸吸収が患者の体位に依存するかどうかを決定したところ、投与後直ちに被験者に座位をとらせると、左側臥位のままにした時よりも高い血漿レベルが検出された。被験者の1人には3回の検査（静脈内、15μg/kg親水性塩基性浣腸剤、45μg/kg親水性塩基性浣腸剤）を行なった。15μg/kg浣腸検査の時、投与後の被験者に不注意から座位を取らせたところ、AUCが17（ng）（時間）/mL（IV検査時AUC 18（ng）（時間）/mL）で、生物学利用能は94%であることがわかった。45μg/kg検査時には浣腸剤を保持している間はずっと被験者を左側臥位のままにしておいたところ、そのAUCは0（ng）（時間）/mLで、生物学的利用能は0%だった。また、1人の被験者は、浣腸検査（最初の検査）で投与後すぐに立位をとって副作用が起こったため、その検査後に試験を中止した。この被験者の検査に関するAUCは18（ng）（時間）/mLだった。残りの試験では被験者の体位をより厳密に監視したところ、浣腸剤を投与しても血漿ニコチン濃度は低く保たれるか、もしくは検出不可能だった。

各被験者に、少なくとも1週間の間隔をおいて、8時間の検査を2回（IVおよび非IV）行なった。IV検査では、被験者にIVニコチン溶液（投与量15μg/kg）を15～30分間注入した。非IV検査では、投与前48時間以内に調製した投与量45μg/kgのニコチン塩基を、5種類の投与経路（経口、親水性浣腸剤（酸性または塩基性）、疎水性浣腸剤（酸性または塩基性））から無作為に選択した1つの経路で被験者に投与した。被験者には浣腸剤を保持している間は左側臥位を保ち、浣腸剤を少なくとも1時間は保持しておくように指示した。各試験日に、静脈血試料をIVカテーテルから標準化学ヴァキュテーナー管に採取した。試料はニコチン投与前と次に示す時点で採取した（時刻＝0はニコチン注入を開始した時点または非IV投与量を投与した時点と定義した）：5分、10分、15分、30分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間および8時間。全血試料を遠心分離した後、分析するま

で血漿試料を－20℃で保存した。ニコチンの血漿濃度は、Baskinらが記述しているように（Clin. Chem., 31:76-80（1991））、ガスクロマトグラフ/質量分析法によって測定した。

この研究については、最大血漿ニコチン濃度（Cmax）とCmaxに到達する時間（Tmax）を、それぞれ最高の血漿濃度測定値およびその試料の時間と定義した。標準的な等式を用いて次にあげる薬物動態パラメーターを計算した（Gibaldi編, Pharmacokinetics第2版, Marcel Dekker社（ニューヨーク州）, 409-17（1982））：血漿ニコチン濃度時間曲線下面積（AUC）、生物学的利用能（F）、血液排除半減期（T1/2）、分布容積（Vdss）および血液ニコチンクリアランス（Clb）。

各被験者について計算した生物学的利用能を共分散の分析に使用して、5つの群を比較した。被験者内（IV対非IV）での変動は、対応T検定を用いて6人の被験者からなる各群について評価した。また、性差についてもデータを検査した。

IV後の平均血漿ニコチン濃度を図1に示す。経口投与、親水性酸性浣腸、親水性塩基性浣腸、疎水性酸性浣腸および疎水性塩基性浣腸後の血漿ニコチン濃度をそれぞれ図2～図6に示す。経口投与、親水性酸性浣腸剤投与および疎水性酸性浣腸剤投与では30分の時点で初めてニコチンが血漿中に検出され、疎水性塩基性浣腸剤投与では10分の時点、親水性塩基投与では5分の時点で検出された（検出可能なレベルが存在した場合）。

様々な経路のそれぞれによって投与したニコチンに関して、薬物動態パラメーターの平均値と共分散分析による統計的確率を表1に示す。浣腸剤と経口投与の間で比較を行なった場合、Cmax、AUCおよび生物学的利用能には統計差は認められなかったが、親水性塩基性浣腸剤に関するTmaxは他の4つの送達システムよりも有意に早かった。最後に、各種投与経路に関する平均生物学的利用能は次の通りである：経口投与19%；親水性酸性浣腸剤16%；親水性塩基性浣腸剤14%；疎水性酸性浣腸剤25%；疎水性塩基性浣腸剤15%。

表1

	被験者数	AUC+	F	T_{max}	C_{max}
		(ng)(h)/mL	%	時間	ng/mL
経口	6	9±5	19±10	1.1±0.1	3±1
疎水性酸性	6	10±3	25±7	1.3±0.2	3±1
疎水性塩基性	6	4±1	15±4	1.1±0.5	2±1
親水性酸性	6	8±4	16±7	1.4±0.2	2±1
親水性塩基性	6	4±2	14±6	0.3±0.1	2±1
P*		0.834	0.830	0.023	0.885

*基線について調整した共分散の分析

+自然対数目盛りで分析

IVニコチン試験（n=32）（平均±SD）：AUC=12±5（ng）（時間）/mL；C_{max}=9±3ng/mL；T_{max}=0.3±0.1時間

各試験中に起こった個体内副作用（30分毎に質問表に記入してもらうことにより決定）は、血漿ニコチン濃度と密接に関係した。しかし、それ以上で症状が現われる閾値は個体毎に変動し、副作用が最初に現われるニコチン濃度は2.4ng/mLから9.9ng/mLの範囲におよんだ（ただし数人の被験者は＞11ng/mLのニコチン濃度でも症状を示さなかった）。副作用が起こる場合、それらは様々な頻度で起こる発汗、悪心、めまいからなった。

この研究でIV投与について計算された薬物動態パラメーターT1/2、VdssおよびCLbは、過去に文献に報告されたものとはいくらか相違している（例えばBenowitzら, Clin. Pharmacol. Ther. 49：270-7（1991）を参照のこと）。この研究の観察では、T1/2が短く（53（

27分）対203（61分））、Vdssが小さく（1.8（0.5L/kg）対3.0（0.7L/kg））、CLbが早かった（106（46L/時間）対66（8L/時間））。観察された相違はおそらく調べた被験者集団が異なること（この研究では非喫煙者であるのに対してBenowitzの研究では大量喫煙者）と、投与したニコチンの量が異なること（この研究では0.5μg/kgであるのに対してBenowitzの研究では2μg/kg）によるのだと思われる。また、この研究で経口投与について観察された平均生物学的利用能19（10%）はBenowitzらが観察した値（44（9%））よりも低かった。

浣腸製剤に関する平均生物学的利用能は、経口投与と比較すると統計的有意差は認められなかったものの、低いか無視できる量であった。興味深いことに、浣腸賦形剤のpHと親水性または疎水性はどちらも吸収に有意な影響を与えなかった（ただし親水性塩基性浣腸剤は有意に早いCmaxを示した）。また、ニコチンパッチを活動性UCに使用して成功した過去の研究（Pullanら，NEJM330：811-15（1994））では、平均血漿ニコチンレベルが浣腸賦形剤に関するCmaxより6倍高い12ng/mLを超えている。このことは、大用量のニコチンがUC患者の結腸粘膜に直接投与され、このニコチンパッチと等しい効力がより低い毒性で生じうることを示唆している。

この研究の過程で、浣腸賦形剤の全身生物学的利用能は、浣腸剤の保持中に被験者が保つ体位に著しく依存するらしいことが観察された。浣腸剤注入後すぐにまっすぐ座らせた被験者は、左側臥位を保った場合よりも高い生物学的利用能を持つことが認められた。これはおそらく、浣腸剤が直腸に停留して門脈循環よりむしろ体循環に直接吸収されることにより、肝臓による初回通過代謝が排除されるためだと思われた。直腸循環による直接吸収を避けることができない結腸送達システムの製剤は、この製剤の体位依存性ゆえに有益になりうる。

要約すると、ニコチンの直腸投与は低い生物学的利用能を持ち、十分に許容できた。したがって、ニコチンはIBDの治療薬として、他の投与法に固有の制限を受けることなく、結腸に投与することができる。

実施例2

この研究の目的は、IVならびに3mgおよび6mgのEudragit Sコーティング遅延放出経口（DR0）カプセル剤によって投与した後のニコチン酒石酸塩の薬物動態を決定することである。

20人の被験者を1ないし2群（それぞれn=10；3mgおよび6mgニコチン酒石酸塩DRO）に無作為に割り当てた。各被験者に対して、無作為に割り当てた順序（最初にIVまたはDRO）で、2種類の試験[DROと15μg/kg（平均1mg）IV]を行なった。ニコチンの投与後、12時間にわたって血液を採取し、血清ニコチンをガスクロマトグラフ/質量分析法によって測定した。血漿コチニン濃度はHPLCにより、2人の被験者（共に6mg）で72時間にわたって測定した。測定した薬物動態パラメーターは、最大濃度（Cmax）、Cmaxに至るまでの時間（Tmax）、曲線下面積（AUC）、生物学的利用能（F）、分布容積（Vdss）、クリアランス（CL）および半減期（T1/2）である。

遅延放出Eudragitコーティング経口ニコチンカプセル剤はTillotts Pharma社（スイス国ツィーフェン）によって製造されたもので、3mgまたは6mgのニコチン（それぞれ（その酒石酸塩の水分量7.1%を考慮に入れて）9.206mgまたは18.412mgのニコチン酒石酸塩基塩）を含む。ニコチン塩を添加物（飽和ポリグリコール化グリセリド；Gelucire 44/14，Gattefosse France）（それぞれ190mgまたは380mg）に懸濁し、硬ゼラチンカプセル（サイズ1）に充填した。次にこのカプセル剤をEudragit L30Dでコーティングした。Eudragit L30Dは回腸において約pH6.8で溶解するポリマーである。このカプセルのサイズとEudragitコーティングの厚さは、Asacol▲R▼（Eudragit被覆メサラミン）を末端回腸に送達するために使用されているものと同様である（Schroederら，NEJM，317：1625-9（1987））。

遅延放出Eudragit被覆経口ニコチン/Carbopolカプセル剤はTillotts Pharma社によって製造された。ニコチン/カルボマー粉末（1:50－ニコチン:カルボマー）をEudragit Sでコーティングした。その被覆粉末を硬ゼラチンカプセル（サイズ1）に充填し、そのカプセルをEudragit Sでコーティングした。このカプセル剤は、ニコチン塩基3mgに相当する150mg

のニコチン/カルボマー複合体を含有する。
この研究の結果を表2に示す。

表２

群	数	AUC ng*h/mL	F %	Cmax ng/mL	Tmax h	Vdss L/kg	CL L/kg/h	T1/2 h
3mg	10	21±15	41±30	7±6	4.8±1.5			
6mg	10	42±20	42±20	10±4	5.3±1.1			
IV 1mg	20	20±11	100±0	10±2	0.4±0.1	2±1	1±1	1±1
P		0.02	0.93	0.18	0.38			

6mg DROとIVニコチン後のコチニンAUCの比は、コチニン薬物動態検査を受けた2人の被験者について1.5（2036/1401）と1.6（3176/2002）で、これは有意な初回通過代謝を示している。
これらの結果は、回腸結腸にDRO経路で投与されたニコチン酒石酸塩が、明らかにコチニンへの初回通過代謝の結果として、ニコチンの全身生物学的利用能を減少させたことを示している。全身コチニンはニコチンよりも活性の弱い代謝産物であるから、これは本発明が副作用の軽減を達成したことの一因だろう。
実施例3
8人の正常で健康なボランティアと8人の活動性UC患者をこの公開ラベル単回投与試験に登録した。彼らの特徴を表3に示す。8人の正常な被験者のうち6人は終生非喫煙者で、大腸炎患者の場合は8人のうち2人である。大腸炎の重篤度はS状結腸鏡検査の外見に基づいて判断した。この試験に参加した患者は可視接触出血を持つか、より重篤な変化（Dickら，Gut，1964:5:437-42に従うとグレード2またはそれ以上）を持った。中央S状結腸鏡検査評点は2（値域2～3）で、中央排便回数は4回/日（値域1～12）だった。患者はすべて別の治療法をも受けていた。8人は5-アミノサリチル酸化合物を服用し、5人は経口ステロイド剤（平均投与量：プレドニゾロン12mg/日；値域5～20mg）を服用しており、4人はステロイド浣腸を受けていた。
ニコチンカルボマー浣腸剤の製剤：ニコチンを浣腸剤として投与する前に、まずカルボマーと複合体化した。Carbopol 974P（Goodrich UK社製）を、使用するカルボマーとして選択した。50gのCarbopol粉末を2500mlの脱イオン水に分散させ、ブレード型回転翼を持つ適当な撹拌機で迅速に撹拌した。ホモジナイザーは高速時にカルボマー分子を剪断する可能性があるので不適当である。その撹拌機が作った渦の中に粉末をゆっくりとふるい落として、粉末が不溶性の粒子を作ることなく濡れるようにした。速度を落として30分以上撹拌しながら、コロイド懸濁液を形成させた。1gの油状l-ニコチン塩基（Sigma Chemicals社）を無水アルコール1mlで希釈した後、それを懸濁液の渦のなかに滴下し、1時間撹拌を続ける。次に、複合体の一部を後の分析のために凍結乾燥する。別法として、ゲルを大きなガラス板上に広げ、50℃で24時間真空下に乾燥してもよい。得られた白色結晶性物質は微粉末に粉砕することができる。
ニコチン2、6および12mg、Carbopol 400mg、増粘用キサン（ケルトロール（Keltrol））100mg、ヒドロキシ安息香酸メチル150mgおよびヒドロキシ安息香酸プロピル15mgを含み、脱イオン水で100mlにした浣腸剤を調製し、ニコチンの安定性が増すようにリン酸緩衝液（pH7.5）を加えて最終pHを5.5にした。まず少量の内容物を希塩酸で希釈して、我々の検定法で正確に測定できる約30ng/mlの濃度にすることにより、試料浣腸剤のニコチン含量を確認した。
このニコチンカルボマー複合体の化学組成は、次のように確認した。フーリエ変換赤外（FTIR）分光法により、凍結乾燥ニコチンカルボマー複合体と、出発物質l-ニコチン塩基お

よびCarbopol 947Pの分析を行なった。これらの物質の吸光度は、単に出発物質の混合物に過ぎないのではなく、新たな化合物の存在と合致した。遊離の物質と複合体をスポットした薄層クロマトグラフィーは、自由に移動するl-ニコチンを示し、ポリマーは不動だったが、カルボマー複合体中のニコチンはほとんどがその基準スポットに残った。

^{1}H核磁気共鳴（NMR）は、水が大量に存在し、ニコチンの割合が比較的少なく、しかも粘度が高いため、限られた価値しかないが、それでもこの分析により、遊離ニコチンのみの^{1}H NMRと比較して、カルボマー中のニコチンから生じる^{1}H共鳴にかなりの相違が認めれた。最も顕著な化学シフトの相違は、ピリジン環に結合した芳香族プロトンに認められた。遊離ニコチンではそれらは8.18δ、7.50δおよび7.15δに一重線として現われる。しかし錯化したニコチンでは、これらがそれぞれ8.85δ、8.60δおよび8.05δにシフトした。これは、窒素のプロトン化に伴うピリジン環の環電流変化によって最もうまく説明できる変化である。

2人の被験者による予備投与量範囲の観察中には、2mgおよび6mgのニコチンで副作用は観察されなかったが、12mgでは15分後に悪心とめまいの顕著な症状が認められた。この結果に基づき、16人の被験者全員における以降の観察には投与量6mgを選択した。これを10時間の絶食後に、まず体温まで温めてから午前9時に投与した。左側臥位の被験者に4分間かけてゆっくりと注入した。血液を留置静脈カニューレから時刻0、5、15、30、45、60、120、180、240、300、360および480分に採取し、遠心分離によって得た血清を分析まで－20℃で保存した。被験者を2時間水平に保った後、可動とした。血清ニコチンレベルと血清コチニンレベルは、ガスクロマトグラフィーによって測定した。

被験者が経験した副作用を、なし、軽度、中度または重度として記録した。試験の開始時と試験中の毎時間に、症状があったらその時間、種類および重篤度を報告するよう被験者に依頼し、特に悪心、嘔吐、めまい、振戦、動悸および頭痛について質問した。血圧と脈拍数も毎時間記録し、何らかの症状が起こった時にも記録した。

各時点での血清濃度の算術平均を用いてデータから時間濃度曲線を作成した。ピーク血漿濃度（Cmax）と濃度ピーク時間（Tmax）は、元の測定値から直接導いた。0分から480分までの濃度時間曲線下面積（ng・分/ml）（AUC_{0-480}）は台形法で計算した。末端排除半減期（$t_{1/2}$）は対数直線末端期の傾きから求めた。ニコチンデータについては、0から無限大までの曲線下面積（AUC_{0-inf}）を台形公式と直線末端勾配により計算した。データの確かさを検証するため、曲線下面積を一区画モデルでも計算した（$AUC_{1\ co}$）。この薬物動態分析は、Siphar（Simed France）コンピュータープログラムにより行なった。

ニコチンレベルとコチニンレベルに関する平均濃度時間曲線の結果を図7と図8に示す。ニコチンプロフィールとコチニンプロフィールは共に正常群と患者群でほとんど類似していた。その薬物動態パラメーターを表4に示す。

正常被験者とUC患者の間には、それぞれ45分と60分（p=0.0047；Man-Whitney）の中央値を与えたT_{max}を除き、どのパラメーターにも統計的有意差はなかった。

被験者全群で中央値60分の後、8.1ng/mlの平均最大ニコチン濃度に到達した。ニコチンの平均半減期は175分±48だった。ニコチンの主要代謝産物であるコチニンの平均濃度は4時間後に達成された。ニコチンとコチニンのプロフィールには、いずれもかなりの個体差があった。

被験者のうち5人（健常者4人と患者1人）が副作用を報告した。これらは8人の女性のうち5人で起こり、8人の終生非喫煙者のうち5人で起こった。ニコチンに関するC_{max}値が高く体重が少ない者ほど、副作用を訴えやすかった。症状の平均発現時間は、浣腸剤の投与後約20分（値域15～30）で、平均58分（値域45～70分）続いた。5人の被験者すべてがめまいを感じ、2人は悪心をも経験し、1人は頭痛を訴えた。いずれの症状も、中度の悪心を感じた1人を除いて軽度であった。これらは自己限定的で、脈拍数または血圧の変化を伴わなかった。

表3

ニコチンカルボマー浣腸剤を投与した正常で健康なボランティア8人と活動性潰瘍性大腸炎患者8人の特徴

特徴	健康 n=8	U.C. n=8
男/女	3/5	5/3
年齢（歳）		
平均	33	60
範囲	21～46	34～82
身長（cm）		
平均	169	169
範囲	160～180	159～180
体重（kg）		
平均	66	74
範囲	57～76	52～102
喫煙歴		
終生非喫煙者	6	2
元喫煙者	2	6

表４

健康な正常ボランティア8人と活動性UC患者8人および全群16人の被験者における6mgのニコチンカルボマーを含有する浣腸剤の単回投与後の薬物動態変数。中央値（値域）として記載したT_{max}以外の結果はすべて平均±SDとして記載されている。

ニコチン

	健康	UC	全被験者
C_{max} ng/ml	7.8±4.3	8.3±2.7	8.1±3.5
T_{max} 分	45（30～60）	60（60～180）	60（30～180）
AUC_{0-480} ng･分/ml	1770±635	1902±1144	1836±897
AUC_{0-inf} ng･分/ml	2120±819	2444±1375	2281±1106
$AUC_{1..co}$ ng･分/ml	2059±827	2382±1404	2221±1125
$t_{1/2}$ 分	154±42	197±47	175±48

コチニン

	健康	UC	全被験者
C_{max} ng/ml	62.7±10.4	58.2±12.9	60.4±11.5
T_{max} 分	240（180～360）	240（120～300）	240（120～360）
AUC_{0-480} ng･分/ml	25707±4184	21598±4519	23652±4712

ニコチンの大腸粘膜への局所投与は炎症部位での高濃度適用を可能にし、肝臓を「初回通過」する際にニコチンが代謝産物（主としてコチニン）に変換されるので、血清ニコチン濃度の上昇はわずかにしか起こらない。驚くべきことに副作用はほとんどなく、この製剤は十分に許容できる。ニコチンとポリアクリルカルボマーの複合体はニコチンの放出を遅らせることにより、副作用の軽減にも寄与する。

実施例3A

実施例3のニコチン-カルボマー浣腸剤を、潰瘍性大腸炎患者での試験に使用した。公開試験として、活動性大腸炎を持つ22人（すべて非喫煙者）に、ニコチン6mgを含有する100mlの浣腸剤1つを、4週間にわたり毎夜適用するように依頼した。17人の患者が1ヶ月の治療を完了した。平均の再発期間は29週間（値域3～94）だった。これらの患者は、その時行なっていた経口治療薬（メサラジン17、補助薬としてプレドニゾロン8、シクロスポリン1およびアザチオプリン1）の服用を続けた。排便回数に伴う症状を日記表に記録し、開始時と4週間後に内視鏡検査と直腸生検を行なった。17人のうち16人でサンマルコ評点（St. Marks score）が改善し、12人で促迫および排便回数が改善し、10人でS状結腸鏡検査評点と組織学的評点が改善した。3人の患者は症状が完全に寛解し、S状結腸鏡検査結果が正常になった。一部反応を示した10人のうち6人はさらに1ヶ月間、浣腸を続けたところ、5人にさらなる改善が認められ、そのうち2人は完全に寛解した。したがってこの浣腸剤は有効であって、かつ、副作用をほとんど引き起こさない。

これらの結果は、ニコチン浣腸剤を4週間投与した17人の患者のうち、3人が完全な寛解期に入り、10人が本質的に好転したことを示している。臨床反応の顕著な特徴は、治療の最初の数日間に起こった促迫および排便回数の減少であった。改善はさらに1ヶ月間浣腸剤を使用した6人中5人で持続した。

実施例4
活動性左潰瘍性大腸炎を持つ10人の非喫煙成人患者を、公開法で4週間、毎夜、ニコチン塩基の投与量が3mgおよび6mgのニコチン酒石酸塩液体浣腸剤で治療した。浣腸剤は実施例1に従って調製した。
治療は4週間にわたって毎晩1回のニコチン酒石酸塩液体浣腸からなる。浣腸剤はニコチン塩基3mgと6mgを含有する2種類の投与量で調剤した。3mg液体浣腸剤を1週間使用した後、6mg浣腸剤を3週間使用するように、患者に指示した。6mg浣腸剤を3日間連続して適用した時に極端な副作用（下記参照）を経験した患者には、3mg浣腸剤に戻すように指示した。3mg浣腸剤を3日間連続して適用した時に極端な副作用を経験した患者には浣腸療法を中止するように指示した。
参加基準を満たした合計10人の患者をこの試験に登録した。7人の患者が計画に従って4週間の試験を完了し、3人は浣腸剤を保持できなかったために7日以内に試験を中止した。分析には（計画通り）4週間の試験を実際に完了した7人についての結果のみを使用したが、表には液体浣腸剤を保持できなかった他の3人の患者についてのデータも含めてある。
全ての患者が、第一線治療に抵抗性を示す慢性的に活動性の潰瘍性大腸炎を持っていた（表5）。症状の平均持続期間は241日だった。その時点における潰瘍性大腸炎の再燃中に使用されていた薬物治療法を表1に示す。その時点での再燃中に失敗に終わった治療法の平均数は患者1人あたり2.9±1.5で、どの患者も少なくとも1種類の他の投薬に反応できないでいた。10人の患者のうち9人が、この試験中少なくとも1種類の許容される同時薬物投与を受けつづけた。
4週間の治療後、7人の患者のうち4人に臨床的な改善が認められ、1人が臨床的寛解を達成したので、総臨床反応率は71%である（図9）。平均±S.D.臨床的疾患活動指標評点には、基準時（7.1±2.0）と第4週（3.9±3.1）の間で、統計的に有意な減少が認められた（p＝0.04（対応t検定））（表6）。同様に、4週間の治療後に7人の患者のうち3人にS状結腸鏡検査で改善が認められ、2人はS状結腸鏡検査で寛解を達成したので、総S状結腸鏡検査反応率は71%である（図9）。平均±S.D. S状結腸鏡検査所見評点には、基準時（1.9±0.4）と第4週（1.0±0.8）の間で統計的に有意な減少が認められた（p＝0.03（対応t検定）（表6）。
10人の患者のうち6人に副作用が起こった（表7）。3人の患者は促迫のために液体浣腸剤を保持できず、7日以内に試験を中止した。これらの患者3人の平均浣腸剤保持時間はそれぞれ5分、19分および6分だった。4週間の試験を完了した残りの患者7人も、ニコチン酒石酸塩浣腸剤を長時間保持することが困難だった。これらの患者に関する平均浣腸剤保持時間は39分、36分、48分、2分、53分、10分および32分だった。全10人の患者に関する平均±S.D.ニコチン酒石酸塩浣腸剤保持時間は25±19分だった。
他の副作用（表7）はいずれも、指定した第4週の通院前にニコチン酒石酸塩液体浣腸剤療法を中止させるほど重症なものではなかった。ニコチン酒石酸液体浣腸剤を保持することができ、4週間の試験を完了することができた7人の患者すべてが、極端な副作用を伴うことなく6mgのニコチン投与量に耐えることができた。
試験を完了した7人の患者について、4週間時点における血清ニコチンの最高濃度と最低（トラフ）濃度および血漿コチニンの最低濃度を表8に示す。最高および最低血清ニコチン濃度を測定した6人の患者のうち1人だけが、検出可能な最高ニコチン濃度（値：2.3ng/mL）を示し、6人の患者すべてが検出不可能な最低ニコチン濃度を示した。最低血漿コチニン濃度は7人の患者すべてで検出できたが、その平均±S.D.濃度は極めて低かった（13±10ng/mL）。

表５：左潰瘍性大腸炎を持つ患者10人の人口統計学的データ

患者番号	年齢歳	性別男/女	過去の喫煙歴	疾患の広がりcm	疾病期間年	再燃期間日	併用治療	失敗した治療法[b]
1	35	女	あり	35	1.8	660	プレドニゾン5mg, SASP	CS浣腸[c] 5ASA浣腸[d]
2	64	男	あり	50	3.3	150	5ASA	CS浣腸[d]
3	41	女	あり	50	2.5	35	5ASA	5ASA浣腸[d]
4	31	女	なし	25	12.0	210	5ASA	
5	36	女	なし	20	4.6	330	プレドニゾン20mg, 5ASA	オルサラジン[c] 5ASA浣腸[d] アザチオプリン[c]
6	34	男	なし	30	13.3	105	5ASA	
7	30	男	なし	17	5.6	90	5ASA	5ASA浣腸[d]
8	71	男	あり	42	0.5	190	プレドニゾン10mg, 5ASA	SASP[c] CS浣腸[d]
9	60	女	あり	12	5.5	210		SASP[c] CS浣腸[d] 5ASA[c] 5ASA浣腸[d]
10	68	男	あり	45	1.2	425	SASP	プレドニゾン[b] CS浣腸[d] 5ASA[c] 5ASA浣腸[d]
平均	47	男5	あり6	33	5.0	241		
S.D.	17	女5	なし4	14	4.4	187		

5ASAは経口メサラミン、5ASA浣腸はメサラミン浣腸、CS浣腸はコルチコステロイド浣腸、SASPはスルファサラジンを示す。

b：その時点における再燃中に失敗した他の治療法を示す。

c：試験開始前の14日間より前に中止した薬物療法を示す。

d：試験開始前の14日間に中止した薬物療法を示す。

表６：左潰瘍性大腸炎を持つ患者10人の疾患活動度

患者番号	臨床的活動度（とりうる値0～13）		S状結腸鏡的活動度（とりうる値0～13）		組織学的活動度（とりうる値0～4）	
	基準時	第4週	基準時	第4週	基準時	第4週
	4週間の試験を完了した患者					
1	10	4	2	1	2	3
2	7	8	2	2	3	4
3	8	3	2	1	2	2
4	8	3	2	1	2	2
5	4	1	1	0	2	2
6	5	0	2	0	2	2
7	8	8	2	2	2	2
平均±S.D.	7.1±2.0	3.9±3.1[a]	1.9±0.4	1.0±0.8[a]	2.1±0.4	2.4±0.8[b]
	ニコチン酒石酸塩浣腸剤を保持できなかった患者					
8	9	9[c]	3	3[c]	3	3[c]
9	6	6[c]	1	1[c]	3	3[c]
10	7	7[c]	2	2[c]	3	3[c]
平均±S.D.	7.3±1.5	7.3±1.5[b]	2.0±1.0	2.0±1.0[b]	3.0±0.0	3.0±0.0[b]
	総合					
平均±S.D.	7.2±1.8	4.9±3.1[b]	1.9±0.6	1.3±0.9[b]	2.4±0.5	2.6±0.7[b]

a：基準時対第4週に関しp≦0.05（対応t検定）を示す。

b：基準時対第4週に関しp＞0.05（対応t検定）を示す。

c：最後の値の繰越しを示す。

表７：ニコチン酒石酸塩液体浣腸剤で治療した患者10人における副作用

	患者番号										合計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
めまい/眩暈					×		×			×	3/10
悪心				×	×		×				3/10
睡眠障害				×						×	2/10
震え/振戦					×						1/10
浣腸剤保持不能								×	×	×	3/10
何らかの副作用				×	×		×	×	×	×	6/10

いずれも重症もしくは生命にかかわる副作用ではない。

表８：4週間のニコチン酒石酸塩液体浣腸剤療法後の患者7人における血清ニコチン濃度と血漿コチニン濃度

患者番号	ニコチン（ng/mL）		コチニン（ng/mL）
	最低	最高	最低
1	＜2.0	2.3	14
2	＜2.0	＜2.0	6
3	＜2.0	＜2.0	15
4	＜2.0	＜2.0	5
5	＜2.0	＜2.0	10
6	＜2.0	＜2.0	3
7	NA	NA	33
平均±S.D.			12±10

NA：検査の失敗により値が得られなかったことを示す。

この研究は、ニコチン塩基3mg/日で1週間の後、6mg/日で3週間の投与量で投与されるニコチン酒石酸塩液体浣腸剤が安全で、第一線の治療法に反応しない軽度ないし中度活動性の左潰瘍性大腸炎を持つ非喫煙患者に臨床的改善をもたらすことを立証している。

実施例5

リン酸緩衝液の代わりにトリエタノールアミン緩衝液（TRIS）を用いてもう1つのニコチン-カルボマー組成物を下記のように調製し、ニコチン血漿レベルを、実施例3のニコチン-カルボマー浣腸剤（リン酸緩衝液を使用したもの）および実施例4のニコチン酒石酸塩浣腸剤と比較した。

ニコチン	6mg
カルボマー974P	400mg
ケルトロール（Keltrol）	100mg
ヒドロキシ安息香酸メチル	150mg
ヒドロキシ安息香酸プロピル	15mg
TRIS緩衝液1%w/v	5ml
精製水	100mlにする量
PH	4.5
粘度（剪断係数）	5.95

結果を図10と図11に示す。図からわかるように、ニコチンの最大血漿濃度は、ニコチン-カルボマー/TRIS浣腸剤の方が他の2種類の浣腸剤のどちらよりも有意に低い。悪心とその他の副作用はこの最大血漿レベルに依存するので、この減少は治療中の患者の快適性にも寄与する。このことは、酒石酸塩浣腸剤とニコチン-カルボマー/リン酸塩浣腸剤で多少の悪心を経験したほっそりした体格の女性が、ニコチン-カルボマー/TRIS浣腸剤では悪心を感じなかったことによって証明される。

結論として、ニコチンガムおよびニコチンパッチの使用が（多くの患者に）耐えられない副作用を引き起こしたのに対し、本発明者らは驚くべきことに、この極めて毒性の高い薬物を末端回腸（経口投与）、結腸（経口および直腸投与）または直腸（直腸投与）に供給すると優れた臨床反応（70%に達する寛解；図9）が得られるばかりでなく、副作用もかなり減少する（表7）ことを発見した。ニコチンパッチとは対照的に、耐えられない副作用のために治療を中止した患者は極めて少なかった。これはさらに驚くべきことである。なぜなら、ニコチンはIBDに対して局所的に有効であることが知られていない毒性の高い薬物であり、いったん結腸に送達すると、もはやその作用に対して何の制御も働かないからである。

理論に縛られるわけではないが、副作用は、体循環中の最大ピーク濃度とニコチンの増加速度に関係すると本発明者らは考えている。腸粘膜から吸収されたニコチンの生物学的利用能が低いのは、主として、ニコチンが肝臓における初回通過代謝によりその主要代謝産物コチニンに変換されるためだと思われる。これは、ニコチンが腸から門脈に取り込まれ、体循環に入る前に肝臓を通る時に起こる。

本発明者等が結腸送達の結果として発見した自己限定的毒性は、高用量のニコチンを生体内で作用部位に送達できることを意味している。ニコチンをポリアクリレートとの複合体として送達するとその血漿レベルはさらに制限されるので、残りの副作用がさらに減少し、患者の快適性がさらに増すことになる。特にニコチン-カルボマー浣腸剤中の緩衝液としてTRISを使用すると、最高血漿レベルが最小になり、したがって副作用も最小になって、ほっそりした体格の患者でさえ副作用に悩まされることがない（図10および図11）という、解明されていない何らかの相乗作用が起こるようである。

すべての刊行物、特許および特許文献は、個別に明示するまでもなく、参考文献として本明細書の一部を構成するものとする。種々の具体的かつ好ましい態様および技術に関して説明したが、本発明の思想と範囲から逸脱することなく多くの変更や改良を加えることができると解釈すべきである。

【図１】

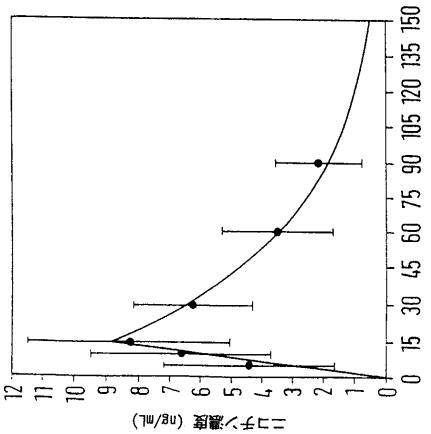

FIG. 1

【図２】

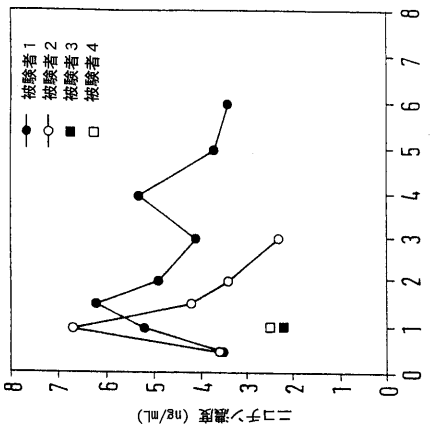

FIG. 2

【図３】

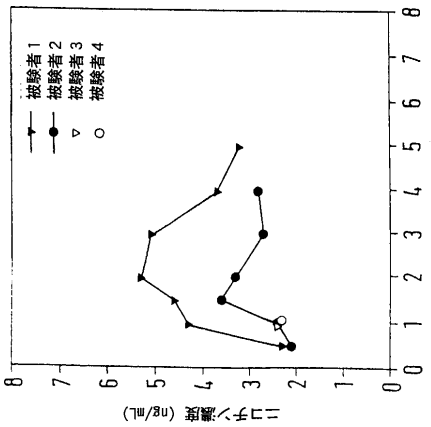

FIG. 3

【図４】

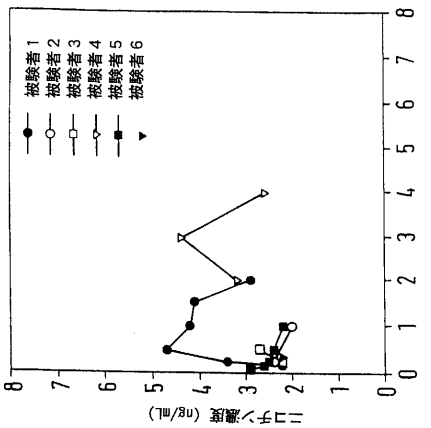

FIG. 4

【図５】

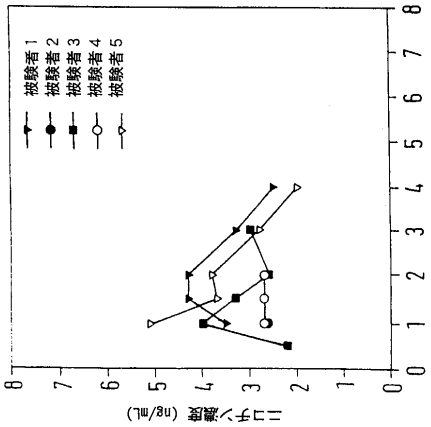

FIG. 5

【図６】

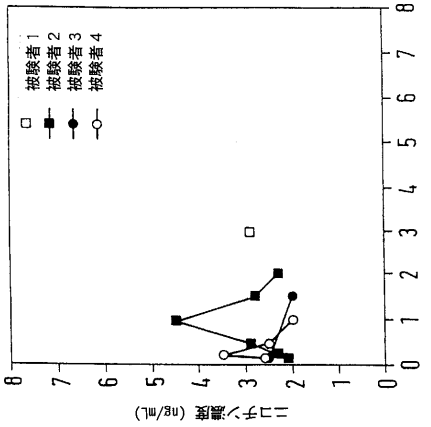

FIG. 6

【図７】

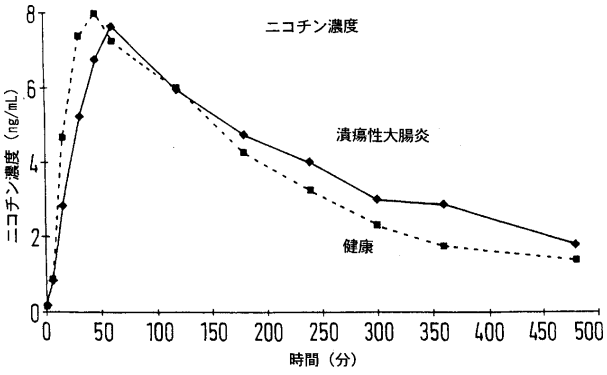

FIG. 7

【図８】

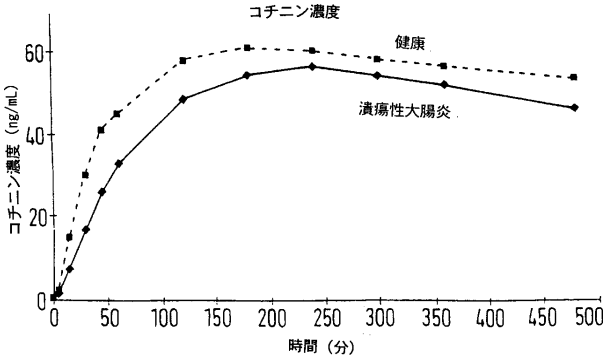

FIG. 8

【図９】

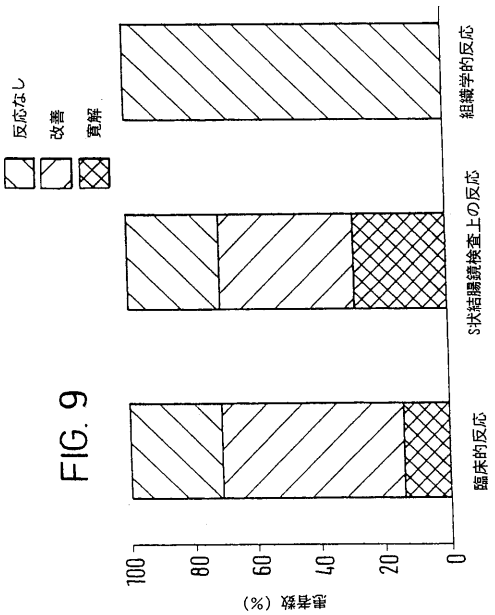

FIG. 9

【図１０】

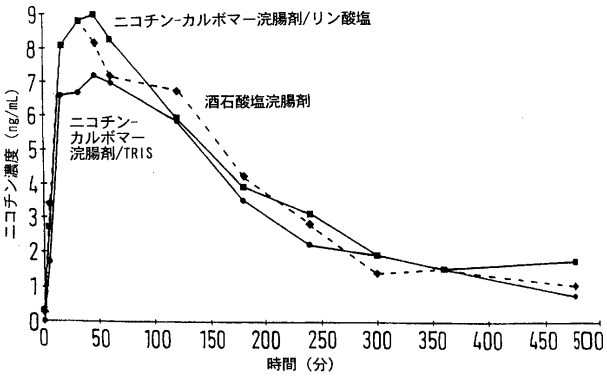

FIG. 10

【図１１】

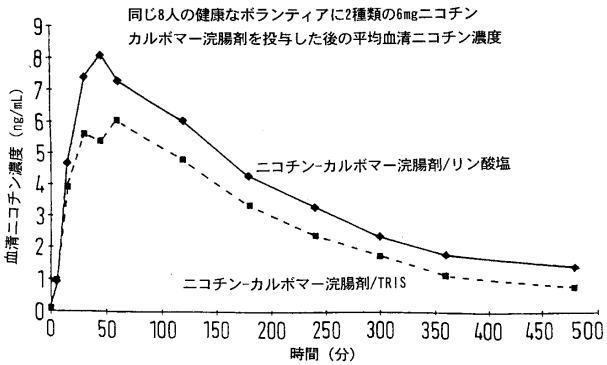

FIG. 11

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ＦＩ
Ａ６１Ｋ 47/32 (2006.01) Ａ６１Ｋ 47/32

(72)発明者 ローズ、ジョン
イギリス国、カーディフ・シーエフ２・６ジェイキュー、シンコード、ナント・ファー・ロード、２５番
(72)発明者 ローズ、ピーター
イギリス国、ウィルトシャー・エスピー５・２エーワイ、ノーマンスランド、ピア・トリィー・ドライブ、ホワイトゲイブルズ（番地なし）
(72)発明者 エバンズ、ブライアン・ケネス
イギリス国、サウス・グラモーガン・シーピー６４・４エイチエス、ダイナス・ポウイス、セント・アンドリュース・ロード、メリベイル、９番

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第９５／０３０４１１（WO，Ａ１）
特表２０００－５１５５１０（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２２５４１４（ＪＰ，Ａ）
特表平０８－５１０４６７（ＪＰ，Ａ）
特表平０２－５０１３０４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/465
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)