

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7577376号
(P7577376)

(45)発行日 令和6年11月5日(2024.11.5)

(24)登録日 令和6年10月25日(2024.10.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/7072(2006.01)

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/4178(2006.01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 25 外国語出願 (全29頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-177575(P2023-177575)	(73)特許権者	512252250
(22)出願日	令和5年10月13日(2023.10.13)		ヘルパービー セラピューティクス リミ
(62)分割の表示	特願2020-560822(P2020-560822)		テッド
	の分割		Helperby Therapeut
原出願日	平成31年4月12日(2019.4.12)		ics Limited
(65)公開番号	特開2024-9968(P2024-9968A)		イギリス国 WC2A 3 LH ロンドン
(43)公開日	令和6年1月23日(2024.1.23)		, リンカーンズ イン フィールズ 6 6
審査請求日	令和5年10月16日(2023.10.16)		6 6 Lincoln's Inn Fie
(31)優先権主張番号	1807046.6		lds, London WC2A 3 LH
(32)優先日	平成30年4月30日(2018.4.30)		United Kingdom
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	110002206
			弁理士法人せとうち国際特許事務所
		(72)発明者	コーツ, アンソニー
			イギリス国 SW17 0 RE グレーター
			ロンドン, ロンドン, クランマー テラ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジドブジン及び抗微生物化合物を含む組み合わせ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ジドブジン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物と、セファレキシン、ホスホマイシン、ファロペネム若しくはメシリナム又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物とを含む組み合わせを含むグラム陰性細菌感染の治療薬。

【請求項2】

前記抗微生物化合物がセファレキシン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項1に記載の治療薬。

【請求項3】

前記抗微生物化合物がセファレキシンフタリジルエステル又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物である、請求項1に記載の治療薬。

【請求項4】

前記抗微生物化合物がホスホマイシン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項1に記載の治療薬。

【請求項5】

前記抗微生物化合物がファロペネム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項1に記載の治療薬。

【請求項6】

前記抗微生物化合物がファロペネムメドキシミル又はその薬学的に許容される塩及び／又

は溶媒和物である、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 7】

前記抗微生物化合物がメシリナム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 8】

前記メシリナムのプロドラッグが、ピブメシリナム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物である、請求項 7 に記載の治療薬。

【請求項 9】

前記感染に関連する増殖性微生物を死滅させるための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 10】

前記感染が尿路感染である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 11】

前記細菌感染が大腸菌（E. coli）によって引き起こされる、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 12】

前記感染が、前記細菌の薬剤耐性株によって引き起こされる、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の治療薬。

【請求項 13】

グラム陰性細菌感染治療のための医薬品の製造における、セファレキシン、ホスホマイシン、ファロペナム若しくはメシリナム又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物の使用。

【請求項 14】

グラム陰性細菌感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物と組み合わせた、セファレキシン、ホスホマイシン、ファロペナム若しくはメシリナム又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物の使用。

【請求項 15】

前記抗微生物化合物がセファレキシン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

前記抗微生物化合物がセファレキシントラジールエステル又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物である、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

前記抗微生物化合物がホスホマイシン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 18】

前記抗微生物化合物がファロペナム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 19】

前記抗微生物化合物がファロペナムメドキシミル又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物である、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 20】

前記抗微生物化合物がメシリナム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 13 又は請求項 14 に記載の使用。

【請求項 21】

前記メシリナムのプロドラッグが、ピブメシリナム又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

前記細菌感染が大腸菌（E. coli）によって引き起こされる、請求項 1 3 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記感染が、前記細菌の薬剤耐性株によって引き起こされる、請求項 1 3 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 4】

ジドブジン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物と、セファレキシン、ホスホマイシン、ファロペネム若しくはメシリナム又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む、グラム陰性細菌感染の治療のために用いられる医薬組成物。

10

【請求項 2 5】

グラム陰性細菌感染の治療における同時、別個又は順次使用のための組み合わせ薬剤としての、ジドブジン又はその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物と、セファレキシン、ホスホマイシン、ファロペネム若しくはメシリナム又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物とを含む製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、本明細書で定義した群から選択される抗生物質化合物又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグとの組み合わせに関する。また、本発明は、微生物感染の治療のための、これらの組み合わせの使用に関する。特に、本発明は、微生物感染、例えば尿路感染などのグラム陰性菌感染に関連する増殖性（対数期）微生物を死滅させるための、そのような組み合わせの使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

抗生物質が導入される以前は、急性微生物感染（例えば、結核又は肺炎）を患う患者が生存する可能性は低かった。例えば、結核による死亡率はほぼ 5 0 % であった。1 9 4 0 年代と 1 9 5 0 年代に抗微生物剤が導入されたことで、この状況が急速に変わったが、一般に使用される抗生物質に対する耐性を徐々に取得することで細菌はそれに応じてきた。現在、世界中のあらゆる国に、抗生物質耐性細菌が存在する。

30

【0 0 0 3】

実際、米国で院内感染を引き起こす細菌の 7 0 % 超が、感染と闘うのに通常使用される主要な抗微生物剤の少なくとも一つに対して耐性である（Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910(2002)）。従って、世界保健機関は、抗微生物剤耐性を、「最早将来の予測ではない重大な脅威であり、世界のあらゆる地域で今まさに起こっており、あらゆる国のあらゆる年齢のあらゆる人に生じ得るものである。」（“Antimicrobial resistance: global report on surveillance”, The World Health Organization, April 2014）と分類している。

40

【0 0 0 4】

重大な耐性問題に直面している抗生物質の一部は、尿路感染即ち U T I の治療に使用される化合物である。英国公衆衛生庁からの最近の報告に、抗微生物耐性が、2 0 1 6 年に N H S 研究所で確認された細菌によって引き起こされた 1 0 0 万例を超える尿路感染（U T I）において一般的であったと記載されている（〈〈English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR)〉〉(2017)）。

【0 0 0 5】

従って、尿路感染を引き起こす耐性細菌の深刻化している問題に対する解決法が、切実に求められている。

【0 0 0 6】

50

ほとんどの場合、UTIは、トリメトプリム、ニトロフラントイン又はホスホマイシンなどの経口摂取される抗生物質によって短期間で処置される。セファレキシンに加え、メシリナム若しくはその経口活性プロドラッグであるピブメシリナム、ファロペナム及びニトロキシリン（5-ニトロ-8-ヒドロキシキノリン）も用いることができる。

【0007】

驚くべきことに、そして尿路感染治療における抗微生物剤耐性との闘いにおいて非常に重要な点として、本出願人は、抗レトロウイルス薬であるジドブジンが、ある種の尿路抗生物質、即ちニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン及びファロペナムとの相乗効果を有することを発見した。即ち、その組み合わせは、所定の用量レベルでの各薬剤の予想される相加効果より大きい生理活性を有する。

10

【0008】

ジドブジン（AZT）は、ヌクレオシドアナログの逆転写酵素阻害薬であり、HIV/AIDS感染の治療に使用される一種の抗レトロウイルス薬である。抗レトロウイルス活性だけでなく、ジドブジン（AZT）の抗細菌効果が、グラム陰性菌感染の実験モデルで*in vitro*及び*in vivo*の両方で示されている（Hermann et al., *Antimicrob Agents Chemther.* 1992 May; 36(5): 1081-1085）。ジドブジンが抗生物質ゲンタマイシンと組み合わせた場合に抗微生物薬として活性であるという報告もあった（Doleans-Jordheim A. et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Oct;30(10):1249-56）。

【0009】

WO2014/147405には、微生物感染を治療するための、コリスチン及びポリミキシンBから選択されるポリミキシンと組み合わせたジドブジンの使用が記載されている。WO2015/114340には、コリスチン又はポリミキシンBから選択されるポリミキシン；リファンピシン、リファペンチン又はリファブチンから選択される抗結核抗生物質；及び任意にピペリンと組み合わせたジドブジンの使用が記載されている。WO2018/011562には、ジドブジンとカルバペナムとを含み、任意にポリミキシンB及びポリミキシンEから選択されるポリミキシンを含む組み合わせが記載されている。

20

【発明の概要】

【0010】

しかしながら、二つの活性剤を組み合わせる場合、相乗効果は予測も予想もできない。従って、本発明は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体が、ニトロフラントイン、メシリナム若しくはファロペナム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される化合物と組み合わせる使用された場合に、対数期（即ち、増殖期）微生物に対して相乗的抗微生物活性を示すという予想外の知見に基づくものである。特に、グラム陰性菌に対してその組み合わせを用いる場合、相乗作用が見られる。

30

【0011】

本発明の組み合わせの驚くべき生理活性は、細菌耐性が生じたある種の尿路抗生物質の活性を再生する機会を提供するものである。

【0012】

抗微生物薬剤の文脈での相乗作用は、「相乗作用」は、相加作用より大きい効果であるという、一般に受け入れられている意見に従う多くの方法で測定される。相乗作用が認められたか否かを評価する方法の一つは、「チェッカーボード」技術を用いることである。これは、部分阻害濃度指数（fractional inhibitory concentration index）（FICI）と称される値を発生させる許容された方法である。Orhan et al *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43(1):140には、140～141頁にかけての段落にチェッカーボード方法及び分析が記載されており、FICI値が、単独で及び混合物での各個々の成分のMIC（最小阻害濃度）レベルの合計の比であると説明されている。その組み合わせは、 $\Sigma FICI \leq 0.5$ である場合に相乗的であり、 $\Sigma FICI > 0.5 \sim < 4.0$ である場合に中立であり、 $\Sigma FICI > 4.0$ である場合に拮抗的であると考えられる。

40

【0013】

50

相乗作用の有無を確認するための別の許容された試験は、時間－死滅法を用いるものである。その試験では、経時的な細菌の対数的増殖又は静止的増殖に対する効果を評価する場合に、薬剤組み合わせの動的効果を各薬剤単独と比較する。やはり、可能な結果は、相乗効果、相加効果又は拮抗効果に関するものである。

【0014】

一態様において、本発明は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペナム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物との組み合わせを提供する。

【0015】

一実施形態において、当該組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグとの組み合わせである。

【0016】

別の実施形態において、当該組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、メシリナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ、例えばピブメシリナム又はその薬学的に許容される誘導体、例えばピブメシリナム塩酸塩との組み合わせである。

【0017】

別の実施形態において、当該組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ホスホマイシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ、例えばホスホマイシカルシウム、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシントロメタモール又はホスホマイシントロメタミンとの組み合わせである。

【0018】

別の実施形態において、当該組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、セファレキシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばセファレキシン水和物、セファレキシン一水和物又はセファレキシンプタリジルエステル）との組み合わせである。

【0019】

別の実施形態において、当該組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ファロペナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ、例えばファロペナムナトリウム、ファロペナムナトリウム水和物又はファロペナムメドキシミルとの組み合わせである。

【0020】

別の態様において、本発明は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペナム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用を提供する。

【0021】

一実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ニトロフラントイン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグと組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0022】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、メシリナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばピブメシリナム又はその薬学的に許容される誘導体、例えばピブメシリナム塩酸塩）と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0023】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ホスホマイシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばホスホ

10

20

30

40

50

マイシンカルシウム、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシントロメタモール又はホスホマイシントロメタミン)と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0024】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、セファレキシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばセファレキシン水和物、セファレキシン一水和物又はセファレキシントラジールエステル）と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0025】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ファロペネム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えば例えばファロペネムナトリウム、ファロペネムナトリウム水和物又はファロペネムメドキシミル）と組み合わせた、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0026】

別の態様において、本発明は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と組み合わせた、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペネム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物の使用を提供する。

【0027】

一実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグと組み合わせた、ニトロフラントイン又はその薬学的に許容される誘導体の使用である。

【0028】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と組み合わせた、メシリナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばピブメシリナム又はその薬学的に許容される誘導体、例えばピブメシリナム塩酸塩）の使用である。

【0029】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と組み合わせた、ホスホマイシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばホスホマイシンカルシウム、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシントロメタモール又はホスホマイシントロメタミン）の使用である。

【0030】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と組み合わせた、セファレキシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばセファレキシン水和物、セファレキシン一水和物又はセファレキシントラジールエステル）の使用である。

【0031】

別の実施形態において、当該使用は、微生物感染治療のための医薬品の製造における、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と組み合わせた、ファロペネム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばファロペネムナトリウム、ファロペネムナトリウム水和物又はファロペネムメドキシミル）の使用である。

【0032】

また、本発明は、更なる態様において、微生物感染の治療で使用するための、好ましくは細菌感染の治療で使用するための、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペネム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物との組み合わせを提供する。

【0033】

10

20

30

40

50

一実施形態において、微生物感染の治療で使用するための前記組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグとの組み合わせである。

【0034】

別の実施形態において、微生物感染の治療で使用するための前記組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、メシリナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばピブメシリナム、又はその薬学的に許容される誘導体、例えばピブメシリナム塩酸塩）との組み合わせである。

【0035】

別の実施形態において、微生物感染の治療で使用するための前記組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ホスホマイシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばホスホマイシンカルシウム、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシントロメタモール又はホスホマイシントロメタミン）との組み合わせである。

【0036】

別の実施形態において、微生物感染の治療で使用するための前記組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、セファレキシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばセファレキシン水和物、セファレキシンー水和物又はセファレキシントラジルエステル）との組み合わせである。

【0037】

別の実施形態において、微生物感染の治療で使用するための前記組み合わせは、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ファロペネム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばファロペネムナトリウム、ファロペネムナトリウム水和物又はファロペネムメドキシミル）との組み合わせである。

【0038】

更なる態様において、本発明は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペネム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物とを組み合わせ投与することを含む、微生物感染の治療方法を提供する。

【0039】

また、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペネム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む医薬組成物も提供される。一実施形態において、当該医薬組成物は、微生物感染の治療で使用するためのものであり、好ましくは当該微生物感染は細菌感染、例えばグラム陰性菌感染である。

【0040】

一実施形態において、当該医薬組成物は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とニトロフラントイン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグとの組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む。

【0041】

別の実施形態において、当該医薬組成物は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とメシリナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばピブメシリナム、又はその薬学的に許容される誘導体、例えばピブメシリナム塩酸塩）との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む。

【0042】

別の実施形態において、当該医薬組成物は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とホスホマイシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばホスホマイシンカルシウム、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシントロメタモール

10

20

30

40

50

又はホスホマイシントロメタミン)との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む。

【0043】

別の実施形態において、当該医薬組成物は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とセファレキシン又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばセファレキシン水和物、セファレキシン一水和物又はセファレキシンフタリジルエステル）との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む。

【0044】

別の実施形態において、当該医薬組成物は、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体とファロペナム又はその薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグ（例えばファロペナムナトリウム、ファロペナムナトリウム水和物又はファロペナムメドキシミル）との組み合わせ、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤又は担体を含む。

10

【0045】

更なる態様において、本発明は、微生物感染に関連する増殖性微生物の死滅における同時、別個又は順次使用のための組み合わせ薬剤としての、ジドブジン又はその薬学的に許容される誘導体と、ニトロフラントイン、メシリナム、ホスホマイシン、セファレキシン若しくはファロペナム又はそれらの薬学的に許容される誘導体若しくはプロドラッグから選択される抗微生物化合物とを含む製品に関するものである。好ましくは、細菌感染、例えばグラム陰性菌感染に関連する増殖性細菌の死滅のためのものである。

【発明を実施するための形態】

20

【0046】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」及び「と組み合わせて」という表現は、薬剤の別個、順次及び同時投与を包含するものである。反する記載がない限り、その表現は、追加の活性剤のいずれをも排除するものであり、例えば「ジドブジンとニトロフラントインとの組み合わせ」は、ジドブジン及びニトロフラントインを別個、順次及び同時に投与するものであり、他の活性剤を全く投与しないことを意味する。

【0047】

当該薬剤を順次投与する場合、ジドブジン又は抗微生物化合物のいずれかを最初に投与することができる。投与が同時である場合、当該薬剤は同一又は異なる医薬組成物で投与することができる。補助的療法、即ち一方の薬剤を一次治療として用い、他方の薬剤を一次治療の支援に用いる療法も、本発明の一実施形態である。

30

【0048】

本発明の組み合わせを用いて、微生物感染を治療することができる。特に、それは微生物感染に関連する増殖性及び／又は臨床的に潜伏性の微生物、好ましくは微生物感染に関連する増殖性微生物、例えばグラム陰性菌感染に関連する増殖性細菌を死滅させるのに用いることができる。従って、本明細書において微生物感染の治療について言及する場合、それは、そのような感染に関連する増殖性及び／又は臨床的に潜伏性の微生物を死滅させることを含む。

【0049】

本明細書で使用される場合、「死滅させる」とは、代謝活性欠如によって評価される生存度喪失を意味する。

40

【0050】

本明細書で使用される場合、「臨床的に潜伏性の微生物」とは、代謝的に活性であるが感染症発現の閾値以下の成長速度を有する微生物を意味する。感染症発現の閾値はそれ以下では宿主における感染症の症状がない成長速度閾値を指す。

【0051】

臨床的に潜伏性の微生物の代謝活性は、当業者には公知のいくつかの方法によって測定することができ、例えば微生物におけるmRNAレベルを測定することで、又は微生物のウリジン取り込み速度を測定することで行う。この点において、対数増殖条件下（*in vitro*又は*in vivo*）の微生物と比較して、臨床的に潜伏性の微生物は、低い

50

がなおも有意な、

(I) mRNAレベル (例: mRNAのレベルの0.0001から50%、例えば1から30%、5から25%又は10から20%) ; 及び/又は

(II)ウリジン (例えば [³H] ウリジン) 取り込みレベル (例: [³H] ウリジン取り込みのレベルの0.0005から50%、例えば1から40%、15から35%又は20から30%)

を有する。

【0052】

臨床的に潜伏性の微生物は代表的には、多くの識別可能な特徴を有する。例えば、それは生存しているが培養不能である場合がある。即ち、その微生物は通常は標準的な培養技術によって検出できないが、液体希釈カウティング、顕微鏡観察又はポリメラーゼ連鎖反応などの分子技術などの技術によって検出可能かつ定量可能である。さらに、臨床的に潜伏性の微生物は、表現型的に耐性であることから、従来の抗微生物剤の静菌効果に対して感受性(対数期において)である(即ち、従来の抗微生物剤の最小阻害濃度(MIC)が実質的に変わらない微生物)であるが、薬剤誘発の死滅に対する感受性が大きく低下している(例えば、いずれか所定の従来の抗微生物剤で、最小殺菌剤濃度(例えば最小殺菌剤濃度、MBC)のMICに対する比率が10以上である微生物)。

【0053】

本明細書で使用される場合、「微生物」という用語は、真菌及び細菌を意味する。本明細書において「微生物の」、「抗微生物剤」又は「抗微生物的に」と言う場合、それは前記に従って解釈されるものである。例えば「微生物の」という用語は「真菌の」又は「細菌の」を意味し、「微生物感染」は真菌感染又は細菌感染を意味する。

【0054】

本発明の一実施形態において、上記組み合わせのうちの1以上が、細菌感染の治療に用いられる。特に、その組み合わせを用いて、細菌感染に関連する増殖性及び/又は臨床的に潜伏性の微生物を死滅させることができる。好ましくは、細菌感染に関連する増殖性細菌である。本明細書で使用される場合、「細菌」という用語(及び「微生物感染」などのその派生語)は、下記の分類及び具体的な種類の生物(又は生物による感染)に言及することを含むが、これらに限定されるものではない。

【0055】

グラム陽性球菌、例えば、ブドウ球菌(例えば、黄色ブドウ球菌(*Staph. aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス(*Staph. epidermidis*)、スタフィロコッカス・サプロフィティクス(*Staph. Saprophyticus*)、スタフィロコッカス・アウリクラリス(*Staph. auricularis*)、スタフィロコッカス・カピティス・カピティス(*Staph. capitis capitis*)、スタフィロコッカス・カピティス・ウレオリティクス(*Staph. c. ureolyticus*)、スタフィロコッカス・カプラエ(*Staph. caprae*)、スタフィロコッカス・コーニ・コーニ(*Staph. cohnii cohnii*)、スタフィロコッカス・コーニ・ウレアリティクス(*Staph. c. urealyticus*)、スタフィロコッカス・エクオラム(*Staph. equorum*)、スタフィロコッカス・ガリナルム(*Staph. gallinarum*)、スタフィロコッカス・ヘモリティクス(*Staph. haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス・ホミニス(*Staph. hominis hominis*)、スタフィロコッカス・ホミニス・ノボバイオセプティシウス(*Staph. h. novobiosepticus*)、スタフィロコッカス・ヒクス(*Staph. hyicus*)、スタフィロコッカス・インターメディウス(*Staph. intermedius*)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス(*Staph. lugdunensis*)、スタフィロコッカス・パステウリ(*Staph. pasteurii*)、スタフィロコッカス・サッカロリティクス(*Staph. saccharolyticus*)、スタフィロコッカス・シュレイフェリ・シュレイフェリ(*Staph. schleiferi schleiferi*)、スタフィロコッカス・シュレイフェリ・コアグランス(*Staph. s. coagulans*)、スタフィロコッカス・スシウリ(*Staph. sciuri*)、スタフィロコッカス・シムランス(*Staph. simulans*)、スタフィロコッカス・ワルネリ(*Staph. warneri*)及びスタフィロコッカス・キシロサス(*Staph. xylosus*)、連鎖球菌(*Streptococci*) (例えば、β-溶血性

化膿性連鎖球菌（ストレプトコッカス・アガラクチア（*Strept. agalactiae*）、ストレプトコッカス・カニス（*Strept. canis*）、ストレプトコッカス・ジスガラクチア・ジスガラクチア（*Strept. dysgalactiae dysgalactiae*）、ストレプトコッカス・ジスガラクチア・エキシミリス（*Strept. dysgalactiae equisimilis*）、ストレプトコッカス・エキ・エキ（*Strept. equi equi*）、ストレプトコッカス・エキ・ズーエピデミクス（*Strept. equi zooepidemicus*）、ストレプトコッカス・イニアエ（*Strept. iniae*）、ストレプトコッカス・ポルシヌス（*Strept. porcinus*）及びストレプトコッカス・ピオジェネス（*Strept. pyogenes*）など）、微好気性化膿性連鎖球菌（ストレプトコッカス・「ミレリ」、例えば、ストレプトコッカス・アンギノサス（*Strept. anginosus*）、ストレプトコッカス・コンステラタス・コンステラタス（*Strept. constellatus constellatus*）、ストレプトコッカス・コンステラタス・ファリングディス（*Strept. constellatus pharyngidis*）及びストレプトコッカス・インターメディウス（*Strept. intermedius*））、「ミティス」（ α -溶血性ストレプトコッカス・「ピリダンス」、例えば、ストレプトコッカス・ミティス（*Strept. mitis*）、ストレプトコッカス・オラリス（*Strept. oralis*）、ストレプトコッカス・サンギニス（*Strept. sanguinis*）、ストレプトコッカス・クリスタタス（*Strept. cristatus*）、ストレプトコッカス・ゴルドニ（*Strept. gordonii*）及びストレプトコッカス・パラサンギニス（*Strept. parasanguinis*））、「サリバリウス」（非溶血性、例えば、ストレプトコッカス・サリバリウス（*Strept. salivarius*）及びストレプトコッカス・ベスチブラリス（*Strept. vestibularis*））及び「ミュータンス」（歯表面の連鎖球菌、例えば、ストレプトコッカス・クリセチ（*Strept. criceti*）、ストレプトコッカス・ミュータンス（*Strept. mutans*）、ストレプトコッカス・ラッチ（*Strept. ratti*）及びストレプトコッカス・ソブリヌス（*Strept. sobrinus*））群の口腔内連鎖球菌、ストレプトコッカス・アシドミニマス（*Strept. acidominimus*）、ストレプトコッカス・ボビス（*Strept. bovis*）、ストレプトコッカス・フェカリス（*Strept. faecalis*）、ストレプトコッカス・エキナス（*Strept. equinus*）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Strept. pneumoniae*）及びストレプトコッカス・スイス（*Strept. suis*）、又は別途A、B、C、D、E、G、L、P、U若しくはV群連鎖球菌として分類される連鎖球菌）；

グラム陰性球菌、例えば、ナイセリア・ゴノロア（*Neisseria gonorrhoeae*）、ナイセリア・メニンギティディス（*Neisseria meningitidis*）、ナイセリア・シネレア（*Neisseria cinerea*）、ナイセリア・エロンガタ（*Neisseria elongata*）、ナイセリア・フラベセンス（*Neisseria flavescens*）、ナイセリア・ラクタミカ（*Neisseria lactamica*）、ナイセリア・ムコサ（*Neisseria mucosa*）、ナイセリア・シッカ（*Neisseria sicca*）、ナイセリア・スブフラバ（*Neisseria subflava*）及びナイセリア・ウェアベリ（*Neisseria weaveri*）；バチルス科、例えば、バチルス・アントラシス（*Bacillus anthracis*）、バチルス・スブチリス（*Bacillus subtilis*）、バチルス・スリングエンシス（*Bacillus thuringiensis*）、バチルス・ステアロテルモフィルス（*Bacillus stearothermophilus*）及びバチルス・セレウス（*Bacillus cereus*）；腸内細菌科、例えば、大腸菌（*Escherichia coli*）、エンテロバクター属（例えば、エンテロバクター・エロゲネス（*Enterobacter aerogenes*）、エンテロバクター・アグロメランス（*Enterobacter agglomerans*）及びエンテロバクター・クロアカ（*Enterobacter cloacae*））、シトロバクター属（シトロバクター・フレウンジ（*Citrob. freundii*）及びシトロバクター・ジベルニス（*Citrob. divernis*）など）、ハフニア属（例えば、ハフニア・アルベイ（*Hafnia alvei*））、エルウィニア属（例えば、エルウィニア・ペルシシヌス（*Erwinia persicinus*））、モルガネラ・モルガニ（*Morganella morganii*）、サルモネラ菌（サルモネラ・エンテリカ（*Salmonella enterica*）及びサルモネラ・チフィ（*Salmonella typhi*））、シゲラ菌（例えば、シゲラ・ジセンテリア（*Shigella dysenteriae*）、シゲラ・フレクスネリ（*Shigella flexneri*）、シゲラ・ボイジ（*Shigella boydii*）及びシゲラ・ソネイ（*Shigella sonnei*））、クレブシエラ菌（例えば、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebs. pneumoniae*）、クレブシエラ・オキシトカ（*Klebs. oxytoca*）、クレブシエラ・オルニトリティカ（*Klebs. ornitholytica*）、クレブシエラ・プランチコラ（*Klebs. planticola*）

10

20

30

40

50

)、クレブシエラ・オザナエ (*Klebs. ozaenae*)、クレブシエラ・テリゲナ (*Klebs. ter-
 rigena*)、クレブシエラ・グラヌロマトリス (*Klebs. granulomatis*) (カリマトバクテ-
 リウム・グラヌロマトリス (*Calymmatobacterium granulomatis*)) 及びクレブシエ-
 ラ・リノスクレロマトリス (*Klebs. rhinoscleromatis*)、プロテウス属 (例えば、プ-
 ロテウス・ミラビリス (*Pr. mirabilis*)、プロテウス・レットゲリ (*Pr. rettgeri*) 及びプ-
 ロテウス・バルガリス (*Pr. vulgaris*))、プロビデンシア属 (例えば、プロビデンシア
 ・アルカリファシエンシス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*) 及びプロビデンシア・スツアルティ (*Providencia stuartii*)
)、セラチア属 (例えば、セラチア・マルセセンシス (*Serratia marcescens*) 及びセラチ-
 ア・リキファシエンシス (*Serratia liquifaciens*)) 並びにエルシニア属 (例えば、エルシ-
 ニア・エンテロコリティカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス (*Yer-
 sinia pestis*) 及びエルシニア・シュードツベルクロシス (*Yersinia pseudotuberculo-
 sis*)) ; 腸球菌 (例えば、エンテロコッカス・アビウム (*Enterococcus avium*)、エン-
 テロコッカス・カセリフラバス (*Enterococcus casseliflavus*)、エンテロコッカス
 ・セコラム (*Enterococcus cecorum*)、エンテロコッカス・ジスパル (*Enterococcus
 dispar*)、エンテロコッカス・デュランス (*Enterococcus durans*)、エンテロコッカ-
 ス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enteroc-
 occus faecium*)、エンテロコッカス・フラベセンシス (*Enterococcus flavescens*)、
 エンテロコッカス・ガリナルム (*Enterococcus gallinarum*)、エンテロコッカス・ヒ-
 ラエ (*Enterococcus hirae*)、エンテロコッカス・マロドラタス (*Enterococcus malo-
 doratus*)、エンテロコッカス・ムンドチ (*Enterococcus mundtii*)、エンテロコッカ-
 ス・シュードアビウム (*Enterococcus pseudoavium*)、エンテロコッカス・ラフィノ-
 サス (*Enterococcus raffinosus*) 及びエンテロコッカス・ソリタリウス (*Enterococc-
 us solitarius*)) ; ヘリコバクター属 (例えば、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacte-
 r pylori*)、ヘリコバクター・シナエジ (*Helicobacter cinaedi*) 及びヘリコバクター
 ・フェネリア (*Helicobacter fennelliae*)) ; アシネトバクター属 (例えば、アシネト-
 バクター・バウマニ (*A. baumanii*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*A. calco-
 aceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*A. haemolyticus*)、アシネトバクテ-
 ー・ジョンソニ (*A. johnsonii*)、アシネトバクター・ジュニ (*A. junii*)、アシネトバ-
 クター・ルウォフィ (*A. lwoffii*) 及びアシネトバクター・ラジオレシステンシス (*A. radio-
 resistens*)) ; シュードモナス属 (例えば、シュードモナス・エルギノーサ (*Ps. aerug-
 inosa*)、シュードモナス・マルトフィリア (*Ps. maltophilia*) (ステノトロフォモナス
 ・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*))、シュードモナス・アルカリ-
 ジェネス (*Ps. alcaligenes*)、シュードモナス・クロロラフィス (*Ps. chlororaphis*)
 、シュードモナス・フルオレセンシス (*Ps. fluorescens*)、シュードモナス・ルテオラ (*P-
 s. luteola*)、シュードモナス・メンドシナ (*Ps. mendocina*)、シュードモナス・モン-
 テイリ (*Ps. monteilii*)、シュードモナス・オリジハビタンス (*Ps. oryzihabitans*)、
 シュードモナス・ペルトシノゲナ (*Ps. pertocinogena*)、シュードモナス・シューダル-
 カリジェネス (*Ps. pseudalcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Ps. putida*) 及び
 シュードモナス・スツゼリ (*Ps. stutzeri*)) ; バクテリオイデス・フラギリス (*Bacteri-
 odes fragilis*) ; ペプトコッカス属 (例えば、ペプトコッカス・ニガー (*Peptococcus
 niger*)) ; ペプトストレプトコッカス属 ; クロストリジウム属 (例えば、クロストリジ-
 ウム・ペルフリンゲンス (*C. perfringens*)、クロストリジウム・ジフィシレ (*C. diffic-
 ile*)、クロストリジウム・ボツリナム (*C. botulinum*)、クロストリジウム・テタニ (*C.
 tetani*)、クロストリジウム・アブソナム (*C. absonum*)、クロストリジウム・アル-
 ゲンチネンセ (*C. argentinense*)、クロストリジウム・バラチ (*C. baratii*)、クロス-
 トリジウム・ビフェルメンタンス (*C. bifermentans*)、クロストリジウム・ベイジェリ-
 ンキ (*C. beijerinckii*)、クロストリジウム・ブチリカム (*C. butyricum*)、クロスト-
 リジウム・カダベリス (*C. cadaveris*)、クロストリジウム・カルニス (*C. carnis*)、
 クロストリジウム・セラタム (*C. celatum*)、クロストリジウム・クロストリジオフォル

10

20

30

40

50

ム (*C. clostridioforme*)、クロストリジウム・コクレアリウム (*C. cochlearium*)、
 クロストリジウム・コクレアタム (*C. cocleatum*)、クロストリジウム・ファラックス (*C. fallax*)、
 クロストリジウム・ゴニ (*C. ghonii*)、クロストリジウム・グリコリカム
 (*C. glycolicum*)、クロストリジウム・ヘモリティカム (*C. haemolyticum*)、クロス
 トリジウム・ハスチフォルム (*C. hastiforme*)、クロストリジウム・ヒストリティカム
 (*C. histolyticum*)、クロストリジウム・インドリス (*C. indolis*)、クロストリジウ
 ム・イノカム (*C. innocuum*)、クロストリジウム・イレグラレ (*C. irregulare*)、ク
 ロストリジウム・レプタム (*C. leptum*)、クロストリジウム・リモサム (*C. limosum*)
 、クロストリジウム・マレノミナタム (*C. malenominatum*)、クロストリジウム・ノビ
 (*C. novyi*)、クロストリジウム・オロチカム (*C. oroticum*)、クロストリジウム・パ
 ラプトリフィカム (*C. paraputrificum*)、クロストリジウム・ピリフォルム (*C. pilifo
 rme*)、クロストリジウム・プトレファシエンス (*C. putrefasciens*)、クロストリジウ
 ム・ラモサム (*C. ramosum*)、クロストリジウム・セプチカム (*C. septicum*)、クロ
 ストリジウム・ソルデリ (*C. sordelii*)、クロストリジウム・スフェノイデス (*C. sphe
 noides*)、クロストリジウム・スポロゲネス (*C. sporogenes*)、クロストリジウム・ス
 ブテルミナレ (*C. subterminale*)、クロストリジウム・シンビオサム (*C. symbiosum*
) 及びクロストリジウム・テルチウム (*C. tertium*)) ; マイコプラズマ属 (例えば、マ
 イコプラズマ・ニューモニエ (*M. pneumoniae*)、マイコプラズマ・ホミニス (*M. hom
 inis*)、マイコプラズマ・ゲニタリウム (*M. genitalium*) 及びマイコプラズマ・ウレア
 リチカム (*M. urealyticum*)) ; マイコバクテリウム属 (例えば、マイコバクテリウム
 ・ツベルクロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、
 マイコバクテリウム・フォルツイタム (*Mycobacterium fo
 rtuitum*)、マイコバクテリウム・マリナム (*Mycobacterium marinum*)、マイコバク
 テリウム・カンサシ (*Mycobacterium kansasii*)、マイコバクテリウム・シェロナエ (*Mycobacterium chelonae*)、
 マイコバクテリウム・アブセサス (*Mycobacterium ab
 scessus*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、マイコバクテ
 リウム・スメグミティス (*Mycobacterium smegmitis*)、マイコバクテリウム・アフリ
 カナム (*Mycobacterium africanum*)、マイコバクテリウム・アルベイ (*Mycobacter
 ium alvei*)、マイコバクテリウム・アジアチカム (*Mycobacterium asiaticum*)、マ
 イコバクテリウム・オーラム (*Mycobacterium aurum*)、マイコバクテリウム・ボヘミ
 カム (*Mycobacterium bohemicum*)、マイコバクテリウム・ボビス (*Mycobacterium
 bovis*)、マイコバクテリウム・ブランデリ (*Mycobacterium branderi*)、マイコバク
 テリウム・ブルマエ (*Mycobacterium brumae*)、マイコバクテリウム・セラタム (*My
 cobacterium celatum*)、マイコバクテリウム・チュベンセ (*Mycobacterium chube
 nse*)、マイコバクテリウム・コンフルエンティス (*Mycobacterium confluentis*)、
 マイコバクテリウム・コンスピカム (*Mycobacterium conspicuum*)、マイコバクテリ
 ウム・クッキ (*Mycobacterium cookii*)、マイコバクテリウム・フラベセンス (*Myco
 bacterium flavescens*)、マイコバクテリウム・ガディウム (*Mycobacterium gadiu
 m*)、マイコバクテリウム・ガストリ (*Mycobacterium gastri*)、マイコバクテリウム
 ・ゲナベンス (*Mycobacterium genavense*)、マイコバクテリウム・ゴルドナ (*Myco
 bacterium gordonae*)、マイコバクテリウム・ゴージ (*Mycobacterium goodii*)、
 マイコバクテリウム・ヘモフィルム (*Mycobacterium haemophilum*)、マイコバクテ
 リウム・ハシカム (*Mycobacterium hassicum*)、マイコバクテリウム・イントラセル
 ラレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・インタージェクタム (*Mycobacterium interjectum*)、
 マイコバクテリウム・ヘイデルベレンス (*Mycobact
 erium heidelbergense*)、マイコバクテリウム・レンチフラバム (*Mycobacterium len
 tiflavum*)、マイコバクテリウム・マルモエンス (*Mycobacterium malmoense*)、マ
 イコバクテリウム・ミクロゲニカム (*Mycobacterium microgenicum*)、マイコバクテ
 リウム・ミクロチ (*Mycobacterium microti*)、マイコバクテリウム・ムコゲニカム (*Mycobacterium mucogenicum*)、
 マイコバクテリウム・ネオオーラム (*Mycobacteri*

10

20

30

40

50

um neoaurum)、マイコバクテリウム・ノンクロモゲニカム (*Mycobacterium nonchromogenicum*)、マイコバクテリウム・ペレグリナム (*Mycobacterium peregrinum*)、マイコバクテリウム・フレイ (*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム・スクロフラセウム (*Mycobacterium scrofulaceum*)、マイコバクテリウム・シモイデ (*Mycobacterium shimoidei*)、マイコバクテリウム・シミアエ (*Mycobacterium simiae*)、マイコバクテリウム・スズルガイ (*Mycobacterium szulgai*)、マイコバクテリウム・テラエ (*Mycobacterium terrae*)、マイコバクテリウム・サーモレジスタビル (*Mycobacterium thermoresistabile*)、マイコバクテリウム・トリプレックス (*Mycobacterium triplex*)、マイコバクテリウム・トリビアレ (*Mycobacterium triviale*)、マイコバクテリウム・ツシアエ (*Mycobacterium tusciae*)、マイコバクテリウム・ウルセランス (*Mycobacterium ulcerans*)、マイコバクテリウム・バッカエ (*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム・ウォリンスキ (*Mycobacterium wolinskyi*) 及びマイコバクテリウム・キセノピ (*Mycobacterium xenopi*) ; ヘモフィルス属 (例えば、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、ヘモフィルス・エジプトチウス (*Haemophilus aegyptius*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリティカス (*Haemophilus haemolyticus*) 及びヘモフィルス・パラヘモリティカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)) ; アクチノバチルス属 (例えば、アクチノバチルス・アクチノミセテムコミタンス (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)、アクチノバチルス・エク (*Actinobacillus equuli*)、アクチノバチルス・ホミニス (*Actinobacillus hominis*)、アクチノバチルス・リグニエシ (*Actinobacillus lignieresii*)、アクチノバチルス・スイス (*Actinobacillus suis*) 及びアクチノバチルス・ウレア (*Actinobacillus ureae*)) ; アクチノミセス属 (例えば、アクチノミセス・イスラエリ (*Actinomyces israelii*)) ; ブルセラ菌 (例えば、ブルセラ・アボルタス (*Brucella abortus*)、ブルセラ・カニス (*Brucella canis*)、ブルセラ・メリンテンシス (*Brucella melintensis*) 及びブルセラ・スイス (*Brucella suis*)) ; カンピロバクター属 (例えば、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、カンピロバクター・ラリ (*Campylobacter lari*) 及びカンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)) ; リステリア・モノサイトジェネス (*Listeria monocytogenes*) ; ビブリオ属 (例えば、ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*) 及びビブリオ・パラヘモリティカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、ビブリオ・アルギノリティカス (*Vibrio alginolyticus*)、ビブリオ・カルチャリア (*Vibrio carchariae*)、ビブリオ・フルビアリス (*Vibrio fluvialis*)、ビブリオ・フルニシ (*Vibrio furnissii*)、ビブリオ・ホリサエ (*Vibrio hollisae*)、ビブリオ・メトシュニコビ (*Vibrio metschnikovii*)、ビブリオ・ミミカス (*Vibrio mimicus*) 及びビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*)) ; エリシペロトリックス・ルゾパシア (*Erysipelothrix rhusopathiae*) ; コリネバクテリウム属 (例えば、コリネバクテリウム・ジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ジェイケウム (*Corynebacterium jeikeum*) 及びコリネバクテリウム・ウレアリティカム (*Corynebacterium urealyticum*)) ; スピロヘータ科、例えば、ボレリア属 (例えば、ボレリア・レクレンティス (*Borrelia recurrentis*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ボレリア・アフゼリ (*Borrelia afzelii*)、ボレリア・アンダーソニ (*Borrelia andersonii*)、ボレリア・ビセッティ (*Borrelia bissettii*)、ボレリア・ガリニ (*Borrelia garinii*)、ボレリア・ジャポニカ (*Borrelia japonica*)、ボレリア・ルシタニエ (*Borrelia lusitaniae*)、ボレリア・タヌキ (*Borrelia tanukii*)、ボレリア・タルジ (*Borrelia turdi*)、ボレリア・バライシアナ (*Borrelia valaisiana*)、ボレリア・カウカシカ (*Borrelia cucasica*)、ボレリア・クロシデュラエ (*Borrelia crocidurae*)、ボレリア・デュトニ (*Borrelia duttoni*)、ボレリア・グラインゲリ (*Borrelia graingeri*)、ボレリア・ヘルムシ (*Borrelia hermsii*)、ボレリア・ヒスパニカ (*Borrelia hispanica*)、ボレ

10

20

30

40

50

リア・ラチシェウィ (*Borrelia latyschewii*)、ボレリア・マゾッティ (*Borrelia mazzottii*)、ボレリア・パルケリ (*Borrelia parkeri*)、ボレリア・ペルシカ (*Borrelia persica*)、ボレリア・ツリカタエ (*Borrelia turicatae*) 及びボレリア・ベネズエレンシス (*Borrelia venezuelensis*)) 並びにトレポネマ属 (トレポネマ・パリダム種パリダム (*Treponema pallidum* ssp. *pallidum*)、トレポネマ・パリダム種エンデミカム (*Treponema pallidum* ssp. *endemicum*)、トレポネマ・パリダム種ペルテヌ (*Treponema pallidum* ssp. *pertenue*) 及びトリポネマ・カラテウム (*Treponema carateum*)) ; パスツレラ属 (例えば、パスツレラ・アエロジェネス (*Pasteurella aerogenes*)、パスツレラ・ベチアエ (*Pasteurella bettyae*)、パスツレラ・カニス (*Pasteurella canis*)、パスツレラ・ダグマティス (*Pasteurella dagmatis*)、パスツレラ・ガリナルム (*Pasteurella gallinarum*)、パスツレラ・ヘモリティカ (*Pasteurella haemolytica*)、パスツレラ・マルトシダ・マルトシダ (*Pasteurella multocida multocida*)、パスツレラ・マルトシダ・ガリシダ (*Pasteurella multocida gallicida*)、パスツレラ・マルトシダ・セプティカ (*Pasteurella multocida septica*)、パスツレラ・ニューモトロピカ (*Pasteurella pneumotropica*) 及びパスツレラ・ストマティス (*Pasteurella stomatis*)) ; ボルデテラ属 (例えば、ボルデテラ・ブロンキセプティカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ボルデテラ・ヒンジ (*Bordetella hinzii*)、ボルデテラ・ホルムセイ (*Bordetella holmseii*)、ボルデテラ・パラペルツシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ペルツシス (*Bordetella pertussis*) 及びボルデテラ・トレマタム (*Bordetella trematum*)) ; ノカルジア科、例えば、ノカルジア属 (例えば、ノカルジア・アステロイデス (*Nocardia asteroides*) 及びノカルジア・ブラジリエンシス (*Nocardia brasiliensis*)) ; リケッチア属 (例えば、リクセトシ (*Rickettsia*) 若しくはコキシエラ・ブルネチ (*Coxiella burnetii*)) ; レジオネラ属 (例えば、レジオネラ・アニサ (*Legionella anisa*)、レジオネラ・ビルミンガメンシス (*Legionella birminghamensis*)、レジオネラ・ボゼマニ (*Legionella bozemanii*)、レジオネラ・シンシナチエンシス (*Legionella cinцинnatiensis*)、レジオネラ・デュモフィ (*Legionella dumoffii*)、レジオネラ・フィーレイ (*Legionella feeleeii*)、レジオネラ・ゴルマニ (*Legionella gormanii*)、レジオネラ・ハケリア (*Legionella hackeliae*)、レジオネラ・イスラエレンシス (*Legionella israelensis*)、レジオネラ・ジョルダニス (*Legionella jordanis*)、レジオネラ・ランシンジェンシス (*Legionella lansingensis*)、レジオネラ・ロングビーチ (*Legionella longbeachae*)、レジオネラ・マセアチェルニ (*Legionella maceachernii*)、レジオネラ・ミクダデイ (*Legionella micdadei*)、レジオネラ・オークリッジエンシス (*Legionella oakridgensis*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、レジオネラ・サインテレンシ (*Legionella saintheleensi*)、レジオネラ・タクソネンシス (*Legionella tucsonensis*) 及びレジオネラ・ワドワース (*Legionella wadsworthii*)) ; モラクセラ・カタラリス (*Moraxella catarrhalis*) ; シクロスポラ・カリエタネンシス (*Cyclospora cayetanensis*) ; 赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) ; ジアルジア・ランブリア (*Giardia lamblia*) ; 臍トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) ; トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*) ; ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) ; ブルクホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) ; ブルクホルデリア・マレイ (*Burkholderia mallei*) 及びブルクホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*) ; フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*) ; カルドネレラ属 (例えば、ガルドネレラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*) 及びガルドネレラ・モビルンカス (*Gardnerella mobiluncus*)) ;

ストレプトバチルス・モニリフォルミス (*Streptobacillus moniliformis*) ; フラボバクテリア科、例えば、カプノサイトファガ属 (例えば、カプノサイトファガ・カニモルス (*Capnocytophaga canimorsus*)、カプノサイトファガ・シノデグミ (*Capnocytophaga cynodegmi*)、カプノサイトファガ・ギンギバリス (*Capnocytophaga gingivalis*)、カプノサイトファガ・グラヌロサ (*Capnocytophaga granulosa*)、カプノサ

10

20

30

40

50

イトファガ・ヘモリティカ (*Capnocytophaga haemolytica*)、カプノサイトファガ・オクラセア (*Capnocytophaga ochracea*) 及びカプノサイトファガ・スプチゲナ (*Capnocytophaga sputigena*)) ; バルトネラ属 (バルトネラ・バシリフォルミス (*Bartonella bacilliformis*)、バルトネラ・クラリッジア (*Bartonella clarridgeiae*)、バルトネラ・エリザベータ (*Bartonella elizabethae*)、バルトネラ・ヘンセラ (*Bartonella henselae*)、バルトネラ・キンタナ (*Bartonella quintana*) 及びバルトネラ・ビンソニ・アルペンシス (*Bartonella vinsonii arupensis*)) ; レプトスピラ属 (例えば、レプトスピラ・ビフレキサ (*Leptospira biflexa*)、レプトスピラ・ボルグペテルセニ (*Leptospira borgpetersenii*)、レプトスピラ・イナダイ (*Leptospira inadai*)、レプトスピラ・インテロガンス (*Leptospira interrogans*)、レプトスピラ・キルシュネリ (*Leptospira kirschneri*)、レプトスピラ・ノグチ (*Leptospira noguchii*)、レプトスピラ・サンタロサイ (*Leptospira santarosai*) 及びレプトスピラ・ウェイリ (*Leptospira weilii*)) ; スピリリウム (例えば、スピリリウム・ミヌス (*Spirillum minus*)) ; バクテロイデス属 (例えば、バクテロイデス・カッカエ (*Bacteroides caccae*)、バクテロイデス・カピロサス (*Bacteroides capillosus*)、バクテロイデス・コアグラン (*Bacteroides coagulans*)、バクテロイデス・ジスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス・エゲルチ (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・フォルシタス (*Bacteroides forsythus*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・メルダエ (*Bacteroides merdae*)、バクテロイデス・オバタス (*Bacteroides ovatus*)、バクテロイデス・プトレジニス (*Bacteroides putredinis*)、バクテロイデス・ピオジェネス (*Bacteroides pyogenes*)、バクテロイデス・スplanchnicus (*Bacteroides splanchnicus*)、バクテロイデス・ステルコリス (*Bacteroides stercoris*)、バクテロイデス・テクタス (*Bacteroides tectus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・ウレオリティカス (*Bacteroides ureolyticus*) 及びバクテロイデス・バルガタス (*Bacteroides vulgatus*)) ; プレボテラ属 (例えば、プレボテラ・ビビア (*Prevotella bivia*)、プレボテラ・ブッカエ (*Prevotella buccae*)、プレボテラ・コルポリス (*Prevotella corporis*)、プレボテラ・デンタリス (*Prevotella dentalis*) (ミツオケラ・デンタリス (*Mitsuokella dentalis*))、プレボテラ・デンチコラ (*Prevotella denticola*)、プレボテラ・ディシエンス (*Prevotella disiens*)、プレボテラ・エノエカ (*Prevotella enoeca*)、プレボテラ・ヘパリノリティカ (*Prevotella heparinolytica*)、プレボテラ・インターメディア (*Prevotella intermedia*)、プレボテラ・ロエシ (*Prevotella loeschii*)、プレボテラ・メラニノゲニカ (*Prevotella melaninogenica*)、プレボテラ・ニグレセンス (*Prevotella nigrescens*)、プレボテラ・オラリス (*Prevotella oralis*)、プレボテラ・オリス (*Prevotella oris*)、プレボテラ・オーロラ (*Prevotella oulora*)、プレボテラ・タネラエ (*Prevotella tanneriae*)、プレボテラ・ベノラリス (*Prevotella venoralis*) 及びプレボテラ・ズーグレオフォルミス (*Prevotella zoogloeoformans*)) ; ポルフィロモナス属 (例えば、ポルフィロモナス・アサカロリティカ (*Porphyromonas asaccharolytica*)、ポルフィロモナス・カンギンギバリス (*Porphyromonas cangingivalis*)、ポルフィロモナス・カノリス (*Porphyromonas canoris*)、ポルフィロモナス・カンサルシ (*Porphyromonas cansulci*)、ポルフィロモナス・カトニエ (*Porphyromonas catoniae*)、ポルフィロモナス・サーカムデンタリア (*Porphyromonas circumdentaria*)、ポルフィロモナス・クレビオリカニス (*Porphyromonas crevioricanis*)、ポルフィロモナス・エンドドンタリス (*Porphyromonas endodontalis*)、ポルフィロモナス・ギンギバリス (*Porphyromonas gingivalis*)、ポルフィロモナス・ギンギビカニス (*Porphyromonas gingivicanis*)、ポルフィロモナス・レビ (*Porphyromonas levii*) 及びポルフィロモナス・マカカエ (*Porphyromonas macacae*)) ; フソバクテリウム属 (例えば、フソバクテリウム・ゴナディアフォルマンス (*F. gonadiaformans*)、フソバクテリウム・モルチフェラム (*F. mortiferum*)、フソバクテリウム・ナビフォルム

10

20

30

40

50

(*F. naviforme*)、フソバクテリウム・ネクロジェネス (*F. necrogenes*)、フソバクテリウム・ネクロフォラム・ネクロフォラム (*F. necrophorum necrophorum*)、フソバクテリウム・ネクロフォラム・ファンジリフォルム (*F. necrophorum fundiliforme*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム・ヌクレアタム (*F. nucleatum nucleatum*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム・フシフォルム (*F. nucleatum fusiforme*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム・ポリモルファム (*F. nucleatum polymorphum*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム・ビンセンチ (*F. nucleatum vincentii*)、フソバクテリウム・ペリオドンチカム (*F. periodonticum*)、フソバクテリウム・ルシ (*F. russii*)、フソバクテリウム・ウルセランス (*F. ulcerans*) 及びフソバクテリウム・バリウム (*F. varium*)) ; クラミジア属 (例えば、クラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*)) ; クリプトスポリジウム属 (例えば、クリプトスポリジウム・パルバム (*C. parvum*)、クリプトスポリジウム・ホミニス (*C. hominis*)、クリプトスポリジウム・カニス (*C. canis*)、クリプトスポリジウム・フェリス (*C. felis*)、クリプトスポリジウム・メレアグリディス (*C. meleagridis*) 及びクリプトスポリジウム・ムリス (*C. muris*)) ; クラミドフィラ属 (例えば、クラミドフィラ・アボルタス (*Chlamydophila abortus*)) (クラミジア・プシタシ (*Chlamydia psittaci*))、クラミドフィラ・ニューモニエ (*Chlamydophila pneumoniae*)、(クラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*)) 及びクラミドフィラ・プシタシ (*Chlamydophila psittaci*) (クラミジア・プシタシ (*Chlamydia psittaci*))) ; ロイコノストク属 (例えば、ロイコノストク・シトレウム (*Leuconostoc citreum*)、ロイコノストク・クレモリス (*Leuconostoc cremoris*)、ロイコノストク・デキストラニカム (*Leuconostoc dextranicum*)、ロイコノストク・ラクティス (*Leuconostoc lactis*)、ロイコノストク・メセンテロイデス (*Leuconostoc mesenteroides*) 及びロイコノストク・シュードメセンテロイデス (*Leuconostoc pseudomesenteroides*)) ; ゲメラ属 (例えば、ゲメラ・ベルゲリ (*Gemella bergeri*)、ゲメラ・ヘモリサンス (*Gemella haemolysans*)、ゲメラ・モルビロラム (*Gemella morbillorum*) 及びゲメラ・サンギニス (*Gemella sanguinis*)) ; 並びにウレアプラズマ属 (例えば、ウレアプラズマ・パルバム (*Ureaplasma parvum*) 及びウレアプラズマ・ウレアリティカム (*Ureaplasma urealyticum*)) 。

【0056】

好ましくは、本明細書に記載の組み合わせによって治療される細菌感染は、グラム陰性菌感染である。本発明の組み合わせを用いて治療可能な特定のグラム陰性菌には、下記のもの：

腸内細菌、例えば大腸菌 (*Escherichia coli*)、クレブシエラ菌 (例えば、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebs. pneumoniae*) 及びクレブシエラ・オキシトカ (*Klebs. oxytoca*)) 並びにプロテウス属 (*Proteus*) (例えば、プロテウス・ミラビリス (*Pr. mirabilis*)、プロテウス・レットゲリ (*Pr. rettgeri*) 及びプロテウス・バルガリス (*Pr. vulgaris*)) ; インフルエンザ菌 (*Haemophilis influenzae*) ; マイコバクテリウム属、例えばマイコバクテリウム・ツベルクロシス (*Mycobacterium tuberculosis*) ; 及びエンテロバクター属 (例えば、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)) などがある。好ましくは、その細菌は、腸内細菌、例えば大腸菌 (*Escherichia coli*) 及びクレブシエラ菌 (例えば、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebs. pneumoniae*) 及びクレブシエラ・オキシトカ (*Klebs. oxytoca*)) である。特に好ましいものは、大腸菌 (*Escherichia coli*) 及びクレブシエラ・ニューモニエ (*Klebs. pneumoniae*) (例えば、クレブシエラ・ニューモニエ亜種ニューモニエ (*Klebs. pneumoniae subsp. pneumoniae*)) である。

【0057】

全ての実施形態において、単独で服用される組み合わせ成分の投与と比較して、当該組み合わせ療法が相乗的であることが好ましい。

【0058】

本発明の組み合わせは、(多)薬剤耐性 (MDR) 細菌の治療において特に有益で

ある。腸内細菌科に関しては、薬剤耐性は最も多くの場合、カルバペネマーゼに対して高められる。即ち、カルバペネマーゼ耐性株及び「拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ」(ESBL)株、例えばニューデリー・メタローβ-ラクタマーゼ-1(NDM-1)耐性クレブシエラ・ニューモニエ(Klebs. Pneumonia)及びNDM-1大腸菌(E. coli)である。

【0059】

留意すべき点として、特許請求の範囲に記載されたような組み合わせは最初に、(M)DR株の治療において機能的であることを示すことができるが、それらは次に非耐性株の治療でも用いることが可能である。これは、大腸菌(Escherichia coli)、及びクレブシエラ(例えばクレブシエラ・ニューモニエ(Klebs. pneumoniae)及びクレブシエラ・オキシトカ(Klebs. oxytoca))などの腸内細菌科の一次療法が、有力な(prevaling)特許保護のために高価な抗微生物薬によるものである時に、本願の特許請求の範囲に記載の組み合わせの文脈で特に有益である。そのような「処方」薬を「後発(ジェネリック)」抗生物質の組み合わせに代えることは、治療的観点から、並びに政府が医療費削減を求めている時には財政的/経済的観点から有用であると考えられる。

【0060】

本発明の組み合わせを用いて、上記細菌生物のいずれかに関連する感染を治療することができ、特にそれらを、そのような感染、例えばグラム陰性菌感染に関連する増殖性及び/又は臨床的に潜伏性の微生物を死滅させるのに用いることができる。

【0061】

本発明の組み合わせを用いて治療可能な特定の疾患には、グラム陰性菌によって生じるもの、例えば膿瘍、喘息、細菌性赤痢、細菌性結膜炎、細菌性角膜炎、細菌性膣炎、骨及び関節の感染症、気管支炎(急性若しくは慢性)、ブルセラ症、火傷、猫引っ掻き熱、蜂巣炎、軟性下疳、胆管炎、胆嚢炎、嚢胞性線維症、膀胱炎、腎炎、びまん性汎細気管支炎、虫歯、上気道疾患、蓄膿症、心内膜炎、子宮内膜炎、腸チフス(enteric fever)、腸炎、精巣上体炎、喉頭蓋炎、眼感染症、フルンケル、ガルドネレラ菌性膣炎、胃腸管感染(胃腸炎)、生殖器感染、歯肉炎、淋病、鼠径部肉芽腫、ハーバーヒル熱、感染熱傷、歯科手術後の感染、口腔領域の感染、人工器官に関連する感染、腹腔内膿瘍、レジオネラ症、レプトスピラ症、リステリア症、肝臓膿瘍、ライム病、鼠径リンパ肉芽腫、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎及び神経系の感染、非特異的尿道炎、眼炎(例えば、新生児眼炎)、骨髄炎、耳炎(例えば、外耳炎及び中耳炎)、精巣炎、腓炎、爪周囲炎、骨盤腹膜炎、腹膜炎、虫垂炎に伴う腹膜炎、咽頭炎、胸水、肺炎、術後創傷感染、術後ガス壊疽、前立腺炎、偽膜性大腸炎、オウム病、腎盂腎炎、Q熱、ネズミ咬熱、リッター病、サルモネラ症、卵管炎、敗血症性関節炎、敗血症性感染、敗血症、全身感染、へんとう炎、トラコーマ、腸チフス(typhoid)、尿道炎、尿道感染、創傷感染;又は大腸菌(Escherichia coli)、クレブシエラ・ニューモニエ(Klebs. pneumoniae)、クレブシエラ・オキシトカ(Klebs. oxytoca)、プロテウス・ミラビリス(Pr. mirabilis)、プロテウス・レットゲリ(Pr. rettgeri)、プロテウス・バルガリス(Pr. vulgaris)、インフルエンザ菌(Haemophilus influenzae)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フェシウム(Enterococcus faecium)及びエンテロバクター・クロアカ(Enterobacter cloacae)による感染などがある。一実施形態においては、本発明の組み合わせは尿路感染の治療に用いられる。

【0062】

本明細書において「治療」に言及する場合、それは既存の疾患若しくは症状の治療だけでなく、予防にも拡大して適用されることは明らかであろう。

【0063】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される誘導体」という用語は、(a)薬学的に許容される塩;及び/又は(b)溶媒和物(水和物など)を意味する。

【0064】

本発明の組み合わせに含まれる化合物の薬学的に許容される塩には、その好適な酸付

10

20

30

40

50

加塩又は塩基塩などがある。好適な医薬塩についての総覧は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19(1977)にある。好適な酸付加塩には、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カプロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩若しくはテレフタル酸塩）、ハロゲン化物塩(例えば、塩化物塩、臭化物塩若しくはヨウ化物塩)、スルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチルー、ブロモー若しくはクロロ-ベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、1-若しくは2-ナフタレン-スルホン酸塩又は1,5-ナフタレンジスルホン酸塩）又は硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩若しくは硝酸塩などがある。好適な塩基塩には、ナトリウム塩やカルシウム塩などの金属塩、及びホスホマイシントロメタミンなどのアミン塩がある。

【0065】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、1以上の基が修飾されており、その修飾が、ヒト又は哺乳動物の対象に投与すると元に戻り得るようになっている抗微生物化合物を意味する。そのような逆戻りは通常、前記対象内に自然に存在する酵素によって行われるが、第2の薬剤をそのようなプロドラッグとともに投与して *in vivo* でその逆戻りを行うことが可能である。そのような修飾の例には、エステル形成（例えば、上述したもののいずれか）などがあり、その場合、逆戻りはエステラーゼなどによって行うことができる。他の同様の系が当業者には公知であろう。

【0066】

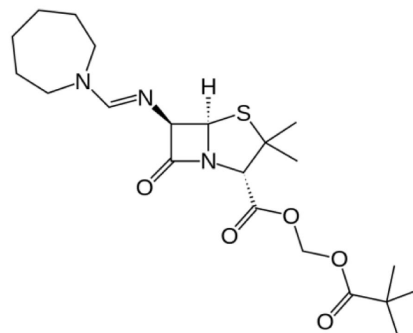
メシリナムは、例えば、経口活性プロドラッグであるピブメシリナムを有することが知られている。ピブメシリナムは、別の呼称でアムジノシリンピボキシルとして知られ、メシリナムのピバロイルオキシメチルエステルであり、主として下部尿路感染の治療に使用される。それは、化合物自体として及びその塩酸塩型で市販されており、後発医薬として、商品名 *Selixid*（登録商標）で販売されている。

【0067】

ピブメシリナムは、下記の化学構造を有する。

【0068】

【化1】



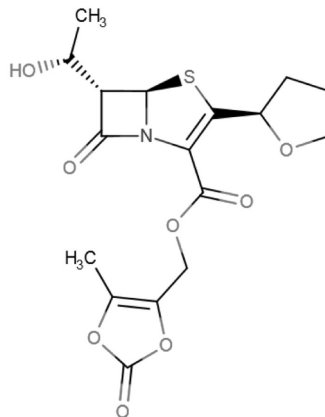
【0069】

ファロペネムは当技術分野においては、経口活性プロドラッグであるファロペネムメドキシミルを有することが知られている。ファロペネムメドキシミルは、他の呼称ではファ

ロペネムダロキセート (faropenem daloxate) として知られ、下記の構造を有する。

【0070】

【化2】



10

【0071】

本発明は、これらメシリナム及びファロペネムの公知のプロドラッグに加え、抗微生物化合物に関して当技術分野で知られている他のプロドラッグの使用を含むものである。

【0072】

本発明は、適切な場合、前記化合物の全てのエナンチオマー及び互変異性体も含む。光学特性（1以上のキラル炭素原子）又は互変異性の特徴を有する化合物は、当業者には確認できるであろう。相当するエナンチオマー及び／又は互変異性体は、当技術分野で公知の方法によって単離／製造することができる。

20

【0073】

本発明の組み合わせに含まれる化合物の一部は立体異性体及び／又は幾何異性体として存在することができ、例えばそれらは1以上の不斉中心及び／又は幾何中心を有することができることから、2個以上の立体異性体型及び／又は幾何異性体型で存在することができる。本発明は、阻害剤の個々の立体異性体及び幾何異性体全て、及びそれらの混合物の使用を想到するものである。特許請求の範囲で使用される用語は、適切な機能活性を保持するのであれば（必ずしも同程度である必要はないが）、これらの形態を包含する。

30

【0074】

本発明は、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の全ての好適な同位体型も包含する。同位体型又はその薬学的に許容される塩は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが通常自然界で見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換わっているものと定義される。組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体などがあり、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl である。ある種の同位体型、例えば ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬剤及び／又は基質組織分布研究において有用である。トリチウム化（即ち ^3H ）、及び炭素-14（即ち ^{14}C ）同位体が、製造が容易であり検出可能であることから特に好ましい。さらに、重水素、即ち ^2H などの同位体による置換によって、代謝安定性が高くなることである種の治療的利点、例えばin vivo半減期の増加又は必要な用量の低減が得られる可能性があることから、状況によっては好ましい場合がある。同位体型は、好適な試薬の適切な同位体型を用いて従来の手順によって製造することができる。

40

【0075】

本発明の組み合わせで使用される薬学的に許容される誘導体又はプロドラッグを含む化合物は市販されている、及び／又は当技術分野で公知の合成方法によって製造することができる。例えば、ジドブジン、ニトロフラントイン、メシリナム、ピブメシリナム、ピブメシリナム塩酸塩、ホスホマイシン、ホスホマイシンナトリウム、ホスホマイシンカルシ

50

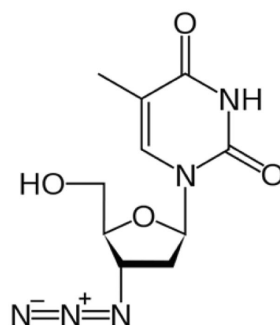
ウム、ホスホマイシントロメタモール、ホスホマイシントロメタミン、セファレキシン、セファレキシン水和物、セファレキシナー水和物及びファロペネムナトリウム水和物が、シグマ アルドリッチ (Sigma-Aldrich) (登録商標) から入手可能である。ファロペネムメドキシミルが、MuseChemなどの各種入手先から入手可能である (www.musechem.com)。

【0076】

ジドブジンは、1-[(2R, 4S, 5S)-4-アジド-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオンであり、レトロビル (登録商標) の商品名で処方によって入手可能である。それは、3'-アジド-3'-デオキシチミジン又は「AZT」としても知られ、下記の化学構造を有する。

【0077】

【化3】



【0078】

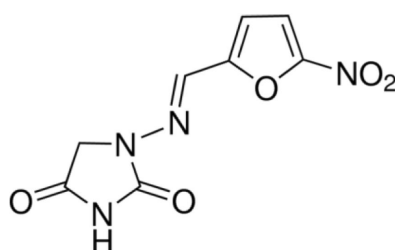
ニトロフラントインは、膀胱感染の治療に使用される経口抗生物質である。それは、1-[[[5-ニトロ-2-フラニル]メチレン]アミノ]-2, 4-イミダゾリジンジオン、N-(5-ニトロ-2-フルフリデン)-1-アミノヒダントイン、フラドキシル又はニトロフラントインとも称される。ニトロフラントインは市販されているだけでなく、後発薬として、マクロビッド (Macrobid) (登録商標)、マクロダンチン (Macrochantin) (登録商標) 及びフラダンチン (Furadantin) (登録商標) などの各種商品名で販売されている。マクロビッド (登録商標) は、単結晶及び一水和物の形態でのニトロフラントインを含む硬ゼラチンカプセル殻である。マクロダンチン (登録商標) は、錠剤形態でのニトロフラントイン巨大結晶であり、フラダンチン (登録商標) は当該化合物の経口懸濁液である。後発薬として、ニトロフラントインは、錠剤、カプセル及び経口懸濁液として入手可能である。

【0079】

ニトロフラントインは、下記の化学構造を有する。

【0080】

【化4】



【0081】

メシリナムは、別名アムジノシリンとも称され、広スペクトルのペニシリン抗生物質である。それは主としてUTIの治療で用いられ、下記の化学構造を有する。

【0082】

10

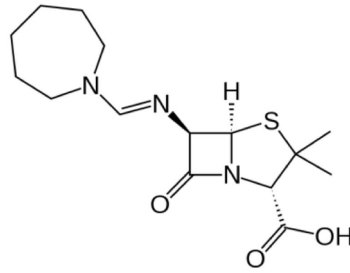
20

30

40

50

【化5】



10

【0083】

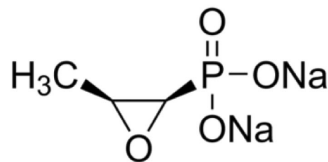
メシリナムは市販されているだけでなく、コアクチン（Coactin）、レオ（Leo）、セレキシド（Selexid）及びセレキシジン（Selexidin）などの各種標品名で販売されている。

【0084】

ホスホマイシンは、ホスホマイシン（phosphomycin）又はホスホノマイシンとも称され、尿路感染の治療が適応である広スペクトル抗生物質である。それは、化学名（-）-（1R, 2S）-（1, 2-エポキシプロピル）ホスホン酸及び下記化学構造を有する。

【0085】

【化6】



20

【0086】

ホスホマイシンは、ナトリウム塩形態、カルシウム塩形態、トロメタモール及びトロメタミン形態で市販されているだけでなく、Monourol（登録商標）及びMonuril（登録商標）などの各種商品名で販売されている。それは、後発薬としても入手可能である。

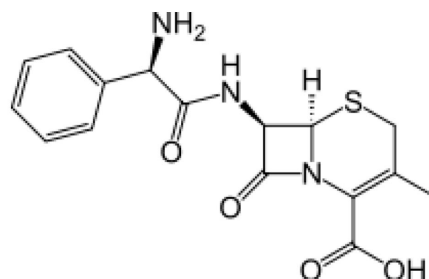
30

【0087】

セファレキシン（cephalexin）は、cefalexinとも綴られ、多くの細菌感染を治療することができる抗生物質である。それは、第一世代セファロsporin類に入るβ-ラクタム系抗生物質であり、化学名7-（D-α-アミノフェニルアセトアミド）-3-メチル-3-セフェム-4-カルボン酸を有し、下記の化学構造を有する。

【0088】

【化7】



40

【0089】

セファレキシンは、各種の塩及び水和物形態で市販されている。それは、後発薬として

50

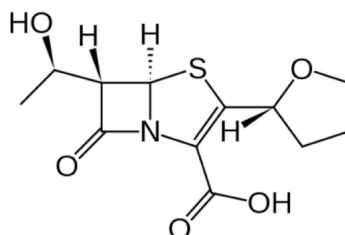
、ケフレックス（Keflex）（登録商標）、セポール（Cepol）（登録商標）及びセポレックス（Ceporex）（登録商標）などの各種商品名で販売されている。

【0090】

ファロペネムは、下記の化学構造を有する、ペネム群に属する経口活性β-ラクタム系抗生物質である。

【0091】

【化8】



10

【0092】

ファロペネムは、そのナトリウム塩であるファロペネムナトリウムとして、日本でファロム及びインドでファロネム（Faronem）の商品名で販売されている。それは、プロドラッグ形態であるファロペネムメドキシミル（ファロペネムダロキサートとも称される）もある。それは、シグマ アルドリッチ（登録商標）から、ファロペネムナトリウム水和物として市販されており、（5R, 6S, 8R, 2'R）-2-（2'-テトラヒドロフリル）-6-ヒドロキシエチルペネム-3-カルボキシレート・ナトリウム塩としても知られている。

20

【0093】

本発明による使用のための化合物は、原体として投与することが可能であるが、好ましくは医薬組成物の形態で提供される。

【0094】

当該化合物は、別個の製剤として又は単一の組み合わせ製剤として用いることができる。同一製剤中で組み合わせる場合、これら2種類の化合物が安定であって、互いに適合するとともに、製剤の他の成分とも適合しなければならないことは明らかであろう。

30

【0095】

本発明の製剤には、経口、非経口（例えば注射若しくはデポー錠剤による皮下、髄腔内（intrathecal）、例えばデポーによる筋肉及び静脈投与など）及び直腸投与に好適なもの、又は吸入投与若しくは吹送投与に好適な形態のものなどがある。最も好適な投与経路は、患者の状態及び障害によって決まり得るものである。好ましくは、本発明の組成物は経口投与用に製剤される。

【0096】

当該製剤は簡便には、単位製剤で提供することができ、例えば“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Lippincott Williams and Wilkins, 21st Edition, (2005)に記載のような製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。好適な方法は、1以上の賦形剤を構成する担体と有効成分を組み合わせる段階を含む。一般に、製剤は、液体担体若しくは微粉碎固体担体又はその両方と有効成分を均一かつ十分に混和し、次にそれを必要に応じて成形して所望の製剤とすることで調製される。これら2つの有効成分を独立に投与する場合、それぞれを異なる手段によって投与可能であることは明らかであろう。

40

【0097】

賦形剤とともに製剤する場合、有効成分は混合物全体の0.1~99.5重量%（0.5~95重量%など）の濃度で存在させることができ、簡便には錠剤及びカプセルの場合で30~95%、液体製剤の場合で0.01~50%（例えば、3~50%）である。

【0098】

50

経口投与に好適な製剤は、それぞれが所定量の有効成分を含むカプセル、カシエ剤又は錠剤（例えば、特に小児投与用の咀嚼錠など）などの個別の単位として；粉剤若しくは粒剤として；水系液体若しくは非水系液体中の液剤若しくは懸濁液として；又は水中油型乳濁液若しくは油中水型乳濁液として提供することができる。有効成分は、ボラス剤、舐剤又はペーストとして提供しても良い。

【0099】

錠剤は、任意に1以上の賦形剤とともに圧縮又は成形することで製造可能である。圧縮錠は、好適な機械で、粉末若しくは顆粒などの自由流動な形態の有効成分を、任意に結合剤（例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプンのり、ポリビニルピロリドン及び／又はヒドロキシメチルセルロース）、充填剤（例えば乳糖、砂糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム及び／又はソルビトール）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール及び／又はシリカ）、崩壊剤（例えばジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム及び／又はデンプングリコール酸ナトリウム）及び湿展剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）などの他の従来の賦形剤と混合して圧縮することで製造することができる。成形錠は、好適な機械で、粉末の有効成分と不活性液体希釈剤との混合物を成形することで作ることができる。錠剤にはコーティングを施したり、刻印を付けても良く、有効成分の徐放（例えば遅延、持続若しくはパルス放出又は即時放出と徐放の組み合わせ）が行われるように製剤することができる。

【0100】

或いは、有効成分は、水系若しくは油系の懸濁液、液剤、乳濁液、シロップ又はエリキシル剤などの経口液体製剤に組み込むことができる。有効成分を含む製剤は、使用前に水又は別の好適な媒体で再生させる乾燥品として提供することもできる。

【0101】

そのような液体製剤は、懸濁剤（例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／シュガーシロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル及び／又は硬化食用油脂）、乳化剤（例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン及び／又はアカシア）、非水系媒体（例えば扁桃油などの食用油、ヤシ油、油状エステル類、プロピレングリコール及び／又はエチルアルコール）及び保存剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル及び／又はソルビン酸）のような従来の添加剤を含むことができる。

【0102】

本発明による使用のための組み合わせは、有効成分を含む1以上の単位製剤を含むことができるパック又はディスペンサー装置に入れて提供することができる。パックは例えば、ブリスタパックなどの金属又はプラスチック箔を含むことができる。組成物を2つの別個の組成物として投与することを意図している場合、それらはツインパックの形態で提供することができる。

【0103】

医薬組成物は、単一のパッケージ、通常はブリスタパックで、治療の全過程を含む「患者パック」で患者に処方することもできる。

【0104】

従来の処方では通常は紛失してしまう患者パックに入った添付書類を患者が常に見るという点で、薬剤師がバルク供給から患者の薬剤供給分を小分けする従来の処方と比較して、患者パックは有利である。添付文書を入れることで、医師の指示に対する患者の服用遵守が改善されることが明らかになっている。

【0105】

本発明の正しい使用を患者に説明する添付文書を含む、単一の患者パック又は各組成物の患者パックによる本発明の組み合わせの投与が、本発明の望ましい特徴である。

【0106】

本発明の別の実施形態によれば、本発明による組み合わせの少なくとも1種類の活性剤

10

20

30

40

50

及び本発明の組み合わせの使用に関する説明が記載された説明文書を含む患者パックが提供される。

【0107】

本発明の別の実施形態では、別個の投与に際し、好ましくは臨床的に潜伏性の微生物に対する生理活性を有する抗微生物剤、及び好ましくは臨床的に潜伏性の微生物に対する生理活性を有する本明細書に開示の1以上の化合物を含むダブルパックが提供される。

【0108】

治療で使用する上で必要な有効成分の量は、治療される疾患の性質並びに患者の年齢及び状態によって変動するものであり、最終的には担当の医師の裁量で決まるものである。しかしながら一般には、成人の治療に用いられる用量は、代表的には0.02～5000 mg/日、好ましくは1～1500 mg/日の範囲である。望ましい用量は、単一用量で、又は適切な間隔を設けて例えば1日当たり2、3、4又はそれ以上の部分用量として投与される分割用量として簡便に表現することができる。

【0109】

ジドブジンの投与に好適な用量及び製剤は、レトロビル（登録商標）経口液剤又はカプセルについての製品ラベルに記載されており、「<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12444/SPC/Retrovir+250mg+Capsules/>」から入手できる。

【0110】

ニトロフラントインの投与に好適な用量及び製剤は、フラダンチン経口懸濁液、マクロビッドカプセル、ニトロフラントイン錠、ニトロフラントインカプセル及びニトロフラン

トイン経口懸濁液の製品ラベルに記載されている。これらの製品ラベルは、例えば、
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5749/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/429/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3602/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/428/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3601/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/437/smpc> ; 及び

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7818/smpc>

から入手できる。

【0111】

メシリナム／ピブメシリナムの好適な用量及び製剤は、ピブメシリナム錠及びセレキシドの製品ラベルに記載されており、それは

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4982/smpc> ; 及び

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3799/smpc>

から入手できる。

【0112】

ホスホマイシンの好適な用量及び製剤は、注入液剤用 F o m i c y t（登録商標）粉末、経口液剤用ホスホマイシン粒剤（ホスホマイシントロメタモール含有）及び経口液剤用 M o n u r i l（登録商標）粒剤（ホスホマイシントロメタモール含有）の製品ラベルに記載されている。これらの製品ラベルは、

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5439/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7219/smpc> ; 及び

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7329/smpc>

から入手できる。

【0113】

セファレキシンの好適な用量及び製剤は、セファレキシнкаプセル、経口懸濁液及び錠剤の製品ラベルに記載されており、それは、

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3998/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3990/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5960/smpc> ;

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5960/smpc> ;
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3996/smpc> ; 及び
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3997/smpc>
から入手できる。

【0114】

ファロペネムの好適な用量及び製剤は、日本で市販されているファロペネムナトリウムの錠剤形態であるファロムについての製品ラベルに記載されている。この情報は、当業者が容易に入手して理解できるものと考えられる。

【0115】

生物試験

有効成分の生物学的活性（例えば、殺菌活性又は抗微生物活性）を求めるのに用いることができる試験手順としては、

（a）臨床的に潜伏性の細菌に対する殺菌活性；及び

（b）対数期細菌に対する抗微生物活性

を測定する上での当業者に公知のものなどがある。

【0116】

上記の（a）に関して、臨床的に潜伏性の細菌に対する活性を測定する方法には、当業者に公知の条件（Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002)（その開示内容は参照により本明細書に組み入れられるものとする）に記載のものなど）下での試験化合物に関する最小静止期殺菌濃度（「MSC」）又は最小休眠期殺菌濃度（「MDC」）の測定などがある。

【0117】

例を挙げると、WO2000028074には、臨床的に潜伏性の微生物を死滅させる能力を測定するための好適な化合物スクリーニング方法が記載されている。代表的な方法には、下記の段階：

（1）細菌培養物を静止期まで増殖させる段階；

（2）静止（stationery）期培養物を、増殖細菌を死滅させるのに十分な濃度及び／又は時間で1以上の抗微生物剤で処理することで、表現型的に耐性の下位個体群を選択する段階；

（3）表現型的に耐性の下位個体群のサンプルを1以上の試験化合物又は薬剤とともにインキュベートする段階；及び

（4）表現型的に耐性の下位個体群に対する抗微生物効果を評価する段階を含むことができる。

【0118】

この方法によれば、表現型的に耐性の下位個体群は、*in vivo*で代謝的に活性のままであって、疾患を再発若しくは発症させ得る臨床的に潜伏性の細菌を代表するものと見ることができる。

【0119】

上記の（b）に関して、対数期細菌に対する活性を測定する方法は、標準的な条件（すなわち、WO2005014585（その開示内容は参照により本明細書に組み入れられるものとする）に記載のものなどの当業者には公知の条件）下での試験化合物に関する最小阻害濃度（「MIC」）又は最小殺菌濃度（「MBC」）の測定などがある。そのような方法の具体例について下記で説明する。

【実施例】

【0120】

実施例1：ジドブジン（AZT）及びニトロフラントインの*in vitro*相乗効果

実施例1で使用したチェッカーボード法は、Antimicrob Chemo (2013)68, 374-384に詳細に記載されたプロトコルに従った。ジドブジン及びニトロフラントインは、市販の入手先から得た。使用した細菌は、大腸菌（*E. coli*）k12であり、この大腸菌（*E. coli*）k12は、グラム陰性菌に対する全ての抗生物質に対して感受性であると思われる

10

20

30

40

50

感受性株である。この株は、市販の入手先から得たもので、その細菌の対数期増殖を、当技術分野で公知の方法を用いて実施した。

【0121】

本発明の組み合わせの効果を、下記のように、各組み合わせの部分阻害濃度指数 (fractional inhibitory concentration index) (FICI) を計算することで調べた。

(薬剤AのMIC、組み合わせで試験) / (薬剤AのMIC、単独で試験) + (薬剤BのMIC、組み合わせで試験) / (薬剤BのMIC、単独で試験)

【0122】

組み合わせの相互作用は、FICIが ≤ 0.5 である場合は相乗効果を示し、FICIが > 0.5 であって < 4.0 である場合は相互作用がないことを示し、FICIが > 4.0 の場合は拮抗作用があることを示すと定義した。

【0123】

【表1】

		ニトロフラントイン											
AZT		16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0
	2	0.04	0.04	0.04	0.38	0.05	0.05	0.07	0.13	0.06	0.09	0.52	0.08
	1	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.46
	0.5	0.04	0.04	0.06	0.06	0.07	0.39	0.17	0.07	0.07	0.07	0.11	0.28
	0.25	0.04	0.04	0.06	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.09	0.09	0.11	0.15
	0.125	0.04	0.04	0.08	0.09	0.09	0.25	0.10	0.10	0.11	0.11	0.12	0.35
	0.063	0.04	0.06	0.09	0.23	0.14	0.21	0.15	0.16	0.16	0.20	0.18	0.21
	0.031	0.04	0.15	0.16	0.21	0.27	0.29	0.32	0.30	0.31	0.32	0.30	0.37
	0	0.04	0.65	0.82	0.82	0.86	0.94	0.87	0.95	0.97	0.94	0.99	0.94
FIC index		0.31 0.25 0.19 0.16 0.14 0.13 0.25 0.25 0.50											

【0124】

FICI値は、ジドブジン (AZT) 及びニトロフラントインが、対数期大腸菌 (E. coli) k12 に対して、各種濃度で組み合わせで使用した場合に相乗効果を有することを示している。

【0125】

実施例2：ファロペナムと組み合わせたジドブジンの *in vitro* 相乗効果

方法及び細菌株は実施例1と同一であった。ジドブジン及びファロペナムは、市販の入手先から得た。本発明の組み合わせの効果を、実施例1と同じ方法で、単独及び組み合わせでの各薬剤についてのMICを計算することで調べた。

【0126】

【表2】

		ファロペナム											
AZT		2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0.008	0.004	0.002	0
	2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.10	0.09	0.05	0.07	0.41	0.17	0.08
	1	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.09	0.07	0.09
	0.5	0.06	0.05	0.05	0.05	0.08	0.06	0.08	0.09	0.09	0.08	0.08	0.50
	0.25	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.09	0.09	0.09	0.10	0.09	0.18
	0.125	0.06	0.05	0.05	0.06	0.08	0.09	0.12	0.15	0.11	0.12	0.11	0.16
	0.063	0.06	0.06	0.06	0.06	0.09	0.12	0.13	0.16	0.19	0.18	0.17	0.37
	0.031	0.07	0.05	0.06	0.07	0.11	0.17	0.22	0.27	0.26	0.25	0.27	0.38
	0	0.07	0.08	0.10	0.35	0.58	0.79	0.86	0.93	0.97	0.96	0.97	0.91
FIC index		0.28 0.16 0.13 0.16 0.27 0.50											

【0127】

FICI値は、ジドブジン (AZT) 及びファロペナムが、対数期大腸菌 (E. coli) k12 に対して、各種濃度で組み合わせで使用した場合に相乗効果を有することを示している。

【0128】

実施例3：メシリナムと組み合わせたジドブジンの *in vitro* 相乗効果

方法及び細菌株は実施例1と同一であった。ジドブジン及びメシリナムは、市販の入手先から得た。本発明の組み合わせの効果を、実施例1と同じ方法で、単独及び組み合わせでの各薬剤についてのMICを計算することで調べた。

【0129】

【表3】

	メシリナム											
	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0.008	0.004	0.002	1E-03	0
AZT	2	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.04	0.06	0.14	0.07	0.06	0.06
	1	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.07	0.09	0.10	0.07	0.08
	0.5	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.07	0.07	0.08	0.09
	0.25	0.06	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.06	0.08	0.09	0.23	0.11
	0.125	0.06	0.04	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.09	0.12	0.17	0.13
	0.063	0.06	0.05	0.04	0.04	0.05	0.06	0.09	0.11	0.15	0.14	0.20
	0.031	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.08	0.15	0.21	0.33	0.26	0.27
	0	0.09	0.09	0.09	0.09	0.27	0.44	0.56	0.64	0.70	0.73	0.72
FIC index		0.28 0.16 0.09 0.28 0.25 0.31										

【0130】

FICI値は、ジドブジン（AZT）及びメシリナムが、対数期大腸菌（*E. coli*）k12に対して、各種濃度で組み合わせて使用した場合に相乗効果を有することを示している。

【0131】

実施例4：セファレキシンと組み合わせたジドブジンの *in vitro* 相乗効果

方法及び細菌株は実施例1と同一であった。ジドブジン及びセファレキシンは、市販の入手先から得た。本発明の組み合わせの効果を、実施例1と同じ方法で、単独及び組み合わせでの各薬剤についてのMICを計算することで調べた。

【0132】

【表4】

	セファレキシン											
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0
AZT	2	0.04	0.04	0.04	0.04	0.46	0.04	0.04	0.04	0.35	0.04	0.34
	1	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	0.5	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.39	0.04	0.50	0.05	0.47
	0.25	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.50	0.16	0.05	0.05	0.30
	0.125	0.04	0.04	0.06	0.07	0.37	0.39	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07
	0.0625	0.04	0.04	0.08	0.21	0.09	0.09	0.21	0.09	0.18	0.09	0.17
	0.0313	0.04	0.04	0.09	0.23	0.26	0.20	0.23	0.20	0.24	0.23	0.24
	0	0.04	0.04	0.39	0.77	1.06	1.08	1.06	1.08	1.10	1.10	1.08
FIC index		0.38 0.38 0.31 0.28										

【0133】

FICI値は、ジドブジン（AZT）及びセファレキシンが、対数期大腸菌（*E. coli*）k12に対して、各種濃度で組み合わせて使用した場合に相乗効果を有することを示している。

【0134】

実施例5：ホスホマイシンと組み合わせたジドブジンの *in vitro* 相乗効果

方法及び細菌株は実施例1と同一であった。ジドブジン及びホスホマイシンは、市販の入手先から得た。本発明の組み合わせの効果を、実施例1と同じ方法で、単独及び組み合わせでの各薬剤についてのMICを計算することで調べた。

【0135】

【表 5】

		ホスホマイシン											
		8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0.008	0
AZT	2	0.04	0.04	0.04	0.04	0.38	0.04	0.18	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05
	1	0.04	0.04	0.04	0.31	0.38	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	0.5	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.10	0.19	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	0.25	0.04	0.13	0.05	0.05	0.27	0.43	0.35	0.05	0.05	0.27	0.05	0.14
	0.125	0.06	0.07	0.07	0.07	0.27	0.15	0.07	0.26	0.18	0.33	0.08	0.19
	0.0625	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	0.32	0.11	0.09	0.10	0.17	0.22	0.28
	0.0313	0.07	0.08	0.09	0.10	0.11	0.14	0.18	0.19	0.19	0.21	0.19	0.21
	0	0.19	0.29	0.37	0.47	0.61	0.74	0.83	0.94	0.95	0.97	0.87	0.96
	FIC index	0.38 0.25											

【 0 1 3 6 】

F I C I 値は、ジドブジン（A Z T）及びホスホマイシンが、対数期大腸菌（E. coli）
k 1 2 に対して、各種濃度で組み合わせて使用した場合に相乗効果を有することを示して
いる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/665 (2006.01)	A 6 1 K	31/665
A 6 1 K	31/545 (2006.01)	A 6 1 K	31/545
A 6 1 K	31/431 (2006.01)	A 6 1 K	31/431

ス, セント ジョージズ ユニバーシティ オブ ロンドン, デパートメント オブ クリニカル サイ
エンシズ

(72)発明者 フー, ヤンミン

イギリス国 SW17 0RE グレーター ロンドン, ロンドン, クランマー テラス, セント ジ
ョージズ ユニバーシティ オブ ロンドン, デパートメント オブ クリニカル サイエンシズ

審査官 関 景輔

(56)参考文献

特表2017-504647 (JP, A)

特表2016-515542 (JP, A)

特開2016-73621 (JP, A)

特開2005-239696 (JP, A)

特表2008-515885 (JP, A)

当院で検出された多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の併用効果の検討, 医学検査, Vol.57, No.
4, 2008年, p.377 (61)

Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011年04月15日, Vol.30, pp. 1249-1256

William A et al., The American Journal of Medicine, 1991年, Vol. 90, p.595-600

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/665

A 6 1 K 31/545

A 6 1 K 31/431

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)