(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6818019号
(P6818019)
(45)発行日　令和3年1月20日(2021.1.20)　(24)登録日　令和3年1月4日(2021.1.4)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/215	(2006.01)	A61K	31/215
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02
A61K 47/26	(2006.01)	A61K	47/26

請求項の数 17　(全 21 頁)　最終頁に続く

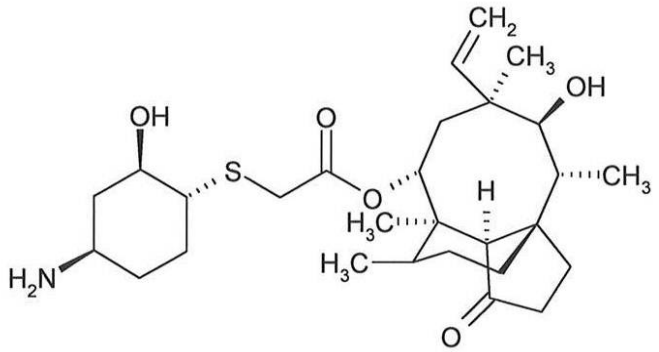
(21)出願番号　特願2018-517478(P2018-517478)
(86)(22)出願日　平成28年6月14日(2016.6.14)
(65)公表番号　特表2018-517777(P2018-517777A)
(43)公表日　平成30年7月5日(2018.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/063609
(87)国際公開番号　WO2016/202788
(87)国際公開日　平成28年12月22日(2016.12.22)
審査請求日　平成31年4月3日(2019.4.3)
(31)優先権主張番号　62/180,871
(32)優先日　平成27年6月17日(2015.6.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517439904
ナブリヴァ　セラピュティクス　ゲーエムベーハー
オーストリア共和国　１１１０　ウィーン，レーバーシュトラーセ　２０
(74)代理人　230104019
弁護士　大野　聖二
(74)代理人　100119183
弁理士　松任谷　優子
(74)代理人　100149076
弁理士　梅田　慎介
(74)代理人　100173185
弁理士　森田　裕
(74)代理人　100162503
弁理士　今野　智介

最終頁に続く

(54)【発明の名称】レファムリンの注射可能医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】

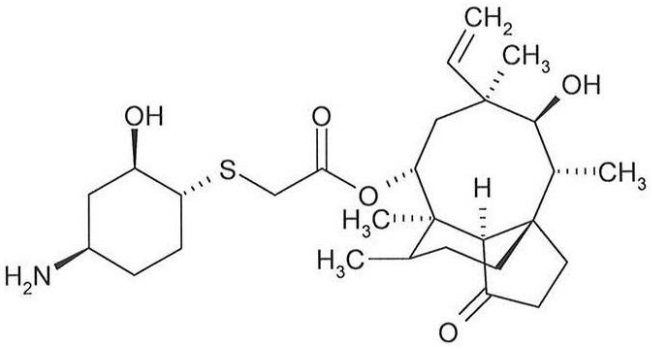


Ⅰ

の化合物を含む注射可能医薬製剤であって、
前記製剤が、薬学的に許容される２～６のｐＨ値に緩衝化され、
緩衝液が、クエン酸緩衝液、および、クエン酸緩衝液とリン酸緩衝液の混合物からなる群から選択される、製剤。
【請求項２】

薬学的に許容される３～５．５のｐＨ値に緩衝化されている、請求項１に記載の製剤。
【請求項３】
薬学的に許容される４～５のｐＨ値に緩衝化されている、請求項１に記載の製剤。
【請求項４】
薬学的に許容される約５のｐＨ値に緩衝化されている、請求項１に記載の製剤。
【請求項５】
緩衝液が、クエン酸緩衝液である、請求項１から４のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項６】
緩衝液が、１０～２０ｍＭクエン酸緩衝液である、請求項１から４のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項７】
緩衝液が、１０ｍＭクエン酸緩衝液である、請求項１から４のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項８】
緩衝化された製剤が、生理食塩水、５％ブドウ糖液およびそれらの混合物からなる群から好ましくは選択される、薬学的に許容されるビヒクルを含む、請求項１から７のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項９】
緩衝液が、１０ｍＭ～２０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値が３～５．５、式（Ｉ）の化合物の濃度が０．２～３ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤が薬学的に許容されるビヒクルを含む、請求項１から８のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項１０】
製剤のｐＨ値が５である、請求項９に記載の製剤。
【請求項１１】
緩衝液が、１０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値が３～５．５、式（Ｉ）の化合物の濃度が０．３～１．２ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤が薬学的に許容されるビヒクルを含む、請求項９又は１０に記載の製剤。
【請求項１２】
緩衝液が、１０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値が３～５．５、式（Ｉ）の化合物の濃度が０．３～０．６ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤が薬学的に許容されるビヒクルを含む、請求項１１に記載の製剤。
【請求項１３】
式（Ｉ）の化合物が、薬学的に許容される塩として、特に酢酸塩および／またはＬ－乳酸塩として用いられる、請求項１から１２のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項１４】
式（Ｉ）の化合物が、薬学的に許容される塩として、酢酸塩として用いられる、請求項１３に記載の製剤。
【請求項１５】
微生物が介在する疾患の治療での使用のための、請求項１から１４のいずれか一項に記載の製剤。
【請求項１６】
製剤が、静脈内適用により投与されることを特徴とする、請求項１５に記載の使用のための製剤。
【請求項１７】
請求項１～１４のいずれか一項に記載の注射可能製剤を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式（Ｉ）
【０００２】

【化１】



I

の化合物、即ち、１４－Ｏ－｛［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシルスルファニル］－アセチル｝－ムチリン（以下「ＢＣ－３７８１」と称する）およびその塩を含む医薬組成物に関する。

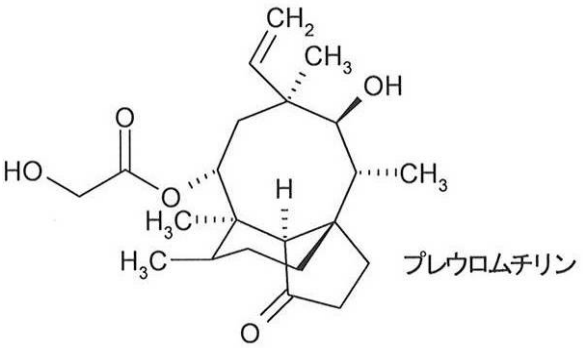
【背景技術】

【０００３】

式

【０００４】

【化２】



の化合物プレウロムチリンは、天然に存在する抗生物質であり、例えば、担子菌類プレウロタス・ムチラス（Ｐｌｅｕｒｏｔｕｓ ｍｕｔｉｌｕｓ）およびＰ．パセケリアナス（Ｐ．ｐａｓｓｅｃｋｅｒｉａｎｕｓ）によって生産される。例えば、Ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ、１２版、項目７６９４参照。

【０００５】

プレウロムチリンの主要な環状構造を有し、第１級ヒドロキシル基で置換されている多くのさらなるプレウロムチリンは、例えば、抗菌薬として開発されてきた。その顕著な抗菌活性により、ＷＯ２００８／１１３０８９に開示されているアミノヒドロキシ置換シクロヘキシルスルファニルアセチルムチリンであるプレウロムチリン誘導体の１群は、特に関心を集めていることが判明した。ＷＯ２００８／１１３０８９に示されているように、１４－Ｏ－｛［（４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－スルファニル］－アセチル｝－ムチリンは、とりわけ気道および皮膚、ならびに皮膚組織の感染に関連した、グラム陽性およびグラム陰性の病原体に対するそれらの活性により、特に有用な化合物である。特に、１４－Ｏ－｛［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシルスルファニル］－アセチル｝－ムチリン（以下、「ＢＣ－３７８１」または「レファムリン」と称する）は、ヒトにおける重篤な感染症を治療する全身使用のために開発された。ＢＣ－３７８１は、とりわけＲ．Ｎｏｖａｋ、Ａｒｅ ｐｌｅｕｒｏｍｕｔｉｌｉｎ ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ ｆｉｎａｌｌｙ ｆｉｔ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｕｓｅ？、Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１２４１（２０１１）７１～８１およびＷ．Ｔ．Ｐｒｉｎｃｅら、Ｐｈａｓｅ ＩＩ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｓｔｕｄｙ ｏｆ ＢＣ－３７８１，ａ Ｐｌｅｕｒｏｍｕｔｉｌｉｎ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ，ｉｎ Ｔｒｅａｔ

ment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy、第５７巻、第５号、（２０１３）、２０８７～２０９４に記載されている。後者の刊行物には、全身投与によりヒトにおける重篤な感染症を治療するためのプレウロムチリン誘導体の最初の概念実証が例示されている。レファムリンは経口および静脈内投与できる。化合物が静脈内投与される場合、注射部位に不耐性が認められる場合が多い。化合物が静脈内注入として送達される場合、注入部位の刺激がより顕著である場合が多く、それはヒト環境で軽度から中程度および重度までの範囲であり得る。局所不耐性の作用としては、疼痛、紅斑および静脈炎が挙げられる。Ｓ．Ｈ．Ｙａｌｋｏｗｓｋｙら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第８７巻、第７号、１９８９、７８７には、静脈内薬物送達に関連した製剤関連の問題が記載されており、主な副作用として、溶血、沈殿、静脈炎および疼痛が報告されている。しかし、一般にプレウロムチリンまたは特にレファムリンの製剤または製剤開発については、この先行技術文献には概説されていない。

【０００６】

Ｇ．Ｅｉｃｈｅｎｂａｕｍら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、６８、２０１３、３９４には、生理学的血液ｐＨ、例えば、ｐＨ７．４で溶解度が低い化合物について、ファーストインヒューマン試験の前に、静脈内製剤の注射部位の忍容性を評価し、向上させる方法が記載されている。調査の焦点は、両性イオンのモデル化合物ＪＮＪ－Ｘに置かれた。しかし、ＢＣ－３７８１は、両性イオンでもなく、血液ｐＨで低い溶解度も有していない。

【０００７】

ＷＯ１９９９／３０７２８には、注射部位の不耐性の作用を回避または低減することが意図された添加剤と組み合わせて水溶液中にダルホプリスチン／キヌプリスチンを含有する注射可能組成物について記載されている。添加剤は、緩衝溶液を包含する。しかし、前記文献は、ダルホプリスチン／キヌプリスチンの組合せ適用に関し、これらは、構造および物理化学的特性においてプレウロムチリン誘導体、例えば、ＢＣ－３７８１といずれもかなり異なる、２つの別個の化合物である。さらに、ＢＣ－３７８１は、とりわけ、耐性の高い病原体により生じる重篤な感染症を治療するために、単一の化合物として用いられる。

【０００８】

さらなる先行技術文献には、注入部位の忍容性の向上に関連する別の分子の製剤開発および試験について記載されている。このような先行技術の簡単な非包括的選択を以下に列挙する：

ａ）Ｓ．Ｇｕｐｔａら、Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｒｅｎｉｎ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ａｂｂｏｔｔ－７２５１７、Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．＆Ｔｅｃｈ．４８（２）：８６～９１（１９９４）

ｂ）Ｐ．Ｓｉｍａｍｏｒａら、「Ｓｔｕｄｉｅｓ ｉｎ Ｐｈｌｅｂｉｔｉｓ ＶＩＩＩ：Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｐＨ Ｓｏｌｕｂｉｌｉｚｅｄ Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ Ｄｅｘｖｅｒａｐａｍｉｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ」、ＰＤＡ Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．＆ Ｔｅｃｈ．５０（２）：１２３－１２８（１９９６）

ｃ）Ｌ．Ｗｉｌｌｅｍｓら、Ｉｔｒａｃｏｎａｚｏｌｅ ｏｒａｌ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ：ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔＩｃｓ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃｓ、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、２００１、２６、１５９。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

ＢＣ－３７８１と比較すると、これらのさらなる先行技術文献に記載の分子はすべて、

構造および物理化学的特性でプレウロムチリン誘導体とかなり異なる。したがって、レファムリンの局所忍容性を向上させた製剤を開発する課題は、先行技術に記載の方法とかなり異なるものであった。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

この課題は、請求項１の主題により解決される。好ましい実施形態は、従属請求項に列挙される。

【００１１】

特に、本発明は、とりわけ静脈内投与のためのＢＣ－３７８１の注射可能製剤に関する。

【００１２】

ＢＣ－３７８１およびその合成は、例えば、ＷＯ２００８／１１３０８９に開示されている。

【００１３】

薬学的に許容されるｐＨ値、とりわけ２～６のｐＨ値、特に３～５．５のｐＨ値、好ましくは約４～５のｐＨ値、特に好ましくは約５に緩衝化されているＢＣ－３７８１を含有する注射可能製剤が、特に注射部位の不耐性の作用を回避するか、または少なくとも低減することが判明した。

【００１４】

さらに、緩衝液が、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液およびそれらの混合物からなる群から好ましくは選択されることが判明した。好ましいクエン酸緩衝液は、クエン酸とクエン酸三ナトリウムとを混合することにより調製される。

【００１５】

製剤中の緩衝液、特にクエン酸緩衝液の量は、５ｍＭ～２５ｍＭ、好ましくは８ｍＭ～２０ｍＭ、特に好ましくは約１０ｍＭ～約２０ｍＭの範囲内であることが好ましい。

【００１６】

１０ｍＭ～２０ｍＭクエン酸緩衝液、特に１０ｍＭクエン酸緩衝液が最も好ましく、好ましくはヒトにおける臨床製剤で用いられる。

【００１７】

注射可能製剤の残りの成分およびそれらの各量は、利用可能な一般知識に基づき当業者により選択され得る。

【００１８】

例えば、注射可能製剤は、０．９％（ｗ／ｖ）ＮａＣｌを含有する生理食塩水（以下、「ＮＳＳ」とも略記する）またはブドウ糖液、例えば、５％（ｗ／ｖ）（無水）ブドウ糖液（以下、「Ｄ５Ｗ」とも略記する）に基づくものであってよい。

【００１９】

好ましい組成物は、ＮＳＳに基づくものであり、１０ｍＭクエン酸緩衝液～２０ｍＭクエン酸緩衝液、特に好ましくは１０ｍＭクエン酸緩衝液を含有する。

【００２０】

製剤中のＢＣ－３７８１の量は、遊離塩基形態のＢＣ－３７８１として計算すると、１００ｍｇ／２５０ｍｌ～３００ｍｇ／２５０ｍｌ溶液、好ましくは約１５０ｍｇ／２５０ｍｌ溶液の範囲であり得る。

【００２１】

ＢＣ－３７８１は、薬学的に許容される塩、特に結晶塩の形態で本発明による注射可能製剤の調製のために用いられ得る。

【００２２】

ＢＣ－３７８１の好ましい結晶塩形態は、例えば、ＷＯ２０１１／１４６９５４に開示されている。

【００２３】

本発明の一態様において、注射可能製剤は、ＢＣ－３７８１の薬学的に許容される塩と

して、好ましくは酢酸塩および／またはＬ－乳酸塩、最も好ましくは酢酸塩を使用する。

【００２４】

さらなる態様において、本発明は、静脈内適用後、特に静脈内注入後のＢＣ－３７８１の局所忍容性を向上させた静脈内製剤を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００２５】

様々な媒体中のＢＣ－３７８１酢酸塩の溶解度は以下の通りである：

【００２６】

【表１】

媒体	溶解度[mg/ml]
水	≥100
0.9% (w/v)生理食塩水	
pH1 (0.1M HCl)	
pH6.8 (150mMリン酸緩衝液)	
pH7.4 (300mMリン酸緩衝液)	≥100

【００２７】

報告されている局所忍容性の問題は、生理学的ｐＨで化合物の溶解度が不十分であることに関連する場合が多いが、これはＢＣ－３７８１には当てはまらない。局所忍容性の問題を引き起こす他の問題は、生理学的ｐＨ（例えば、ｐＨ６．８～７．４）での化合物の安定性の問題に関連する場合があるが、これらのｐＨ範囲で優れた安定性が認められているため、これもやはりＢＣ－３７８１には当てはまらない。

【００２８】

ＢＣ－３７８１のｐＫａ測定値は９．４１であり、これは、化合物の大部分が生理学的ｐＨでイオン化されることを意味する。

【００２９】

したがって、緩衝化された製剤中で送達したときの、ＢＣ－３７８１の向上した忍容性の作用および本出願に記載の製剤概念は十分に驚くべきものである。

【００３０】

原則として、緩衝溶液は、弱酸とその塩（ナトリウム塩など）または弱アルカリとその塩との組合せとして調製される。

【００３１】

一態様において、製剤は、酸／塩基系を用いて調製され、該系における成分の少なくとも１つは、ｐＫａ値が２～６の範囲内の弱酸または弱塩基であり、結果得られた該系のｐＨは、前記ｐＫａ値の範囲内またはそれ未満である。

【００３２】

ヒトに投与される製剤の好ましいｐＨ範囲は、３～５．５、より好ましくは４～５、特に好ましくは約５である。さらに好ましいｐＨ範囲は４～６、好ましくは５～６である。

【００３３】

さらにより好ましくは、該系は、その共役塩基、強塩基もしくは弱塩基と組み合わせた、ｐＫａ値が２から６の範囲内の１つもしくは複数の薬学的に許容される弱有機もしくは無機酸を含んでいてもよく、または該系は、ｐＫａ値が２～６の範囲内の酸／塩基対に属する少なくとも１つの弱塩基と組み合わせた、１つもしくは複数の薬学的に許容される強有機もしくは無機酸を含んでいてもよい。

【００３４】

以下の酸（またはそれらの共役塩基）は、該系の組成の一部を形成し得る酸の例である：クエン酸、酢酸、乳酸、アミノ酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、安息香酸、ヒスチジン、グルタル酸、プロピオン酸、コハク酸、ギ酸、マレイン酸、アスパラギ

ン酸、マロン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸およびリン酸。これらの酸を、その共役塩基、別の弱酸の共役塩基または水酸化ナトリウムと組み合わせてもよい。また、上記酸の共役塩基を、適当な場合、メタンスルホン酸、塩酸、リン酸または硫酸と組み合わせてもよい。

【００３５】

これらの例の中で、最も特に有利なものとしては、クエン酸、リン酸および両方の組合せ、ならびに／またはそれらの共役塩基が挙げられるが、何ら限定を意味するものではない。

【００３６】

得られた混合物は、緩衝化溶液になる。

【００３７】

本発明による緩衝化された製剤は、生理食塩水、５％ブドウ糖液およびそれらの混合物、最も好ましくは生理食塩水からなる群から好ましくは選択される、薬学的に許容されるビヒクルを含み得る。

【００３８】

他の薬学的に許容されるビヒクルは、とりわけ１０％または４０％グルコース、２０％キシリトール、乳酸化リンガー液（以下、「ＬＲＳ」とも称する）およびそれらの混合物の水溶液である。

【００３９】

ＢＣ－３７８１の最終製剤（薬学的に許容されるビヒクル、緩衝液およびＢＣ－３７８１塩、任意選択で補助剤）は、薬学的に許容されるオスモル濃度、例えば、２５０～４００ｍｏｓｍ／ｋｇを有する。

【００４０】

本発明によれば、緩衝溶液は、特に、２～６の範囲の所望のｐＨに達するように、水酸化ナトリウムを所定量の酸に添加し、次いで、水を所望の体積まで添加することによる、一般的に用いられる公知の方法に従って調製され得る。

【００４１】

本発明の一態様において、ＢＣ－３７８１の緩衝化溶液は、１００ｍＭ～１０００ｍＭ、好ましくは２００ｍＭ～８００ｍＭ、最も好ましくは２５０ｍＭ～５４０ｍＭの濃縮緩衝液を薬学的に許容される静脈内用ビヒクル中で再溶解し、優先的には薬学的に許容される塩として、例えば、酢酸塩（以下．Ａｃと略記する）もしくはＬ－乳酸塩（．Ｌａと略記する）としてＢＣ－３７８１を添加し、または薬学的に許容される塩、例えば、酢酸塩またはＬ－乳酸塩としてＢＣ－３７８１の１ｍｇ／ｍｌ～１００ｍｇ／ｍｌ、好ましくは５ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、最も好ましくは１０ｍｇ／ｍｌ～１５ｍｇ／ｍｌ溶液を添加し、それにより最終の所望の濃度のＢＣ－３７８１となることにより確立され得る。

【００４２】

本発明の別の態様において、製剤の全成分、例えば、緩衝液成分および好ましくは薬学的に許容される塩としてＢＣ－３７８１を、薬学的に許容される静脈内用ビヒクルに直接添加してもよい。

【００４３】

本発明の一態様において、緩衝液系としては、ｐＨ範囲３～６、好ましくはｐＨ４～６、最も好ましくはｐＨ５のクエン酸緩衝液、リン酸緩衝液および酢酸緩衝液、好ましくはクエン酸緩衝液およびリン酸緩衝液またはそれらの混合物、最も好ましくはクエン酸緩衝液が挙げられる。

【００４４】

緩衝液系は、有機酸、例えば、クエン酸および酢酸、または無機酸、例えば、リン酸を、水または好ましくは薬学的に許容される静脈内用ビヒクルに溶解し、塩基、好ましくはアルカリ塩基、例えばＫＯＨおよびＮａＯＨ、最も好ましくはＮａＯＨでｐＨを調整することにより調製され得る。

【００４５】

あるいは、緩衝液系は、適当な共役塩基、例えば、クエン酸三ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムまたは酢酸ナトリウムと共に有機酸、例えば、クエン酸および酢酸、または無機酸、例えば、リン酸を、水または好ましくは薬学的に許容される静脈内用ビヒクルに溶解することにより調製され得る。任意選択で、ｐＨを、塩酸または水酸化ナトリウムで最終の所望のｐＨに（微）調製してもよい。

【００４６】

任意選択で、特にグルコース、塩化ナトリウム、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、フルクトースまたはデキストラン４０および７０から好ましくは選択される緩衝化された製剤中の張性剤に加えて、医薬組成物は、薬学的に許容される補助剤を含有し得、この補助剤は、共溶媒、安定剤、凍結防止剤、乾燥剤、増量剤から選択される。共溶媒および可溶化剤は、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール３００および４００）、プロピレングリコール、エタノールおよび界面活性剤、例えば、ポリソルベート８０またはポリオキシエチレン化誘導体（クレモホール）などから好ましくは選択されるが、何ら限定を意味するものではない。増量剤および凍結防止剤は、単糖類、例えば、グルコース、マンニトール、フルクトースもしくはソルビトール、二糖類、例えば、ショ糖、乳糖、トレハロースもしくはマルトース、または水溶性ポリマー、例えば、デキストラン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはゼラチンから好ましくは選択される。安定剤は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、アセチルシステイン、亜硫酸塩、モノチオグリセロール）から好ましくは選択される。非経口製剤で用いられる賦形剤は、Ｙ．Ｍｅｈｍｏｏｄら、Ｏｐｅｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、２０１５、３（３）、１９～２７およびＲ．Ｇ．Ｓｔｒｉｃｋｌｅｙ、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、第２１巻、第２号、２０１～２３０により説明されている。

【００４７】

緩衝化された製剤中のＢＣ－３７８１のヒト用量は、１０ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１５ｍｇ～５００ｍｇ、最も好ましくは２５ｍｇ～３００ｍｇ、例えば、１５０ｍｇである。任意選択で、製剤は、治療要件に応じて、１日数回、例えば、ＢＩＤ、ＴＩＤ投与され得る。投与体積は、成人で１０ｍｌ～１０００ｍｌ、好ましくは２０ｍｌ～５００ｍｌ、最も好ましくは２０ｍｌ～３００ｍｌ、例えば、２５０または３００ｍｌの範囲であり得る。

【００４８】

本発明による製剤の好ましい実施形態において、緩衝液は、１０ｍＭ～２０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値は、３～５．５、好ましくはｐＨ５であり、ＢＣ－３７８１の濃度は、０．２～３ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤は、薬学的に許容されるビヒクルを含む。

【００４９】

さらに好ましい実施形態において、緩衝液は、１０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値は、３～５．５、好ましくはｐＨ５であり、ＢＣ－３７８１の濃度は、０．３～１．２ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤は、薬学的に許容されるビヒクルを含む。

【００５０】

さらに好ましい実施形態において、緩衝液は、１０ｍＭクエン酸緩衝液であり、製剤のｐＨ値は、３～５．５、好ましくはｐＨ５であり、ＢＣ－３７８１の濃度は、０．３～０．６ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）であり、製剤は、薬学的に許容されるビヒクルを含む。

【００５１】

任意選択で補助剤を含むＢＣ－３７８１製剤の提示キットも本発明の文脈の範囲内であることが理解される。任意の形態の提示キットが、好適であり得る。

【００５２】

例えば、緩衝液は、好ましくは薬学的に許容される静脈内用ビヒクルでのさらなる希釈

のために、濃縮緩衝液としてガラスバイアル中で提供され得る。濃縮緩衝液を、薬学的に許容される静脈内用ビヒクルを充填した市販の輸液バッグまたはボトル中で所望のモル濃度まで希釈してもよい。ＢＣ－３７８１を濃縮液として所望の濃度または用量まで添加する。

【００５３】

あるいは、濃縮緩衝液を使用して空の輸液バッグ（例えば、ＥＶＡバッグ）を満たし、薬学的に許容される静脈内用ビヒクルで所望のモル濃度まで希釈してもよく、最終的にＢＣ－３７８１を溶液または固体化合物として所望の濃度で添加する。

【００５４】

さらに、緩衝液は、ＢＣ－３７８１の再溶解のために、選択されたモル濃度で、輸液バッグまたは輸液ボトル中で、好ましくは薬学的に許容される静脈内用ビヒクル中で提供され得る。ＢＣ－３７８１を、例えば、溶液として緩衝化輸液バッグ／ボトルに添加してもよい。

【００５５】

あるいは、ＢＣ－３７８１は、好ましくはいずれも薬学的に許容される静脈内用ビヒクルに基づく、緩衝ビヒクル中でのさらなる希釈のために、凍結乾燥物または濃縮液としてガラスバイアル中で提供され得る。

【００５６】

さらに、提示キットは、緩衝液、薬学的に許容される静脈内用ビヒクル、任意選択で補助剤およびＢＣ－３７８１を含有する、すぐに使用できる輸液バッグおよびボトルを包含し得る。

【００５７】

例えば、とりわけヒト投与に適した本発明の滅菌製剤は、一般的に用いられる公知の方法、例えば、滅菌濾過、滅菌濾過および無菌充填、加熱滅菌またはγ線照射により調製され得る。選択された方法は、滅菌される化合物または溶液の安定性に依存する。例えば、ＢＣ－３７８１を含まない薬学的に許容される静脈内用ビヒクル中の緩衝溶液を滅菌するのに好ましい方法では、滅菌濾過され、次いで加熱滅菌される。ＢＣ－３７８１を含有する溶液は、好ましくは滅菌濾過され、次いで適当な容器、例えば、ガラスバイアル、ガラスボトル、輸液バッグに無菌充填される。

【００５８】

上記の実施形態すべてにおいて、薬学的に許容されるビヒクルは、好ましくはＮＳＳ、ＬＲＳおよび／またはＤ５Ｗ、最も好ましくはＮＳＳである。

【００５９】

さらに、上記の実施形態すべてにおいて、ＢＣ－３７８１は、薬学的に許容される塩、特に、酢酸塩および／またはＬ－乳酸塩、特に好ましくは酢酸塩として好ましくは用いられる。

【００６０】

本発明のさらなる態様は、微生物が介在する疾患の治療での使用のための本発明による製剤に関する。

【００６１】

好ましい実施形態において、製剤は、静脈内適用により投与される。

【００６２】

さらに、本発明は、本発明による注射可能製剤を含む医薬品提示形態に関する。

【００６３】

さらに、本発明は、本発明による製剤が、それを必要とする対象に投与される、微生物が介在する疾患の治療方法に関する。

【００６４】

本発明による方法において、製剤は、静脈内適用により好ましくは投与される。

【００６５】

静脈内適用としては、ボーラス、低速ボーラスおよび持続注入を含む注入投与が挙げら

れる。

【００６６】

以下の略語を使用する。

ＡＰＩ　医薬品有効成分

ＢＩＤ　ｂｉｓ　ｉｎ　ｄｉｅ（１日２回）

ＥＰ　ヨーロッパ薬局方

ｇ　グラム

ＪＰ　日本薬局方

ｋｇ　キログラム

ｌ　リットル

Ｍ　モル

ｍＭ　ミリモル

ｍｉｎ　分

ｍｌ　ミリリットル

ＮＦ　国民医薬品集

ｑ．ｓ．　必要量

ＴＩＤ　ｔｅｒ　ｉｎ　ｄｉｅ（１日３回）

ＵＳＰ　アメリカ薬局方

ｗ／ｖ　重量／体積

【実施例】

【００６７】

臨床（ヒト）製剤またはそれらの成分を調製するために用いられる賦形剤は、薬局方等級、例えば、ＵＳＰおよび／もしくはＥＰ、ならびに／またはＮＦおよび／もしくはＪＰのものである。

【実施例１】

【００６８】

ラット背部尾静脈モデルにおける忍容性を調査するために用いられる、１４－Ｏ－｛［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシルスルファニル］－アセチル｝－ムチリン（ＢＣ－３７８１）製剤の調製

ａ）医薬ビヒクルの調製／購入

医薬ビヒクルＮＳＳの調製は、０．９％（ｗ／ｖ）ＮａＣｌを溶解することにより確立される。Ｄ５ＷはＦｒｅｓｅｎｉｕｓ　Ｋａｂｉから購入する。

【００６９】

ｂ）緩衝液の調製

【００７０】

【表２】

20mMクエン酸緩衝溶液pH5.0 (0.9% (w/v) NaCl):	0.9% (w/v) NaCl 250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH5.0に調整
20mMクエン酸緩衝溶液pH6.0 (0.9% (w/v) NaCl):	0.9% (w/v) NaCl 250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH6.0に調整
20mMクエン酸緩衝溶液pH7.0 (0.9% (w/v) NaCl):	0.9% (w/v) NaCl 250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH7.0に調整
10mMクエン酸緩衝溶液pH5.0 (0.9% (w/v) NaCl):	20mMクエン酸緩衝液(0.9% (w/v) NaCl) 1ml＋0.9% (w/v) NaCl 1ml
20mMクエン酸緩衝溶液pH5.0 (5% (w/v) ブドウ糖):	5% (w/v)ブドウ糖250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH5.0に調整
20mMクエン酸緩衝溶液pH7.0 (5% (w/v) ブドウ糖):	5% (w/v)ブドウ糖250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH7.0に調整
20mMクエン酸緩衝溶液pH4.5 (0.9% (w/v) NaCl):	0.9% (w/v) NaCl 250ml中のクエン酸1.05gをNaOHでpH4.5に調整
100mMクエン酸一水和物	クエン酸2.10gを100ml H_2Oに溶解
200mM Na_2HPO_4x$2H_2O$	Na_2HPO_4×$2H_2O$ 3.56gを100ml H_2Oに溶解
100mMクエン酸/リン酸緩衝液pH5.0	100mMクエン酸一水和物49ml＋200mM Na_2HPO_4×$2H_2O$ 51ml
20mMクエン酸/リン酸緩衝液pH5.0 0.7% (w/v) NaCl	100mMクエン酸/リン酸緩衝液5ml、pH5.0を0.9% (w/v) NaClで25mlに希釈

【００７１】

ｃ）製剤の最終調製

薬学的に許容される塩、例えば、酢酸塩またはＬ－乳酸塩として存在する試験化合物１４－Ｏ－｛［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシルスルファニル］－アセチル｝－ムチリン（ＢＣ－３７８１）を、緩衝溶液、ＮＳＳまたはＤ５Ｗに溶解し、６ｍｇ／ｍｌ（遊離塩基形態として計算）の濃度にする。

【００７２】

例えば、以下の量を計量する。

【００７３】

【表３】

BC-3781遊離塩基の量[mg]	緩衝液の体積[ml]
300	50.0
150	25.0

【実施例２】

【００７４】

局所忍容性の違いを調査するための第１相臨床試験で用いられる製剤の調製。ＢＣ－３７８１の１０ｍＭクエン酸緩衝生理食塩水製剤、ＢＣ－３７８１生理食塩水製剤および各薬物ビヒクル（以下、「プラセボ製剤」または「プラセボ」とも称する）の調製

ａ）生理食塩水中のＢＣ－３７８１濃縮液

ＢＣ－３７８１溶液の調製は、ＢＣ－３７８１酢酸塩を注射用水に溶解し、さらにＮａ

Ｃｌを溶解することにより達成された。滅菌濾過後、次いで溶液を無菌条件下でバイアルに充填した。

ＢＣ－３７８１生理食塩水バイアルの定量的組成

【００７５】

【表４】

成分	量
BC-3781.Ac	150mg遊離塩基
塩化ナトリウム	0.135g
注射用水	15mlまで

【００７６】

ＢＣ－３７８１の他の好ましい結晶塩は、ＷＯ２０１１／１４６９５４に開示されている。

【００７７】

ｂ）クエン酸濃縮緩衝液

クエン酸緩衝溶液を別に調製する。クエン酸およびクエン酸三ナトリウムを注射用水に溶解し、次いでバイアルに充填する。

２５０ｍＭクエン酸濃縮緩衝液のバッチ処方

【００７８】

【表５】

成分	1バッチあたりの量
クエン酸一水和物	16.8g
クエン酸三ナトリウム二水和物	50.0g
注射用水	1000mlまで

【００７９】

クエン酸濃縮緩衝液を滅菌条件下（例えば、滅菌濾過、オートクレーブ）で１０ｍｌバイアルに充填する。

２５０ｍＭクエン酸緩衝液バイアルの定性的および定量的組成

【００８０】

【表６】

成分	含量
クエン酸一水和物	0.168g
クエン酸三ナトリウム二水和物	0.500g
注射用水	10mlまで

【００８１】

あるいは、クエン酸緩衝液を異なるモル濃度で調製する。

５４０ｍＭクエン酸濃縮緩衝液のバッチ処方

【００８２】

【表７】

成分	540mM濃縮液の1バッチあたりの量
クエン酸一水和物	183.0g
クエン酸三ナトリウム二水和物	538.0g
注射用水	5000mlまで

【００８３】

クエン酸濃縮緩衝液を滅菌条件下（例えば、滅菌濾過、オートクレーブ）で５ｍｌバイアルに充填する。

クエン酸緩衝液バイアルの定量的組成

【００８４】

【表８】

成分	540mM濃縮液の含量
クエン酸一水和物	0.183g
クエン酸三ナトリウム二水和物	0.538g
注射用水	5mlまで

【００８５】

ｃ）臨床製剤

ＢＣ－３７８１輸液の必要な体積および濃度に応じて、滅菌バッグに、必要量のｉ）生理食塩水中のＢＣ－３７８１濃縮液（実施例２ａ）に記載の調製物）、ｉｉ）クエン酸濃縮緩衝液（実施例２ｂ）に記載の調製物）およびｉｉｉ）市販のＮＳＳを充填した。

【００８６】

ＢＣ－３７８１クエン酸緩衝液製剤を調製するために２５０ｍＭクエン酸濃縮緩衝液を使用する臨床製剤の調製で用いられる注入液成分の量を以下の表に示す。さらに、表は、ＮＳＳおよびＮＳＳプラセボ製剤中のＢＣ－３７８１参照製剤の調製についても列挙している。

【００８７】

【表９】

最終的なBC-3781の濃度/体積	製剤ビヒクル	全体の体積[ml]	市販の0.9% (w/v)生理食塩水[ml]	250mM クエン酸濃縮緩衝液[ml]	BC-3781 濃縮液[ml]
400mg/200ml	0.9% (w/v)生理食塩水	250	200	-	50
	0.9% (w/v)クエン酸緩衝生理食塩水#	250	190	10	50
0mg/ml (250mlプラセボ)	0.9% (w/v)生理食塩水	250	250	-	-
150mg/400ml	0.9% (w/v)クエン酸緩衝生理食塩水#	500	461.25	20	18.75
200mg/400ml	0.9% (w/v)クエン酸緩衝生理食塩水#	500	455	20	25
0mg/ml (500mlプラセボ)	0.9% (w/v)生理食塩水	500	500	-	-

得られた注入液のpHは約5である。

【００８８】

ＢＣ－３７８１クエン酸緩衝液製剤を調製するために５４０ｍＭクエン酸濃縮緩衝液を使用する臨床製剤の調製で用いられる注入液成分の量を以下の表に示す。さらに、表は、生理食塩水および生理食塩水プラセボ製剤中のＢＣ－３７８１参照製剤の調製も列挙している。

【００８９】

【表１０】

最終的なBC-3781の濃度/体積	製剤ビヒクル	全体の体積 [ml]	市販の生理食塩水* [ml]	540mM クエン酸濃縮緩衝液 [ml]	10mg/ml BC-3781 濃縮液 [ml]
150mg/270ml	0.9% (w/v) 生理食塩水	270	255	-	15
150mg/270ml	0.9% (w/v) クエン酸緩衝生理食塩水#	270	250	5	15
0mg/ml (プラセボ)	0.9% (w/v) 生理食塩水	270	270	-	-

*市販の滅菌NaCl溶液、例えば、Ecobag;#得られた注入液のpHは約5である。

【００９０】

臨床製剤の注入液成分を、市販の空の滅菌輸液バッグ、例えば、３００ｍｌまたは５００ｍｌ　ＥＶＡバッグに充填する。

【００９１】

あるいは、実施例２ａ）に示した必要量のＢＣ－３７８１濃縮液および実施例２ｂ）に示した濃縮緩衝液を市販のプレフィルド生理食塩水輸液バッグに添加することにより、製剤を再溶解してもよい。任意選択で、添加されるＢＣ－３７８１濃縮液およびクエン酸濃縮緩衝液の体積を、添加前に市販の生理食塩水輸液バッグから回収する。

【００９２】

上の表に示した臨床製剤は、ＢＣ－３７８１生理食塩水製剤とＢＣ－３７８１クエン酸緩衝生理食塩水製剤の局所忍容性の違いを評価するために用いられた。クエン酸緩衝生理食塩水製剤は、生理食塩水製剤と比較して、優れた局所忍容性を示した。

【００９３】

具体的には、以下の２つの異なるＢＣ－３７８１製剤

・　１時間かけて注入される２７０ｍｌ中ＢＣ－３７８１　１５０ｍｇの生理食塩水製剤

・　１時間かけて注入される２７０ｍｌ中ＢＣ－３７８１　１５０ｍｇの生理食塩水クエン酸緩衝液製剤

を、無作為化二重盲検プラセボ対照第１相臨床試験で調査した。

【実施例３】

【００９４】

ＢＣ－３７８１塩、ＮａＣｌ、クエン酸、クエン酸三ナトリウムを水に直接溶解することにより、製剤を調製してもよい。次いで、この製剤を、適当な容器、例えば、輸液バッグ、輸液ボトルに無菌条件下で充填してもよい。製剤のｐＨは約５であり、必要な場合、ＨＣｌまたはＮａＯＨのいずれかで厳密に５．０になるように調整してもよい。

【００９５】

【表１１】

すぐに使用できる(RTU)輸液バッグのバッチ処方

成分	濃度(g/l)	1用量あたり (g/250ml)
BC-3781.Ac.	0.60*	0.175
塩化ナトリウム	9.000	2.2500
無水クエン酸	0.615	0.1537
クエン酸三ナトリウム二水和物	2.000	0.5000
注射用水	q.s.～体積	q.s.250ml まで

*BC-3781酢酸塩の量はより高く、APIの有効性(遊離塩基含量)に依存する。しかし製剤の濃度はBC-3781遊離塩基0.60g/lである。

【実施例４】

【００９６】

バイアルおよび薬を使わないクエン酸緩衝生理食塩水バッグに充填したＢＣ－３７８１濃縮液を別に調製することにより、製剤を調製してもよい。

【００９７】

ＢＣ－３７８１濃縮液を実施例２ステップａ）に記載の通り調製する。

【００９８】

緩衝溶液を、別に調製し、バクテリアおよび粒子の保持のために０．４５μｍカートリッジを通して濾過し、適当な容器、例えば、輸液バッグまたは輸液ボトルに充填する。ｐＨは約５である。

クエン酸緩衝生理食塩水バッグのバッチ処方

【００９９】

【表１２】

成分	機能	量/バッチ	量/バッグ
無水クエン酸	緩衝酸	2829g	166mg
クエン酸三ナトリウム二水和物	緩衝塩	9200g	0.54g
塩化ナトリウム	張性調整剤	41.4kg	2.43g
注射用水	溶媒	4600lまで	270mlまで

【０１００】
得られた緩衝液容器を加熱滅菌する。
【０１０１】
最終的にＢＣ－３７８１濃縮液バイアルの内容物を、クエン酸緩衝液輸液バッグ中で希釈（再溶解）し、最終製剤を生成する。得られたＢＣ－３７８１製剤は、ｐＨ約５の１０ｍＭクエン酸緩衝生理食塩水中のＢＣ－３７８１　１５０ｍｇに相当する。
【実施例５】
【０１０２】
市販の生理食塩水バッグ中で再溶解するための、ＢＣ－３７８１酢酸塩を含有するクエン酸濃縮緩衝液バイアルの調製。
【０１０３】
ａ）１５０ｍＭクエン酸緩衝溶液の調製
１５０ｍＭ濃縮緩衝液の調製は、適量のクエン酸一水和物とクエン酸三ナトリウム二水和物を水に溶解することにより行われた。得られたｐＨは約５である。
【０１０４】
【表１３】

	150mMクエン酸緩衝液
クエン酸一水和物	48mM (10084.8mg/l)
クエン酸三ナトリウム二水和物	102mM (29998.2mg/l)

【０１０５】
ｂ）１５０ｍＭクエン酸緩衝液中のＢＣ－３７８１酢酸塩濃縮液の調製
ＢＣ－３７８１酢酸塩の１５０ｍｇ遊離塩基等価物を１５０ｍＭクエン酸緩衝液２０ｍｌに溶解し、濃度を７．５ｍｇ／ｍｌにする。溶液を、例えば、ガラスバイアルに充填してもよい。
【０１０６】
例えば、２５０ｍｌの市販の生理食塩水輸液バッグまたはボトル中で上記溶液２０ｍｌを再溶解することにより、ｐＨ約５の約１０ｍＭクエン酸緩衝液中のＢＣ－３７８１遊離塩基１５０ｍｇが得られる。
【０１０７】
本発明の緩衝化された製剤を、ラット尾モデルおよびヒト臨床試験においてｉｎ　ｖｉｖｏで調査した。試験条件の詳細および驚くべき結果を以下の節に示す。
【０１０８】
局所忍容性を評価するためのラット尾モデルの説明
ＢＣ－３７８１をラット背部尾静脈に注入するための注入忍容性モデル部位を開発し、ＢＣ－３７８１の可能性のある臨床静脈内製剤を調査した。このために、雌のＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ（ＳＤ）ラットに、永久静脈カテーテル（ＢＤ（登録商標）Ｇ２１）

を挿入し、６ｍｇ／ｍｌの濃度のＢＣ－３７８１からなる様々な製剤を、最終用量７５ｍｇ／ｋｇになるまで１ｍｌ／分の一定の注入速度で注入した。血漿および尿を溶血徴候について５～３０分間チェックした。注入部位（尾静脈）での局所忍容性を、適用の２４時間後にチェックした。血漿および／または尿の溶血に関する情報と共に開発されたスコアシステムを回収し、分析に使用した。

【０１０９】

試験した注入製剤をそれらのスコアに従ってランク付けした。ＢＣ－３７８１の緩衝化注入液は局所忍容性の向上を示し、ｐＨ７未満の緩衝化された製剤については、溶血が認められなかった。両作用は、生理食塩水（ＮＳＳ）およびＤ５Ｗ中の参照製剤と比較された。

【０１１０】

試験の実施および結果

ａ）局所忍容性モデル

静脈内製剤の局所忍容性を決定するために、ラット尾静脈注入モデルを開発し、実施例１に従って調製したＢＣ－３７８１製剤を試験した。このために、スコアシステムを使用して、注射部位の臨床兆候を説明した。

【０１１１】

注入の２４時間後の背部尾静脈の目視チェックを、読み取り時点として定義した。以下のスコアを適用した：

２４時間後ラット尾静脈で異常が認められなかった場合の評価　０点

若干の赤色の斑点（斑状出血）　１点

中程度の斑点　２点、および

より重度の青から暗赤色の斑点　３点。

壊死の場合は３点とした。

【０１１２】

実施例１に従って調製したＮＳＳまたはＤ５Ｗに溶解したＢＣ－３７８１（緩衝液なし）を参照製剤として使用した。上記の条件下でＮＳＳおよびＤ５Ｗ製剤を注入することにより、検出可能な溶血および注入部位の中程度の局所刺激が生じ、製剤間で区別された。すべての製剤を盲検試料として動物の試験部位に送達させた。試験の最後に、製剤の非盲検化を行った。

【０１１３】

ｂ）採血

血液を、注入終了の１５分後に舌下静脈から採取し、２ｇ、４℃で５分間遠心分離した。血漿を採取し、溶血の徴候を視覚的にチェックし、その後－２０℃で貯蔵した。様々な製剤の薬物動態（ＰＫ）に対する影響を評価するために、ＢＣ－３７８１の血漿濃度を決定し、比較した。

【０１１４】

ｃ）尿素

注入終了後、麻酔を除去した。動物は、麻酔からの覚醒中、白いティッシュのシート上の個々のケージに入れたままにした。ティッシュ上に認められたわずかな赤血球尿滴を、溶血の徴候として記録した。

【０１１５】

ｄ）データ分析

各製剤についての局所忍容性モデルからのスコアを合計し、次いで対応する動物の数（ｎ＝３～１２）で割った。さらに、血漿および尿中の溶血の徴候を、製剤のランク付けで考慮した。

【０１１６】

ラット尾モデルでの結果

ａ）ラット尾静脈注入モデルで試験したＢＣ－３７８１製剤

【０１１７】

【表１４】

製剤	製剤の組成*	種類
製剤0 (試験設定)	0.9% (w/v) NaCl中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤1	0.9% (w/v) NaCl中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤2	5% (w/v)ブドウ糖中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤3	0.9% (w/v) NaCl中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤5	0.9% (w/v) NaCl中の10mMクエン酸緩衝液pH5.0 (プラセボ製剤)	プラセボ製剤
製剤7	0.9% (w/v) NaCl中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤8	5% (w/v)ブドウ糖中のBC-3781.Ac 6mg/ml	参照製剤
製剤9	0.9% (w/v) NaCl中の10mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤12	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.La 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤13	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤14	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.La 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤19	5% (w/v)ブドウ糖中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤20	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤22	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH4.5中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤30	0.7% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸/リン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤37	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH6.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤38	0.9% (w/v) NaCl中の20mMクエン酸緩衝液pH7.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤39	5% (w/v)ブドウ糖中の20mMクエン酸緩衝液pH5.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤
製剤40	5% (w/v)ブドウ糖中の20mMクエン酸緩衝液pH7.0中のBC-3781.Ac 6mg/ml	緩衝化された製剤

* 6mg/mlの濃度は、BC-3781遊離塩基含量に関連している

【０１１８】

製剤の調製

製剤の調製は実施例１に記載されている。活性製剤において、酢酸塩またはＬ－乳酸塩のいずれかとして存在する、必要量のＢＣ－３７８１を、上の表に列挙した緩衝溶液、Ｎ

ＳＳまたはＤ５Ｗ各々に溶解した。完全な溶解後、必要な希釈物を動物に直ちに投与した。ＢＣ－３７８１　７５ｍｇ／ｋｇ用量は、ＢＣ－３７８１の遊離塩基含量を指す。

【０１１９】

ｂ）動物の仕様および供給源

【０１２０】

【表１５】

試験動物	ラット、Sprague Dawley (SD)
供給元	Charles River Deutschland GmbH, D-97633 Sulzfeld
性別	雌
体重	200-240g

【０１２１】

ｃ）注入設定

尾を加熱ランプ下で５分間加熱した後、背部尾静脈に永久静脈カテーテル（ＢＤ　ｉｎｓｙｔｅ（商標）、２４ＧＡ）を挿入した。カテーテル挿入後、開始用に５％、麻酔維持用（マスク）に３．５％の濃度のイソフルランをラットに麻酔した。様々なＢＣ－３７８１製剤を、プログラム可能なシリンジポンプから、カテーテルが挿入されたラット背部尾静脈に注入した（１ｍｌ／分、６ｍｇ／ｍｌ、約２分）。注入終了後、カテーテルを生理食塩水０．１～０．２ｍｌで洗い流した。カテーテルおよびシリンジは廃棄し、接続チューブは再利用のためにエタノールで洗い流し、乾燥した。注入設定毎のグループサイズは３であった。

ラット尾モデルでの試験した製剤の結果（局所忍容性スコア、ならびに血漿および尿中の溶血）

【０１２２】

【表１６】

製剤	アクティブ/プラセボ	壊死	N*	スコア/n
5	P*	0%	3	0
0, 1, 3, 7	A	0%	12	**1.5**
2, 8	A	0%	6	**2**
9	A	0%	3	1.0
12, 14	A	0%	6	1.17
13, 20	A	0%	6	0.67
22	A	0%	3	1
37	A	0%	3	0.33
38	A	0%	3	1
30	A	0%	3	0.66
19, 39	A	0%	3	1.33
40	A	0%	3	0

* 凡例:Aアクティブ、Pプラセボ、N試験した動物の数

【０１２３】

試験結果は、ＢＣ－３７８１緩衝化溶液の驚くべき作用を裏付けている。非緩衝化参照

製剤と比較すると、試験した緩衝化溶液すべてが、良好な忍容性スコアを示している。驚くべきことに、その上、ＢＣ－３７８１緩衝化溶液では溶血が認められないが、非緩衝化溶液またはｐＨ７の緩衝化溶液では、血漿および尿中に目に見える溶血が生じている。これらの驚くべき作用は、血液ｐＨでＢＣ－３７８１の溶解度が限られていることに関連しておらず、該作用は、生理学的ｐＨ（約ｐＨ７）でＢＣ－３７８１の安定度が限られていることにより生じるものでもない。

【０１２４】

第１相臨床試験の結果

実施例２で調製したＮＳＳ中のＢＣ－３７８１（２７０ｍｌ中ＢＣ－３７８１　１５０ｍｇ）製剤とクエン酸緩衝生理食塩水中のＢＣ－３７８１（２７０ｍｌ中ＢＣ－３７８１　１５０ｍｇ）製剤とを比較すると、ＢＣ－３７８１緩衝化製剤の局所忍容性の向上が、第１相臨床試験でも確認された。試験は無作為化二重盲検プラセボ対照（生理食塩水をプラセボとして使用）であった。男性２５人および女性３５人の健康な対象合計６０人を処置した。試験の主要エンドポイントは、最初の３日以内での中程度の疼痛および紅斑であった。製剤は１時間かけて注入され、クエン酸緩衝生理食塩水中のレファムリンを投与したとき、驚くべきことに、最初の３日間での中程度の疼痛および／または紅斑の発生は、ほぼ半減した。例えば、生理食塩水治療群では、合計１５０回の注入のうち、中程度の疼痛が生じたのは１３回の注入（８．７％）であったが、クエン酸緩衝生理食塩水治療群では、１５０回の注入のうち中程度の疼痛と関連していたのはわずか６回（４％）であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｋ 47/12 (2006.01) Ａ６１Ｋ 47/12

(74)代理人 100144794
弁理士 大木 信人
(72)発明者 フェレンチック，マシアス
オーストリア共和国 ３４００ クロスターノイブルク，アーダルベルトーシュティフターガッセ １８－２０
(72)発明者 ハイルマイヤー，ヴェルナー
オーストリア共和国 ７０３４ ツィリングタール，オーベレ ヴァイデエッカー １９
(72)発明者 ヒンズマン，ピーター
オーストリア共和国 １０３０ ウィーン，ペトルスガッセ ９／１５
(72)発明者 ヴィッカ，ウルフギャング
オーストリア共和国 ２４６０ ブルック アン デア ライタ，ドクトル オットー トシャデク シュトラーセ １７

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特表２００２－５０８３３０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２８１６２（ＪＰ，Ａ）
特開昭５９－０１０５１０（ＪＰ，Ａ）
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ２０１３年, Vol.57, No.5, p.2087-2094
Pharmaceutical Research, ２００４年, Vol.21, No.2, p.201-230
Journal of Pharmaceutical Science and Technology, １９９４年, Vol.48, No.2, p.86-91

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
ＣＡ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）