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

特許第6579662号
(P6579662)

(45)発行日　令和1年9月25日(2019.9.25)　(24)登録日　令和1年9月6日(2019.9.6)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/7048	(2006.01)	A61K	31/7048	ZMD
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	
A61P 1/12	(2006.01)	A61P	1/12	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P	1/00	
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20	

請求項の数 15　(全 33 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-567190 (P2016-567190)
(86)(22)出願日　平成27年5月11日 (2015.5.11)
(65)公表番号　特表2017-514880 (P2017-514880A)
(43)公表日　平成29年6月8日 (2017.6.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/000965
(87)国際公開番号　WO2015/169451
(87)国際公開日　平成27年11月12日 (2015.11.12)
審査請求日　平成30年5月11日 (2018.5.11)
(31)優先権主張番号　14075031.6
(32)優先日　平成26年5月9日 (2014.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　515194247
アステラス　ファーマ　ユーロープ　リミテッド
イギリス　ケイティー１６　０アールエス　サリー　チャーツィー　ヒルズウッド　ドライヴ　２０００
(74)代理人　100086771
弁理士　西島　孝喜
(74)代理人　100088694
弁理士　弟子丸　健
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤

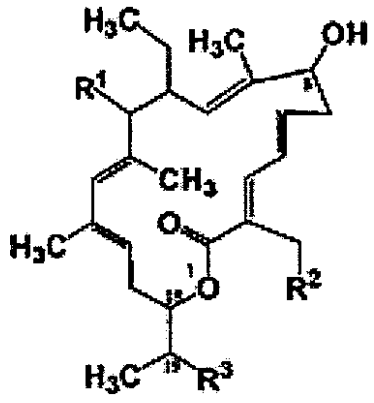
最終頁に続く

(54)【発明の名称】チアクマイシン化合物の治療レジメン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間行う、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇの投与を２０日間行う、
からなる群から選択される投薬レジメンに従うことを特徴とする、患者におけるクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療用である、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形、または薬学的に許容されるその溶媒和物を含む医薬組成物。
【請求項２】
前記チアクマイシン化合物が、チアクマイシンＡ、チアクマイシンＢ、ジアルキルチアクマイシン、ブロモチアクマイシン、チアクマイシンＣ、チアクマイシンＤ、チアクマイシンＥ、チアクマイシンＦ、およびリピアルマイシンからなる群から選択される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記チアクマイシン化合物が、リピアルマイシンもしくはチアクマイシンＢ、またはこれらの立体異性体である、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記チアクマイシン化合物が、チアクマイシンＢまたはその多形である、請求項１～３

のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記チアクマイシン化合物が、Ｒ－チアクマイシンＢ（フィダキソマイシン）である、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
錠剤、懸濁液、水性懸濁液用乾燥粉末、水性懸濁液用乾燥顆粒、フィルムコーティング錠、または分散錠である、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
フィルムコーティング錠である、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患している患者における腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)を、更に投与開始から１５-４５日目の間に、前記チアクマイシン化合物の投与前の５０～９０％の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)に回復させる、請求項１～７のいずれか1項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患している患者における腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)を、
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間行う、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇの投与を２０日間行う、
からなる群より選択される投薬レジメンに従って、前記患者に、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形、および薬学的に許容されるその溶媒和物からなる群から選択されるチアクマイシン化合物を経口投与することにより、当該チアクマイシン化合物投与の開始から１５-４５日目の間に、当該チアクマイシン化合物投与前の５０～９０％の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)に回復させるための医薬組成物の製造における前記チアクマイシン化合物の使用。
【請求項１０】
前記チアクマイシン化合物が、チアクマイシンＡ、チアクマイシンＢ、ジアルキルチアクマイシン、ブロモチアクマイシン、チアクマイシンＣ、チアクマイシンＤ、チアクマイシンＥ、チアクマイシンＦ、およびリピアルマイシンからなる群から選択される、請求項９に記載の使用。
【請求項１１】
前記チアクマイシン化合物が、リピアルマイシンもしくはチアクマイシンＢ、またはこれらの立体異性体である、請求項９又は１０に記載の使用。
【請求項１２】
前記チアクマイシン化合物が、チアクマイシンＢまたはその多形である、請求項９～１１のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１３】
前記チアクマイシン化合物が、Ｒ－チアクマイシンＢ（フィダキソマイシン）である、請求項９～１２のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１４】
前記医薬組成物が、錠剤、懸濁液、水性懸濁液用乾燥粉末、水性懸濁液用乾燥顆粒、フィルムコーティング錠、または分散錠である、請求項９～１３のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１５】
前記医薬組成物が、フィルムコーティング錠である、請求項９～１４のいずれか１項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、患者のクロストリジウムディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢／疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形、または薬学的に許容されるその溶媒和物に関する。
【背景技術】
【０００２】
チアクマイシン化合物は、アクチノプラネス科（特に、ダクチロスポランギウムオーランティクム（Ｄａｃｔｙｌｏｓｐｏｒａｎｇｉｕｍ ａｕｒａｎｔｉａｃｕｍ）属、ハムデネシス（ｈａｍｄｅｎｅｎｓｉｓ）亜種）に属する様々な微生物を適切な栄養培地中、適切な温度で培養し、様々な微生物に対して抗生物質活性を有する化合物を単離することによって得ることができる、抗生物質活性を有する天然に存在する化合物である（チアクマイシンＡ～Ｆ；米国特許第４，９１８，１７４号）。特にチアクマイシンＢおよびＣは、当時用いられた治療用抗生物質に抵抗性である株を含めた、ｉｎ ｖｉｔｒｏで数々のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性を有することが判明した。米国特許第５，５８３，１１５号は、上記に言及したチアクマイシン化合物Ａ～Ｆの誘導体であるジアルキルチアクマイシン化合物が、様々な細菌の病原体に対して、特にクロストリジウム種に対してｉｎ ｖｉｔｒｏ活性を有することが見出されたことを開示している。米国特許第５，７６７，０９６号は、やはりチアクマイシン化合物Ａ～Ｆの誘導体であるブロモチアクマイシン化合物が、いくつかの細菌の病原体に対して、特にクロストリジウム種に対してｉｎ ｖｉｔｒｏ活性を有することが見出されたことを開示している。
【０００３】
化学的な視点から、チアクマイシンは、以下の通り、１８員大環状環を共有し、大環状環は、置換されていてもよい糖分子１個または２個に対してグリコシド結合している（米国特許第４，９１８，１７４号およびＷＯ２００４／０１４２９５）：
【化１】



式I

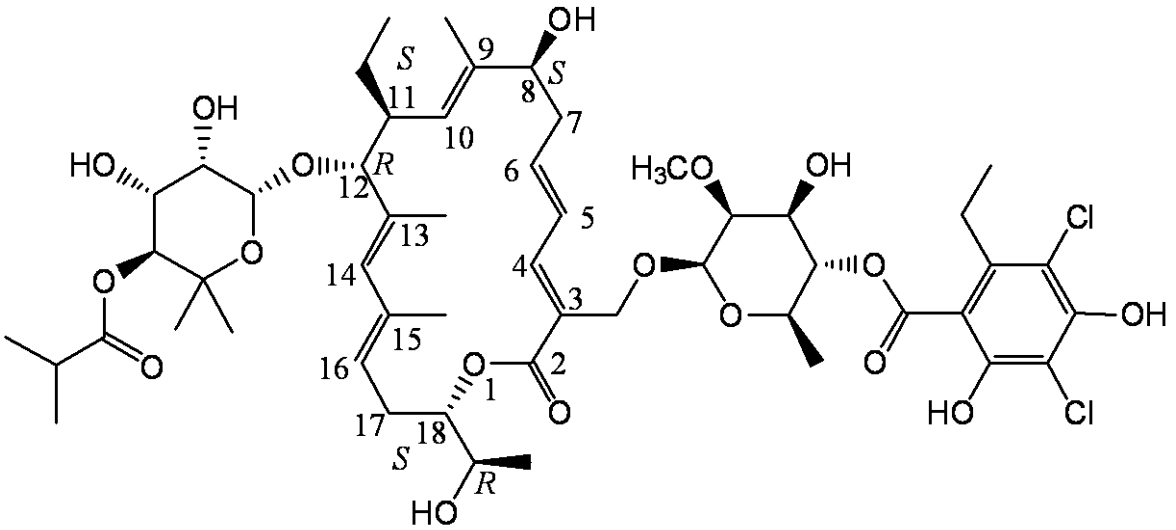
【０００４】
ＷＯ２００４／０１４２９５は、ダクチロスポランギウムオーランティクム ハムデネシスの液中好気性発酵により得られる、実質的に純粋なＲ－チアクマイシンを記載している。ＷＯ２００６／０８５８３８は、Ｒ－チアクマイシン、特にＲ－チアクマイシンＢを含む医薬組成物を開示している。Ｒ－チアクマイシンＢは、Ｃ１９にＲ－ヒドロキシ基を含み、クロストリジウム種に対してｉｎ ｖｉｔｒｏで試験した場合、光学的に純粋なＳ－異性体のチアクマイシンＢおよび他のチアクマイシン関連化合物よりも驚くほど低いＭＩＣ値を示す。

公開番号第１０２０３０７９１号および第１０２２１９８１５号をそれぞれ有する中国特許出願ならびにS. Niu et al. (2011) in ChemBioChem 12: page 1740-1748は、全てが内側のラムノース部分の２’－Ｏ－メチル基を欠く新たなチアクマイシン類似体１１個を記載している。これら類似体のうち２つに改善された抗菌性があることが示されている。

Ｒ－チアクマイシンＢは、フィダキソマイシン（3-[[[6-deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy]methyl]-12(R)-[[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methyl-l-oxopropyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-ll(S)-ethyl- 8(S)-hydroxy-18(S)-(1(R)-hydroxyethyl)-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaene-2-one 又はoxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one, 3-[[[6-deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy]methyl]-12-[[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methyl-l-oxopropyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(lR)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyl-,(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)）の名称でも知られている。これは、抗菌スペクトルが狭い化合物であり、クロストリジウムディフィシル、ならびにブドウ球菌（ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ）および腸球菌（ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ）の殆どの株に対する活性があるが、グラム陰性菌および真菌に対する活性はほぼない。これはダクチロスポランギウムオーランティクムの発酵によって得られ、以下の式（ＩＩ）に対応する：

【０００５】

【化２】



II

【０００６】

ｉｎ ｖｉｔｒｏのＢＣＳ試験によると、フィダキソマイシンはＢＣＳ（生物薬剤分類システム）クラスＩＶの化合物（難溶解性、低透過性）である。フィダキソマイシンを経口投与すると、腸管から吸収されにくく、したがってこれに伴う全身性の副作用の出現率は低い。

フィダキソマイシン２００ｍｇを含む錠剤は、欧州において（登録商標Ｄｉｆｉｃｌｉｒとして）、および米国において（登録商標Ｄｉｆｉｃｉｎとして）市販されている。

【０００７】

未公開である国際特許出願ＰＣＴ／ＥＰ２０１４／０００００９１は、安定化された懸濁製剤を調製するための消泡剤として用いられる、キサンタンガム、カラゲナン、アルギン酸ナトリウム、グアーガム、水分散性セルロース（微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム）、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される賦形剤との混合物におけるチアクマイシン化合物を含む組成物を開示している。

【０００８】
フィダキソマイシンは、クロストリジウムディフィシル関連下痢または疾患（ＣＤＡＤ）としても知られる、クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）の治療、および再発の防止に適応がある。ＣＤＩは、世界中の医療施設に対する大きな負担である（Wiegand P.N., Nathwani D., Wilcox M.H. et al. in J. Hosp Infect of 10 April 2012; Ghantoji S.S., Sail, K. Lairson D.R. (2010) in J. Hosp. Infect. 74: 309-318）。これらの感染症は通常、抗菌剤使用後の腸内細菌叢の組成および機能における変化によって引き起こされ、抗生物質起因性下痢（ＡＡＤ）と呼ばれる。

【０００９】
クロストリジウムディフィシル感染症は、消化器系に罹患し得る細菌感染症の一タイプである。最も一般的には抗生物質で治療したヒトが罹患する。Ｃ．ディフィシル感染症の症状は、軽度から重度まで幅があり、下痢、３８℃を超える高体温（発熱）、および有痛性の腹部痙攣が含まれる。Ｃ．ディフィシル感染症は、ガスの蓄積からの重度の腸の膨潤（中毒性巨大結腸）など、命を脅かす合併症もまねき得る。Ｃ．ディフィシル関連疾患（ＣＤＡＤ）としても知られるクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）とは、偽膜のある又は無い重症の大腸炎の症例を含め、この菌の生成する毒素によって引き起こされる広域の下痢疾病を意味する。ＡＡＤの発生率は大きく変動し、院内発生、抗生物質処方のパターン、および個体の感受性を含む数々の因子によって影響を受ける。抗生物質で治療される入院患者全体の１０％から１５％がＡＡＤを発症すると推定される。最も重要なのは、２倍ほどが無症候性キャリアになることである。リスク因子には、免疫不全状態、高齢、腹部の外科手術、共存症、抗生物質のタイプおよび長期使用、胃酸の減少、ならびに入院の長さが含まれる。例えば、Ｃ．ディフィシルに対する感染率は、入院２週間後ではおよそ１０％であるが、４週間後以降に５０％に到達し得ると報告されている（McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16:292-307）。全ての群の抗生物質がＡＡＤを引き起こし得るが、広域スペクトルを網羅するもの、特に、セファロスポリン、フルオロキノロン、広域（ｅｘｔｅｎｄｅｄ－ｃｏｖｅｒａｇｅ）ペニシリン、およびクリンダマイシンが最もよくある原因である（Wistrom J, Norrby SR, Myhre E, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47:43-50）。

【００１０】
治療の選択肢は限られており、患者の腸内微生物叢の回復に対する影響や高率の再発を伴う。

したがって、改善された治療オプションおよび投薬レジメンが依然として必要とされている。フィダキソマイシンは、抗菌スペクトルが狭いことに加えて、Ｃ．ディフィシルに対する投与後の抗菌効果も長い。患者に対する明らかなメリットに加えて、再発の防止は、Ｃ．ディフィシル感染症のさらなる症状発現に係る治療費用を取り除き、そしてヒトからヒトへの伝染率を低下させるはずである。成人および高齢者（６５歳以上）に現在推奨される治療レジメンは、１０日間１日２回（ｑ１２時間）２００ｍｇ投与である。

【００１１】
これはＣＤＩに対する効果的な治療であり、バンコマイシンに比べて低下した再発率を有する。しかし、この治療／投薬レジメンは、微生物叢の回復に最適化したものではなく、バンコマイシンおよびメトロニダゾールに対する既存の手法に基づいて選択したものであった。バンコマイシンおよびメトロニダゾールは両方とも微生物叢を乱し、したがって治療終了後まで回復は始まらない。

２つのフェーズＩＩＩ無作為二重盲目臨床試験において、フィダキソマイシンは、ＣＤＩの初期の臨床的治療においてバンコマイシンに非劣性を示し、一方、再発の低減および臨床応答の維持において優れていることが実証された（Crook et al.(2012) in Clin. Infect. Dis. 55(Suppl 2): S93-103）。

【００１２】

フェーズＩＩＩ臨床試験では、フィダキソマイシンまたはバンコマイシン治療が失敗する危険性は、１０日未満の各治療日において倍増した（T. Louie et al. Poster presented at 22nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, March 31 - April 3, 2012, London）。フィダキソマイシンは腸内微生物叢に対する影響が比較的低いため、長期の処置期間の間に細菌がより良好に回復できるようになり得、そのためＣＤＩ再発の危険性は低下する（T.J. Louie et al. (2012) in Clin. Infect. Dis. 55(S2) S132-142 ; Tannock in Microbiology (2010), 156, 3354-3359 (Phase II trials)）。

【００１３】

このように、Ｃ．ディフィシル感染症（ＣＤＩ）のマネージメントは、再発（ＲＣＤＩ）による2回目の症状発現が５０％を超えるという高再発率によって複雑化する。指針では、バンコマイシン漸減療法により複数の再発をマネージメントすることが推奨された。この方法がうまくいかない患者に、利用できる明確な推奨はない。最近の症例の一連の報告（Soriano et al in Exp Rev Antiinf Ther 2013;11:767-776）では、バンコマイシン漸減療法に抵抗性である複数回のＲＣＤＩ患者に、フィダキソマイシン２００ｍｇを1日2回（ＢＩＤ）１０日間投与（ＦＩＤ－ＴＸ）又はＣＤＩ治療を繰り返した後に追加（ｃｈａｓｅｒ）としてフィダキソマイシン１０日間投与（ＦＩＤ－ＣＨ）、もしくは1日２００ｍｇを７日間投与後７-２６日は２００ｍｇを1日置きに投与（ＱＯＤ）する漸減療法（ＦＩＤ－ＴＰ）のいずれかを行った。人口統計学的情報、ＣＤＩ歴、治療結果、および症状のない間隔（ＳＦＩ）を患者の記録から収集した。治療終了までに症状治まり、さらなる抗生物質を必要としなかった場合に治療成功とみなした。ＲＣＤＩは、以前の症状発現に対して治療が成功した後の、ＣＤＩ症状の発症と規定した。患者１４人に、ＲＣＤＩに対して１８コースのフィダキソマイシン投与を実施した（平均年齢６０歳、以前のＣＤＩ症状発現平均４．６回、以前のバンコマイシン漸減療法平均２．３回）。１８コース全てが治療成功という結果に終わった（ＦＩＤ－ＴＸが３コース、ＦＩＤ－ＣＨが８コース、およびＦＩＤ－ＴＰが７コース）。ＦＩＤ－ＴＸの３コースのうち、ＲＣＤＩ症状発現が２例存在した（６６％）。抗生物質の暴露によってＲＣＤＩを排除したとき、ＦＩＤ－ＣＨの８コース後に観察されたＲＣＤＩは２例（２５％）であり、ＦＩＤ－ＴＰの７コース後にはＲＣＤＩは見られなかった。バンコマイシン漸減療法後、平均ＳＦＩは３７日であった。ＦＩＤ－ＴＸ、ＦＩＤ－ＣＨ、およびＦＩＤ－ＴＰ後の平均ＳＦＩはそれぞれ、７３、２４０、および１５０日であった。複数のバンコマイシン漸減療法に失敗したＲＣＤＩを有する患者は、フィダキソマイシン治療後に症状が解決した。３レジメン全てが、バンコマイシン漸減に比べてより長いＳＦＩをもたらした。ＦＩＤ－ＴＰ後にＲＣＤＩを経験した患者はいなかった。ＦＩＤ－ＣＨのＳＦＩが最も長かった、けれどもＦＩＤ－ＴＰでのフォローアップ時間がこのレジメンの実施が最近であったため短かった。これらの結果により、フィダキソマイシンを用いてＲＣＤＩを治療する有用性が示唆される（M.M. Soriano et al. Abstract 42591; presentation No. 1410; IDWeek, 5 October 2013）。

【００１４】

成人患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の治療のための、フィダキソマイシンの使用であって、以下の群から選択される投薬レジメンが、Ｃ．Ｈ．Ｃｈｉｌｔｏｎによって、２０１３年9月のＩＣＡＡＣ会議の間に言及された（参照例；C.H. Chilton et al. (2013) in J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013 and C.H. Chilton et al., abstract 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, April 27-30, 2013, Berlin）。

ａ．フィダキソマイシン２００ｍｇ1日２回（ＢＩＤ）を２０日間投与（参照例：モデルＡ）

ｂ．フィダキソマイシン２００ｍｇ1日２回（ＢＩＤ）を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ1日２回（ＢＩＤ）をさらに５日間（ダブルパルス）（参照例：モデルＢ）

【００１５】
しかし、有効性、腸内微生物叢の回復、または腸内微生物叢に対する低影響、再発の低下、および患者への低化学物質負担とを併せ持ち、良好な対費用効果を有する、チアクマイシン化合物に対する、特にフィダキソマイシンに対する改変された投薬レジメンを見出すことが依然として必要とされている。
【発明の概要】
【００１６】
詳細な検討を行った結果、本発明者らは、
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回（ＢＩＤ）投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回（ＢＩＤ）投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇの投与を２０日間、
からなる群から選択される投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患の経口治療における使用のための、１種以上のチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物、ならびに、１種以上のチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物を含む医薬組成物を提供するに至った。
【００１７】
さらに、本発明者らは、患者の腸ビフィズス菌個体数(log10cfu/mL)を回復させるための方法であって、患者はクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患しており、かつチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物での経口治療を受けており、その際に
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回（ＢＩＤ）投与を５日間、引き続き５日間休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇの1日２回（ＢＩＤ）投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇの投与を２０日間、
からなる群から選択される投薬レジメンによりチアクマイシン化合物を経口投与することによって、投与開始から１５-４５日目の間に腸ビフィズス菌個体数(log10cfu/mL)をチアクマイシン化合物投与前の５０～９０％の値に回復させる方法を提供した。
【図面の簡単な説明】
【００１８】
【図１】Macfarlane et al.によって記載されている(Microbial Ecology (1998), 35: 180-187)、例１で用いた３段階化合物連続培養系を示す図である。
【図２】参照例（ＡおよびＢ）ならびに例１（ＣおよびＤ；治療レジメンｉおよびｉｉ）に関する治療レジメンを示す図である。
【図３】参照例（ＡおよびＢ）に関する実験デザインを示す図である。
【図４Ａ】参照例Ａに関する、時間（日）に対する、全菌数（ダイアモンド／ひし形）、芽胞数（四角）、および細胞毒力価（三角）を示すグラフである。
【図４Ｂ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、全嫌気性菌レベルを示すグラフである。
【図４Ｃ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、バクテロイデス菌レベルを示すグラフである。
【図４Ｄ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、ビフィドバクテリウムレベルを示すグラフである。
【図４Ｅ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、乳酸桿菌レベルを示すグラフである。
【図４Ｆ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、腸球菌レベル（三角）を示すグラフである。
【図４Ｇ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、ラクトース発酵菌レベル（丸）を示す

グラフである。
【図４Ｈ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、全クロストリジウム菌レベル（バツ印）を示すグラフである。
【図４Ｉ】参照例Ａに関する、時間(日)に対する、通性嫌気性菌レベル（ダイアモンド／ひし形）を示すグラフである。
【図５Ａ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、全菌数（ダイアモンド／ひし形）、芽胞数（四角）、および細胞毒力価（三角）を示すグラフである。
【図５Ｂ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、全嫌気性菌レベルを示すグラフである。
【図５Ｃ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、バクテロイデス菌レベルを示すグラフである。
【図５Ｄ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、ビフィドバクテリウムレベルを示すグラフである。
【図５Ｅ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、乳酸桿菌レベルを示すグラフである。
【図５Ｆ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、腸球菌レベル（三角）を示すグラフである。
【図５Ｇ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、ラクトース発酵菌レベル（丸）を示すグラフである。
【図５Ｈ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、全クロストリジウム菌レベル（バツ印）を示すグラフである。
【図５Ｉ】参照例Ｂに関する、時間(日)に対する、通性嫌気性菌レベル（ダイアモンド／ひし形）を示すグラフである。
【図６】（フィダキソマイシン２００ｍｇＢＩＤ投与７日間後）にｉｎ　ｖｉｔｒｏ腸モデル（ＩＶＧＭ）において得られた抗菌剤濃度の日にちに対する値を示すグラフである。
【図７Ａ】（フィダキソマイシン２００ｍｇＢＩＤ投与２０日間後）のＩＶＧＭにおいて得られた抗菌剤濃度の日にちに対する値を示すグラフである。
【図７Ｂ】（フィダキソマイシン２００ｍｇ　２×５日間パルス後）ＩＶＧＭにおいて得られた抗菌剤濃度の日にちに対する値を示すグラフである。
【図８Ａ】例１（ＣおよびＤ；治療レジメンｉおよびｉｉ）に関する実験デザインを示す図である。
【図８Ｂ】例１（ＣおよびＤ；治療レジメンｉおよびｉｉ）に関する実験デザインの代替図を示す図である。
【図９Ａ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、全菌数（ダイアモンド／ひし形）、芽胞数（四角）、および細胞毒力価（三角）を示すグラフである。
【図９Ｂ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、全嫌気性菌レベルを示すグラフである。
【図９Ｃ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、バクテロイデス菌レベルを示すグラフである。
【図９Ｄ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、ビフィドバクテリウムレベルを示すグラフである。
【図９Ｅ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、乳酸桿菌レベルを示すグラフである。
【図９Ｆ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、腸球菌レベル（三角）を示すグラフである。
【図９Ｇ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、ラクトース発酵菌レベル（丸）を示すグラフである。
【図９Ｈ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、全クロストリジウム菌レベル（バツ印）を示すグラフである。
【図９Ｉ】モデルＣに関する、時間(日)に対する、通性嫌気性菌レベル（ダイアモンド／ひし形）を示すグラフである。
【図１０Ａ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、全菌数（ダイアモンド／ひし形）、

芽胞数（四角）、および細胞毒力価（三角）を示すグラフである。
【図１０Ｂ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、全嫌気性菌レベルを示すグラフである。
【図１０Ｃ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、バクテロイデス菌レベルを示すグラフである。
【図１０Ｄ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、ビフィドバクテリウムレベルを示すグラフである。
【図１０Ｅ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、乳酸桿菌レベルを示すグラフである。
【図１０Ｆ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、腸球菌レベル（三角）を示すグラフである。
【図１０Ｇ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、ラクトース発酵菌レベル（丸）を示すグラフである。
【図１０Ｈ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、全クロストリジウム菌レベル（バツ印）を示すグラフである。
【図１０Ｉ】モデルＤに関する、時間(日)に対する、通性嫌気性菌レベル（ダイアモンド／ひし形）を示すグラフである。
【図１１Ａ】モデルＣに関する、日にちに対する、ＩＶＧＭにおいて得られた抗菌剤濃度を示すグラフである。
【図１１Ｂ】モデルＤに関する、日にちに対する、ＩＶＧＭにおいて得られた抗菌剤濃度を示すグラフである。
【図１２Ａ】モデルＣ（投薬レジメンｉ）の容器３における、平均Ｃ．ディフィシルＰＣＲリボタイプ０２７の全生菌数（ダイアモンド／ひし形）および芽胞数（log_{10}ｃｆｕ／ｍＬ）（四角）および細胞毒力価（相対的単位、ＲＵ）（三角）を示す図である。水平な点線は検出限界を示す。Ａ～Ｈの文字は、図８Ｂに示す治療における様々な段階を示す。
【図１２Ｂ】モデルＣ（投薬レジメンｉ）の容器３における抗菌剤濃度（ｍｇ／Ｌ）を示す図である。
【図１２Ｃ】モデルＤ（投薬レジメンｉｉ）の容器３における、平均Ｃ．ディフィシルＰＣＲリボタイプ０２７の全生菌数（ダイアモンド／ひし形）および芽胞数（log_{10}ｃｆｕ／ｍＬ）（四角）および細胞毒力価（相対的単位、ＲＵ）（三角）を示す図である。水平な点線は検出限界を示す。Ａ～Ｇの文字は、図８Ｂに示す治療における様々な段階を意味する。
【図１２Ｄ】モデルＤ（投薬レジメンｉｉ）の容器３における抗菌剤濃度（ｍｇ／Ｌ）を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
本発明は、
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間、
からなる群から選択される投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のための、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関する。
【００２０】
第１の実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間行うことからなる投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、ま

たはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関する。

第２の実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関する。

【００２１】

第３の実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇの１日１回投与をさらに１０日間行うことからなる投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにＣＤＩは抵抗性ＣＤＩまたは再発性ＣＤＩである。

第４の実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにＣＤＩは抵抗性ＣＤＩまたは再発性ＣＤＩである。

【００２２】

「その立体異性体」の表現は、空間におけるそれらの原子の配置が異なる、同一の構成の異性体を意味する。立体異性体の例にはエナンチオマーおよびジアステレオマーがある。「エナンチオマー」の語は、相互に鏡像であり、重ねることができない１対の分子種のうちの１つを意味する。「ジアステレオマー」の語は、鏡像ではない立体異性体を意味する。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」の語は、等モル量の２つのエナンチオマー種から構成される組成物を意味し、組成物には光学活性がない。「Ｒ」および「Ｓ」の記号は、キラル炭素原子周囲の置換基の立体配置を表す。「Ｒ」および「Ｓ」の異性体の記述子は、コア分子に対する原子の立体配置を示すのに、本明細書において記載して用いられ、文献において規定される通りに用いるものとされる（IUPAC Recommendations 1996, Pure & Applied Chemistry 68: 2193-2222）。

【００２３】

「その多形」の表現は、結晶格子における異なる分子の配列の仕方の結果として異なる物理的性質を有する、あらゆる代替的な結晶形を記載するものである。より詳しくは、ＷＯ２００８／０９１５５４に開示されているものなどの多形が含まれる。

「薬学的に許容されるその溶媒和物」の表現は、患者に（直接的にまたは間接的に）チアクマイシン化合物を提供し得る、あらゆる薬学的に許容される溶媒和物を示すものである。好ましい溶媒和物としては、水和物、メタノール、エタノール、プロパノール、もしくはイソプロパノールなどのアルコールとの溶媒和物、酢酸エチルなどのエステルとの溶媒和物、メチルエーテル、エチルエーテル、もしくはＴＨＦ（テトラヒドロフラン）などのエーテルとの溶媒和物、またはＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）との溶媒和物であり、これらの中で水和物、またはエタノールなどのアルコールとの溶媒和物がより好ましい。溶媒和物を構成するための溶媒が薬学的に許容される溶媒であることが好ましい。

【００２４】

本発明によるチアクマイシン化合物は、１８員大環状グリコシド構造を有し、参照によって本明細書に援用される、米国特許第４，９１８，１７４号；第５，５８３，１１５号；第５，７６７，０９６号；ならびに中国特許出願第２０１０１０５２６４１６．９号および第２０１１１０１０４０５１．５号に開示されている化合物である。有効成分が、チアクマイシンＡ、チアクマイシンＢ、およびこれらの類似体（ジアルキルチアクマイシン

およびブロモチアクマイシン）、チアクマイシンＣ、チアクマイシンＤ、チアクマイシンＥ、チアクマイシンＦ、ならびにリピアルマイシンからなる群から選択されることが好ましい。全てのチアクマイシン化合物は共通して、水に不溶性またはほとんど不溶性であるが、有効成分がリピアルマイシンもしくはチアクマイシンＢ、またはこれらの立体異性体もしくはこれらの多形であるのがより好ましい。有効成分としてＲ－チアクマイシンＢ（フィダキソマイシン、ＯＰＴ－８０、またはＰＡＲ－１０１としても知られる）を用いるのが最も好ましい。

【００２５】

さらなる一実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである。

なおさらなる一実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与をさらに２０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである。

【００２６】

なおさらなる一実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにＣＤＩは、抵抗性ＣＤＩまたは再発性ＣＤＲであり、チアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである。

【００２７】

なおさらなる一実施形態において、本発明は、チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間行う投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のためのチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、ここにＣＤＩは、抵抗性ＣＤＩまたは再発性ＣＤＲであり、チアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである。

【００２８】

さらなる一実施形態は、

ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および

ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間

からなる群から選択される投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のための、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物を含む医薬組成物に関する。

【００２９】

さらに別の一実施形態は、

ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および

ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間
からなる群から選択される投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のための、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物を含む医薬組成物に関し、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである。

【００３０】

また、さらに別の一実施形態は、
ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および
ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間
からなる群から選択される投薬レジメンによる、患者のクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）の経口治療における使用のための、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物を含む医薬組成物に関し、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンであり、フィルムコーティング錠として投与される。

【００３１】

本明細書による投薬レジメンにおいて使用しようとする組成物は、水性懸濁液、水性懸濁液用乾燥粉末、水性懸濁液用乾燥顆粒であってもよく、またはフィルムコーティングされていてもよい、錠剤、カプセル、分散錠であってもよい。経口投与に好ましい組成物は、錠剤、特にフィルムコーティング錠である。さらに好ましい一組成物は水性懸濁液である。水性懸濁液はそのままで投与することができ、または十分量の水を水性懸濁液用乾燥粉末、水性懸濁液用乾燥顆粒、または分散錠に加えることにより調製することができる。

錠剤の語は急速崩壊性錠剤（ｆａｓｔ－ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｎｇ　ｔａｂｌｅｔ）も含み、その中に分散錠および発砲錠がある。

最も一般的に用いられる錠剤調製方法には、直接圧縮法、乾式造粒法、および湿式造粒法がある。直接圧縮法は、有効成分（複数可）、および賦形剤（複数可）を含む混合物を打錠機上で圧縮することを伴う（L. Lachman et al., in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed., 1986）。均一な含量の有効成分（複数可）を有する錠剤を生成するために、圧縮しようとする混合物は、良好な流動性および圧縮性の両方を有していなければならない。良好な流動性は、滑沢剤、抗接着剤（ａｎｔｉ－ａｄｈｅｓｉｖｅ　ａｇｅｎｔ）、および流動促進剤などの好適な賦形剤を混合物に加えることによって常に実現できるわけではない。よって、混合物を造粒した後に圧縮することが頻繁にある。

【００３２】

造粒は、それによって顆粒と呼ばれる球様または規則的な形状の凝集物が、粉末混合物から成形されるプロセスである。これは乾式造粒法および湿式造粒法により実現することができる。造粒は、粘着の劣る粉末の混合物を凝集物に変換するのにも用いられ、この凝集物を圧縮すると接着性の良好な錠剤がもたらされる。

急速崩壊性錠剤の場合、有効成分（複数可）の味をマスキングするために、かつ／または光および／もしくは水分による可能な有害な効果から有効成分を保護するために、また口中の粘膜を有効化合物により発揮される有害な効果から保護するために、有効成分（複数可）にコーティングを提供すると有利であり、有効成分は１種以上の賦形剤との混合物でもよい。この目的で、粒状体（ｇｒａｎｕｌａｔｅ）を、以下にさらに概略する通り調製および加工することが好ましい。

【００３３】

「粒状体」の表現は、ときに顆粒と呼ばれる、粒子の凝集物を意味する。粒状体は一般的に、コンパクションおよび／もしくは圧縮技術（乾式造粒）により、または液体を用い

た湿式造粒技術により調製され、この液体には湿式造粒法の結合剤が溶解していてもよい（Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. 1990, page 1641）。湿式造粒法には押し出し技術も含まれる。したがって、顆粒剤の語は、ペレット、球状体、および押出し物も含み、この中では顆粒剤の例としてペレットを用いることが好ましい。

ペレットは、直径およそ１．０～１．６ｍｍの、ある密度を有する小球として記載することができ、この粒子は、粉末混合物への押出しおよび球形化の製薬プロセスを適用することにより調製される。

有効成分（複数可）は、１種以上の賦形剤との混合物であってもよく、有効成分の味をマスキングするために、かつ／または光および／もしくは水分による可能な有害な効果から有効成分を保護するために、かつ／または有効化合物により発揮される有害な効果から口中の粘膜を保護するために、コーティングを提供すると有利であり得る。

本発明による投薬レジメンに従って用いようとする剤形を、乾式造粒技術によって調製することが好ましい。適切な技術は、例えば、Remington's Pharmaceutical Science 18th. ed. 1990, page 1644に記載されている。これらは、乾式造粒法、ローラー圧縮法、および直接圧縮法を含む。錠剤をこれらの技術により調製する場合、直接圧縮法を用いるのがさらにより有利である。

【００３４】

本発明による治療レジメンに従って用いようとする剤形に、コーティングを提供することが好ましい。コーティングには様々な目的があり：組成物において用いる有効成分（複数可）の味をマスキングするのに役立ち得る一方で、同時に有効成分を光および／または水分による可能な有害な効果、例えば、酸化、分解などから保護する。さらに、コーティング層は、対象を、有効成分による口腔粘膜の損傷から防ぎ得る。

コーティング層は、当技術分野においてよく知られている技術、例えば、噴霧コーティング（ｓｐｒａｙ－ｃｏａｔｉｎｇ）およびマイクロカプセル化によって剤形に適用することができる。錠剤の場合、コーティング層はフィルムコーティング、糖コーティング、または圧縮コーティングの形態であることができる。フィルムコーティングのプロセスを用いることが好ましい（Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. 1990, page 1666）。有効成分が急速崩壊性錠剤に対するコーティングの適用を必要とする場合、個々の顆粒にコーティングを適切に提供した後、錠剤に圧縮することができる。

【００３５】

これが充填剤または希釈剤も含むことが好ましい。このような適切な化合物の例には以下がある：

－　ショ糖、フルクトース、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、アスパルテーム、エリスリトール、イソマルト、トレハロース、マルトース、マンノース、ソルボース、キシロース、デキストラン、デキストリン、プルラン、マンニトール、およびラクトースからなる群から選択することができる糖；

－　微結晶性セルロースまたは極微小（ｍｉｃｒｏｆｉｎｅ）セルロース；

－　デンプン、可溶性デンプン、またはデンプン誘導体、例えば、ヒドロキシエチルデンプン；

－　炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸ナトリウム、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、合成ケイ酸アルミニウムなど。

【００３６】

最も好ましいのは、微結晶性セルロースおよびＤ－マンニトール、エリスリトール、イソマルト、およびトレハロースからなる群から選択される糖である。しかし、様々な貯蔵条件下で、フィダキソマイシンおよびキサンタンガムを含む組成物の安定性に鑑みて、微結晶性セルロースを用いることが好ましい。それに加えて、糖含有組成物を摂取してはいけないある群の患者にとって、微結晶性セルロースの使用は有利である。

微結晶性セルロースの量は、できるだけ低くなければならないが、そう重要ではない。糖を用いる場合も同じである。

フィダキソマイシンは、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏ両方の状況において、速やかに、かつ均一に分散することが重要であるため、粒状体は、１種以上の崩壊剤をさらに含むことができる。適切な崩壊剤は、コーンスターチ、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプンであるが、いわゆるスーパー崩壊剤も用いることができ；スーパー崩壊剤の例としてクロスカルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、およびアンバーライトＩＲＰ８８がある。好ましい崩壊剤はデンプングリコール酸ナトリウムであり、これはＰｒｉｍｏｊｅｌ（登録商標）の商標で市販されている。この崩壊剤は、希釈剤として微結晶性セルロースまたは糖のいずれかを含む組成物において有効であることが示されている。さらに、崩壊剤は粒状体組成物を容易に製造するのに役立つことが示されている。部分アルファ化デンプンなどの第２の崩壊剤を用いてもよい。

【００３７】

本発明による治療レジメンに従って用いようとする組成物は水性懸濁液であることができ、好ましくは、緩衝化剤、保存剤、香味剤、甘味剤、および増粘剤などの賦形剤と混合された水性懸濁液であり得る。組成物が、チアクマイシン化合物の味をマスキングするための香味剤および甘味剤を含むのが最も好ましい。

緩衝化剤の例としては、塩酸、希塩酸、硫酸、アジピン酸およびその塩、クエン酸およびその塩、グルコン酸およびその塩、コハク酸およびその塩、アスコルビン酸およびその塩、氷酢酸およびその塩、酢酸およびその塩、酒石酸およびその塩、フマル酸およびその塩、マレイン酸およびその塩、乳酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、リン酸およびその塩、グリシン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど、ならびにこれらの組合せである。

保存剤の例としては、安息香酸およびその塩、エデト酸およびその塩、サリチル酸およびその塩、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸およびその塩、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラヒドロキシ安息香酸、およびその塩、メチルパラベン、プロピルパラベンなど、ならびにこれらの保存剤の組合せである。

【００３８】

香味剤の例としては、オレンジエッセンス、オレンジ油、カラメル、カンファー、シナモン油、スペアミント油、ストロベリーエッセンス、チョコレートエッセンス、チェリーフレーバー、ビターオレンジの油、パイン／パイナップル油、ハッカ油、バニラフレーバー、ビターエッセンス、フルーツフレーバー、ペパーミントエッセンス、ミックスフレーバー、ミントフレーバー、メントール、レモンパウダー、レモン油、ローズ油など、およびこれらの組合せである。

甘味剤の例としては、スクラロース、アスパルテーム、フルクトース、キシリトール、グリチルリチン酸およびその塩、サッカリンおよびその塩、ステビア、ショ糖、ソルビトール、グルコース、水素化マルトースデンプンシロップ、マルチトール、マルトースなど、ならびにこれらの組合せである。

【００３９】

増粘剤の例としては、セルロース、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース；ゴム、例えば、キサンタンガム、グアーガム、ゲランガム、デキストラン、カラゲナン；ポリビニルピロリドン；特別に処理した微結晶性セルロース、例えば、水分散性セルロース（微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム）；ならびにこれらの組合せである。

あるいは、本発明による治療レジメンにより使用される顆粒を、顆粒外（ｅｘｔｒａｇｒａｎｕｌａｒ）賦形剤と混合して分散錠の調製に使用することができる。

【００４０】

本発明による投薬レジメンｉおよびｉｉの両方が、Ｃ．ディフィシル菌数値を検出レベル以下にまで速やかに低下させた。芽胞は引き続き散発的に検出されたが、栄養増殖または毒素生成の再発の徴候は観察されなかった。ＣＤＩの解消は、以前に調査した投薬レジ

メンに匹敵した。腸内微生物叢の個体数、例えば、全嫌気性菌、バクテロイデス、全クロストリジウム、乳酸桿菌、ラクトース発酵菌、および通性嫌気性菌に対するフィダキソマイシンの影響は穏やかであり、ビフィドバクテリウムおよび腸球菌のみ個体数が低下した。ビフィドバクテリウムは検出レベル以下まで低下したが、導入前の菌数まで、即ち、チアクマイシン化合物による治療前と殆んど同じくらいの高い濃度まで、回復した。従来のモデルにおけるビフィドバクテリウムレベルに対するフィダキソマイシンの効果が変動したが、これは、おそらくボランティアの糞便試料におけるビフィドバクテリウム種の組成の変動のためであろう。ＭＩＣレベルを超えたフィダキソマイシンの残存がみとめられた（２～５ｍｇ／Ｌ）が、いくつかの従来のフィダキソマイシン投薬レジメンで見られた（２０ｍｇ／Ｌ）よりも低値であった。抗菌剤の残存がＣＤＩの芽胞の再燃をより長く防ぎ、一方で腸内微生物叢を回復させ、ゆえにコロニー化抵抗性を回復させる。

【００４１】

よって、別の一実施形態は、

患者の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)を回復させるための方法であって、クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患しており、かつチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物での経口治療を受けている患者において、

ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および

ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに1回の２００ｍｇ投与を２０日間

からなる群から選択される投薬レジメンにより、チアクマイシン化合物を経口投与することによって、前記治療の開始後１５－４５日目の間にチアクマイシン化合物を投与する前の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)の５０～９０％に回復させるための方法である。

【００４２】

さらに別の一実施形態は、

患者の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)を回復させるための方法であって、クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患しており、かつチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物での経口治療を受けている患者において、

ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および

ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間

からなる群から選択される投薬レジメンによりチアクマイシン化合物を経口投与することによって、前記治療の開始後１５－４５日目の間にチアクマイシン化合物を投与する前の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)の５０～９０％に回復させるための方法であり、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンである方法である。

【００４３】

さらなる一実施形態は、

患者の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)を回復させるための方法であって、クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）、またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患しており、かつチアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物での経口治療を受けている患者において、

ｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き５日休薬、次いで２００ｍｇ１日１回投与をさらに１０日間、および

ｉｉ．チアクマイシン化合物２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間、引き続き１日おきに１回の２００ｍｇ投与を２０日間
からなる群から選択される投薬レジメンによりチアクマイシン化合物を経口投与することによって、前記治療の開始後１５－４５日目の間にチアクマイシン化合物を投与する前の腸ビフィドバクテリウム個体数(log10cfu/mL)の５０～９０％に回復させるための方法であり、ここにチアクマイシン化合物はフィダキソマイシンであり、患者にフィルムコーティング錠の形態で患者に投与する方法である。

【００４４】

さらなる一実施形態は、
クロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）またはクロストリジウムディフィシル関連下痢もしくは疾患（ＣＤＡＤ）に罹患しており、チアクマイシン化合物、その立体異性体、その多形または薬学的に許容されるその溶媒和物の２００ｍｇＢＩＤ投与を５日間受けており、その結果として、当該投与５日目におけるチアクマイシン化合物の濃度が２～７％のチアクマイシン化合物の濃度である患者において、

ｉ．５日休薬、次いでチアクマイシン化合物２００ｍｇ１日１回をさらに１０日間、および

ｉｉ．１日おきに１回のチアクマイシン化合物２００ｍｇの投与を２０日間
からなる群から選択されるフォローアップ投薬レジメンにより患者にチアクマイシン化合物を経口投与することによって、患者を少なくとも前記フォローアップ投薬レジメン終了後２０日間良好な状態に維持するための方法である。

以下の実施例は本発明をさらに説明するものである。当業者には、これらの実施例は説明の目的にすぎず、本発明を限定するものとみなしてはならないことが明らかであろう。

【実施例】

【００４５】

参照例

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ腸モデルにおけるクロストリジウムディフィシル感染症（ＣＤＩ）の治療のためのフィダキソマイシンの延長された継続投薬レジメンの比較

有効なＣＤＩモデルを用いて、長期間（モデルＡ：２００ｍｇＢＩＤ２０日間）対短期パルス（モデルＢ：２００ｍｇＢＩＤ５日間、５日間休薬、および２００ｍｇＢＩＤ５日間）コースのフィダキソマイシンの有効性を調査した。このモデルに対する結果は入手できる（C.H. Chilton et al. (2013) in J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013およびC.H. Chilton et al, abstract 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, April 27-30, 2013, Berlin）。腸モデルの詳細は例１に記載される（それを参照されたい）。

【００４６】

３段階ケモスタット(chemostat)腸モデル２個に、保存した糞便を植菌した（ｎ＝５）。Ｃ．ディフィシル(ＣＤ)リボタイプ０２７（ＮＡＰ１／ＢＩ）芽胞１０７ｃｆｕを加え、次いでクリンダマイシン（ＣＬ、３３．９ｍｇ／Ｌ　1日4回(qid)、７日間）を注入してＣＤＩ、すなわち発芽および毒素生成を誘発した。次いで、モデルを、フィダキソマイシン（２００ｍｇ／Ｌ　1日2回(bd)）で２０または５日間処理してｉｎ　ｖｉｖｏの腸レベルを実現した。そのうちの短期間処理の方のモデルに、５日後追加のフィダキソマイシン５日間投与（パルス）を与えた。ＣＤ全生菌数（ＴＶＣ）、芽胞数（ＳＰ）、毒素力価（ＣＹＴ）、および腸内細菌を、全体を通して測定した。データを、また、フィダキソマイシン（FDX）７日間投与（モデル７）に対する結果とも比較した。

【００４７】

結果

ＣＬは、ＣＤの発芽および高レベルの毒素生成（≧３ＲＵ）を誘発した。モデルＡでは、ＣＤのＴＶＣおよびＣＹＴは、それぞれ５日目および７日目までに検出限界（ＬＯＤ）まで低下し（図４Ａ）、再発の証拠はなかった。モデルＢでは、ＣＤのＴＶＣは顕著に低下した（およそ４log_{10}ｃｆｕ／ｍＬ）が、治療５日目に依然として検出可能であった

。フィダキソマイシンの2回目のパルス投与の５日目に、ＴＶＣおよびＳＰはＬＯＤまで低下した（図５Ａ）。

両方の投薬レジメンは、ビフィドバクテリウム以外の腸内微生物叢に対する影響は限定的であったが、ビフィドバクテリウムはおよそ６～８ｌｏｇ$_{10}$ｃｆｕ／ｍＬからＬＯＤ未満にまで低下し、回復しなかった（図４Ｄ及び図５Ｄ）。

【００４８】

結論

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ腸モデルにおいて、フィダキソマイシン５日間投与は、ＣＤのＴＶＣ、ＳＰ、およびＣＹＴの低下において、フィダキソマイシン２０日間投与（または７日間投与）より効果が低かったが、追加の５日間のフィダキソマイシンのパルス投与により有効性が増大し、全体としては他の投薬レジメン（モデルＡおよびモデル７）に匹敵した。

腸内微生物叢に対する影響は、モデルＡおよびモデルＢ（およびモデル７）において同じ様に穏やかであった。フィダキソマイシン５日投与のみではＣＤＩ治療に対して準最適であり得るが、モデルＢ（５日＋５日のパルス投薬レジメン）はモデルＡ（フィダキソマイシン２０日間、投薬総期間を１５日拡張）と同様に効果的であり得る。

【００４９】

例１

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ腸モデルにおけるＣ．ディフィシル感染症を治療するための延長された投薬レジメンの予備実験

有効な３段階化合物連続培養系（Freeman J, O'Neill FJ, Wilcox MH. The effects of cefotaxime and desacetylcefotaxime upon Clostridium difficile proliferation and toxin production in a triple-stage chemostat model of the human gut. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 96-102; Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Effects of piperacillin/tazobactam on Clostridium difficile growth and toxin production in a human gut model. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 974-82）における２試験を平行して行った。モデルに、健常人ボランティア（ｎ＝５、年齢＞６０歳）からの糞便スラリーを保存したもの（嫌気性蒸留水中１０％）を植菌した。

【００５０】

連続培養系は、３つの容器、容器１（Ｖ１）、容器２（Ｖ２）、および容器３（Ｖ３）からなっており、それぞれの作動体積は０．２２、０．３２、および０．３２Ｌであった（図１）。近位－遠位結腸を反映するように、温度（３７℃）およびｐＨを自動制御した。３つの容器における培養ｐＨはそれぞれ、５．５、６．２、および６．８であった。各発酵槽をマグネチックスターラーで撹拌し、CO_2雰囲気下に維持した。生育用培地はO_2を含まないN_2が連続的に散布され、蠕動ポンプによりＶ１に供給された。Ｖ１は、一連の堰を介してＶ２およびＶ３に逐次的に供給した。当該培養培地は、蒸留水中の以下の成分から構成される（ｇ／リットル）：デンプン（ＢＤＨ　Ｌｔｄ．）、５．０；ペクチン（かんきつ類）、２．０；グアーガム、１．０；ムチン（porcine gastric type III）、４．０；キシラン（オートスペルト）、２．０；アラビノガラクタン（larch wood）、２．０；イヌリン、１．０；カゼイン（ＢＤＨ　Ｌｔｄ．）、３．０；ペプトン水、５．０；トリプトン、５．０；胆汁酸塩Ｎｏ．３、０．４；酵母エキス、４．５；$FeSO_4 \cdot 7H_2O$、０．００５；ＮａＣｌ、４．５；ＫＣｌ、４．５；KH_2PO_4、０．５；$MgSO_4 \cdot 7H_2O$、１．２５；$CaCl_2 \cdot 6H_2O$、０．１５；$NaHCO_3$、１．５；システイン、０．８；ヘミン、０．０５；Ｔｗｅｅｎ８０、１．０。

この系を、最初は保持時間（Ｒ）２７．１時間で操作し（実験１）、続いてＲ＝６６．７時間に増大した（実験２）。保持時間を、希釈率の逆数として算出した。系の保持時間（ｓｙｓｔｅｍ　ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ）は、各発酵槽における個々のＲ値の和である。細菌の最小倍加時間は０．６９３／Ｄと算出され、式中、Ｄは各培養容器に対する希釈率（ｈ－１）である。各発酵槽に、健康でメタンを生成していないドナーからの新鮮な１０％（ｗ／ｖ）糞便スラリー１００ｍｌを植菌した。発酵系を２週間平衡化した後、培地ポンプを流速１３．２ｍｌ／時間で始動させ（系の保持時間６７時間）、各保持時間において少

なくとも３３６時間作動させて定常状態条件を確立させた後、材料を分析用に採取した。定常状態条件を、短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）の形成をモニタリングすることによって評価した。各定常状態で２試料を４８時間間隔で採取した。腸内微生物叢の個体数が安定化した後、モデルに１０７ＰＣＲリボタイプ０２７　Ｃ．ディフィシル芽胞を入れ、クリンダマイシン（３３．９ｍｇ／Ｌ、1日4回（ＱＤＳ））を注入することによって模擬ＣＤＩを誘発した。高レベルの毒素生成が観察された後、フィダキソマイシン治療を開始した。モデルＣとしては、フィダキソマイシン２００ｍｇ／Ｌを５日間ＢＩＤ注入し、引き続き５日休薬、次いでフィダキソマイシン２００ｍｇ／Ｌをさらに１０日間１日１回注入した（投薬レジメンｉ）。モデルＤとしては、フィダキソマイシン２００ｍｇ／Ｌを５日間ＢＩＤ注入し、引き続き単回のフィダキソマイシン２００ｍｇ／Ｌを２０日間１日おきに注入した（投薬レジメンｉｉ）。治療後２１日間、さらなる介入をせずにモデルを放置した。

【００５１】

・測定：

－　Ｃ．ディフィシルの全生菌数および芽胞数（ＣＦＵ／ｍｌ）
－　毒素濃度（ベロ細胞細胞毒素中和アッセイ）
－　選択培養による微生物叢の組成
－　耐性の出現
－　抗菌剤濃度（バイオアッセイ）

【００５２】

両方の漸減投薬レジメンは速やかに（３日未満で）、Ｃ．ディフィシル生菌数（およそ$6\log_{10}$ｃｆｕ／ｍＬ）、芽胞数（およそ$4\log_{10}$ｃｆｕ／ｍＬ）、および毒素力価（３ＲＵ）を、検出レベル未満に低下させた。栄養細胞および毒素は、実験の残りの間検出レベル未満のままだった。芽胞は、モデルＣでは、３つの容器全てにおいて検出限界で散発的に検出されたが、モデルＤでは、容器３から断続的にしか検出されなかった。フィダキソマイシン濃度は、両モデルにおいて最大およそ１００ｍｇ／Ｌであった。フィダキソマイシン活性の持続性は、モデルＣ（２～５ｍｇ／Ｌ）（図１１Ａを参照されたい）よりもモデルＤ（５ｍｇ／Ｌ）（図１１Ｂを参照されたい）においてわずかに高く、実験期間の間、両モデルにおいてＭＩＣ値（０．２５ｍｇ／Ｌ）を超えるレベルを維持していた。両投薬レジメンの腸内微生物叢に対する影響は同じように限定的であり、腸球菌（２～$5\log_{10}$ｃｆｕ／ｍＬ）およびビフィドバクテリウム（６～$8\log_{10}$ｃｆｕ／ｍＬから検出限界）に減少が見られた。

【００５３】

ビフィドバクテリウム個体数は、両モデルとも、実験の終わりまでにフィダキソマイシン投与前（ｐｒｅ－ｆｉｄａｘｏｍｉｃｉｎ）レベル近くにまで回復していた。

・フィダキソマイシン５日間投与は毒素生成を終わらせるのに十分である
・しかし、Ｃ．ディフィシル全生菌数および芽胞を低下させる点では、モデルＡまたはモデル７より効果が劣る
・しかし、追加的なフィダキソマイシン５日間投与のパルスによりＣ．ディフィシル生菌数はさらに低下した（モデルＡまたはモデル７に匹敵）
・フィダキソマイシンのパルス投薬と延長された投薬では、腸内微生物叢に対する効果は同じ様に穏やかである
・フィダキソマイシン活性の持続は、延長された及びパルスの両投薬レジメンにおいて優れていた
・パルス投薬レジメンによりフィダキソマイシンの持続性は延長し得る
・再発を最小にするのに最適な投薬レジメンを決定するにはさらなる研究が必要とされる

【００５４】

結論：評価した漸減投薬レジメンは両方とも、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ腸モデルにおいてＣＤＩのシミュレーションを速やかに解決するのに有効であり、以前に評価した標準の、およびパルスの投薬レジメンに匹敵するものであった。抗生物質の活性の持続、およびＣ．ディフィシルの芽胞の回復のいくらかの抑制が観察された。漸減投薬レジメンは、長期間、

Ｃ．ディフィシルの芽胞の発芽を抑制する助けとなり得る一方、常在性の腸内微生物叢を回復させる。

【産業上の利用可能性】

【００５５】

本発明によるフィダキソマイシン組成物での治療レジメンは多くの利点を示す。

治療持続期間を１０日から２０日または２５日に延長することで、患者の結腸微生物叢を回復させるさらなる時間がゆるされ、そのためさらなる薬物療法を用いなくても後にＣＤＩ再燃／再発が起きないよう、定着に対する抵抗性がもたらされる。したがって、２０日以上にわたる１日２回レジメンの本発明による投薬レジメンの明らかな恩恵は、このレジメンが、Ｃ．ディフィシルの細胞、芽胞、および毒素の低下に関して同等の有効性を提供しながら腸内微生物叢を回復させ、これにより、既存の用量（２００ｍｇＢＩＤ、１０日間（１０　ｄａｙ　ｐａｃｋ））よりも再発率がさらに低下することになると予想され、しかも、このフィダキソマイシン錠（ＤＩＦＩＣＬＩＲ（商標））１０　ｄａｙ　ｐａｃｋを２パックを使用しなければならないのではなく、標準の１パックの使用でこの有効性が提供されることである。

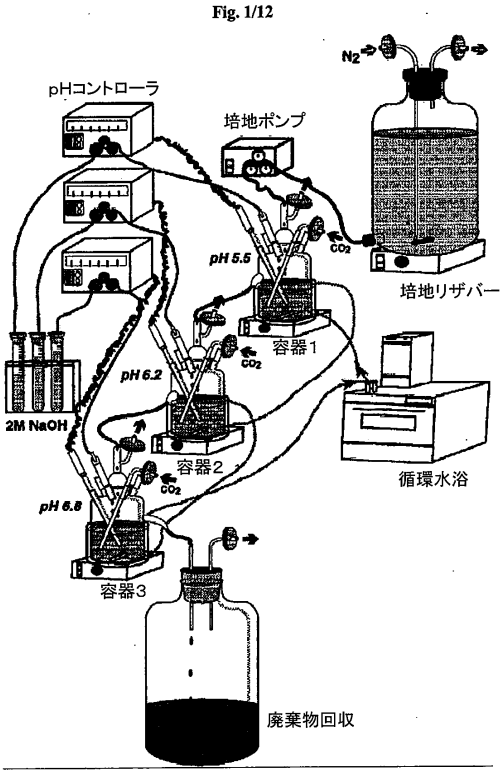
【００５６】

したがって、投薬の頻度を変えることにより、フィダキソマイシン錠（ＤＩＦＩＣＬＩＲ（商標））１パックを使用して実現される持続的な臨床的治癒が、およそ１４％から５％未満まで、増大し得ることが予想される。しかし、懸濁液などの他のフィダキソマイシン含有組成物にも同じ効果があるであろう。

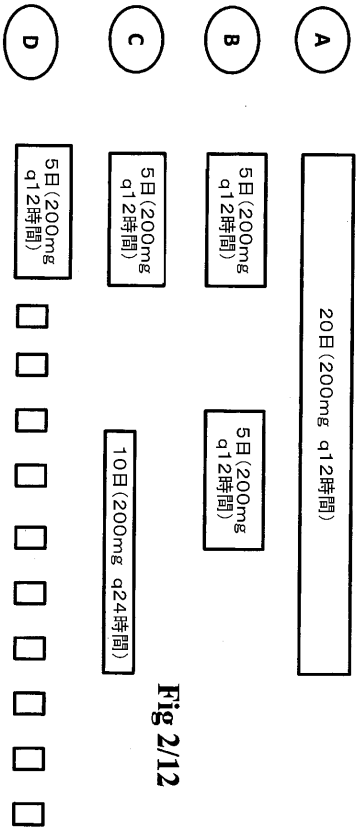
【００５７】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験の結果に基づいて提唱される臨床試験が上首尾であれば、可能な場合には、推奨される投薬レジメンは、２００ｍｇ１日２回１０日間のレジメンから、本発明による投薬レジメンに変化することが明らかであろう。患者、医師、および社会に対して予想される利益は、再発が５％未満に低下することで、フィダキソマイシンを支持する方向で、対費用効果の議論が大幅に変更されることである。

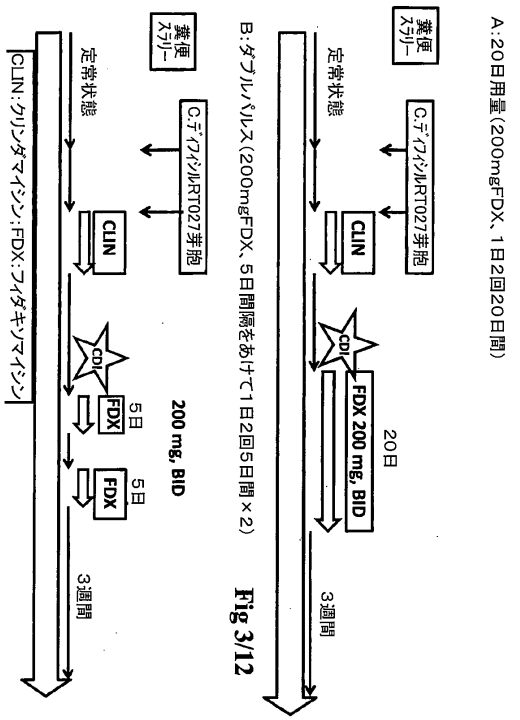
【図１】


Fig. 1/12
pHコントローラ
培地ポンプ
N_2
CO_2
pH 5.5
培地リザバー
容器1
pH 6.2
2M NaOH
容器2
循環水浴
pH 6.8
容器3
廃棄物回収

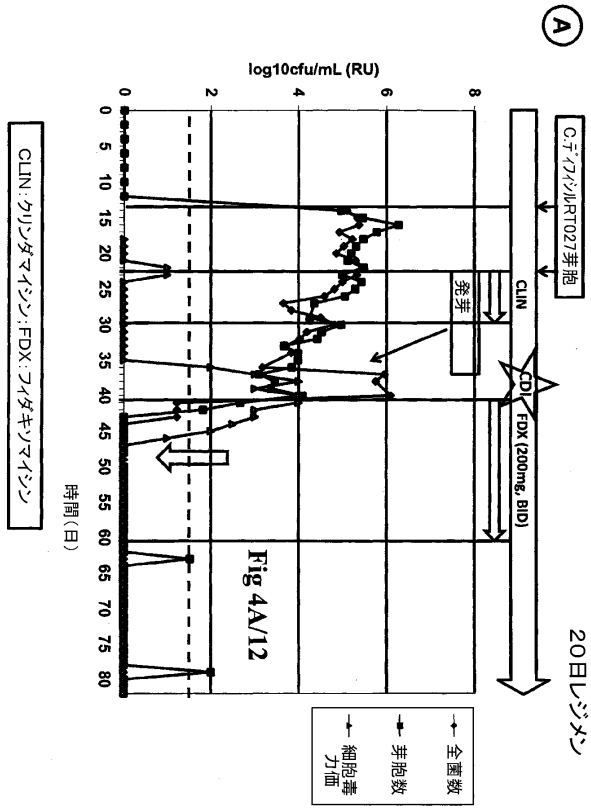
【図２】


A
B
C
D
20日(200mg q12時間)
5日(200mg q12時間)
5日(200mg q12時間)
5日(200mg q12時間)
5日(200mg q12時間)
10日(200mg q24時間)
Fig 2/12

【図３】


実験デザイン
A:20日用量(200mgFDX、1日2回20日間)
糞便スラリー
C.ディフィシルRT027芽胞
定常状態
CLIN
CDI
FDX 200 mg, BID
20日
3週間
B:ダブルパルス(200mgFDX、5日間隔をあけて1日2回5日間×2)
200 mg, BID
FDX
5日
CLIN:クリンダマイシン;FDX:フィダキソマイシン
Fig 3/12

【図４Ａ】


A
20日レジメン
C.ディフィシルRT027芽胞
CLIN
発芽
CDI
FDX (200mg, BID)
log10cfu/mL (RU)
時間(日)
全菌数
芽胞数
細胞毒力価
CLIN:クリンダマイシン;FDX:フィダキソマイシン
Fig 4A/12

【図４Ｂ】

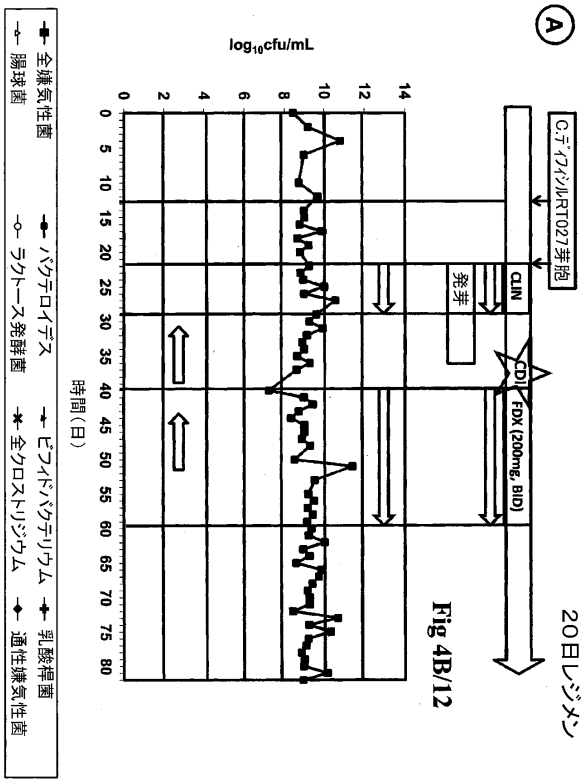


Fig 4B/12

【図４Ｃ】

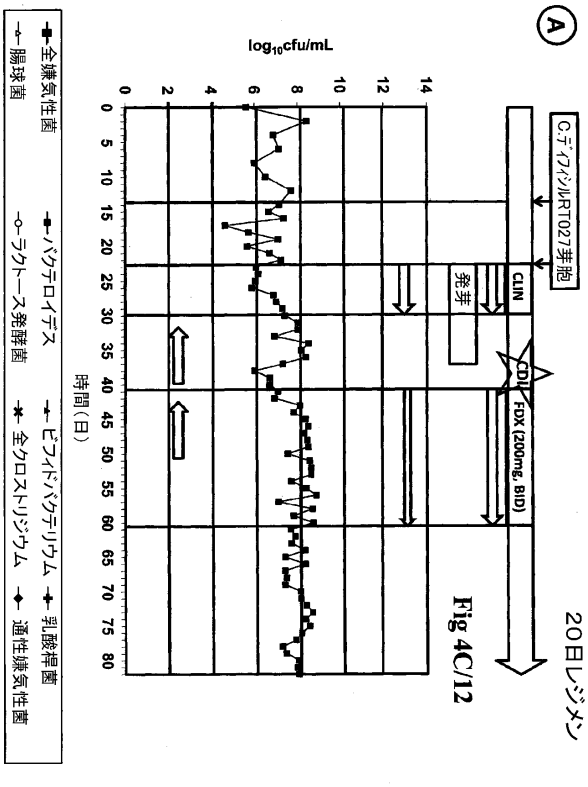


Fig 4C/12

【図４Ｄ】

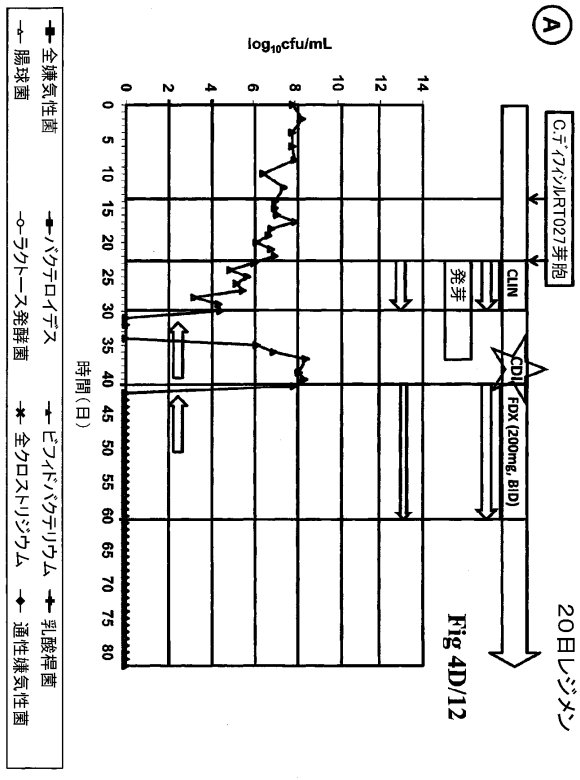


Fig 4D/12

【図４Ｅ】

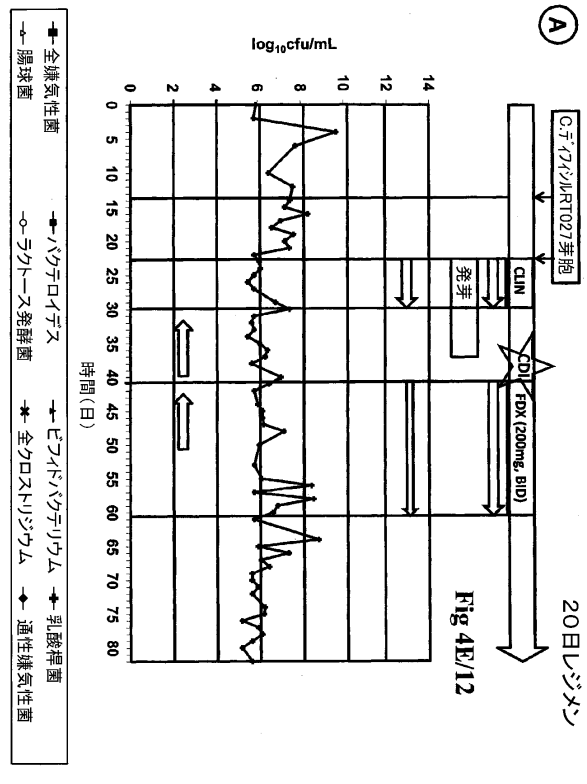


Fig 4E/12

【図４Ｆ】

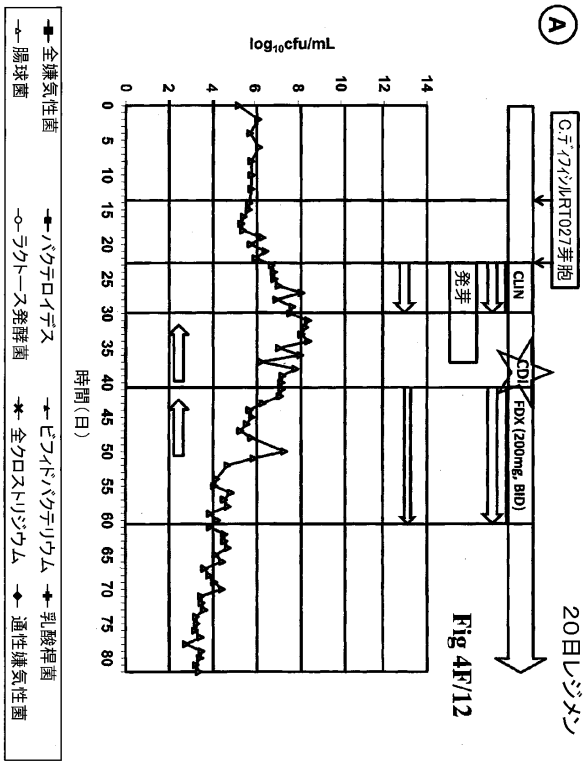


Fig 4F/12

【図４Ｇ】

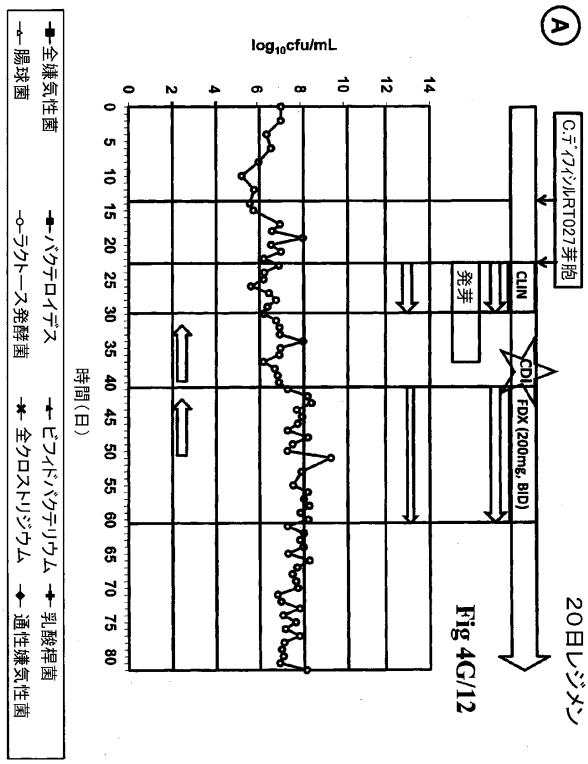


Fig 4G/12

【図４Ｈ】

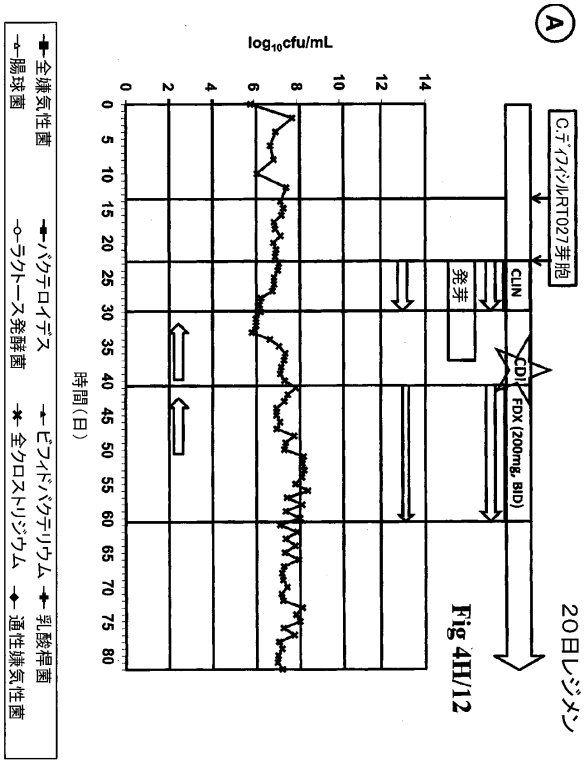


Fig 4H/12

【図４Ｉ】

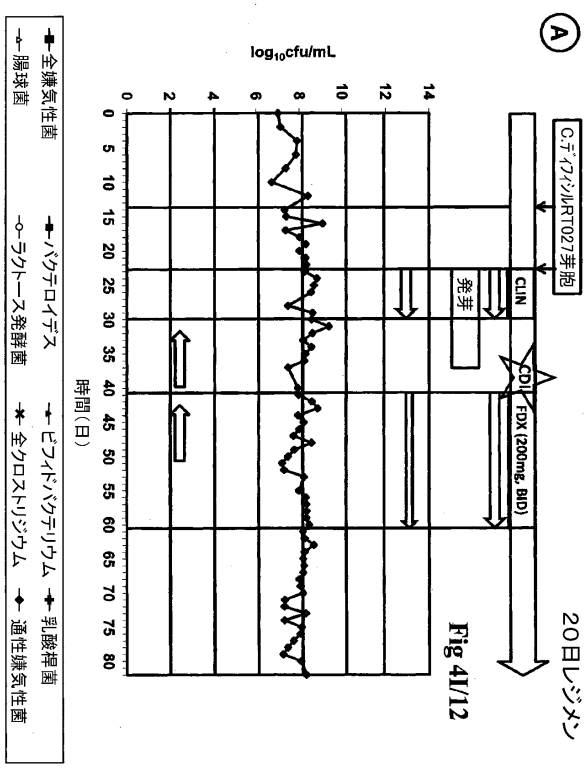


Fig 4I/12

【図５Ａ】

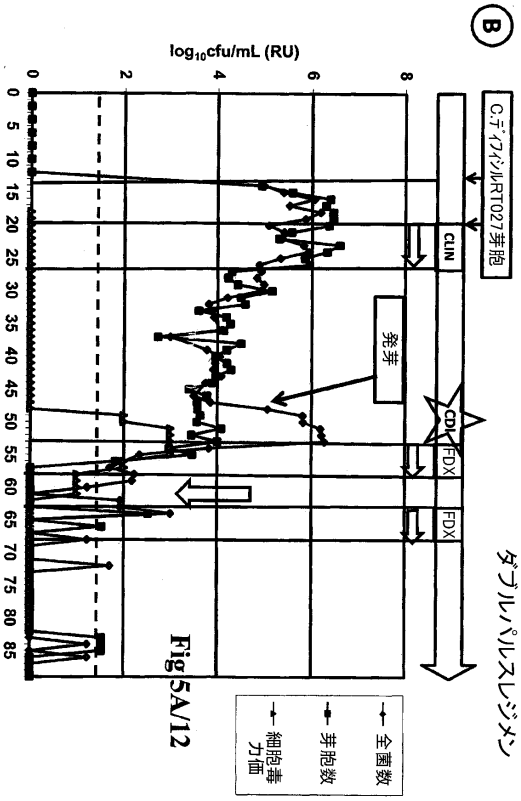


Fig 5A/12

【図５Ｂ】

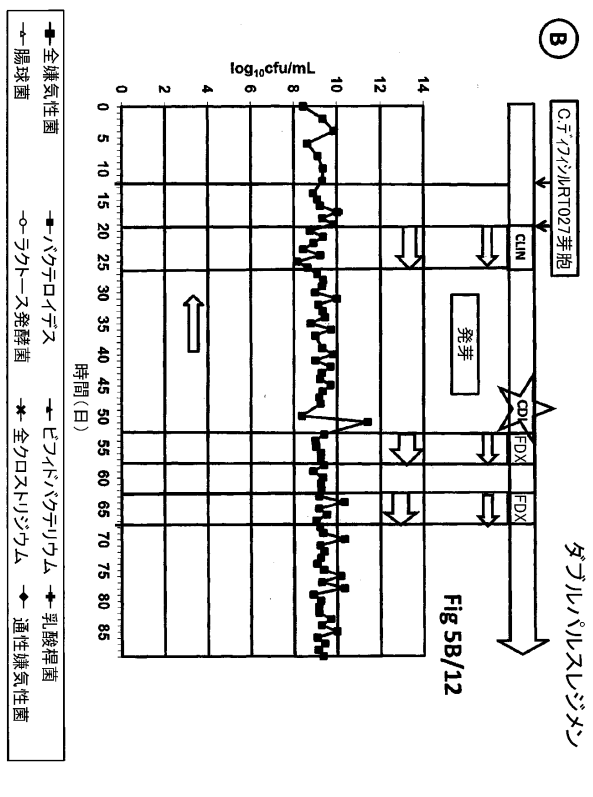


Fig 5B/12

【図５Ｃ】

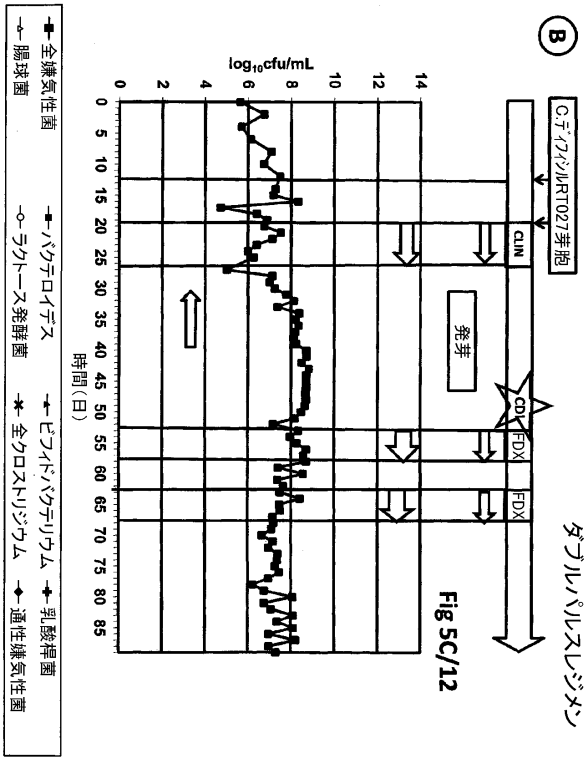


Fig 5C/12

【図５Ｄ】

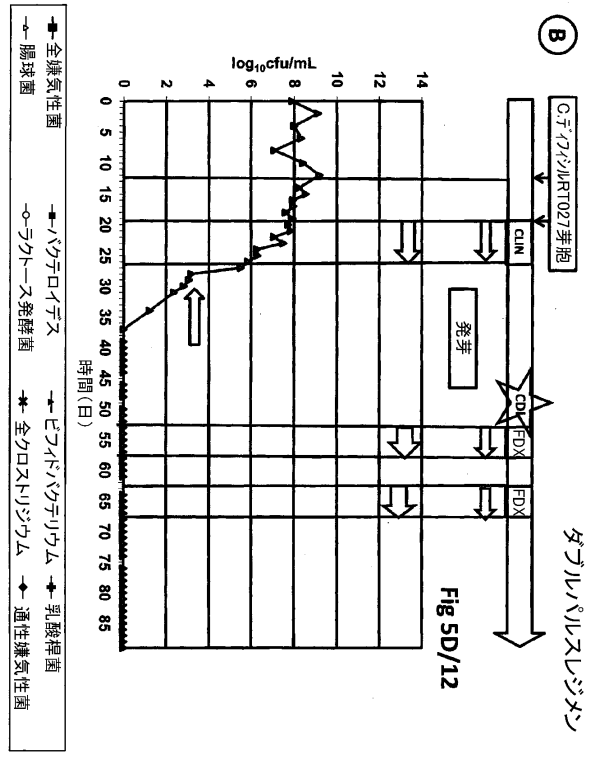


Fig 5D/12

【図５Ｅ】

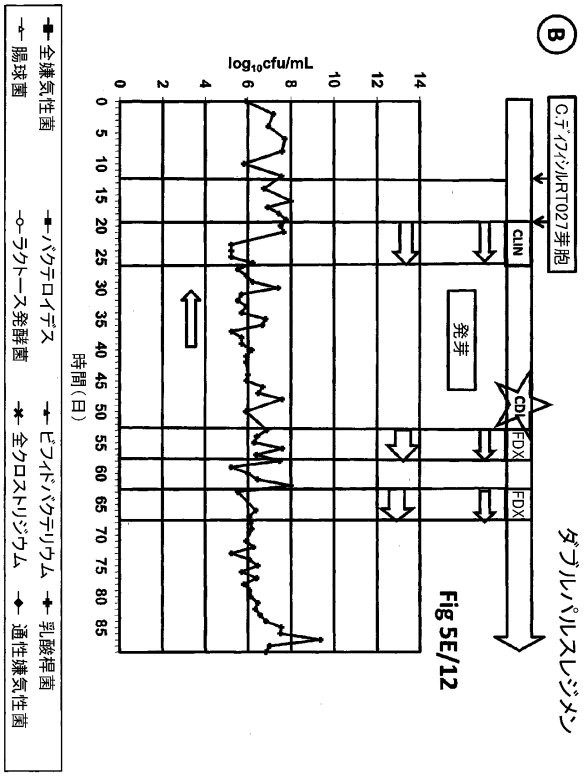


Fig 5E/12

【図５Ｆ】

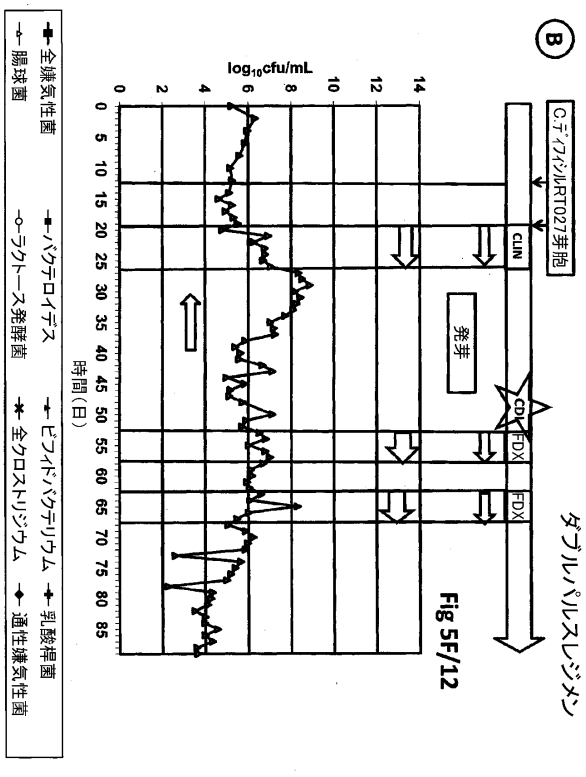


Fig 5F/12

【図５Ｇ】

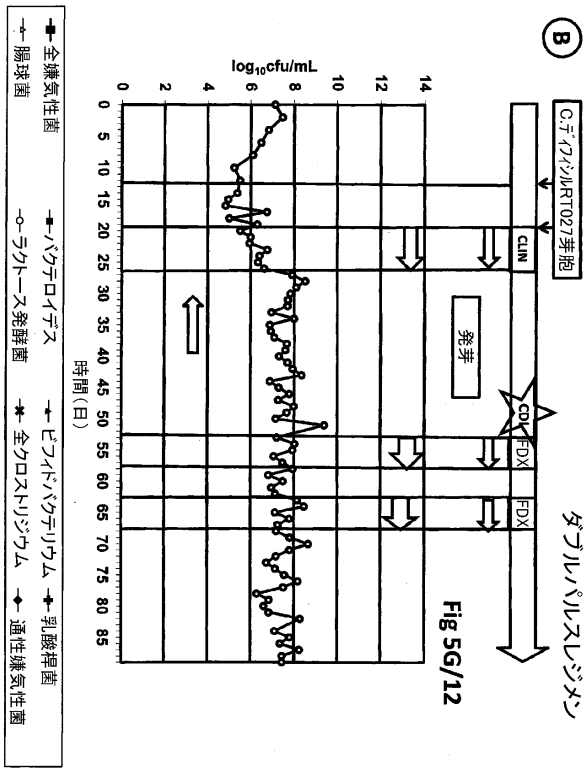


Fig 5G/12

【図５Ｈ】

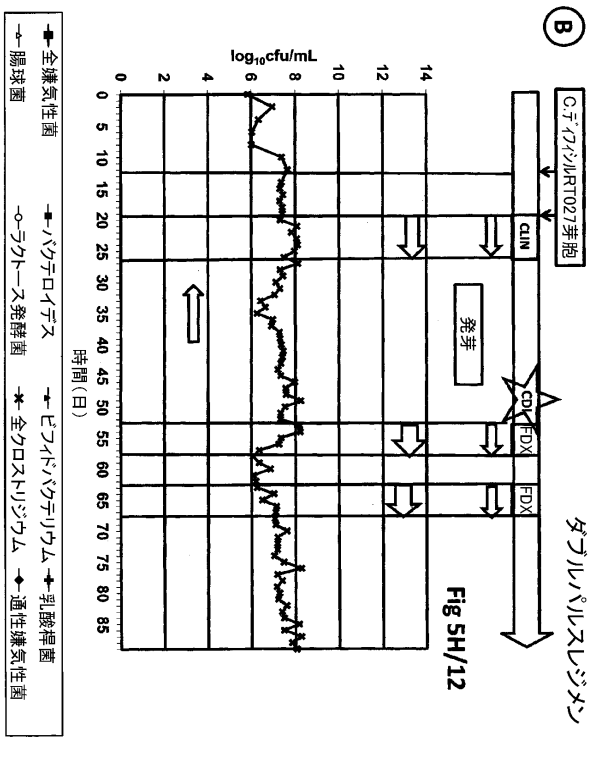
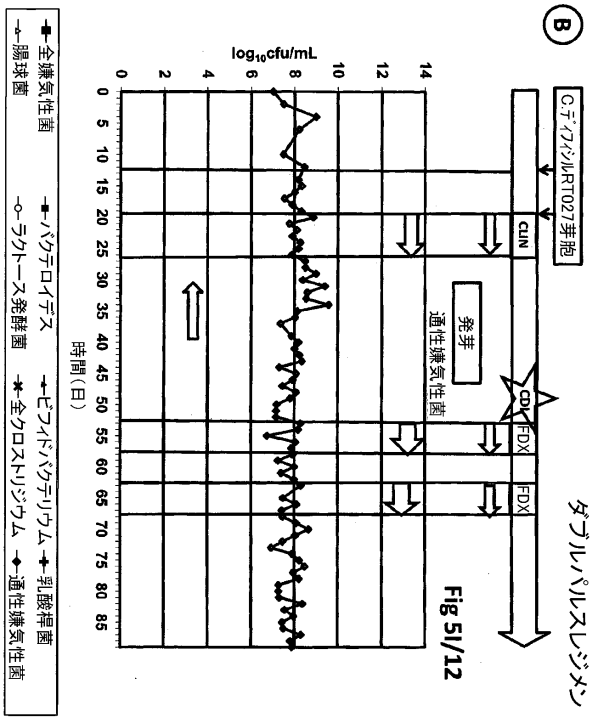


Fig 5H/12

【図５Ｉ】



ダブルパルスレジメン

Fig 5I/12

【図６】

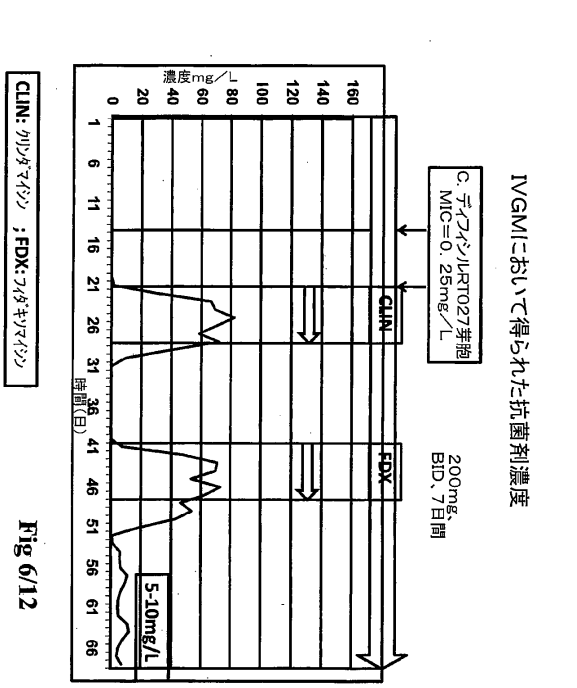


Fig 6/12

【図７Ａ】

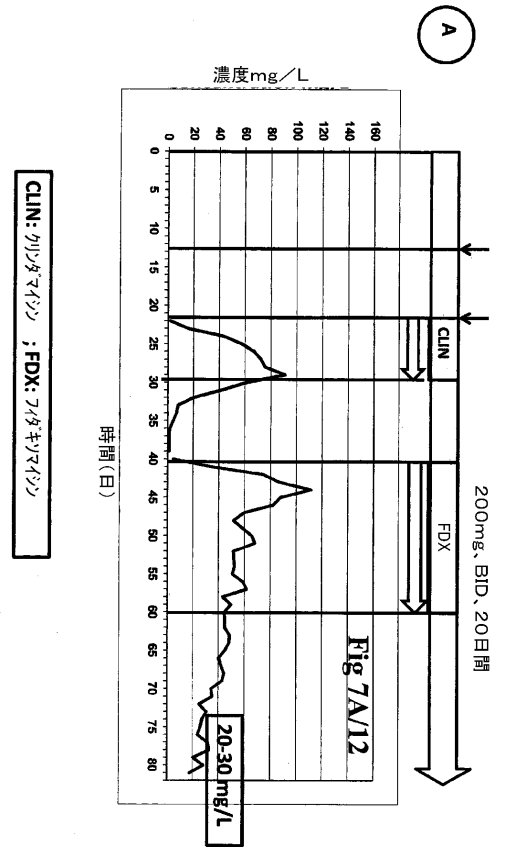


Fig 7A/12

【図７Ｂ】

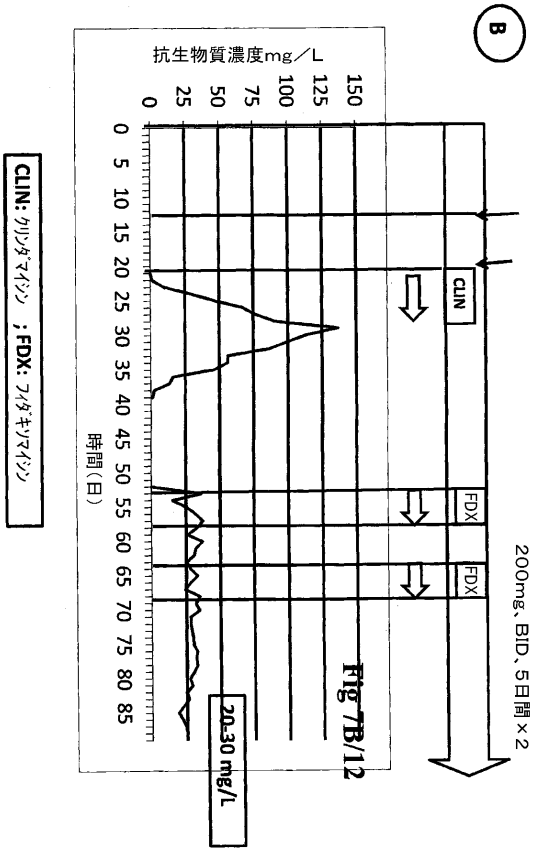


Fig 7B/12

【図８Ａ】

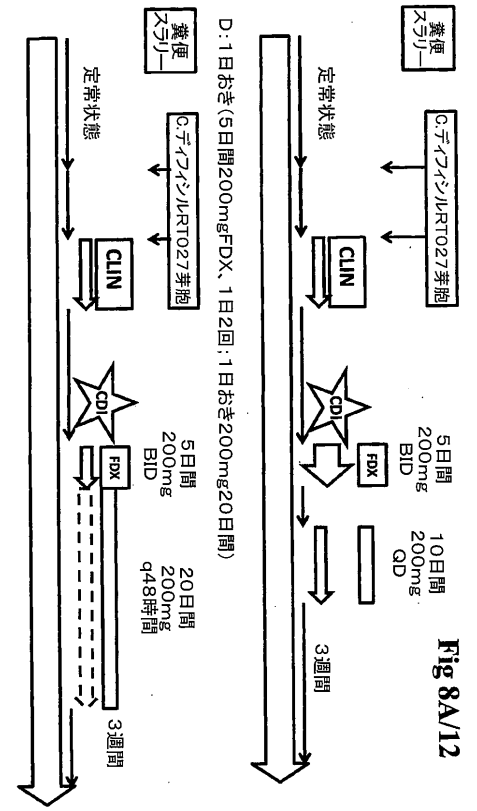


Fig 8A/12

実験デザイン

【図８Ｂ】

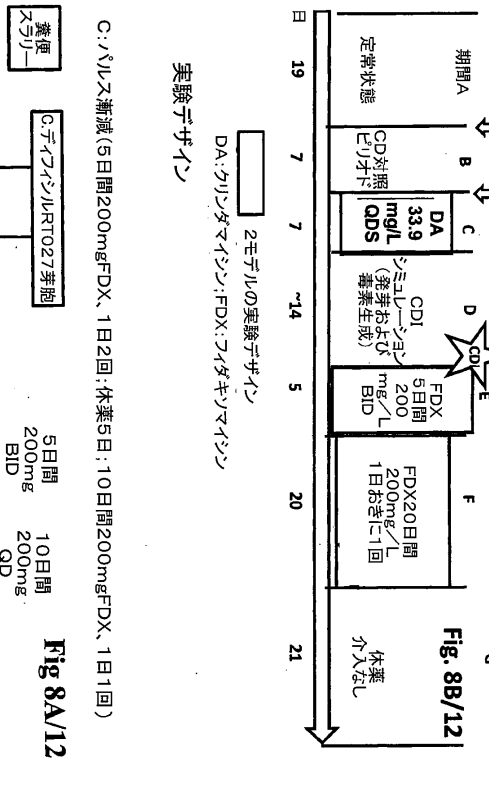


Fig. 8B/12

【図９Ａ】

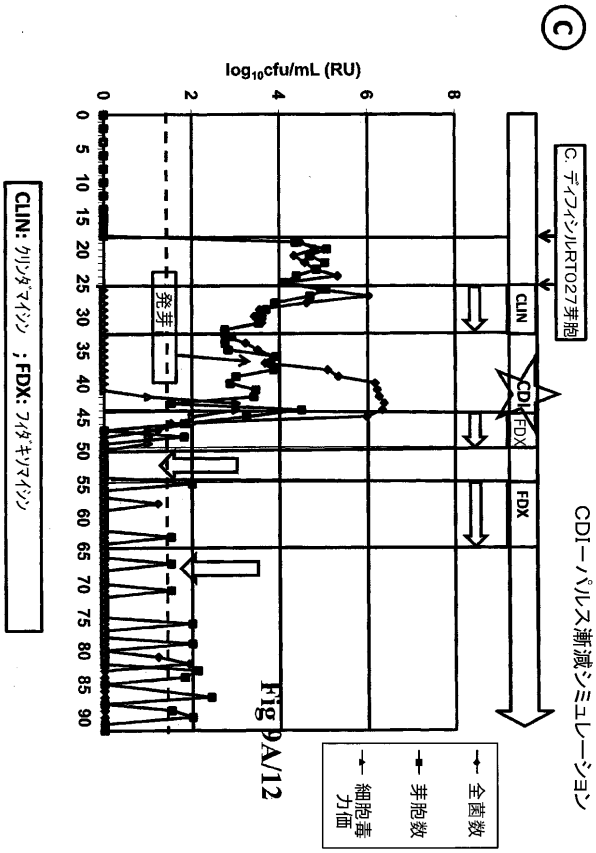


Fig 9A/12

CDIーパルス漸減シミュレーション

【図９Ｂ】

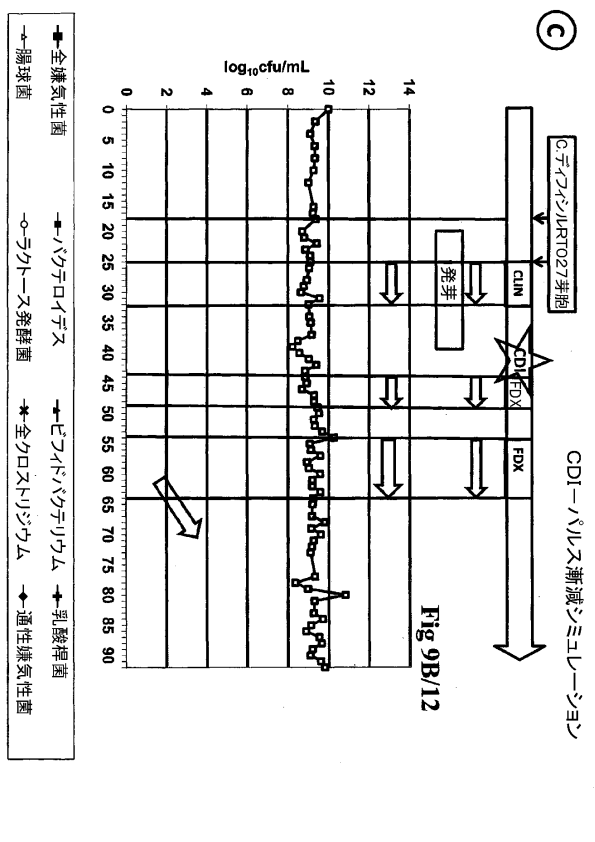


Fig 9B/12

CDIーパルス漸減シミュレーション

【図９Ｃ】

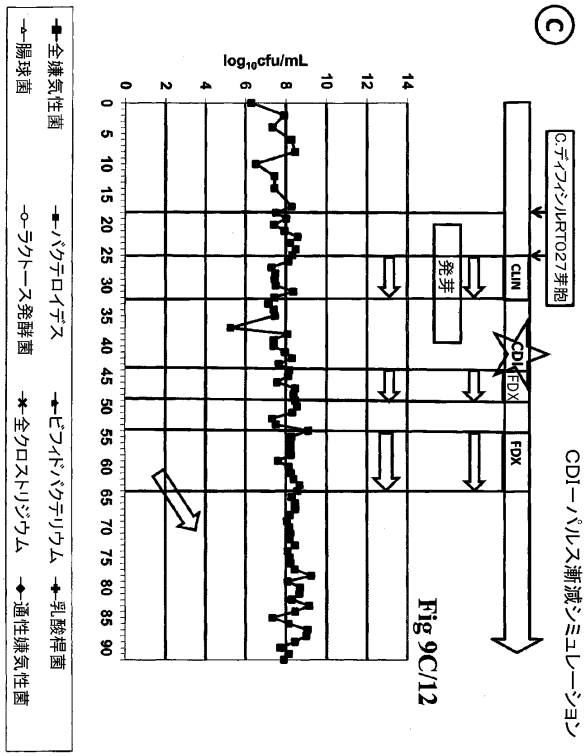


Fig 9C/12

【図９Ｄ】

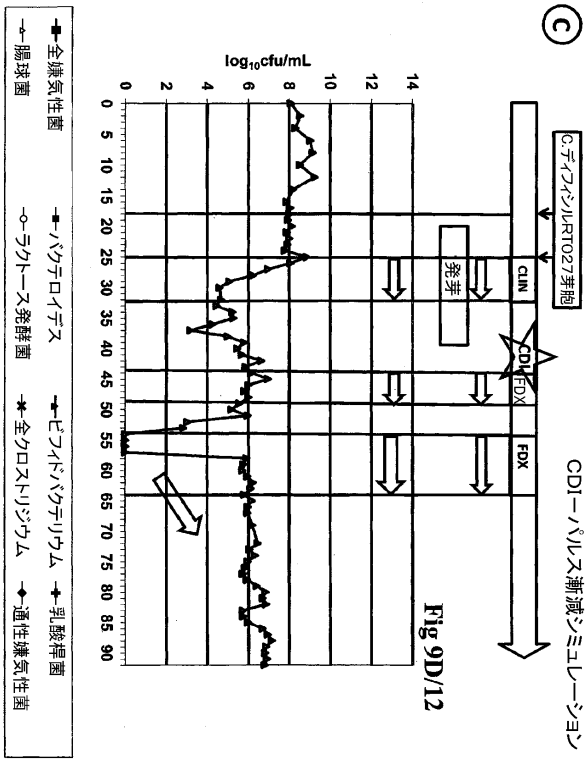


Fig 9D/12

【図９Ｅ】

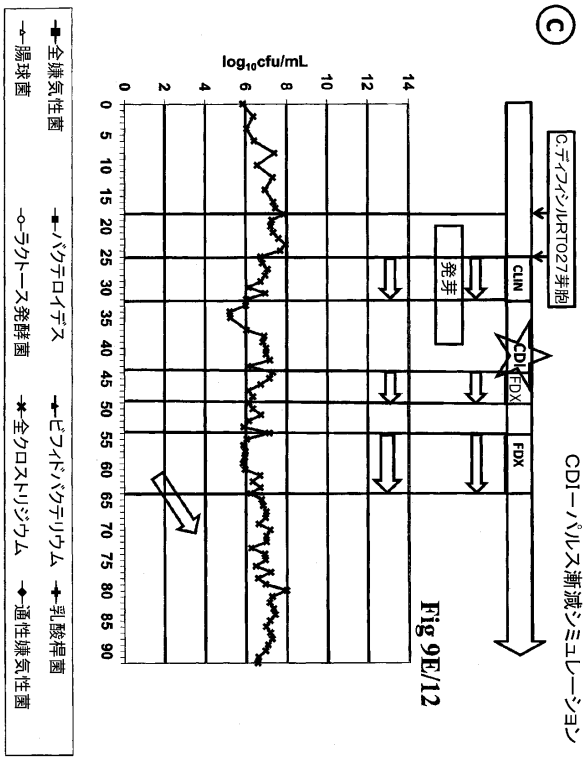


Fig 9E/12

【図９Ｆ】

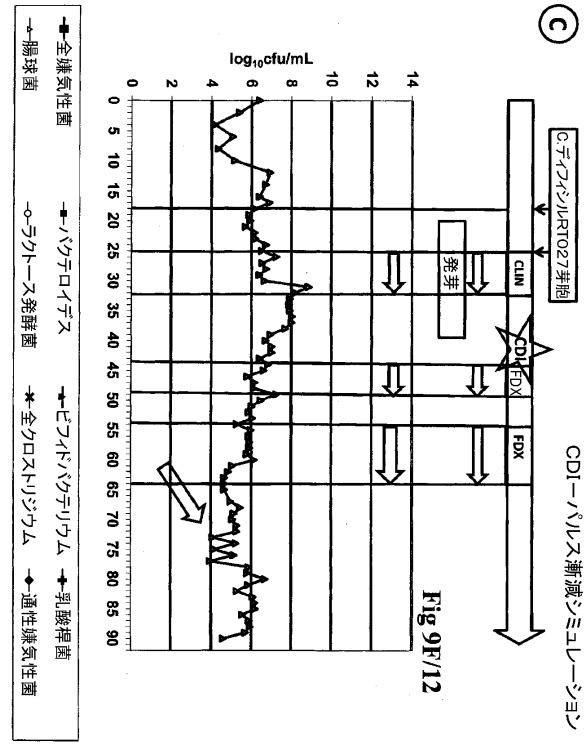


Fig 9F/12

【図９Ｇ】

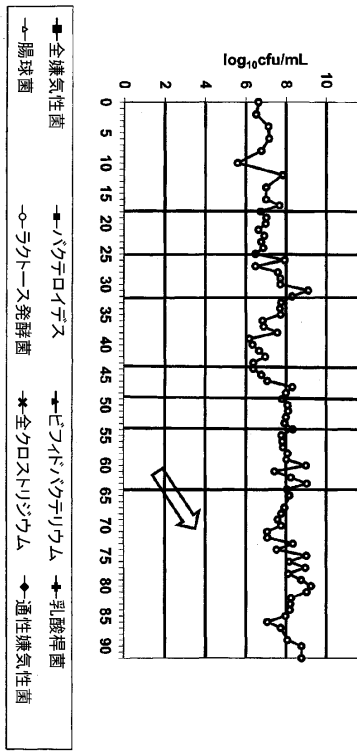


Fig 9G/12

【図９Ｈ】

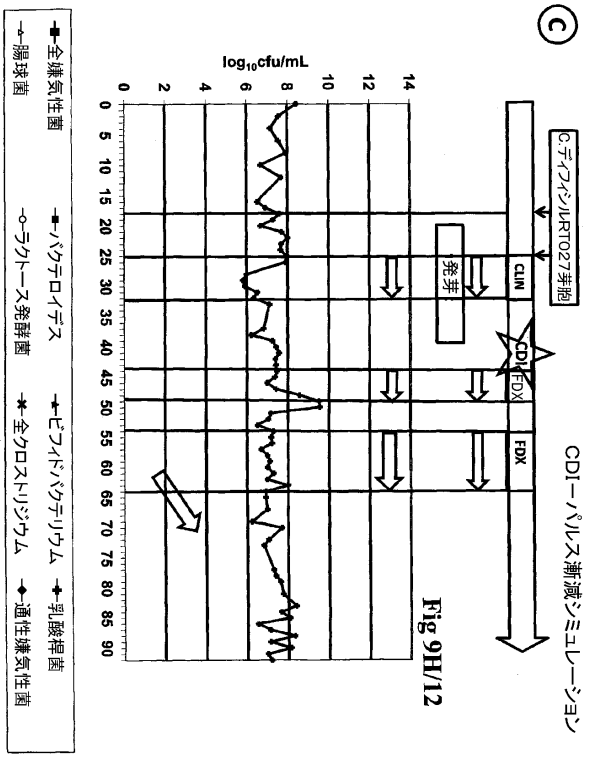


Fig 9H/12

【図９Ｉ】

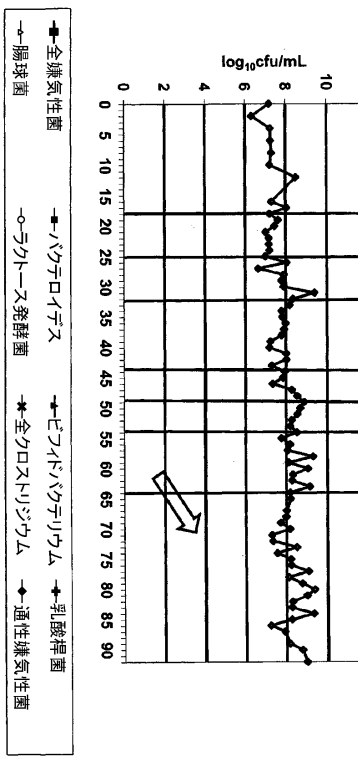


Fig 9I/12

【図１０Ａ】

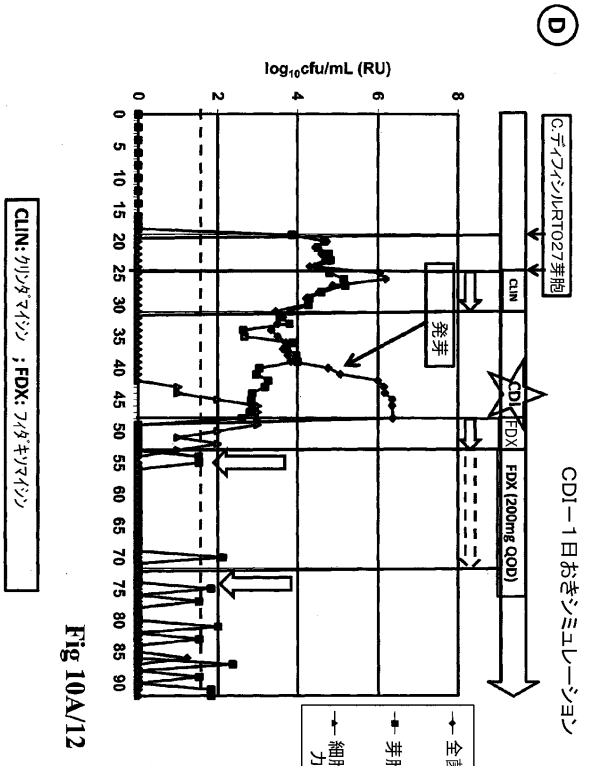


Fig 10A/12

CLIN: クリンダマイシン ; FDX: フィダキソマイシン

【図１０Ｂ】

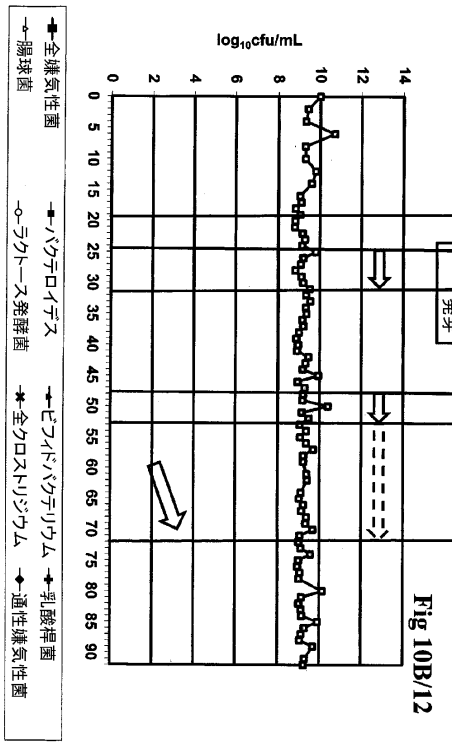


Fig 10B/12

【図１０Ｃ】

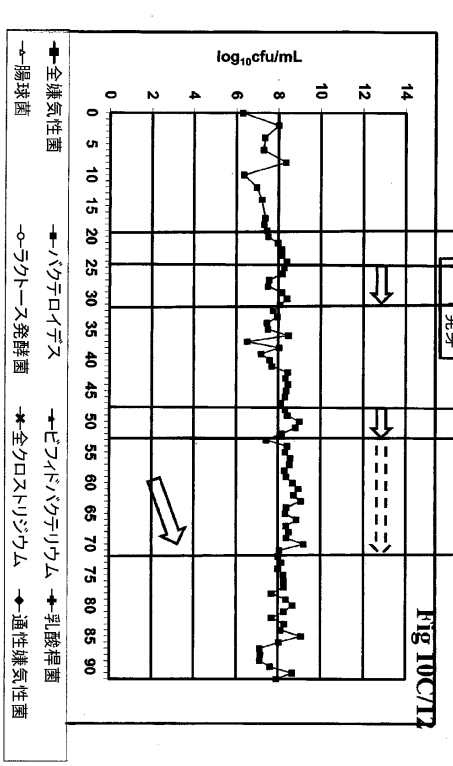


Fig 10C/12

【図１０Ｄ】

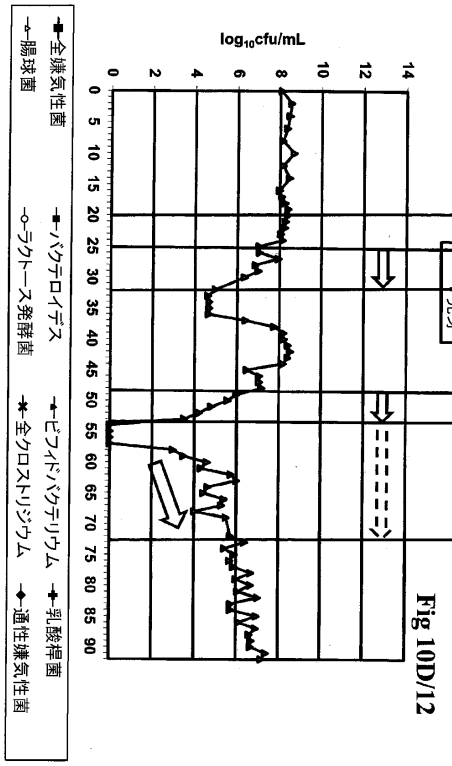


Fig 10D/12

【図１０Ｅ】

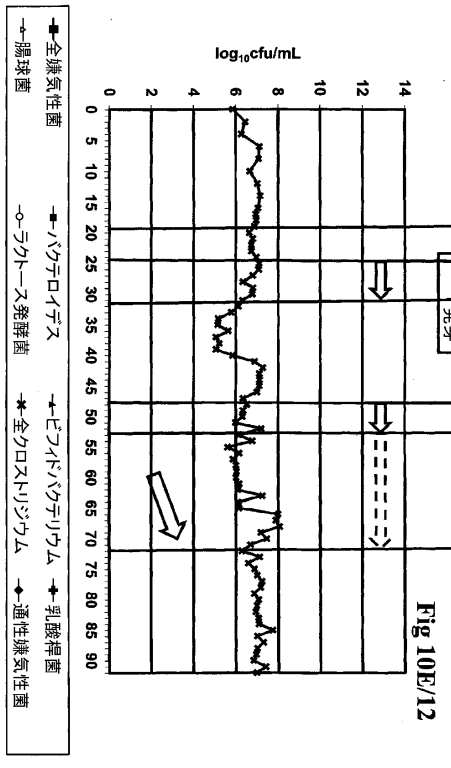


Fig 10E/12

【図１０Ｆ】

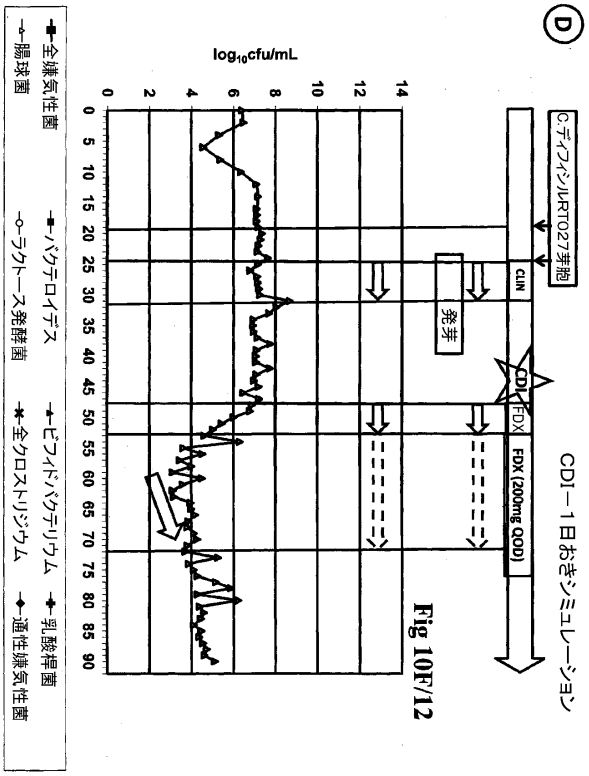


Fig 10F/12

【図１０Ｇ】

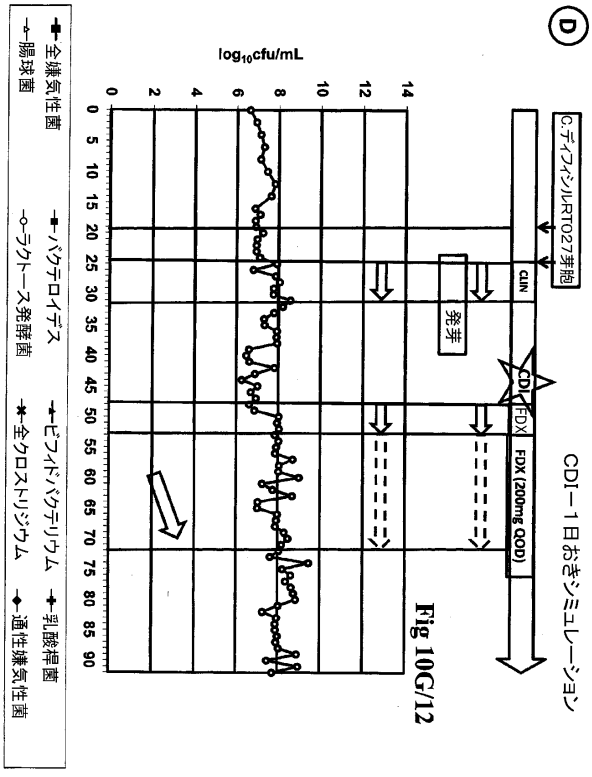


Fig 10G/12

【図１０Ｈ】

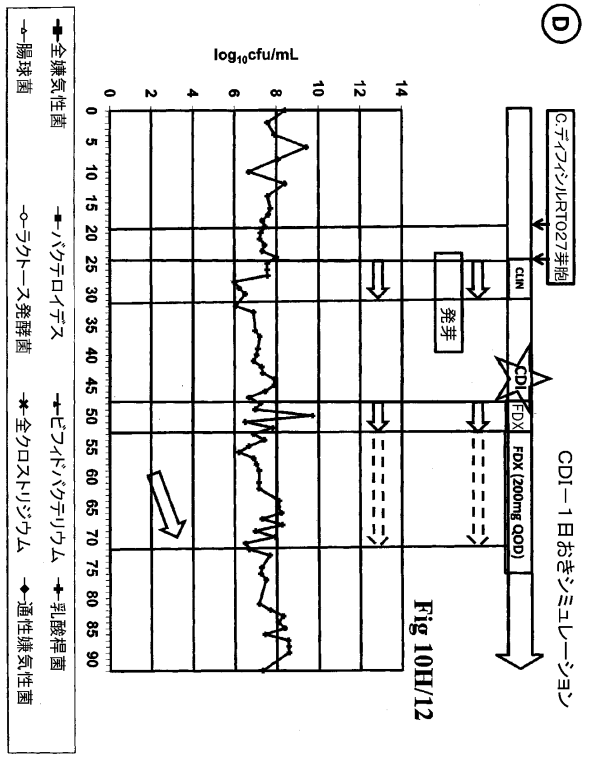


Fig 10H/12

【図１０Ｉ】

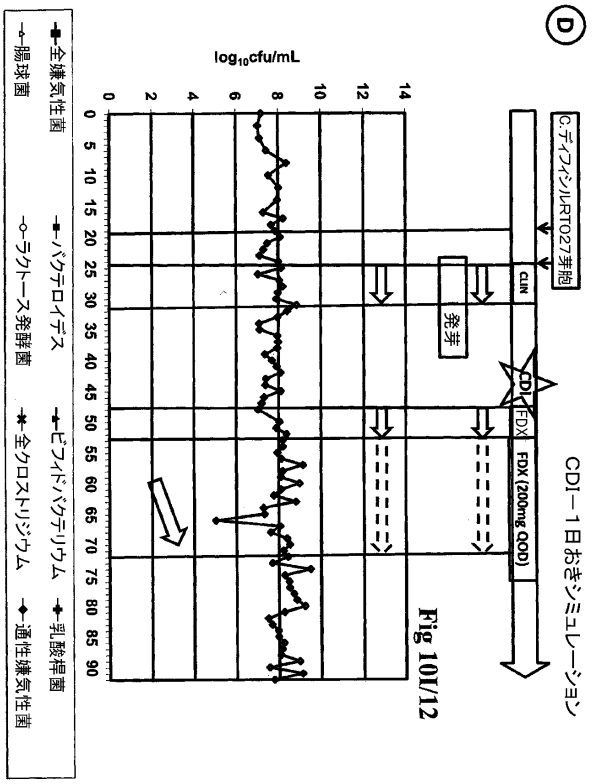


Fig 10I/12

【図１１Ａ】

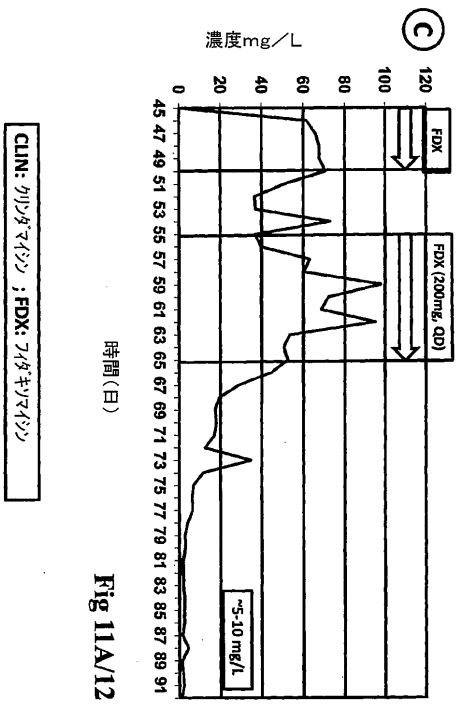


Fig 11A/12

【図１１Ｂ】

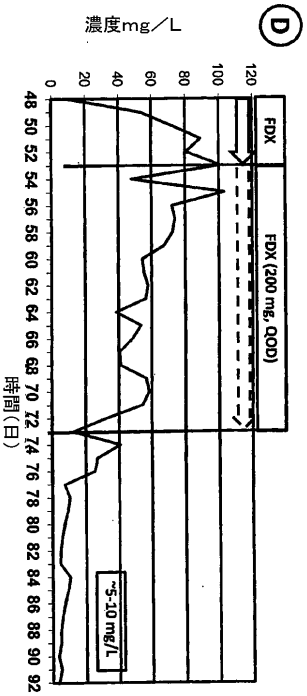


Fig 11B/12

【図１２Ａ】

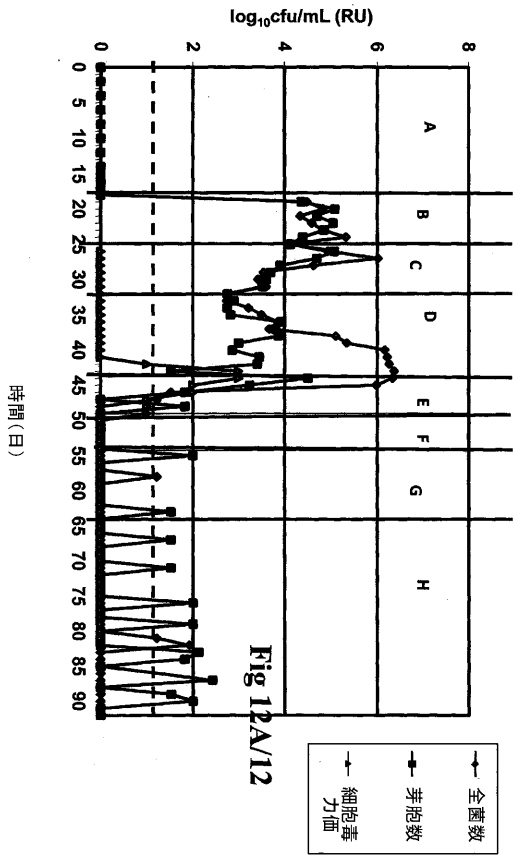


Fig 12A/12

【図１２Ｂ】

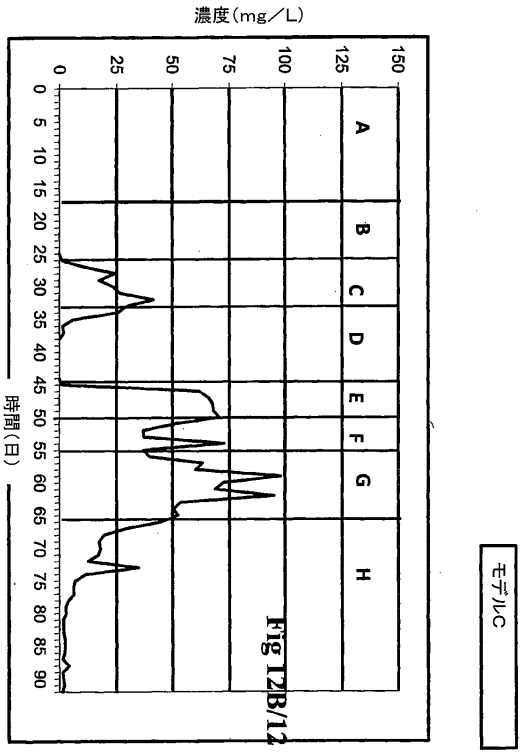


Fig 12B/12

【図１２Ｃ】

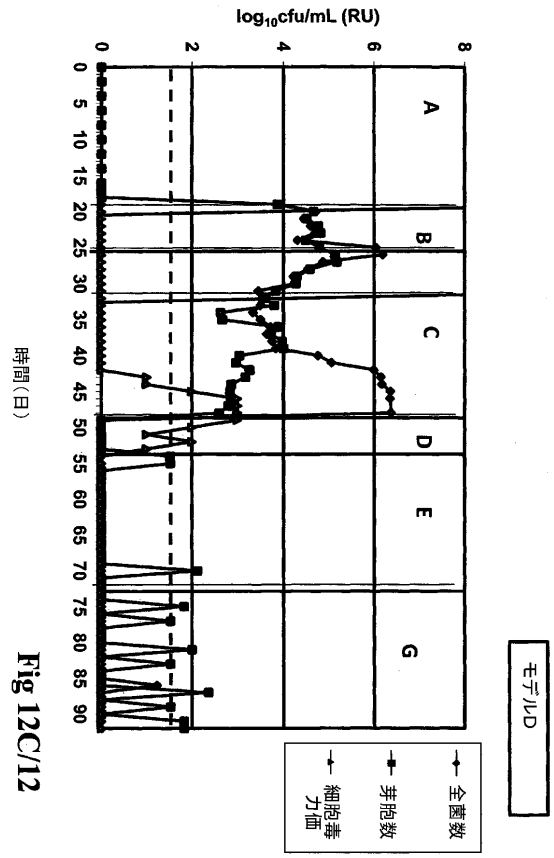


Fig 12C/12

【図１２Ｄ】

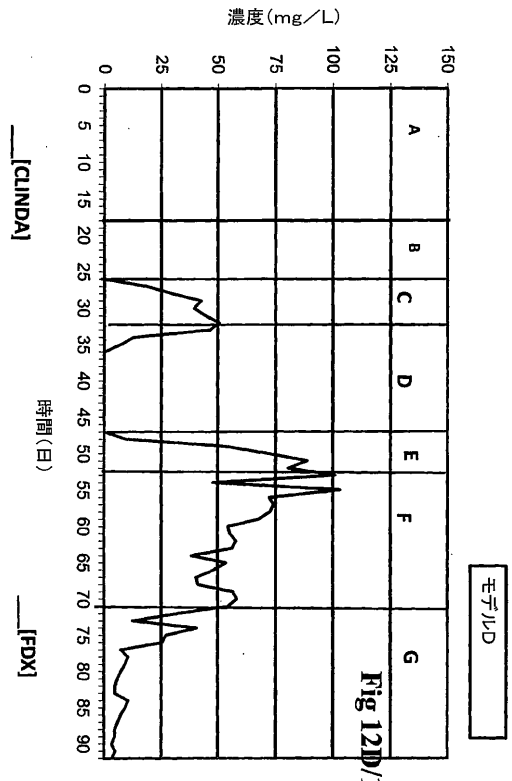


Fig 12D/12

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***9/10***	***(2006.01)***	A61K	9/10
A61K	***9/19***	***(2006.01)***	A61K	9/19
A61K	***9/30***	***(2006.01)***	A61K	9/30

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100162422
弁理士 志村 将
(72)発明者 カラス アンドレアス ヨハニス
オランダ エンエル－２３３３ ベーエー ライデン スィルヴィウスヴェーク ６２ アステラス ベースローテン フェンノートシャップ内
(72)発明者 ロングショー クリストファー マルク
オランダ エンエル－２３３３ ベーエー ライデン スィルヴィウスヴェーク ６２ アステラス ベースローテン フェンノートシャップ内

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表２０１０－５１６６７７（ＪＰ，Ａ）
Abstract: The use of a fidaxomicin chaser as effective salvage therapy for vancomycin-refractory, recurrent Clostridium difficile infections, ２０１３年, ＵＲＬ, https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper42591.html
Comparison of Extended Duration Fidaxomicin Dosing Regimens for Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) in an in vitro Gut Model, ２０１３年, ＵＲＬ, https://www.researchgate.net/publication/258132885_Comparison_of_Extended_Duration_fidaxomicin_dosing_regimens_for_treatment_of_Clostridium_difficile_infection_CDI_in_an_in_vitro_gut_model
Microbiology, ２０１０年, Vool.156, pp.3354-3359
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, ２０１３年 ９月 ３日, Vol.69,No.2,pp.451-462

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｋ ９／１０
Ａ６１Ｋ ９／１９
Ａ６１Ｋ ９／２０
Ａ６１Ｋ ９／３０
Ａ６１Ｐ １／００
Ａ６１Ｐ １／１２
Ａ６１Ｐ ３１／０４
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）