

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2007-519747****(P2007-519747A)**

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/431 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/431	4 C O 7 6
<b>A 6 1 K 31/43 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/43	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 9/19 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/19	
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	
<b>A 6 1 P 31/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)		

(21) 出願番号	特願2006-551554 (P2006-551554)	(71) 出願人	502161704
(86) (22) 出願日	平成17年1月27日 (2005.1.27)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月11日 (2006.7.11)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/003048		940, マディソン, ファイブ ジラ
(87) 国際公開番号	W02005/074925		ルダ ファームズ
(87) 国際公開日	平成17年8月18日 (2005.8.18)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/540, 910		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成16年1月30日 (2004.1.30)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ルッペン, マーク エドワード
			アメリカ合衆国 ニューヨーク 1092
			3, ガーナービル, リー コート 6
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ピペラシリンおよびタゾバクタムを含みガラクトマンナンを実質的には含まない組成物

## (57) 【要約】

本発明は、ガラクトマンナンを実質的には含まないかまたは低いレベルのガラクトマンナンを含む、Z o s y n (登録商標) の薬学的組成物に関する。本発明は、上記薬学的組成物を調製するためのプロセスに関する。本発明は、予め混合されたピペラシリンまたはピペラシリン - タゾバクタムの新規な薬学的組成物を当該分野に提供する。この薬学的組成物は、ガラクトマンナンの存在を回避し、非経口投与による細菌感染の処置または制御のために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬学的組成物であって、

(a) 有効量のピペラシリンもしくはその薬学的に受容可能な塩、

(b) 有効量のタゾバクタムもしくはその薬学的に受容可能な塩

を含み、

ガラクトマンナンもその薬学的に受容可能な塩も実質的には含まない、

薬学的組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、前記ピペラシリンは、ピペラシリンナトリウム 10  
である、薬学的組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 に記載の薬学的組成物であって、前記タゾバクタムは、タゾバクタムナトリウムである、薬学的組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 ～ 請求項 3 のうちのいずれか 1 項に記載の薬学的組成物であって、該組成物は、凍結乾燥粉末である、薬学的組成物。

## 【請求項 5】

哺乳動物における細菌感染の処置または制御のための方法であって、該方法は、

該哺乳動物に対して、治療上有効な量の請求項 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程 20

を包含する、方法。

## 【請求項 6】

ガラクトマンナンを実質的には含まない凍結乾燥薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

a) ピペラシリンおよびタゾバクタムを水性溶媒中に溶解して溶液を形成し、その pH を約 6.5 に調整する工程；

b) 該溶液をカットオフフィルタに通して濾過する工程；

c) 濾液を収集する工程；

d) 該濾液を、凍結乾燥機中にて -35 未満の温度まで冷却する工程； 30

e) 該凍結乾燥機を圧力約 300  $\mu$ M Hg (水銀  $\mu$ m) (40 パスカル) まで排気し、該凍結乾燥機を約 +5 まで加熱する工程；

f) 該温度および圧力を、該水性溶媒から水を除去するために十分な時間維持して、凍結乾燥固体を形成する工程；

g) 該凍結乾燥固体を、約 +45 にて乾燥する工程；

を包含する、プロセス。

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の薬学的組成物であって、前記カットオフフィルタは、約 3 kD 分子量～約 10 kD 分子量である、薬学的組成物。

## 【請求項 8】

請求項 6 に記載の薬学的組成物であって、前記カットオフフィルタは、約 3 kD 分子量である、薬学的組成物。 40

## 【請求項 9】

請求項 6 に記載の薬学的組成物であって、前記カットオフフィルタは、約 5 kD 分子量である、薬学的組成物。

## 【請求項 10】

請求項 6 に記載の薬学的組成物であって、前記収集された濾液の実験サンプルの指標は 0.5 未満である、薬学的組成物。

## 【請求項 11】

哺乳動物に投与する前に適合性再構成希釈剤を添加することによって再構成され得る粉末 50

形態の薬学的組成物、または融解された場合に哺乳動物に投与する前に適合性希釈剤で希釈され得る凍結組成物の形態の薬学的組成物を製造するためのプロセスであって、該プロセスは、

ガラクトマンナンを実質的には含まない溶液を凍結または凍結乾燥する工程であって、該溶液は、(a)有効量のピペラシリンもしくはその薬学的に受容可能な塩、(b)有効量のタゾバクタムもしくはその薬学的に受容可能な塩を水性ビヒクル中に含む、工程；を包含する、プロセス。

【請求項 12】

薬学的組成物であって、

有効量のピペラシリンもしくはその薬学的に受容可能な塩、  
を含み、

ガラクトマンナンもその薬学的に受容可能な塩も実質的には含まない、  
薬学的組成物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の薬学的組成物であって、前記ピペラシリンは、ピペラシリンナトリウムである、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ガラクトマンナンを実質的には含まない、Zosyn (登録商標) の薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

Zosyn (登録商標) は、米国における抗生物質市販製品であり、多くの外国においては Tazocin 商標であり、ピペラシリンナトリウムおよびタゾバクタムナトリウムを含む。この製品は、特許文献 1 に開示される。特許文献 2 および特許文献 3 は、凍結乾燥形態のピペラシリンを開示する。

【0003】

Zosyn (登録商標) は、中程度の感染症～重篤な感染症の処置において使用される抗生物質である。特に、Zosyn (登録商標) は、Staphylococcus aureus に起因する院内肺炎のような状態においてピペラシリン耐性、ピペラシリン/タゾバクタム感受性 - ラクタマーゼ産生微生物株によって引き起こされる中程度の感染症～重篤な感染症の処置において；Escherichia coli に起因する腹腔内感染 (特に、虫垂炎 (破裂または膿瘍と併発する) および腹膜炎、Staphylococcus aureus に起因する皮膚感染症および皮膚構造感染症 (蜂巣炎、皮膚膿瘍、および虚血性脚感染症 / 糖尿病性脚感染症を含む) の処置において；ならびに婦人科感染症 (特に、Escherichia coli に起因する分娩後子宮内膜炎または骨盤炎症疾患) の処置において、使用される。これらの感染症の深刻さは、容易に利用可能で信頼に足る処置についての必要性を強調する。

【0004】

医薬は、乳濁物、懸濁物、または溶液へと処方されるだけでなく、使用前に再構成されるべき凍結乾燥形態へも処方される。有利なことには、凍結乾燥調製物は、安定であり、保存され得、そして容易に再構成される。さらに、凍結乾燥調製物は、滅菌状態でかつ不溶性物質を本質的には含まない状態にて維持され得る。

【0005】

Zosyn (登録商標) は、静脈内投与前に適合性再構成希釈剤を添加することにより再構成される粉末 (凍結乾燥製品) として入手可能である。Zosyn (登録商標) は、真菌細胞壁に由来する炭化水素ポリマーでありかつ発酵プロセスにおいて形成される、微

10

20

30

40

50

量のガラクトマンナンを含むことが見出されている。ガラクトマンナンの存在は、侵襲性アスペルギルス症（IA）についての特定の診断試験を妨害して擬陽性を与えることが示されている。存在はするが、ガラクトマンナンは、患者に対して健康上のリスクを増加することはない。

【特許文献1】米国特許第4,562,073号明細書

【特許文献2】米国特許第4,477,452号明細書

【特許文献3】米国特許第4,534,977号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

10

Zosyn（登録商標）の薬学的組成物中にガラクトマンナンが存在することの不利点  
が、本発明によって克服される。

【課題を解決するための手段】

【0007】

（発明の要旨）

Zosyn（登録商標）は、微量のガラクトマンナン（真菌細胞壁由来の炭水化物ポリマーである）を含むことが見出されている。しかし、存在はするが、ガラクトマンナンは、患者に対して健康上のリスクを増加することはない。

【0008】

侵襲性アスペルギルス症（IA）は、免疫無防備状態の患者において最も頻繁に観察される致死性真菌感染である。血清中に循環アスペルギルスガラクトマンナン抗原が存在することは、侵襲性アスペルギルス症（IA）（致死性真菌感染である）の指標である。免疫無防備状態の患者は、頻繁に、細菌感染を防止するための予防的Zosyn（登録商標）処置に供される。患者における侵襲性アスペルギルス症の診断は、しばしば、アスペルギルスガラクトマンナンの存在を検出することによって血清学的方法に基づいてなされる。しかし、Zosyn（登録商標）中に微量のガラクトマンナンが存在することは、特定の診断キットを使用した場合には、IAについて擬陽性試験結果をもたらす。Zosyn（登録商標）からガラクトマンナンを除去することは、そのキットを使用する場合にIAについての擬陽性診断試験結果をもたらす可能性を排除または減少するという利点を有する。

20

30

【0009】

本発明は、予め混合されたピペラシリンまたはピペラシリン・タゾバクタムの新規な薬学的組成物を当該分野に提供する。この薬学的組成物は、ガラクトマンナンの存在を回避し、非経口投与による細菌感染の処置または制御のために有用である。この組成物は、（a）有効量のピペラシリンもしくはその薬学的に受容可能な塩（通常は、ピペラシリンナトリウムとして）、および（b）有効量のタゾバクタムもしくはその薬学的に受容可能な塩（通常は、タゾバクタムナトリウムとして）を含む。本発明の薬学的組成物は、（A）非経口投与前に適合性再構成希釈剤を添加することによって再構成され得る粉末形態であっても、（B）非経口投与に使用する準備ができていない形態であっても、（C）融解され得、かつ非経口投与に使用する準備ができていない、凍結形態であってもよい。本発明の組成物は、ガラクトマンナンを実質的には含まない状態で提供される。

40

【0010】

本発明は、さらに、ガラクトマンナンを実質的には含まない凍結乾燥薬学的組成物を調製するためのプロセスを包含する。このプロセスは、

a）ピペラシリンおよびタゾバクタムを水性溶媒中に溶解して溶液を形成し、そのpHを約6.5に調整する工程；

b）上記溶液をカットオフフィルタに通して濾過する工程；

c）濾液を収集する工程；

d）上記濾液を、凍結乾燥機中にて-35℃未満の温度まで冷却する工程；

e）上記凍結乾燥機を圧力約300μM Hg（水銀μm）（40パスカル）まで排気

50

し、上記凍結乾燥機を約 + 5 まで加熱する工程；

f) 上記温度および圧力を、上記水性溶媒から水を除去するために十分な時間維持して、凍結乾燥固体を形成する工程；

g) 上記凍結乾燥固体を、約 + 4 5 にて乾燥する工程；  
を包含する。

#### 【 0 0 1 1 】

本発明はまた、哺乳動物に投与する前に適合性再構成希釈剤を添加することによって再構成され得る粉末形態の薬学的組成物、または融解された場合に哺乳動物に投与する前に適合性希釈剤で希釈され得る凍結組成物の形態の薬学的組成物を製造するためのプロセスを包含し、このプロセスは、ガラクトマンナンを実質的には含まない溶液を凍結または凍結乾燥する工程であって、上記溶液は、( a ) 有効量のピペラシリンもしくはその薬学的に受容可能な塩、( b ) 有効量のタゾバクタムもしくはその薬学的に受容可能な塩を水性ビヒクル中に含む、工程；を包含する。

10

#### 【 発明を実施するための最良の形態 】

#### 【 0 0 1 2 】

( 好ましい実施形態の説明 )

本発明の組成物は、他の形態の投与用ピペラシリンおよび投与用ピペラシリン - タゾバクタムを超える利点を提供する。特に、本発明は、ガラクトマンナンを実質的には含まない組成物を提供する。Z o s y n ( 登録商標 ) の組成物中にガラクトマンナンが存在しない場合、侵襲性アスペルギルス症の決定のために使用される抗体試験の妨害および擬陽性試験結果が存在しない。このガラクトマンナンを除去または減少することにとって重要なものは、約 3 k D 分子量 ( m w ) ~ 約 1 0 k D 分子量 ( m w ) の適切なカットオフフィルタを使用することである。このガラクトマンナンは、そのフィルタ上に収集される。ピペラシリンまたはピペラシリン - タゾバクタムは、このフィルタを通過し、そして収集された濾液中に存在する。好ましいのは、約 3 k D の分子量カットオフフィルタである。より好ましいのは、約 5 k D のカットオフフィルタである。

20

#### 【 0 0 1 3 】

ガラクトマンナンの除去または減少は、以下の様式で進行する：約 1 0 m g / m l の Z o s y n ( 登録商標 ) 水溶液が、調製される。この溶液は、一連の微量遠心分離機フィルタデバイス ( P a l l L i f e S c i e n c e s ) に適用され、それらのフィルタは、1 0 , 0 0 0 × g にて遠心分離される。この手順により、この溶液が限外濾過膜に通される。溶質が、分子量に基づいてこの膜によって分離される。低分子量物質 ( 例えば、ピペラシリンおよびタゾバクタム ) は、限外濾過膜を通過し ( 濾液 ) 、一方、その膜のカットオフよりも大きい分子量を有する物質は、そのフィルタによって効率的に保持される ( 保持液 ) 。ガラクトマンナンは、2 5 , 0 0 0 ~ 7 5 , 0 0 0 という高い分子量を有すると報告されている；ピペラシリンおよびタゾバクタムは、< 1 0 0 0 という低分子量を有する。ガラクトマンナンを含む Z o s y n ( 登録商標 ) の溶液が 3 0 0 0 m w カットオフフィルタに適用されて遠心分離された場合、そのガラクトマンナンは、保持液 ( R ) 中に見出される。その濾液 ( F ) は、ピペラシリン成分およびタゾバクタム成分を含み、その濾液は、ガラクトマンナンについて試験して陰性である。同様の結果が、5 k D 膜を用いて見出される。1 0 k D カットオフフィルタを使用して見出される結果は、少量のガラクトマンナンがその濾液中にて見出されることを示す。重要なことは、出発物質と比較した場合に、濾液中のピペラシリンおよびタゾバクタムの強度喪失がないことである。代表的な実験において、このプロセスの後に高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) を行った場合、以下の結果が限外濾過後に得られる：

30

40

- 1 . Z o s y n ( 登録商標 )  
タゾバクタム回収 - 1 0 0 . 3 %  
ピペラシリン - 水和物 - 9 9 . 0 %
- 2 . ピペラシリン - 1 0 0 . 1 %
- 3 . アンピシリン - 9 9 . 8 %。

50

## 【 0 0 1 4 】

このプロセスは、市販の限外濾過（UF）デバイスおよび限外濾過膜を使用して、商業的操作のための生産規模に容易に適合される。

## 【 0 0 1 5 】

ガラクトマンナンは、限外濾過によってZosyn（登録商標）溶液から効率的に除去され得る。研究によって、適切な分子量カットオフ膜フィルタを通して濾過すると、高分子量ガラクトマンナンが、低分子量Zosyn（登録商標）成分から分離することが示されている。ガラクトマンナンのさらなる除去、ならびにピペラシリンおよびタゾバクタムの回収増加は、カットオフ限外濾過の一部として膜フィルタを用いるダイアフィルトレーションを使用して、商業的操作においてさらに達成され得る。ダイアフィルトレーションにおける膜フィルタは、ガラクトマンナンを保持し、Zosyn（登録商標）成分が通過して濾液中にて収集されるのを可能にする。ガラクトマンナンはまた、6 - アミノペニシラン酸（6 - APA）から除去され得、アンピシリンが、適切な膜フィルタによって除去され得る。

10

## 【 0 0 1 6 】

（実験プロトコル）

（表題：BIO - RAD Platelia（登録商標）Aspergillus EIA法を使用する、ガラクトマンナンの存在についてのZosyn（登録商標）、活性薬剤成分（API）および他の抗生物質の評価）

（1．目的）

20

このプロトコルの目的は、種々のロットのZosyn（登録商標）、APIおよび他の抗生物質を、BIO - RAD Platelia（登録商標）Aspergillus EIAキットを使用してガラクトマンナン抗原の存在について評価するための、実験設計を記載することである。

## 【 0 0 1 7 】

（2．材料および装置）

（2．1．サンプルおよび試薬）

（1．サンプル）

Zosyn（登録商標） 2．250 g / バイアル

Zosyn（登録商標） 4．5 g / バイアル

30

Tazoxil 4．5 g（ジェネリックZosyn（登録商標））（ブラジル製）

Tazac 4．5 g（ジェネリックZosyn（登録商標））（インド製）

Piperacilina Tazobactam 4．5 g（ジェネリックZosyn（登録商標））Riche（アルゼンチン製）

他の製品が、BIO - RAD Platelia（登録商標）Aspergillus EIA診断キットにおけるその応答を評価するためにこのプロトコル中に含まれる。

## 【 0 0 1 8 】

2．Platelia（登録商標）Aspergillus EIA（BIO - RAD, Redmond, WA）、No．62793（96 Test Kit）またはNo．62794（480 Test Kit）。

40

## 【 0 0 1 9 】

（2．2．装置）

1．マイクロプレートリーダー：Dy nex MRX ELISAプレートリーダー

2．Ultrawash II Automatic washer / Aspirator（Dy nex）

3．バイオセーフティキャビネット

4．沸騰水浴

5．インキュベーター

6．ボルテックス攪拌機

7．滅菌チューブ、滅菌グローブ、および滅菌ピペットチップ

50

## 8. マイクロピペット。

### 【0020】

#### (3. 環境コントロール)

試薬、サンプル、およびサンプル希釈物の調製は、バイオセーフティキャビネット中にて無菌条件下で行う。

### 【0021】

#### (4. 試験部位)

Zosyn (登録商標)

実験は、Chemical Process Development Biochemistry Laboratory, Wyeth Research, Pearl River, NYにて行った。 10

### 【0022】

#### (5. アッセイの原理および手順)

##### (5.1. アッセイ原理)

Platelia (登録商標) Aspergillus EIAは、ヒト血清中のガラクトマンナン検出のために使用される一段階免疫酵素的サンドイッチマイクロプレートアッセイである。ラットモノクローナル抗体EBA-2が、その抗原を捕捉するために使用され、その後、ペルオキシダーゼ結合体化抗体を使用して検出される。そのサンプルの吸光度値が、「カットオフ」コントロールの吸光度値と比較され、それによってガラクトマンナンの指標/相対濃度が決定される。 20

### 【0023】

#### (5.2. 手順)

BIO-RAD Platelia (登録商標) Aspergillus EIAキットのユーザーマニュアルを、試薬調製、ステップバイステップアッセイ手順、ならびに試薬およびサンプルの取り扱いに関する安全性指示について参照する。

サンプル調製：注射用水(WFI) (USP (米国薬局方) グレード) または他の任意の適切な希釈剤中にて再構成し、望ましい濃度にて希釈物を生成する。

そのサンプルの希釈物は、進行中の実験の結果に基づいて変更され得る。

### 【0024】

#### (6. 実験設計)

30

##### (6.1. 製品評価)

##### (1. Zosyn (登録商標) の評価)

注射用水(WFI) / リン酸緩衝化生理食塩水または他の適切なマトリックス中にて望ましい濃度のZosyn (登録商標) バイアルを、分析する。

### 【0025】

##### (2. 活性薬剤成分(API) の評価)

ピペラシリンおよびタゾバクタム、ならびに任意の他の利用可能な成分のバイアルを、注射用水(WFI) / リン酸緩衝化生理食塩水(PBS) 中で分析する。

### 【0026】

##### (3. ジェネリックZosyn (登録商標) および他の抗生物質)

40

他の利用可能なジェネリックZosyn (登録商標) / 抗生物質を、WFI / PBS 中にて望ましい濃度で分析する。

### 【0027】

#### (6.2. 濾過研究)

##### (Zosyn (登録商標) )

1. 再構成されたサンプルを、適切な分子量のカットオフスピンフィルタを使用して濾過し、その濾液を望ましい濃度で試験する。適切な場合、濾過能力に関して他の研究を評価する。

### 【0028】

#### (3. 合格基準)

50

( カットオフコントロール ) 各 ( 2 ) カットオフコントロール血清ウェルの光学密度 ( O D ) 4 5 0 は、0 . 3 と 0 . 8 との間になければならない。個々の値各々は、本明細書に従うべきである。

【 0 0 2 9 】

( 平均カットオフ )

コントロールは、2つのウェルの読み取り値の平均である ( B I O - R A D キットの指示書を参照のこと )。

【 0 0 3 0 】

( ポジティブコントロール ) : ポジティブコントロール血清の指標は、2よりも大きくなければならない。

【 0 0 3 1 】

( ネガティブコントロール ) : ネガティブコントロールの指標は、4未満でなければならない。これらのコントロールのうちのいずれかがこの基準を満たさない場合、そのアッセイは、無効となる。実験サンプルの指標を決定するために、試験サンプルの吸光度 ( O D 4 5 0 ) を、平均カットオフコントロールで除算する。0 . 5 よりも大きな指標は、陽性の結果と見なされる。0 . 5 未満の指標は、陰性の結果と見なされる。

【 0 0 3 2 】

( 4 . 基準 )

P l a t e l i a ( 登録商標 ) A s p e r g i l u s E I A マニュアル ( B I O - R A D , R e d m o n d , W A )

$$I = \frac{O D \text{ ポジティブコントロール ( R 5 ) }}{\text{平均カットオフコントロール O D}} > 2$$

$$I = \frac{O D \text{ ネガティブコントロール ( R 3 ) }}{\text{平均カットオフコントロール O D}} < 0 . 4$$

【 0 0 3 3 】

( 高速液体クロマトグラフィーによる水性サンプル中の Z o s y n ( 登録商標 ) ( ピペラシリン / タゾバクタム ) の強度および識別 )

( 1 . 方法の概要 )

Z o s y n ( 登録商標 ) のサンプルの一部を溶解させ、希釈溶媒で希釈し、次いで、逆相カラムでクロマトグラフする ( U S P 2 3 N F 1 8 , V o l . 2 5 , p . 7 4 9 7 , S u p p . 6 , p . 3 7 2 2 ) 。ピペラシリンおよびタゾバクタムの強度を、サンプル調製物のクロマトグラムにおける相対ピーク応答と、同時に得られる標準物質のクロマトグラムの相対ピーク応答とを比較することによって決定する。ペピラシリンおよびタゾバクタムを、サンプル調製物のクロマトグラムにおけるそれぞれのピークの保持時間を、標準調製物のクロマトグラムにおけるそれぞれのピークの保持時間と比較することによって同定する。ピペラシリンについてこの方法の報告限界値 ( r e p o r t i n g l i m i t ) は、注入される溶液 1 m L に対して 0 . 1 6 μ g である。タゾバクタムについてこの方法の報告限界値は、注入される溶液 1 m L に対して 0 . 0 7 7 μ g である。

【 0 0 3 4 】

( 2 . 専用の装置 )

クロマトグラフィーカラム - 長さ約 2 5 c m 、内径約 4 . 6 m m 、 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 ( 2 ) ( 5 μ m サイズの粒子 ) が充填される。

注 : 長さ 1 5 0 m m ~ 3 0 0 m m のカラムは、システムの適合性要件を満たすという条件で使用され得る。

ポンプ - 5 0 0 0 p s i までの圧力で作動し得る一定流量ポンプ。

検出器 - 2 2 0 n m にて約 1 . 0 の吸光度単位フルスケール ( A b s o r b a n c e u n i t f u l l s c a l e ) の感度で作動し得る紫外分光光度検出器。

注入器 - 再現性のある注入および 5 のサンプルトレイ温度を維持し得る任意の手動注入器または自動注入器。

積分器 - 電子積分器が好ましい。

10

20

30

40

50



記録器 - 必要に応じて、検出器の作動出力電圧に適合する記録デバイス。

メンブランフィルタ - 孔径  $0.45 \mu\text{m}$ 、Nylon-66メンブランフィルタ。

カラム温度制御器 - 30 のカラム温度を維持し得るもの。

#### 【0035】

##### (3. 試薬および材料)

メタノール - HPLCグレード。

リン酸ナトリウム、一塩基性 - ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) 試薬グレード。

テトラブチル水酸化アンモニウム 0.4 M - 試薬グレード。

リン酸 - 85%、試薬グレード。

水 - HPLCに適切なもの。

0.2 M リン酸一ナトリウム緩衝溶液 - 27.6 gのリン酸一ナトリウムを秤量し、水で1 Lに希釈する。

20%リン酸溶液 - 23.5 mLの85%リン酸を水で100 mLに希釈し、混合する。

2%リン酸溶液 - 2.4 mLの85%リン酸を水で100 mLに希釈し、混合する。

希釈溶媒 - 移動相。

移動相 - 447 mLの水を量り、100 mLの0.2 Mリン酸一ナトリウム緩衝溶液を添加し、3.0 mLのテトラブチル水酸化アンモニウムをピペットで取り、450 mLのメタノールを添加する。混合する。室温まで冷却する。20%リン酸溶液を用いてその溶液のpHを約5.6に調整し、次いで、2%リン酸溶液を用いて $5.50 \pm 0.02$ に調整する。必要に応じて、 $0.45 \mu\text{m}$ の孔径のメンブランフィルタで濾過する。必要に応じて脱気する。

ピペラシリン基準標準物質 (reference standard) - 既知の強度を有するもの (S)。

タゾバクタム基準標準物質 - 既知の強度を有するもの (S)。

#### 【0036】

##### (4. 機器の準備)

1. 検出器の波長を220 nmに、そして感度を約1.0の吸光度単位フルスケールに設定する。(感度の設定は、使用される装置に依存して変動し得る)。

2. 流速を1分あたり0.8 mLに設定する(1分あたり0.5 mL ~ 1.2 mLが許容される)。

3. カラム温度制御器を30 に設定する。

4. 注入器/自動サンプル採取器温度制御器を5 に設定する。

5. 安定なベースラインが得られるまで、移動相をカラムにポンピングする(通常は、約15 x カラム容積)。

#### 【0037】

##### (5. 標準物質の調製)

1. 約24 mgのタゾバクタム基準標準物質および20 mgのピペラシリン基準標準物質を、2つの別々の50 mLメスフラスコに正確に秤量する。

2. この標準物質を数滴のメタノールで溶解させ(必要に応じて超音波処理する)、タゾバクタムを希釈溶媒で容量まで希釈する。これは、タゾバクタム標準物質のストック溶液である。

3. 5.0 mLのタゾバクタム標準物質のストック溶液をピペットでピペラシリンフラスコに取る。希釈溶媒で容量まで希釈し、混合する。これは、ピペラシリン/タゾバクタム標準調製物である。(それぞれ、約 $400 \mu\text{g/mL}$ および約 $48 \mu\text{g/mL}$ )。これらは、一点標準計算(single point standard calculation)用である。

4. (この工程は、ビヒクル/コントロールサンプルがアッセイされる場合のみ必要とされる)。2.0 mLのピペラシリン/タゾバクタム( $400/48 \mu\text{g/mL}$ )標準調製物をピペットで100 mLメスフラスコに取り、希釈溶媒で容量まで希釈する。2.0

10

20

30

40

50

m L のこの溶液をピペットで各々 1 0 0 m L および 2 5 m L のメスフラスコに取り、希釈溶媒で容量まで希釈する。これらは、それぞれ、ピペラシリンおよびタゾバクタムについての報告限界標準調製物である（1 番目の溶液について約 0 . 1 6  $\mu$  g / m L のピペラシリン、および 2 番目の溶液について約 0 . 0 7 7  $\mu$  g / m L のタゾバクタム）。これらの調製物の各々について、適切な濃度（r e l e v a n t c o n c e n t r a t i o n）のみが使用される。

注 1：ピペラシリンについての線形性は、1 0 0  $\mu$  g / m L ~ 5 0 0  $\mu$  g / m L で確立されている。タゾバクタムについての線形性は、1 0  $\mu$  g / m L ~ 1 0 0  $\mu$  g / m L で確立されている。任意の連続希釈物が調整され、それゆえ線形領域内に標準調製物濃度が得られるという条件で、比例してより少ないかまたはより多い標準重量が取られ得る。このことがなされる場合、計算のために適切な調整がなされなければならない。

10

注 2：最終希釈物および注入された濃縮物が線形領域内にあるという条件で、他の希釈スキームが可能である。このことがなされる場合、計算のために適切な調整がなされなければならない。

#### 【 0 0 3 8 】

##### （ 6 . サンプルの調製 ）

要求されるサンプル濃度に基づいて、希釈溶媒中で必要な希釈を行って、ピペラシリンおよびタゾバクタムについて単一標準濃度（それぞれ、約 4 0 0  $\mu$  g / m L および 4 8  $\mu$  g / m L）付近のサンプル溶液濃度を得る。予め量った典型的な  $\pm$  2 m L のサンプルについて、全サンプルを定量的に移す。バイアル、バイアルのキャップ、およびバイアルの首の外側をリンスし、そのリンス液を希釈フラスコに加える。

20

#### 【 0 0 3 9 】

必要な場合、リンスしている間サンプルバイアルをボルテックスして、サンプルのすべてを取り出す。希釈溶媒で容量まで希釈し、十分に混合する。任意の連続希釈もまた、希釈溶媒中でなされるべきである。サンプルは、注入される前の時間を最小限にするために一度に処理されるべきである。

注 1：典型的でないサンプルは、代替的な調製手順を必要とし得る。例えば、サンプル容積またはサンプル濃度は、アリコートが取られることを必要とし得る。

注 2：ピペラシリンについて、ビヒクル / コントロールサンプルを典型的な 2 m L サンプルに対して 2：1 0 に希釈する。タゾバクタムについて、そのサンプルをさらに 2：1 0 に希釈する。

30

#### 【 0 0 4 0 】

サンプルが予め秤量される場合、最初のサンプル容量は、以下のとおりに濃度を用いて計算されるべきである：

$$\text{サンプル容積 (m L)} = \text{サンプル質量 (g)} / \text{密度 (g / m L)}$$

。

#### 【 0 0 4 1 】

##### （ 7 . システムの適合 ）

1 . 安定なベースラインが得られた後、1 0  $\mu$  L のピペラシリン / タゾバクタム標準調製物を 3 回注入し、ピペラシリン / タゾバクタム基準標準物質のクロマトグラムを得る。これらの注入は、システムの適合および計算のために使用される。

40

2 . ピペラシリンの利用率（k'）を計算する。利用率は 3 . 5 以上でなければならない。そうでない場合、新しい移動相を調製するかまたはカラムを交換する。

注：t a 値（保持されないピークの保持時間）は、カラム容積の 6 0 パーセントを m L / 分単位の流速で除算することによって見積もられ得る。指定の P h e n o m e n e x カラムについて、t a の見積りは、2 . 5 m L / （m L / 分単位の流速）である。

3 . U S P で指示されるように、カラムテーリング係数（T）を計算する。カラムテーリング係数は、1 . 5 未満でなければならない。1 . 5 より大きい場合、クロマトグラフィシステムを修復し、そして / またはカラムを交換する。

4 . U S P で指示されるように、理論段（N）を計算する。N の値は、3 0 0 0 以上で

50

なければならない。3000より小さい場合、流速を許容範囲内に小さくし、カラムを交換し、そして/またはクロマトグラフィーシステムを修復する。

5. ピペラシリンの3回の反復注入についてRSDを計算する。RSDは2.0%未満でなければならない。

#### 【0042】

(8. 手順)

(A. 強度)

1. (この工程は、ビヒクル/コントロールサンプルがアッセイされる場合にのみ必要とされる)。アッセイ中のある時点で、10 µLの希釈溶媒を注入して、ブランクのクロマトグラムを得る。

10 µLのサンプル調製物および報告限界標準調製物を注入し、目的のピークの保持時間において応答を得る。

2. 10 µLのサンプル調製物を注入し、目的のピークの応答を得る。

#### 【0043】

(B. 同定)

1. 各々10 µLのピペラシリン/タゾバクタムを注入し、それぞれのピークの保持時間を得る。

2. 10 µLのサンプル調製物を注入し、それぞれのピークの保持時間を得る。

#### 【0044】

(9. 計算)

(A. 強度)

1. 以下の等式から標準調製物のピペラシリン/タゾバクタム濃度を計算する：

$$\text{ピペラシリンの mg / mL} = (W_r)(S) / (50)$$

$$\text{タゾバクタムの mg / mL} = (W_r)(S)(V_1) / (50)(V_2)$$

ここで、

W<sub>r</sub> = それぞれの基準標準物質の重量、mg

S = それぞれの基準標準物質の強度、小数

V<sub>1</sub> = 標準調製物を生成するために使用される標準物質ストック溶液の容積、mL

50 = 標準物質ストック溶液または標準調製物の容積、mL

V<sub>2</sub> = 標準調製物の容積、mL

である。

2. ピペラシリンおよびタゾバクタムについて：

以下の等式から強度を計算する：

$$\text{ピペラシリンまたはタゾバクタムの mg / mL} = (C_s)(R_{spI})(D_{spI}) / (R_{std})$$

ここで、

C<sub>s</sub> = 上の1からのそれぞれの標準物質の濃度、mg / mL

R<sub>spI</sub> = サンプル調製物に対する応答

D<sub>spI</sub> = サンプル調製物に対する希釈係数

R<sub>std</sub> = それぞれの標準調製物に対する平均応答

である。

#### 【0045】

(B. 同定)

1. サンプル調製物のクロマトグラムにおけるそれぞれのピークの相対保持値(R<sub>r</sub>)を、以下の式(expression)を用いて計算する：

R<sub>r</sub> = サンプルのクロマトグラムからのそれぞれのピークのR<sub>t</sub> / 標準物質のクロマトグラムからのそれぞれのピークのR<sub>t</sub>

ここで、

R<sub>t</sub> = 保持時間、分

である。

10

20

30

40

50

2. Rrが $1.0 \pm 0.05$ である場合、陽性としての同定を報告し、他の場合は、陰性としての同定を報告する。

【0046】

(10. 報告限界値)

本発明の方法について、ピペラシリンに対する報告限界値は、注入される溶液1 mLに対して $0.16 \mu\text{g}$ である。これは、2 mLから10 mLに希釈された2 mLのビヒクル/コントロールサンプル1 mLに対して $0.8 \mu\text{g}$ である。本発明の方法について、タゾバクタムに対する報告限界値は、注入される溶液1 mLに対して $0.077 \mu\text{g}$ である。これは、2 mL ~ 10 mLに希釈され、再度2 mLから10 mLに希釈された2 mLのビヒクル/コントロールサンプル1 mLに対して $1.92 \mu\text{g}$ である。

10

【0047】

(濾過研究)

Zosyn (登録商標) (代表的な市販のサンプル) を水に $100 \text{ mg/ml}$ で溶解させる。ピペラシリンを飽和炭酸水素ナトリウムに $100 \text{ mg/ml}$ で溶解させる。Zosyn (登録商標) およびピペラシリンをUSP水を用いて $10 \text{ mg/ml}$ および $1 \text{ mg/ml}$ に希釈する。 $10 \text{ mg/ml}$ および $1 \text{ mg/ml}$ のZosyn (登録商標) ( $300 \mu\text{l}$ ) ならびにピペラシリンを、 $10 \text{ kD}$ または $3 \text{ kD}$ の分子量のカットオフフィルタを備えるナノセップ (nanosep) スピンデバイスに移す。サンプルをエッペンドルフ遠心分離機に置き、 $10,000 \text{ rpm}$ で10分間遠心分離する。遠心分離の最後に、サンプルをパススルーしたものに回収した。ナノセップスピンデバイスの上部に残ったガラクトマンナンを、アッセイのために $200 \mu\text{l}$ 水で再懸濁させる。代表的な結果を以下の実施例1 ~ 4に示す。ガラクトマンナンについての光学密度 (OD) を各々の実施例に対して示し、同様に実験サンプルの決定された指標を示す。

20

結果:

Neg. CTL:  $0.078$ 、指標 =  $0.14$

C - O T L:  $0.534$ 、 $0.554$ 、平均光学密度 (OD) =  $0.544$

Pos CTL:  $2.009$ 、指標  $3.69$ 。

【0048】

(実施例1 10K ( $10 \text{ kD}$ ) フィルタ)

【0049】

30

【表 1】

実験サンプル	OD1	OD2	平均 OD	実験サンプルの指標
Zosyn®, 濾過なし, 10mg/ml	過剰	過剰	過剰	
Zosyn®, 濾過なし, 1mg/ml	1.135	1.102	1.119	2.056
Zosyn®, 10 mg/ml, 10K, (R)*	2.173	2.152	2.163	3.975
Zosyn®, 10 mg/ml, 10K, (F)**	0.264	0.27	0.267	0.491
Zosyn®, 1 mg/ml, 10K, (R)*	0.263	0.264	0.264	0.484
Zosyn®, 1mg/ml, 10K, (F)**	0.046	0.045	0.046	0.084

\* (R) は、(フィルタ上に保持された)保持液である

\*\* (F) は、濾液中である

(実施例 2 3 K (3 k D) フィルタ)

【0050】

【表 2】

実験サンプル	OD1	OD2	平均 OD	実験サンプルの指標
Zosyn®, 10 mg/ml, 3K, (R)*	過剰	過剰	過剰	
Zosyn®, 10 mg/ml, 3K, (F)**	0.041	0.04	0.041	0.074
Zosyn®, 1 mg/ml, 3K, (R)*	0.748	0.791	0.770	1.415
Zosyn®, 1mg/ml, 3K, (F)**	0.042	0.045	0.044	0.080

\* (R) は、(フィルタ上に保持された)保持液である

\*\* (F) は、濾液中である

(実施例 3 10 K (10 k D) フィルタ)

【0051】

10

20

30

40

【表 3】

実験サンプル	OD1	OD2	平均 OD	実験サンプルの指標
ピペラシリン, 濾過なし, 10mg/ml	1.892	1.953	1.923	3.534
ピペラシリン, 濾過なし, 1mg/ml	0.477	0.463	0.470	0.864
ピペラシリン, 10 mg/ml, 10K, (R)*	2.031	2.131	2.081	3.825
ピペラシリン, 10 mg/ml, 10K, (F)**	0.412	0.42	0.416	0.765
ピペラシリン, 1 mg/ml, 10K, (R)*	0.245	0.241	0.243	0.447
ピペラシリン, 1mg/ml, 10K, (F)**	0.072	0.069	0.071	0.130

\* (R) は、(フィルタ上に保持された)保持液である

\*\* (F) は、濾液中である

( 実施例 4 3 K ( 3 k D ) フィルタ )

【 0 0 5 2 】

【表 4】

実験サンプル	OD1	OD2	平均 OD	実験サンプルの指標
ピペラシリン, 10 mg/ml, 3K, (R)*	2.311	2.444	2.378	4.370
ピペラシリン, 10 mg/ml, 3K, (F)**	0.031	0.033	0.032	0.059
ピペラシリン, 1 mg/ml, 3K, (R)*	0.476	0.5	0.488	0.897
ピペラシリン, 1mg/ml, 3K, (F)**	0.041	0.04	0.041	0.074

\* (R) は、(フィルタ上に保持された)保持液である

\*\* (F) は、濾液中である

( 実施例 5 )

実験の活動 ( a c t i v i t y ) は、以下から構成された：( 1 ) 1 0 L のバッチサイズを使用して、Z O S Y N ( 登録商標 ) バルク生成物を処方すること、( 2 ) 少なくとも 5  $\mu$  m の空隙サイズを有するフィルタを通して、バルク溶液を濾過すること、および( 3 ) 限外濾過 / ダイアフィルトレーション技術により、このバルク溶液からガラクトマンナン内容物を取り除くこと。サンプリング手順は、1 0 倍 ( 1 0 X ) までの濃度のバルク溶液の限外濾過処理および 6 つのダイアフィルトレーション ( 6 D V ) 手順の間に行なった。

【 0 0 5 3 】

## ( バルク処方 )

Z o s y n ( 登録商標 ) バルク生成物の開発中のバッチのバルク溶液を、250 mg / mL ピペラシリンおよび31.25 mg / mL タゾバクタムの濃度 ( ピペラシリンの2 % 過剰 ) にて処方して、反応を完了させた。ピペラシリン-水和物 ( P M H ) 原材料 ( ロット番号2000084742、ガラクトマンナン ( G M ) に対して陽性であると ( B i o - R a d P l a t e l i a <sup>T M</sup> E I A キットを用いて ) 試験済み ) を、この研究に使用した。炭酸水素ナトリウム ( 制限試薬 ) を、化学量論ベースで添加した。総バッチサイズは、10 L であった。重量データを、原材料表にまとめる。バルク処方を、予想通りに十分に実施した。プロトコルの目的のために、生成物であるバルク溶液は、最終容量 ( Q s ) までにしなかった。溶液が、6.0 の pH に達したので、反応が完了したものとみなした ( 許容可能な pH 限界は、6.8 以下である )。約8リットル ( 8 L ) のバルク生成物の容量を、q s までに得た。この研究の目的のために、生成物であるバルク溶液は、最終容量までにしなかった。原材料表は、実験バッチの製造のために使用した異なる処方物の成分をまとめる。

10

【 0 0 5 4 】

【 表 5 】

原材料表

材料	ロット番号	供給業者	予想重量 <sup>a</sup> , kg	実際の重量 <sup>b</sup> , kg
ピペラシリン-水和物 USP	2000084742	BMS <sup>c</sup>	2.6956	2.6956
タゾバクタム	3K78	Otsuka	0.3125	0.3125
炭酸水素ナトリウム, USP	C3-01527	Fisher Scientific	0.4932	0.4932

20

a. 予想重量 (Expected weight) は、プロトコル CR-0169/04 に含まれる、対応する等式を使用して計算した。

b. 材料を、ベンチスケール、番号 C1833A で秤量した。

c. BMS は、Bristol-Myers Squibb である。

30

## ( 濾過 )

一旦反応が完了し、そして、10 L の最終容量に到達する前に、バルク生成物を、0.2 μ m の空隙サイズのナイロンメンブレンフィルタ ( C U N O ( 登録商標 ) L i f e A S S U R E <sup>T M</sup> カプセル ) を通して濾過した。

【 0 0 5 5 】

## ( 限外濾過 / ダイアフィルトレーション手順 )

限外濾過 ( U F ) による濾過手順を、5 k D の O m e g a ( 登録商標 ) 膜 ( 品番 O S 0 0 5 G 0 2 ) を使用することによって行なった。G M の除去効率が、1 k D、3 k D および 10 k D の膜よりも大きいので、上記の膜サイズを選択した。

40

【 0 0 5 6 】

総容量 6 L の Z O S Y N ( 登録商標 ) バルク溶液を使用して、濾過システムの作動効率 ( o p e r a t i o n a l e f f i c i e n c y ) を評価した。U F システムを、37 p s i の供給圧 ( 42 p s i、最大圧 ) および、35 p s i の保持圧 ( 39 p s i、最大圧 ) で作動した。限外濾過の間、透過プールのサンプルを、2 x、4 x、8 x および 10 x の濃度で採取した。一旦 10 x 濃度が達成されると、表 A に示すように、ピペラシリンについて 96 %、そしてタゾバクタムについて 86 % の回収率が達成された。

【 0 0 5 7 】

その後、ダイアフィルトレーションによる濾過手順を、6つのダイアフィルトレーション容量 ( 2 D V、4 D V、5 D V および 6 D V ) を完了することにより、実行した。回収

50

したデータは、表 B に示されるように、4 つのダイアフィルトレーション容量 ( 4 D V ) の後、ピペラシリンおよびタゾバクタムの両方について、100 % の収率が得られることを実証した。

【 0 0 5 8 】

【 表 6 】

表 A: ダイアフィルトレーションについての質量バランス

サンプル	容量, L	ピペラシリン, mg/mL	質量 バランス ピペラシリン, g	漸進的な 収量 (ピペラシリン), %	タゾバクタム, mg/mL	質量 バランス タゾバクタム, g	漸進的な 収量 (タゾバクタム), %
供給プール - 初期コン トロール	6.0	305.6	1833.6	N/A	37.358	224.1	N/A
透過プール 2X	3.0	277.9	833.7	45	35.337	106.0	47
透過プール 4X	4.5	286.5	1289.3	70	35.789	161.1	72
透過プール 8X	5.25	290	1522.5	83	36.115	189.6	85
透過プール 10X	5.4	324.6	1752.8	96	35.543	191.9	86
供給プール 10X	0.6	287.6	172.6	N/A	35.833	21.5	N/A

10

20

30

【 0 0 5 9 】



【表 7】

表 B: ダイアフィルトレーションについての質量バランス

サンプル	容量, L	ピペラシリン, mg/mL	質量 バランス ピペラシリン, g	漸進的な 収量 (ピペラシリン), %	タゾバクタム, mg/mL	質量 バランス タゾバクタム, g	漸進的な 収量 (タゾバクタム), %
透過プール 2DV	6.6	272.0	1795.2	98	33.596	221.7	99
透過プール 4DV	7.8	236.8	1847.0	101	29.131	227.2	101
透過プール 5DV	8.4	218.4	1834.6	100	26.979	226.6	101
供給プール 6DV	0.6	20.1	12.1	N/A	1.740	1.0	N/A
透過プール 6DV	9.0	202.0	1818.0	99	24.949	224.5	100
透過プール -qis 溶液	10.0	184.0	1840.0	100	22.661	226.6	101

同時に、GM 検出試験を、表 A および表 B に含まれる各サンプルについて行なった。GM 検出試験について得られた結果を、表 C に示す。

【 0 0 6 0 】

【表 8】

表 C: ガラクトマンナンBio-Rad Platelia™ 試験の結果

サンプル	希釈係数	光学密度 - 試験#1	光学密度 - 試験#2	平均 光学密度	指標	ガラクトマンナン の結果 (陽性/陰性)
供給プール - 初期コン トロール	10X	3.149	3.149	3.149	4.386	陽性
供給プール - 初期コン トロール	100X	1.062	0.925	0.994	1.384	陽性
透過プール 2X	10X	0.085	0.084	0.085	0.118	陰性
透過プール 2X	100X	0.044	0.052	0.048	0.067	陰性
透過プール 4X	10X	0.123	0.138	0.131	0.182	陰性
透過プール 4X	100X	0.052	0.121	0.087	0.120	陰性
透過プール 8X	10X	0.116	0.102	0.109	0.152	陰性
透過プール 8X	100X	0.074	0.047	0.061	0.084	陰性
透過プール 10X	10X	0.086	0.086	0.086	0.120	陰性
透過プール 10X	100X	0.045	0.044	0.045	0.062	陰性
供給プール 10X	10X	過剰	過剰	過剰	過剰	陽性
供給プール 10X	100X	3.319	3.377	3.348	4.663	陽性

10

20

30

【 0 0 6 1 】

【表 9】

表 C: ガラクトマンナン Bio-Rad Platelia™ 試験の結果

サンプル	希釈係数	光学密度 -試験#1	光学密度 -試験#2	平均 光学密度	指標	ガラクトマンナンの 結果 (陽性/陰性)	
透過ブルー 2DV	10X	0.134	0.094	0.114	0.159	陰性	
透過ブルー 2DV	100X	0.052	0.055	0.054	0.075	陰性	10
透過ブルー 4DV	10X	0.106	0.146	0.126	0.175	陰性	
透過ブルー 4DV	100X	0.050	0.064	0.057	0.079	陰性	
透過ブルー 5DV	10X	0.104	0.121	0.113	0.157	陰性	20
透過ブルー 5DV	100X	0.057	0.049	0.053	0.074	陰性	
供給ブルー 6DV	10X	過剰	過剰	過剰	過剰	陽性	
供給ブルー 6DV	100X	2.830	2.712	2.771	3.859	陽性	30
透過ブルー 6DV	10X	0.120	0.103	0.112	0.155	陰性	
透過ブルー 6DV	100X	0.045	0.047	0.046	0.064	陰性	
供給ブルー - qs溶液	10X	0.103	0.119	0.111	0.155	陰性	
供給ブルー - qs溶液	100X	0.059	0.049	0.054	0.075	陰性	40

注記: 0.718がカットオフコントロールの平均ODである

透過ブルーのサンプルは、ガラクトマンナンについて陰性の結果を与えた。全ての試験結果は、十分に確立された規格の範囲内であった。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International Application No <b>PCT/US2005/003048</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7    A61K31/431    A61K9/19    A61P31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7    A61P    A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SULAHIAN ANNIE ET AL: "False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 11 DEC 2003, vol. 349, no. 24, 11 December 2003 (2003-12-11), pages 2366-2367, XP009049737 ISSN: 1533-4406 page 2366, column 1, lines 3-9 page 2366, column 2, paragraph 2 -/--	1-5, 11-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 June 2005		12/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Allnutt, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/003048

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANSORG R ET AL: "Detection of Aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics" MYCOSES, vol. 40, no. 9-10, December 1997 (1997-12), pages 353-357, XP009049796 ISSN: 0933-7407 page 353, column 1, paragraph 1 page 354, column 2, paragraph 2	1-5, 11-13
A	US 4 534 977 A (HAEGER ET AL) 13 August 1985 (1985-08-13) cited in the application the whole document	1-13
A	CULVER S M ET AL: "Piperacillin/tazobactam (ZOSYN)" INFECTIOUS DISEASE IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 1996 UNITED STATES, vol. 4, no. 5, 1996, pages 258-262, XP009049732 ISSN: 1064-7449 the whole document	1-13
P,X	WO 2004/098643 A (WYETH HOLDINGS CORPORATION; COHEN, JONATHAN, MARC; SHAH, SYED, MUZAFAR) 18 November 2004 (2004-11-18) page 2, lines 1,2,15,16 page 4, lines 30-32 page 23, lines 4-18	1-13
P,A	WU D H ET AL: "Platelet Aspergillus assay and potential cross-reaction '6' (multiple letters)" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 01 NOV 2004 UNITED STATES, vol. 39, no. 9, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 1402-1403, XP009049708 ISSN: 1058-4838 the whole document	1-13
P,A	WALSH THOMAS J ET AL: "Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction." JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. OCT 2004, vol. 42, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 4744-4748, XP002333423 ISSN: 0095-1137 abstract	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/003048

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 5 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/003048

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4534977	A	13-08-1985	AT 395533 B	25-01-1993
			AT 92982 A	15-06-1992
			AU 549784 B2	13-02-1986
			AU 7986582 A	30-09-1982
			BE 892541 A1	20-09-1982
			CA 1209477 A1	12-08-1986
			CH 652306 A5	15-11-1985
			DE 3208505 A1	21-10-1982
			DK 48382 A ,B,	27-09-1982
			ES 8302455 A1	16-04-1983
			FR 2502624 A1	01-10-1982
			GB 2095551 A ,B	06-10-1982
			GR 78386 A1	26-09-1984
			HK 39189 A	19-05-1989
			HU 186489 B	28-08-1985
			IE 52936 B1	13-04-1988
			IL 64924 A	31-07-1985
			IT 1147916 B	26-11-1986
			JP 1598016 C	28-01-1991
			JP 2019804 B	07-05-1990
			JP 57159708 A	01-10-1982
			LU 84031 A1	08-07-1982
			NL 8201251 A ,B,	18-10-1982
			NZ 199632 A	12-07-1985
			PL 235509 A1	20-12-1982
			SE 453153 B	18-01-1988
			SE 8200591 A	27-09-1982
			US 4477452 A	16-10-1984
			ZA 8200605 A	29-12-1982
WO 2004098643	A	18-11-2004	WO 2004098643 A1	18-11-2004
			AU 2003230899 A1	26-11-2004

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ワン, ユー - フェン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07627, デマレスト, ホランド アベニュー 60

(72)発明者 ジョージ, サム マッタカル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07470, ウェイン, トール オークス ドライブ  
16

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA29 BB11 CC33

4C086 AA01 AA02 CC04 CC05 MA02 MA04 MA17 MA44 MA66 NA20  
ZB35 ZC75