

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6487534号  
(P6487534)

(45) 発行日 平成31年3月20日(2019.3.20)

(24) 登録日 平成31年3月1日(2019.3.1)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4164</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4164</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>

請求項の数 16 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-512757 (P2017-512757)
(86) (22) 出願日	平成27年9月4日 (2015.9.4)
(65) 公表番号	特表2017-526697 (P2017-526697A)
(43) 公表日	平成29年9月14日 (2017.9.14)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/048681
(87) 国際公開番号	W02016/037131
(87) 国際公開日	平成28年3月10日 (2016.3.10)
審査請求日	平成29年6月6日 (2017.6.6)
(31) 優先権主張番号	62/046, 731
(32) 優先日	平成26年9月5日 (2014.9.5)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	62/101, 636
(32) 優先日	平成27年1月9日 (2015.1.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	516009070
	シンバイオミックス セラピューティクス、 エルエルシー
	アメリカ合衆国、07103 ニュージャ ーキー州、ニューアーク、105 ロック ストリート、ナンバー409
(74) 代理人	100108453
	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100110364
	弁理士 実広 信哉
(74) 代理人	100133400
	弁理士 阿部 達彦

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細菌性膣炎の治療に使用するためのセクニダゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療する微小顆粒製剤を製造するための、治療上有効量のセクニダゾールの使用であって、前記使用は、エチニルエストラジオール (E E 2)、ノルエチンドロン (N E T)、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療上有効量のさらなる化合物を前記対象に投与することをさらに含み、前記微小顆粒製剤は、前記対象に投与され、前記微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を含み、前記複数の微小顆粒の各々が、約 400 ミクロン ~ 約 841 ミクロンの粒径範囲を有し、前記微小顆粒製剤中の前記治療上有効量のセクニダゾールは、前記対象中で約 8 n g / m l ~ 約 11 n g / m l の前記さらなる化合物の血漿 C m a x をもたらす量のセクニダゾールである、使用。

10

【請求項 2】

治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療する微小顆粒製剤を製造するための、治療上有効量のセクニダゾールの使用であって、前記微小顆粒製剤は、前記対象に投与され、前記微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を含み、前記複数の微小顆粒の各々が、約 400 ミクロン ~ 約 841 ミクロンの粒径範囲を有し、前記微小顆粒製剤中の前記治療上有効量のセクニダゾールは、約 34.5 μ g / m l ~ 約 58.3 μ g / m l の血漿 C m a x を示す量のセクニダゾールである、使用。

【請求項 3】

治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療する微小顆粒製剤を製造するための、治療上

20

有効量のセクニダゾールの使用であって、前記微小顆粒製剤は、前記対象に投与され、前記微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を含み、前記複数の微小顆粒の各々が、約400ミクロン～約841ミクロンの粒径範囲を有し、前記微小顆粒製剤中の前記治療上有効量のセクニダゾールは、約17.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約26.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿Cmaxを示す量のセクニダゾールである、使用。

【請求項4】

治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療する微小顆粒製剤を製造するための、治療上有効量のセクニダゾールの使用であって、前記微小顆粒製剤は、前記対象に投与され、前記微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を含み、前記複数の微小顆粒の各々が、約400ミクロン～約841ミクロンの粒径範囲を有し、前記微小顆粒製剤中の前記治療上有効量のセクニダゾールは、約3時間～約4.055時間のtmaxを示す量のセクニダゾールである、使用。

10

【請求項5】

治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療する微小顆粒製剤を製造するための、治療上有効量のセクニダゾールの使用であって、前記微小顆粒製剤は、前記対象に投与され、前記微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を含み、前記複数の微小顆粒の各々が、約400ミクロン～約841ミクロンの粒径範囲を有し、前記微小顆粒製剤中の前記治療上有効量のセクニダゾールは、約2時間～約6時間のtmaxを示す量のセクニダゾールである、使用。

【請求項6】

20

エチニルエストラジオール(EE2)、ノルエチンドロン(NET)、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療上有効量のさらなる化合物を前記対象に投与することをさらに含み、前記化合物は、微小顆粒製剤中の前記セクニダゾールとは異なる日に投与される、請求項2～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

エチニルエストラジオール(EE2)、ノルエチンドロン(NET)、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療上有効量のさらなる化合物を前記対象に投与することをさらに含み、前記微小顆粒製剤は、前記化合物の避妊効力に影響を及ぼさない、請求項2～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項8】

30

前記微小顆粒製剤は、単回投与として投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

前記微小顆粒製剤は、経口投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項10】

前記微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール4000、エチルアクリレートメチルアクリレートコポリマー、タルク、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

前記セクニダゾールは、食品物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていても良い、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項12】

前記対象は、雌である、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項13】

前記対象は、妊娠した雌である、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】

前記対象は、過去12か月間に3回以上の細菌性膣炎の感染/発症を有していた雌である、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

前記対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染/発症を有していた雌であ

50

る、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

前記治療上有効量のセクニダゾールは、2 グラムである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014 年 9 月 5 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 046 , 731 号明細書、発明の名称「Secnidazole for use in the treatment of bacterial vaginosis」、および 2015 年 1 月 9 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 101 , 636 号明細書、発明の名称「Secnidazole for use in the treatment of bacterial vaginosis」の優先権を主張するものである。これら文献は各々、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献 1）	中国特許出願公開第 1 9 7 3 8 3 8 号明細書	10
（特許文献 2）	中国特許出願公開第 1 5 4 6 0 2 0 号明細書	
（特許文献 3）	国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 1 2 9 8 号	
（特許文献 4）	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 5 4 5 1 6 号明細書	
（特許文献 5）	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 9 5 8 3 9 号明細書	
（特許文献 6）	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 8 0 7 7 8 号明細書	
（特許文献 7）	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 8 7 7 1 4 号明細書	
（特許文献 8）	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 1 5 8 4 1 号明細書	
（特許文献 9）	米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 1 7 2 1 0 号明細書	

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

本明細書に記載の実施形態は、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法であって、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを上記対象に投与することを有する方法に関する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤のセクニダゾールは経口で投与される。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤のセクニダゾールは複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約 400 ～ 約 841 ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール 4000、オイドラギット NE30D、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、またはそれらの組み合わせの少なくとも 1 つをさらに有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール 4000、オイドラギット NE30D、タルク、またはそれらの組み合わせの少なくとも 1 つをさらに有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤のセクニダゾールは、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、ヨーグルト、およびプリンを含む。

【0003】

幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去 12 か月間に 3 回以下の細菌性膣炎の感染 / 発症を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去 12 か月間に 4 回以上の細菌性膣炎の感染 / 発症を有

10

20

30

40

50

していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、異常な腔分泌物、KOH臭気検査陽性、4.7以上の腔液pH、および上皮細胞全体の20%を超える「糸玉状細胞」の存在、またはそれらの任意の組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎が確認された雌は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する。幾つかの実施形態では、対象は、異常な腔分泌物、KOH臭気検査陽性、4.7以上の腔液pH、および上皮細胞全体の20%を超える「糸玉状細胞」の存在、またはそれらの任意の組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎が確認された雌は、4つのアムセル（Amse1）診断基準パラメータ、および腔試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェント（Nugent）スコアを呈する。幾つかの実施形態では、4つのアムセル診断基準パラメータは、異常な腔分泌物、KOH臭気検査陽性、4.7以上の腔液pH、および上皮細胞全体の20%を超える糸玉状細胞の存在である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎が疑われる雌は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する。幾つかの実施形態では、対象は、異常な腔分泌物、KOH臭気検査陽性、4.7以上の腔液pH、および上皮細胞全体の20%を超える「糸玉状細胞」の存在、またはそれらの任意の組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎が疑われる雌は、4つのアムセル診断基準パラメータを呈する。幾つかの実施形態では、4つのアムセル診断基準パラメータは、異常な腔分泌物、KOH臭気検査陽性、4.7以上の腔液pH、および上皮細胞全体の20%を超える糸玉状細胞の存在である。

10

20

#### 【0004】

幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、単一用量として投与される。幾つかの実施形態では、単一用量として投与される治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、治療後臨床転帰、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散、またはそれらの組み合わせを達成するために対象に投与することが必要とされる唯一の用量である。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、2グラムである。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、対象中で約34.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約58.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 間の血漿Cmaxを示す量の微小顆粒製剤のセクニダゾールである。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、対象中で約17.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約26.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 間の血漿Cmaxを示す量の微小顆粒製剤のセクニダゾールである。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、約3時間～約4.05時間のtmaxを示す量のセクニダゾールである。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、約2時間～約6時間のtmaxを示す量のセクニダゾールである。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、エチニルエストラジオール（ethinyl estradiol：EE2）、ノルエチンドロン（norethindrone：NET）、およびそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。

30

40

#### 【0005】

幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、治療後、正常な腔分泌物、KOH臭気検査陰性、および上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、治療後、正常な腔分泌物、KOH臭気検査陰性

50

、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞)、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することにより、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬よりも予想を上回る有効性がもたらされる。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することにより、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬よりも優れた有効性がもたらされる。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することにより、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬よりも高い臨床治癒率ももたらされる。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することにより、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬よりも予想を上回る安全性プロファイルがもたらされる。幾つかの実施形態では、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールは、食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、ヨーグルト、およびプリンを含む。

10

#### 【0006】

幾つかの実施形態は、エチニルエストラジオール(EE2)、ノルエチンドロン(NET)、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物を投与することをさらに有する。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤と同じ日に投与される。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤とは異なる日に投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、さらなる化合物の避妊効力に影響を及ぼさない。幾つかの実施形態では、対象は、投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散を示す。幾つかの実施形態では、対象は、投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和を示す。

20

#### 【0007】

本明細書の実施形態は、セクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する微小顆粒製剤に関する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、遅延放出製剤である。幾つかの実施形態では、遅延放出製剤は、対象に投与されると、時間の関数としてのセクニダゾール濃度の変化が即時放出セクニダゾール微小顆粒製剤よりも小さいことを特徴とするセクニダゾール濃度プロファイルを提供する。幾つかの実施形態では、遅延放出製剤は、対象に投与されると、即時放出セクニダゾール微小顆粒製剤よりも大きい $T_{max}$ を特徴とするセクニダゾール濃度プロファイルを提供する。幾つかの実施形態では、遅延放出製剤は、対象に投与されると、即時放出セクニダゾール微小顆粒製剤よりも大きい $C_{max}$ を特徴とするセクニダゾール濃度プロファイルを提供する。幾つかの実施形態では、遅延放出製剤は、対象に投与されると、即時放出セクニダゾール微小顆粒製剤よりも大きいAUCを特徴とするセクニダゾール濃度プロファイルを提供する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、約1g~約2gのセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、約2gのセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、経口投与に好適である。幾つかの実施形態は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール4000、オイドラギットNE30D、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、またはそれらの任意の組み合わせをさらに有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール4000、オイドラギットNE30D、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、またはその組み合わせの少なくとも1つをさらに有する。幾つかの実施形態は、ポリエチレングリコール4000およびオイドラギットNE30Dをさらに有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400~約841ミクロンの粒径範囲を有する。

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0008】

【図1】1g用量（円形マーカー）および2g用量（三角形マーカー）の経時的な平均（ $\pm$ SD）SYM-1219血漿中濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を示す図である。

【図2】（1）期間1の1日目にEE2を単独で投与した場合（円形マーカー）、および（2）期間2の1日目にEE2を2グラムの微小顆粒製剤SYM-1219と共に投与した場合（三角形マーカー）の、群B1の経時的な平均（ $\pm$ SD）EE2血漿中濃度（ $\text{pg}/\text{mL}$ ）を示す図である。

【図3】（1）期間1の1日目にEE2を単独で投与した場合（円形マーカー）、および（2）期間2の1日目に2グラムの微小顆粒製剤SYM-1219を投与し、期間2の2日目にEE2を投与した場合（三角形マーカー）の、群B2の経時的な平均（ $\pm$ SD）EE2血漿中濃度（ $\text{pg}/\text{mL}$ ）を示す図である。

【図4】（1）期間1の1日目にNETを単独で投与した場合（円形マーカー）、および（2）期間2の1日目にNETを、その後2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与した場合（三角形マーカー）の、群B1の経時的な平均（ $\pm$ SD）NET血漿中濃度（ $\text{ng}/\text{mL}$ ）を示す図である。

【図5】（1）期間1の1日目にNETを単独で投与した場合（円形マーカー）、および（2）期間2の1日目に2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与し、期間2の2日目にNETを投与した場合（三角形マーカー）の、群B2の経時的な平均（ $\pm$ SD）NET血漿中濃度（ $\text{ng}/\text{mL}$ ）を示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0009】

本製剤および方法を記載する前に、記載されている特定のプロセス、化合物、または方法は様々であってもよい。本発明は、記載されている特定のプロセス、化合物、または方法に限定されないことが理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定の改変型または実施形態を説明するためのものに過ぎず、本発明の範囲を限定することは意図されていない。別様に規定されていない限り、本明細書で使用されている技術的および科学的な用語は全て、当業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。本発明の実施形態の実施または試験には、本明細書に記載のものと類似のまたは等価の任意の方法および物質を使用することができるが、好ましい方法、デバイス、および物質をここに記載する。本明細書で言及されている刊行物は全て、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

## 【0010】

セクニダゾール[1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-5-ニトロミダゾールおよびその薬学的に許容される塩；SYM-1219]は、5-ニトロイミダゾール化合物である。本明細書に記載の実施形態は、セクニダゾール製剤、および細菌性膣炎を治療するためのセクニダゾール製剤の使用に関する。

## 【0011】

幾つかの実施形態では、セクニダゾール製剤は、セクニダゾール微小顆粒製剤を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、遅延放出製剤である。幾つかの実施形態では、遅延放出製剤は、対象に投与されると、時間の関数としてのセクニダゾール濃度の変化が、即時放出セクニダゾール微小顆粒製剤よりも小さいことを特徴とするセクニダゾール濃度プロファイルを提供する。幾つかの実施形態は、セクニダゾール微小顆粒製剤は、約1g～約2gのセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、約2gのセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール4000、オイドラギットNE30D、タルク、およびコロイド状二酸化ケイ素から選択される成分の1以上をさらに有していてもよい。幾つかの実施形態では、微小顆粒製剤は、粒状糖、ポビドン、ポリエチレングリコール4

000、オイドラギットNE30D、およびタルクから選択される成分の1以上をさらに有していてもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、微小顆粒は、単位用量として包装されている。幾つかの実施形態では、微小顆粒は、単一単位用量として包装されている。幾つかの実施形態では、微小顆粒は、酸素および湿気に対する障壁を提供するような様式で包装されている。幾つかの実施形態では、微小顆粒は、ホイルパウチまたはサシェに包装されている。幾つかの実施形態では、ホイルパウチまたはサシェは、酸素および湿気に対する障壁を提供する、表面がポリエステルでラミネートされているか、またはポリエチレン-メタ

10

ロセンで裏打ちされているアルミニウムホイルで作られている。幾つかの実施形態では、パウチまたはサシェは、これらに限定されるものないが、ファッソン(Fasson; 登録商標)、ラピッド・ロール(Rapid-Roll; 登録商標)ホワイト・コスメティック・ウェブ(White Cosmetic Web)350HB等の材料で作られている。

#### 【0012】

幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤を製作するための方法は、粒状糖をコーティングすることを有する。幾つかの実施形態では、コーティングは、4段階プロセス等のプロセスである。幾つかの実施形態では、プロセスは、粒状糖にセクニダゾールを層化すること、ポリエチレングリコール4000で封止コーティングすること、オイド

20

ラギットNE30Dでコーティングすること、および硬化させることを有する。幾つかの実施形態では、オイドラギットでのコーティングは、遅延放出製剤を提供する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤を製作するための方法は、タルクを配合することを有する。幾つかの実施形態では、タルクの配合は、セクニダゾール微小顆粒製剤の流動性を増加させる。

#### 【0013】

幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤を製作するための方法は、粒状糖をコーティングすることを有する。幾つかの実施形態では、コーティングは、3段階プロセス等のプロセスである。幾つかの実施形態では、プロセスは、粒状糖にセクニダゾールを層化すること、オイドラギットNE30Dでコーティングすること、および硬化させる

30

ことを有する。幾つかの実施形態では、オイドラギットでのコーティングは、遅延放出製剤を提供する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤を製作するための方法は、タルクを配合することを有する。幾つかの実施形態では、タルクの配合は、セクニダゾール微小顆粒製剤の流動性を増加させる。

#### 【0014】

幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、

40

経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

#### 【0015】

50

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、ヒト女性である。幾つかの実施形態では、ヒト女性は、初経後青年期女性から閉経前女性の範囲の年齢である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。

#### 【0016】

幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10% KOH臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10% KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10% KOH臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10% KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

#### 【0017】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（EE2）、ノルエチンドロン（NET）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約4～6オンス（約113.4～170.1g）である。

#### 【0018】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約34.5 μg/mlと約58.3 μg/ml間の血漿C<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約17.4 μg/mlと約26.5 μg/ml間の血漿C<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0019】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約3時間～約4.

10

20

30

40

50



0.5時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約2時間～約6時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0020】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾール、およびエチニルエストラジオール(EE2)、ノルエチンドロン(NET)、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物を対象に同時投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤と同じ日に同時投与される。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤とは異なる日に投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、さらなる化合物の避妊効力に影響を及ぼさない。

#### 【0021】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床的治療の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤での治療後に、正常な膣分泌物、KOH臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、KOH臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、KOH臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7～約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11～約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。

#### 【0022】

幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48

10

20

30

40

50

時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

10

#### 【0023】

幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

20

30

#### 【0024】

幾つかの実施形態では、単一2グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用される他のFDA認可薬と比較して、優れた有効性をもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬よりも高い臨床治癒率をもたらす。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、治療後に、正常な膣分泌物、KOH臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、細菌性膣炎の治療に現在使用されているFDA認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた抗力をもたらす。例えば、セクニダゾールは、細菌性膣炎治療用の他のFDA認可薬と比較して、治療の21～30日後により高い臨床治癒率（単一2g経口用量後、67.7%の臨床治癒）を有することが示された（Nuvelsa - 膣単回塗布後37%；Tindamax - 3日間の経口投与後35.6%、および5日間の経口投与後51.3%；Clindesse - 膣単回塗布後41.0～53.45の臨

40

50

床治癒；Flagyl ER - 7日間の経口投与後61.1～62.2%の臨床治癒；およびMetrogel-Vaginal - 5日間の腔投与後53.0%（臨床治癒率は全て、治療の21～30日後である）。

#### 【0025】

幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムの微小顆粒製剤のセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムの微小顆粒製剤のセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、複数用量は、これらに限定されるものではないが、治療期間にわたって、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。例えば、表1から分かるように、セクニダゾールは、細菌性膣炎の治療に使用される他のFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルを持つ。

#### 【0026】

##### 【表1】

表1－重要な有害事象の比較

有害事象	2グラムのセクニダゾール (n=72)	Flagyl ER (N=267)	Clindesse (n=368)	Metrogel-Vaginal (n=505)
頭痛	1%	18%	3%	5%
悪心	1%	10%	1%	4%
腹痛	0%	4%	1%	報告無し
下痢	0%	4%	1%	1%
金属的な／異常な味覚	1%	9%	報告無し	2%
真菌感染症	3%	報告無し	14%	10%
外陰／腔刺激感	1%	報告無し	3%	9%

#### 【0027】

幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた

抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。

#### 【0028】

幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一2グラム用量のセクニダゾールでの細菌性膣炎の治療は、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の2グラムのセクニダゾールは、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象の治療中に複数用量を必要とする細菌性膣炎の治療に使用されるFDA認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。

#### 【0029】

幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を、対象の性的パートナーの少なくとも1個体に投与することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を、対象の性的パートナーの少なくとも1個体に投与することをさらに有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400~約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。幾つかの実施形態では、対象の少なくとも1個体の性的パートナーは、雄であってもよく、または雌であってもよい。幾つかの実施形態では、単一用量の治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を投与してもよい。幾つかの実施形態では、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を投与してもよい。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。

#### 【0030】

幾つかの実施形態は、早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法に関する。細菌性膣炎に感染すると、対象の早産リスクが増加する可能性がある。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対

象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、ヒト女性である。

10

#### 【0031】

幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

20

30

40

#### 【0032】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（EE2）、ノルエチンドロン（NET）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時に投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約4～6オンスである。

50

## 【 0 0 3 3 】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、約  $34.5 \mu\text{g/ml}$  と約  $58.3 \mu\text{g/ml}$  間の血漿  $C_{\text{max}}$  を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約  $17.4 \mu\text{g/ml}$  と約  $26.5 \mu\text{g/ml}$  間の血漿  $C_{\text{max}}$  を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

## 【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、約 3 時間～約 4.05 時間の  $t_{\text{max}}$  を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約 2 時間～約 6 時間の  $t_{\text{max}}$  を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

## 【 0 0 3 5 】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、満期出産をさらに有する。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約 1～約 2 グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤での治療後に、正常な膣分泌物、KOH 臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 20% 以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、KOH 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 20% 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、KOH 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 20% 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 24 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 48 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 72 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 96 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 120 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 168 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 7～約 10 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 11～約 20 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 21～約 30 日後に観察可能である。

## 【 0 0 3 6 】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1 若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1 若しくはそれ以上の症状の重症度の軽

10

20

30

40

50

減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

10

#### 【0037】

幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

20

30

#### 【0038】

幾つかの実施形態は、対象がヒト免疫不全ウイルス(HIV)を性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減させるための方法に関する。細菌性膣炎に感染すると、性的パートナーへのHIV感染のリスクが増加する可能性がある。幾つかの実施形態では、対象がHIVを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、撈拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つか

40

50



の実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施形態では、対象は、ヒト女性である。幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、H I Vを有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

【 0 0 4 0 】

幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（E E 2）、ノルエチンドロン（N E T）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約4～6オンスである。

【 0 0 4 1 】

幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、約34.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約58.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 間の血漿C m a xを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約17.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約26.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 間の血漿C m a xを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

【 0 0 4 2 】



幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、約3時間～約4.05時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約2時間～約6時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0043】

幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、H I V感染の非存在をさらに有する。幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床転帰の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤での治療後に、正常な膣分泌物、K O H臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、K O H臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、K O H臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7～約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11～約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。

#### 【0044】

幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生

10

20

30

40

50

じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

#### 【0045】

幾つかの実施形態では、対象がHIVを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

#### 【0046】

幾つかの実施形態は、対象が性的パートナーからHIVを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減させるための方法に関する。細菌性膣炎に感染すると、性的パートナーへのHIV感染のリスクならびに性的パートナーからHIVを獲得するリスクが増加する可能性がある。幾つかの実施形態では、対象がHIVを性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

#### 【0047】

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、HIVを有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、HIV陽性の性的パートナーを有する。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ

10

20

30

40

50

健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

10

20

#### 【0048】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからHIVを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（EE2）、ノルエチンドロン（NET）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約4～6オンスである。

30

#### 【0049】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからHIVを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、約34.5μg/mlと約58.3μg/ml間の血漿C<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約17.4μg/mlと約26.5μg/ml間の血漿C<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

40

#### 【0050】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからHIVを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、約3時間～約4.05時間のt<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約2時間～約6時間のt<sub>max</sub>を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0051】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからHIVを獲得する事象の発生率およ

50

び／またはリスクを低減するための方法は、H I V 感染の非存在をさらに有する。幾つかの実施形態では、対象がヒト免疫不全ウイルス（H I V）を対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約 1 ～ 約 2 グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤での治療後に、正常な腔分泌物、K O H 臭気検査陰性、および腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な腔分泌物、K O H 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 2 0 % 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な腔分泌物、K O H 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 2 0 % 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 2 4 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 4 8 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 7 2 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 9 6 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 2 0 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 6 8 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 7 ～ 約 1 0 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 1 ～ 約 2 0 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 2 1 ～ 約 3 0 日後に観察可能である。

#### 【 0 0 5 2 】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーから H I V を獲得する事象の発生率および／またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1 若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な腔臭、異常な腔分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1 若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約 2 4 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約 4 8 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 7 2 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 9 6 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 1 2 0 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 1 6 8 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 7 日 ～ 約 1 0 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 1 1 日 ～ 約 2 0 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 2 1 日 ～ 約 3 0 日以内に生じる。

#### 【 0 0 5 3 】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからH I Vを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

#### 【0054】

幾つかの実施形態は、対象が性的パートナーから性感染症(S T I)を獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減させるための方法に関する。細菌性膣炎に感染すると、性的パートナーからS T Iを獲得するリスクが増加する可能性がある。幾つかの実施形態では、S T Iとしては、これらに限定されるものではないが、クラミジア感染症、淋病、トリコモナス症、H S V - 2、およびH P Vが挙げられる。幾つかの実施形態では、対象がH I Vを対象の性的パートナーに感染させる事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の早産の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

#### 【0055】

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、S T Iを有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、12か月間以内に4回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト

色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、4.7以上の腔pH、腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10% KOH臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、4.7以上の腔pH、腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10% KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性腔炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、4.7以上の腔pH、腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10% KOH臭気検査陽性、および腔試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュ  
 10  
 ーゼントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性腔炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、4.7以上の腔pH、腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10% KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な腔分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

#### 【0056】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率およ  
 20  
 び/またはリスクを低減するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（EE2）、ノルエチンドロン（NET）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約4～6オンスである。

#### 【0057】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率およ  
 30  
 び/またはリスクを低減するための方法は、約34.5μg/mlと約58.3μg/ml間の血漿Cmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性腔炎を治療するための方法は、約17.4μg/mlと約26.5μg/ml間の血漿Cmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0058】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率およ  
 40  
 び/またはリスクを低減するための方法は、約3時間～約4.05時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性腔炎を治療するための方法は、約2時間～約6時間のtmaxを示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【0059】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率およ  
 50  
 び/またはリスクを低減するための方法は、対象によるSTIの感染または獲得の非存在をさらに有する。幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有

する微小顆粒製剤での治療後に、正常な腔分泌物、KOH臭気検査陰性、および腔生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な腔分泌物、KOH臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な腔分泌物、KOH臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7～約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11～約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。

10

20

#### 【0060】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な腔臭、異常な腔分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

30

40

#### 【0061】

幾つかの実施形態では、対象が性的パートナーからSTIを獲得する事象の発生率および/またはリスクを低減するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な腔臭、異常な腔分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性

50



膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。

10

**【0062】**

幾つかの実施形態は、細菌性膣炎の再発を予防するための方法に関する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤を、治療の必要がある対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発は、単一2グラム用量のセクニダゾールの投与後に減少する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発は、複数の2グラム用量のセクニダゾールの投与後に減少する。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。幾つかの実施形態は、細菌性膣炎の再発を予防するための方法であって、約2グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤を、治療の必要がある対象に投与することを有する方法に関する。幾つかの実施形態では、約2gのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤は、単一用量として投与される。幾つかの実施形態では、単一用量のセクニダゾールは、細菌性膣炎の再発を予防するために必要とされる唯一の用量である。幾つかの実施形態では、約2gのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤は、複数用量で投与される。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の

20

30

**【0063】**

幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

40

**【0064】**

幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、

50



対象は、過去 1 2 か月間に 3 回以下の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去 1 2 か月間に 3 回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、過去 1 2 か月間に 4 回以上の細菌性膣炎の感染を有していた雌である。幾つかの実施形態では、対象は、再発性細菌性膣炎を有する雌である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、1 2 か月間以内に 3 回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、再発性細菌性膣炎を有する対象は、1 2 か月間以内に 4 回以上の細菌性膣炎の感染を有する対象である。幾つかの実施形態では、対象は、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌である。幾つかの実施形態では、頻繁に細菌性膣炎に感染する雌は、1 2 か月間以内に 4 回以上の細菌性膣炎の感染を有する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4 . 7 以上の膣 pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以上の糸玉状細胞の存在、1 0 % KOH 臭気検査陽性、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4 . 7 以上の膣 pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以上の糸玉状細胞の存在、および 1 0 % KOH 臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4 . 7 以上の膣 pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以上の糸玉状細胞の存在、1 0 % KOH 臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で 4 以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される 4 つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4 . 7 以上の膣 pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以上の糸玉状細胞の存在、および 1 0 % KOH 臭気検査陽性から選択される 4 つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。

#### 【 0 0 6 5 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約 1 g ~ 約 2 g の微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、複数用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約 1 g ~ 約 2 g の微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週 1 回、隔週 1 回、月 1 回、隔月 1 回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも 1 週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも 1 か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約 6 か月である。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約 4 ~ 6 オンスである。

#### 【 0 0 6 6 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、約 3 4 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  と約 5 8 . 3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、約 1 7 . 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$  と約 2 6 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、各用量が約 3 4 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  と約 5 8 . 3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  間の血漿 C m a x を示す複数用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、複数用量は、治

療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、各用量が約 $17.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ と約 $26.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 間の血漿 $\text{C}_{\text{max}}$ を示す複数用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。

10

## 【0067】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、約3時間～約4.05時間の $\text{t}_{\text{max}}$ を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、約2時間～約6時間の $\text{t}_{\text{max}}$ を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、単一用量が約3時間～約4.05時間の $\text{t}_{\text{max}}$ を示す複数用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、各用量が約2時間～約6時間の $\text{t}_{\text{max}}$ を示す複数用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。

20

## 【0068】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する経口微小顆粒製剤での治療後に、正常な膣分泌物、 $\text{KOH}$ 臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、 $\text{KOH}$ 臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、 $\text{KOH}$ 臭気検査陰性、上皮細胞全体の20%未満の糸玉状細胞、および4未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転

30

40

50

帰は、投与後の約 7 ～ 約 10 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 11 ～ 約 20 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 21 ～ 約 30 日後に観察可能である。

【0069】

幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、対象への投与後の最大約 3 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1 若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1 若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約 24 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約 48 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 72 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 96 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 120 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 168 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 7 日～約 10 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 11 日～約 20 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 21 日～約 30 日以内に生じる。

【0070】

幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、対象への投与後の最大約 7 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の再発を予防するための方法は、対象への投与後の最大約 7 日以内に細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1 若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 24 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 48 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 72 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 96 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 120 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 168 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 7 日～約 10 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 11 日～約 20 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 21 日～約 30 日以内に生じる。

【0071】

幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を、対象の性的パートナーの少なくとも 1 個体に投与することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を、対象の性的パートナーの少なくとも 1 個体に投与することをさらに有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤

は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400の～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。幾つかの実施形態では、対象の少なくとも1個体の性的パートナーは、雄であってもよく、または雌であってもよい。幾つかの実施形態では、単一用量の治療上有効量のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を投与してもよい。幾つかの実施形態では、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を投与してもよい。幾つかの実施形態では、複数用量は、治療期間にわたって、これらに限定されるものではないが、週1回、隔週1回、月1回、隔月1回等の所定の間隔で投与することができる。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1週間であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、少なくとも1か月であってもよい。幾つかの実施形態では、治療期間は、約6か月である。

#### 【0072】

幾つかの実施形態は、膣炎を治療するための方法に関する。幾つかの実施形態では、膣炎は、トリコモナス症である。トリコモナス症は、原生動物膣トリコモナスによる泌尿生殖器感染症である。これは、世界的に最も一般的な非ウイルス性の性行為感染症（STD）である。女性は、男性よりも影響を受けやすい。トリコモナス症は、細菌性膣炎およびカンジダ外陰部膣炎と共に、再生産年齢女性の膣愁訴の3つの主要な原因の1つであり、男性の尿道炎の原因であるが、この感染症は、無症候性であることが多い。幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象のトリコモナス症を治療するための方法は、治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、経口投与に好適であってもよい。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、複数の微小顆粒を有する。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は、色が白色からオフホワイト色である。幾つかの実施形態では、複数の微小顆粒は各々、約400～約841ミクロンの粒径範囲を有する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、食物物質に混合、攪拌、またはそうでなければ一体化されていてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、半固形または軟質の食物であってもよい。幾つかの実施形態では、食物物質は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、プリン、またはヨーグルト等を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、食物物質へのセクニダゾール微小顆粒製剤の一体化は、味覚遮蔽機能を有する。

#### 【0073】

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、ヒト女性である。幾つかの実施形態では、ヒト女性は、初経後青年期女性から閉経前女性の範囲の年齢である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。

#### 【0074】

幾つかの実施形態では、対象は、雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な雌である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、そうでなければ健康な妊娠した雌である。幾つかの実施形態では、対象は、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は

、無症候性である。幾つかの実施形態では、対象は、トリコモナス症が確認された雌である。幾つかの実施形態では、膣トリコモナスの診断は、臨床検査（これらに限定されるものではないが、ウエットマウントでの運動性トリコモナス、培養陽性、多形核白血球の増加、核酸増幅検査陽性、または迅速抗原核酸プローブ検査子宮頸部細胞診の陽性、またはそれらの任意の組み合わせを含む）により確認される。顕微鏡検査法（これらに限定されるものではないが、ダイヤモンド培地での培養等）は、膣分泌物の評価の重要な工程であり、トリコモナス症の診断評価の最初の工程であることが多い。顕微鏡検査法は、簡便で低コストである。幾つかの実施形態では、その後、ウエットマウントが非診断（または陰性）である対象に核酸増幅検査（N A A T）を実施することができる。幾つかの実施形態では、N A A T が使用可能でない場合、迅速診断キットまたは培養が実施される。さらなる臨床検査としては、これらに限定されるものではないが、A P T I M A 膣トリコモナスアッセイ、A P T I M A T V アッセイ、アンブリコアアッセイ（膣／子宮頸管内スワブまたは尿中の膣トリコモナス（*T. vaginalis*）を検出するように改変されている、*N. gonorrhoeae*）および *C. trachomatis*）を検出するための P C R アッセイ）；*NuSwab VG*、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。陽性迅速抗原核酸プローブ検査としては、これらに限定されるものではないが、*Affirm VP III* 微生物同定システムおよび *OSOM* トリコモナス迅速検査が挙げられる。幾つかの実施形態では、対象は、トリコモナス症が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の疑いは、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣 p H 上昇（約 5 . 0 ~ 約 6 . 0 ）、およびそれらの任意の組み合わせの存在により示される。

#### 【 0 0 7 5 】

幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約 1 g ~ 約 2 g の微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、エチニルエストラジオール（*EE2*）、ノルエチンドロン（*NET*）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物と同時投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソース、ヨーグルト、およびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約 4 ~ 6 オンスである。

#### 【 0 0 7 6 】

幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、約 3 4 . 5  $\mu$  g / m l と約 5 8 . 3  $\mu$  g / m l 間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約 1 7 . 4  $\mu$  g / m l と約 2 6 . 5  $\mu$  g / m l 間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【 0 0 7 7 】

幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、約 3 時間 ~ 約 4 . 0 5 時間の t m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、約 2 時間 ~ 約 6 時間の t m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

#### 【 0 0 7 8 】

幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾール、およびエチニルエストラジオール（*EE2*）、ノルエチンドロン（*NET*）、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物を対象に同時投与することを有し、上記セクニダゾールは、約 1 g ~ 約 2 g の微小顆

10

20

30

40

50

粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤と同じ日に同時投与される。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤とは異なる日に投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、さらなる化合物の避妊効力に影響を及ぼさない。

【0079】

幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、無症候性の対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する経口微小顆粒製剤による治療後に、正常な膣分泌物、正常な膣pH、正常な臨床検査結果（これらに限定されるものではないが、ウエットマウントでの運動性トリコモナスの非存在、培養陰性、正常な多形核白血球、核酸増幅検査陰性、迅速抗原陰性、核酸プローブ検査陰性、迅速診断キットもしくは培養陰性、子宮頸部細胞診陰性、またはそれらの任意の組み合わせを含む）を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせを有する有していない対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7～約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11～約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。

【0080】

幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内にトリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内にトリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症

状の緩和は、対象への投与後約 1 1 ~ 約 2 0 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約 2 1 ~ 約 3 0 日以内に生じる。

【 0 0 8 1 】

幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約 7 日以内にトリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約 7 日以内にトリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1 若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰腔紅斑（外陰および腔粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣 pH 上昇（約 5 . 0 ~ 約 6 . 0 ）、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 2 4 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約 4 8 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 7 2 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 9 6 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 1 2 0 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 1 6 8 時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 7 ~ 1 0 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 1 1 ~ 2 0 日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の 1 若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約 2 1 ~ 3 0 日以内に生じる。

【 0 0 8 2 】

幾つかの実施形態では、単一 2 グラム用量の微小顆粒製剤のセクニダゾールでのトリコモナス症の治療は、トリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の 2 グラムのセクニダゾールは、トリコモナス症の治療に現在使用されている F D A 認可薬と比較して、予想を上回る抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一 2 グラム用量のセクニダゾールでのトリコモナス症の治療は、トリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、優れた抗力をもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の 2 グラムのセクニダゾールは、治療中に単一用量を必要とするトリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、優れた抗力をもたらす。

【 0 0 8 3 】

幾つかの実施形態では、単一 2 グラム用量のセクニダゾールでのトリコモナス症の治療は、トリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の 2 グラムのセクニダゾールは、治療中に複数用量を必要とするトリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、予想を上回る安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一 2 グラム用量のセクニダゾールでのトリコモナス症の治療は、トリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。幾つかの実施形態では、単一用量の 2 グラムのセクニダゾールは、治療中に単一用量を必要とするトリコモナス症の治療に使用される F D A 認可薬と比較して、優れた安全性プロファイルをもたらす。

【 0 0 8 4 】

幾つかの実施形態では、治療の必要がある対象のトリコモナス症を治療するための方法



10

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、ヒト女性である。幾つかの実施形態では、ヒト女性は、初経後青年期女性から閉経前女性の範囲の年齢である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。幾つかの実施形態では、対象の少なくとも1個体の性的パートナーは、雄であってもよく、または雌であってもよい。

## 20

幾つかの実施形態では、対象は、ヒトである。さらに他の実施形態では、対象は、ヒト女性である。幾つかの実施形態では、ヒト女性は、初経後青年期女性から閉経前女性の範囲の年齢である。幾つかの実施形態では、対象は、妊娠ヒト女性である。

## 40



以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性を呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が確認された雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、10%KOH臭気検査陽性、および膣試料の細菌分析で4以上のグラム染色スライド・ニュージェントスコアから選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により確認される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の疑いは、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、4.7以上の膣pH、膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の20%以上の糸玉状細胞の存在、および10%KOH臭気検査陽性から選択される4つのアムセル診断基準パラメータの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、オフホワイト色（乳白色または灰色）の薄く均質な膣分泌物、臭気、またはそれらの組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛）、性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせを呈する雌である。幾つかの実施形態では、対象は、無症候性である。幾つかの実施形態では、対象は、トリコモナス症が確認された雌である。幾つかの実施形態では、膣トリコモナスの診断は、臨床検査（これらに限定されるものではないが、ウエットマウントでの運動性トリコモナス、培養陽性、多形核白血球の増加、核酸増幅検査陽性、または迅速抗原核酸プローブ検査子宮頸部細胞診の陽性、またはそれらの任意の組み合わせを含む）により確認される。顕微鏡検査法（これらに限定されるものではないが、ダイヤモンド培地での培養を含む）は、膣分泌物の評価の重要な工程であり、トリコモナス症の診断評価の最初の工程であることが多い。顕微鏡検査法は、簡便で低コストである。幾つかの実施形態では、その後、ウエットマウントが非診断（または陰性）である対象に核酸増幅検査（NAAT）を実施することができる。幾つかの実施形態では、NAATが使用可能でない場合、迅速診断キットまたは培養が実施される。さらなる臨床検査としては、これらに限定されるものではないが、APTIMA膣トリコモナスアッセイ、APTIMA TVアッセイ、アンプリコアアッセイ（膣/子宮頸管内スワブまたは尿中の膣トリコモナスを検出するように改変されている、N.ゴノレアおよびC.トラコマーティスを検出するためのPCRアッセイ）；NuSwab VG、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。陽性迅速抗原核酸プローブ検査としては、これらに限定されるものではないが、Affirm VP II微生物同定システムおよびOSOMトリコモナス迅速検査が挙げられる。幾つかの実施形態では、対象は、トリコモナス症が疑われる雌である。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の疑いは、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰膣紅斑（外陰および膣粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせの存在により示される。幾つかの実施形態では、対象は、細菌性膣炎および/またはトリコモナス症を両方とも有する疑いがある。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎および/またはトリコモナス症の診断は、確認されていない。

【0089】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎および/またはトリコモナス症を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾールを対象に投与することを有し、上記セクニダゾールは、約1g～約2gの微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、これらに限定されるものではないが、アップルソースヨーグルトおよびプリン等の、半固形または軟質の食物物質に混合される

。幾つかの実施形態では、食物物質の量は、約 4 ~ 6 オンスである。

【 0 0 9 0 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎および / またはトリコモナス症を治療するための方法は、約 3 4 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  と約 5 8 . 3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約 1 7 . 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$  と約 2 6 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  間の血漿 C m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

【 0 0 9 1 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎および / またはトリコモナス症を治療するための方法は、約 3 時間 ~ 約 4 . 0 5 時間の t m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎を治療するための方法は、約 2 時間 ~ 約 6 時間の t m a x を示す単一用量のセクニダゾール微小顆粒製剤を対象に投与することを有する。

【 0 0 9 2 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎および / またはトリコモナス症を治療するための方法は、単一用量の治療上有効量の微小顆粒製剤のセクニダゾール、およびエチニルエストラジオール ( E E 2 )、ノルエチンドロン ( N E T )、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる化合物を対象に同時投与することを有し、上記セクニダゾールは、約 1 g ~ 約 2 g の微小顆粒製剤を構成する。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤と同じ日に同時投与される。幾つかの実施形態では、さらなる化合物は、セクニダゾール微小顆粒製剤とは異なる日に投与される。幾つかの実施形態では、セクニダゾール微小顆粒製剤は、さらなる化合物の避妊効力に影響を及ぼさない。

【 0 0 9 3 】

幾つかの実施形態では、対象の細菌性膣炎および / またはトリコモナス症を治療するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、臨床治癒の治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であると規定される。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約 1 ~ 約 2 グラムのセクニダゾールを有する微小顆粒製剤での治療後に、正常な膣分泌物、K O H 臭気検査陰性、および膣生理食塩水ウエットマウントの顕微鏡検査で上皮細胞全体の 2 0 % 以下の糸玉状細胞を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、K O H 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 2 0 % 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する。さらに他の実施形態では、臨床転帰応答動物は、2 グラム単一用量のセクニダゾールでの治療後、正常な膣分泌物、K O H 臭気検査陰性、上皮細胞全体の 2 0 % 未満の糸玉状細胞、および 4 未満のグラム染色スライド・ニュージェントスコアを有する対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 2 4 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 4 8 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 7 2 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 9 6 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 2 0 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 6 8 時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 7 ~ 約 1 0 日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約 1 1 ~ 約 2 0 日後に観察可能である。幾つかの実

10

20

30

40

50

施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、無症候性対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する経口微小顆粒製剤による治療後に、正常な腔分泌物、正常な腔pH、正常な臨床検査結果（これらに限定されるものではないが、ウェットマウントでの運動性トリコモナスの非存在、培養陰性、正常な多形核白血球、核酸増幅検査陰性、迅速抗原陰性、核酸プローブ検査陰性、迅速診断キットもしくは培養陰性、子宮頸部細胞診陰性、またはそれらの任意の組み合わせを含む）を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、化膿性悪臭分泌物（灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う）、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰腔紅斑（外陰および腔粘膜の紅斑）、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性腔炎、落屑性炎症性腔炎、萎縮性腔炎、びらん性扁平苔癬、腔pH上昇（約5.0～約6.0）、およびそれらの任意の組み合わせを有する有していない対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7～約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11～約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21～約30日後に観察可能である。

#### 【0094】

幾つかの実施形態では、細菌性腔炎および/またはトリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約3日以内に細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状を緩和することをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な腔臭、異常な腔分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、緩和は、1若しくはそれ以上の症状の重症度の軽減を指す。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約7日～約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約11日～約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性腔炎の1若しくはそれ以上の症状の緩和は、対象への投与後約21日～約30日以内に生じる。幾つかの実施形態では、対象のトリコモナス症を治療するための方法は、治療後臨床転帰を決定することをさらに有する。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、臨床転帰応答動物であることを示す。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、無症候性対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、約1～約2グラムのセクニダゾールを有する経口微小顆粒製剤での治療後に、正常な腔分泌物、正常な腔pH、正常な臨床検査結果（これらに限定されるものではないが、ウェットマウントでの運

10

20

30

40

50

動性トリコモナスの非存在、培養陰性、正常な多形核白血球、核酸増幅検査陰性、迅速抗原陰性、核酸プローブ検査陰性、迅速診断キットもしくは培養陰性、子宮頸部細胞診陰性、またはそれらの任意の組み合わせを含む)を有する対象である。幾つかの実施形態では、臨床転帰応答動物は、化膿性悪臭分泌物(灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う)、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰腔紅斑(外陰および腔粘膜の紅斑)、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇(約5.0~約6.0)、およびそれらの任意の組み合わせを有する有していない対象である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約24時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約48時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約72時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約96時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約120時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約168時間後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約7~約10日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約11~約20日後に観察可能である。幾つかの実施形態では、治療後臨床転帰は、投与後の約21~約30日後に観察可能である。

#### 【0095】

幾つかの実施形態では、細菌性膣炎および/またはトリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内に細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、異常な膣臭、異常な膣分泌物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7日~約10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11日~約20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、細菌性膣炎の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21日~約30日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内にトリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、トリコモナス症を治療するための方法は、対象への投与後の最大約7日以内にトリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状を消散させることをさらに有する。幾つかの実施形態では、1若しくはそれ以上の症状としては、これらに限定されるものではないが、化膿性悪臭分泌物(灼熱痛、そう痒痛、排尿障害痛、頻繁な疼痛、下腹部痛を伴う)、または性交疼痛、焼けつくような性交後出血、性交疼痛、排尿障害、薄い緑黄色の泡状分泌物、外陰腔紅斑(外陰および腔粘膜の紅斑)、点状出血、尿道炎、膀胱炎、化膿性膣炎、落屑性炎症性膣炎、萎縮性膣炎、びらん性扁平苔癬、膣pH上昇(約5.0~約6.0)、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約24時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、投与後約48時間以内に生じる。幾つかの実施形

10

20

30

40

50

態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約72時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約96時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約120時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約168時間以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約7～10日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約11～20日以内に生じる。幾つかの実施形態では、トリコモナス症の1若しくはそれ以上の症状の消散は、対象への投与後約21～30日以内に生じる。

10

#### 【0096】

本発明、ならびに使用される方法および物質を示す実施形態は、以下の非限定的な例を参照することによりさらに理解することができる。

#### 【実施例1】

#### 【0097】

この治験では、細菌性膣炎（BV）を有する女性を治療するために開発中のSYM-1219、つまり5-ニトロイミダゾールの1gまたは2g用量の新しい微小顆粒製剤（表2に示されている製剤）の安全性および薬物動態（PK）を評価した。

#### 【0098】

#### 【表2】

20

表2：SYM-1219製剤の組成

成分	機能	品質規格	量、mg/1g 用量	量、mg/2g 用量
セクニダゾール	活性成分	製造業者の仕様	1000.00	2000.00
粒状糖（サイズ35～40メッシュ）	不活性コア	NF	940.00	1880.00
ポビドン（プラスドンK-29/32）	分散および結合	USP	100.82	201.63
ポリエチレングリコール4000	封止コーティング	NF	41.50	83.00
オイドラギットNE30D（アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルコポリマー）	遅延放出コーティング	NF	138.30	273.60
タルク	抗粘着剤	USP	138.30	273.60
合計			2365.00	4730.00

30

#### 【0099】

方法：18～65歳の28人の健常女性対象（14/群）を無作為化し、4オンス（約113.4g）のアップルソースに混合した1または2グラムのいずれかのSYM-1219の単一経口用量を投与した。連続血液試料を168時間にわたって採取し、SYM-1219の血漿中濃度を決定した。ノンコンパートメント解析を実施し、各処置群のPKパラメータを報告した。安全性は、有害事象、バイタルサイン、ECG、および臨床検査を記録することにより評価した。

40

#### 【0100】

結果：全ての対象（N=28）が治験を終了し、PKおよび安全性の評価が可能であった。下記の表2には、この実施例に記載の方法により空腹時健常女性対象に投与したSYM-1219（1gまたは2g）の血漿中薬物動態が開示されている。下記の表4には、この実施例に記載の方法により空腹時健常女性対象に投与したSYM-1219（1gまたは2g）の尿中薬物動態が開示されている。図1には、1g用量（円形マーカー）および2g用量（三角形マーカー）の経時的な平均（+SD）SYM-1219血漿中濃度（

50

μg/mL) が示されている。

【0101】

SYM-1219のPKは、CV%推定が低いことにより示されるように、個体間で一貫していた。平均最大濃度は、1g用量で22.6mcg/mL、2g用量で45.4mcg/mLであり、両用量群ともおよそ4時間までに到達した。暴露量推定(AUCinf)は、1g用量で619mcg\*時間/mL、2g用量で1331mcg\*時間/mLだった。SYM-1219の薬物動態は、1g用量および2g用量を比較すると、用量に比例した。C<sub>max</sub>およびAUCの被験者間変動は低かった(<20%CV)。未変化SYM-1219の尿中排泄は、投薬用量の13.6%(1g用量)および15.3%(2g用量)を占めていた。尿中に排泄された量は、用量に比例して増加した。腎クリアランスは、1g用量および2g用量後で同様であった。腎クリアランスは、正常な腎機能を有する健常対象で典型的に見出される糸球体ろ過率のわずかな割合を占めるに過ぎない(つまり、<5%)。

10

【0102】

SYM-1219は安全であり、良好な耐容性を示した。最も一般的な有害事象は、頭痛および悪心だった。有害事象は全て軽度であり、続発症なく消散した。バイタルサイン、ECG、または検査パラメータに著しい変化はなかった。

【0103】

【表 3】

表 3：空腹時健康女性対象に投与した単一経口用量後のSYM-1219の血漿中薬物動態（パートA）  
薬物動態集団

パラメータ	SYM-1219 1グラム (N=14)	SYM-1219 2グラム (N=14)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		
n	14	14
平均 (SD)	22.62 (2.871)	45.43 (7.642)
CV%	12.69	16.82
幾何平均 (SD)	22.45 (2.938)	44.84 (7.467)
中央値	22.75	45.05
分、最大	17.4, 26.5	34.5, 58.3
$T_{max}$ (時間)		
n	14	14
中央値	3.060	4.000
分、最大	2.00, 6.00	3.00, 4.05
$AUC_{0-1}$ (時間 $\times\mu\text{g/mL}$ )		
n	14	14
平均 (SD)	609.66 (96.685)	1322.40 (230.256)
CV%	15.86	17.41
幾何平均 (SD)	602.94 (92.067)	1305.35 (214.383)
中央値	587.42	1290.41
分、最大	487.6, 832.5	1048.5, 1899.5
$AUC_{0-\infty}$ (時間 $\times\mu\text{g/mL}$ )		
n	14	14
平均 (SD)	618.89 (98.093)	1331.63 (230.159)
CV%	15.85	17.28
幾何平均 (SD)	612.09 (93.248)	1314.74 (214.081)
中央値	595.25	1299.10
分、最大	498.6, 847.0	1055.1, 1911.9
$t_{1/2}$ (時間)		
n	14	14
平均 (SD)	17.05 (1.611)	16.86 (2.649)
中央値	16.79	17.13
分、最大	14.7, 20.4	11.3, 20.4
$\lambda_z$ (1/時間)		
n	14	14
平均 (SD)	0.04099 (0.003757)	0.04220 (0.007544)
中央値	0.04129	0.04047
分、最大	0.0339, 0.0471	0.0340, 0.0613
出典：表14.1.2.4、リスト16.2.1.11.2		

【0104】

## 【表 4】

表 4：空腹時健常女性対象に投与した単一経口用量後のSYM-1219の尿中薬物動態  
(パートA)  
薬物動態集団

パラメータ	SYM-1219 1グラム (N=14)	SYM-1219 2グラム (N=14)
Ae <sub>0-168</sub> (g)		
n	14	14
平均 (SD)	0.136 (0.0238)	0.306 (0.0711)
CV%	17.478	23.234
幾何平均 (SD)	0.134 (0.0241)	0.300 (0.0602)
中央値	0.140	0.299
分、最大	0.10, 0.18	0.22, 0.52
CL <sub>r</sub> (mL/分)		
n	14	14
平均 (SD)	3.742 (0.8255)	3.935 (1.0568)
CV%	22.060	26.859
幾何平均 (SD)	3.650 (0.8701)	3.801 (1.0532)
中央値	3.965	3.962
分、最大	2.37, 4.89	2.23, 6.19
FE%		
n	14	14
平均 (SD)	13.602 (2.3773)	15.300 (3.5549)
CV%	17.478	23.234
幾何平均 (SD)	13.403 (2.4100)	14.991 (3.0081)
中央値	13.981	14.943
分、最大	10.19, 17.56	11.03, 26.20

出典：表14、1、2、5、リスト16、2、1、12、1

## 【0105】

結論：この治験により、5-ニトロイミダゾール、SYM-1219の新しい微小顆粒製剤の1g用量および2g用量の単一用量PKが特徴付けられた。SYM-1219は安全であり、良好な耐容性を示した。PKおよびその結果生じた暴露量は、対象間の変動性が低く一貫しているため、この物質は、有望な新しい治療選択肢である。進行中の治験では、BVを有する女性を治療するためのSYM-1219の安全性および効力を評価することになっている。

## 【実施例2】

## 【0106】

背景：この治験では、エチニルエストラジオール(EE2)およびノルエチンドロン(NET)の薬物動態(PK)に対する、細菌性膣炎を有する女性を治療するために開発中の5-ニトロイミダゾールの新しい微小顆粒製剤であるSYM-1219の単一2g用量の効果を評価した。

## 【0107】

方法：18から65歳の54人の健常女性対象に、EE2/NETを単独で、および組み合わせて投与した。SYM-1219+EE2/NETを1日目に同時投与(群B1; N=27)したか、または1日目にSYM-1219を、2日目にEE2/NETを投与した(群B2; N=27)。連続血液試料を採取して、EE2/NETの血漿中濃度を測定した。ノンコンパートメント解析を実施し、各処置群のPKパラメータを報告した。安全性は、有害事象、バイタルサイン、ECG、および標準的臨床検査を記録することにより評価した。

## 【0108】

結果：51人(B1はN=26およびB2はN=25)の対象が治験を終了した。図2には、期間1の1日目にEE2を単独で投与した場合(円形マーカー)、および期間2の1日目にEE2を2グラムの微小顆粒製剤SYM-1219と共に投与した場合(三角形



マーカー)の経時的な平均(+SD)EE2血漿中濃度(pg/mL)が示されている(群B1)。図3には、(1)期間1の1日目にEE2を単独で投与した場合(円形マーカー)、および(2)期間2の1日目に2グラム微小顆粒製剤SYM-1219を投与し、期間2の2日目にEE2を投与した場合(三角形マーカー)の、経時的な平均(+SD)EE2血漿中濃度(pg/mL)が示されている(群B2)。図4には、(1)期間1の1日目にNETを単独で投与した場合(円形マーカー)、および(2)期間2の1日目にNETを、その後2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与した場合(三角形マーカー)の、経時的な平均(+SD)net血漿中濃度(ng/mL)が示されている(群B1)。図5には、(1)期間1の1日目にNETを単独で投与した場合(円形マーカー)、および(2)期間2の1日目に2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与し、期間2の2日目にNETを投与した場合(三角形マーカー)の、経時的な平均(+SD)net血漿中濃度(ng/mL)が示されている(群B2)。下記の表4は、(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与し、および(2)期間2の1日目にEE2/NETを、その後SYM-1219を投与した群B1；および(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与し、(2)その後の期間2の1日目に2g微小顆粒製剤のSYM-1219を投与し、期間2の2日目にEE2/NETを投与した群B2のNET血漿中薬物動態パラメータの要約である。下記の表5は、(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与し、(2)期間2の1日目にEE2/NETを、その後2グラムのSYM-1219を投与した群B1；および(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与、(2)1日目に2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与し、期間2の2日目にEE2/NETを投与した群B2の、EE2血漿中薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、および $AUC_0$ の相対的生物学的利用能のパーセントの要約である。下記の表6は、(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与し、(2)期間2の1日目にEE2/NETを、その後2グラムのSYM-1219を投与した群B1；および(1)期間1の1日目にEE2/NETを投与し、(2)1日目に2グラム微小顆粒製剤のSYM-1219を投与し、期間2の2日目にEE2/NETを投与した群B2の、NET血漿中薬物動態パラメータ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、および $AUC_0$ の相対的生物学的利用能のパーセントの要約である。

【0109】

## 【表 5】

表 5：期間および治療による N E T 血漿中薬物動態パラメータの要約－薬物動態集団（パート B）

パラメータ	群 B 1 * (N = 2 6)		群 B 2 * (N = 2 5)	
	期間 1	期間 2	期間 1	期間 2
$C_{max}$ (n g / mL)				
n	26	26	25	25
平均 (SD)	9.18 (5.148)	10.07 (4.394)	9.63 (5.419)	10.69 (5.169)
CV%	56.07	43.62	56.25	48.34
中央値	8.00	9.45	8.16	9.39
分、最大	2.7, 23.0	4.3, 20.7	3.6, 22.7	4.8, 28.6
$T_{max}$ (時間)				
n	26	26	25	25
中央値	1.000	1.000	1.000	1.000
分、最大	1.00, 4.00	0.50, 4.00	0.50, 2.08	0.25, 2.00
$AUC_{0-t}$ (時間 * n g / mL)				
n	26	26	25	25
平均 (SD)	49.37 (34.588)	53.45 (24.132)	61.35 (56.872)	61.16 (40.799)
CV%	70.06	45.15	92.70	66.70
中央値	38.67	48.94	41.66	44.53
分、最大	16.7, 151.0	17.6, 117.6	17.4, 261.5	22.9, 185.9
$AUC_{0-\infty}$ (時間 * n g / mL)				
n	26	26	25	25
平均 (SD)	57.79 (43.184)	62.39 (29.937)	74.98 (81.529)	71.53 (51.804)
CV%	74.72	47.98	108.73	72.42
中央値	45.33	54.33	47.35	51.59
分、最大	18.0, 196.9	20.2, 144.5	20.3, 397.1	26.2, 224.6
$t_{1/2}$ (時間)				
n	26	26	25	25
平均 (SD)	9.60 (2.826)	9.60 (2.922)	10.04 (2.829)	9.51 (2.430)
中央値	8.71	9.12	9.29	9.19
分、最大	6.2, 17.8	5.1, 16.4	6.8, 17.3	6.1, 16.6
$\lambda_z$ (1 / 時間)				
n	26	26	25	25
平均 (SD)	0.07709 (0.018293)	0.07886 (0.023816)	0.07369 (0.017781)	0.07685 (0.016908)
中央値	0.07966	0.07642	0.07458	0.07539
分、最大	0.0389, 0.1125	0.0422, 0.1366	0.0401, 0.1022	0.0418, 0.1146
a：群 B 1 = 期間 1 の 1 日目に EE 2 / NET、その後、期間 2 の 1 日目に EE 2 / NET、次いで 2 グラムの SYM-1219。 群 B 2 = 期間 1 の 1 日目に EE 2 / NET、その後、1 日目に 2 グラムの SYM-1219、および期間 2 の 2 日目に EE 2 / NET。 出典：表 14、2、2、13、リスト 16、2、2、12、4 ~ 16、2、2、12、6				

【 0 1 1 0 】

## 【表 6】

表 6：治療による、EE2 血漿中薬物動態パラメータ  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、および  $AUC_{0-\infty}$  の相対的生物学的利用能のパーセントの要約（パート B）

パラメータ 処置	期間 1	n	平均 (CV%)	幾何 LS 平均 (SE) <sup>b</sup>	比率%：100*検査値／基準値 <sup>c</sup>	
					幾何LS平均 比率% (SE) <sup>b</sup>	90% C. I. <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)						
群B 1 <sup>a</sup>	期間 2	26	59.88 (42.19)	55.38 (2.728)	71.07 (4.951)	(63.09, 80.05)
	期間 1	26	80.63 (26.84)	77.92 (3.839)		
群B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	92.60 (34.77)	87.16 (2.369)	104.96 (4.034)	(98.28, 112.09)
	期間 1	25	89.12 (36.36)	83.04 (2.257)		
AUC <sub>0-t</sub> (時間*pg/mL)						
群B 1 <sup>a</sup>	期間 2	26	615.55 (31.20)	590.74 (11.892)	94.26 (2.683)	(89.78, 98.95)
	期間 1	26	643.67 (23.85)	626.75 (12.617)		
群B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	668.63 (26.22)	643.74 (10.529)	99.04 (2.291)	(95.20, 103.04)
	期間 1	25	680.48 (28.91)	649.96 (10.631)		
AUC <sub>0-∞</sub> (時間*pg/mL)						
群B 1 <sup>a</sup>	期間 2	25	954.35 (28.75)	924.75 (28.869)	105.37 (4.565)	(97.84, 113.48)
	期間 1	26	911.11 (29.39)	877.60 (26.363)		
群B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	937.42 (33.60)	882.24 (23.866)	93.32 (3.570)	(87.41, 99.63)
	期間 1	25	994.55 (28.91)	945.39 (25.575)		
a：群B 1＝期間 1 の 1 日目にEE 2／NET、その後、期間 2 の 1 日目にEE 2／NET、次いで2グラムのSYM－1 2 1 9。 群B 2＝期間 1 の 1 日目にEE 2／NET、その後、1 日目に2グラムのSYM－1 2 1 9、および期間 2 の 2 日目にEE 2／NET。 b：処置効果の対数変換結果（期間 1：EE 2／NETのみ、期間 2：SYM－1 2 1 9と組み合わせたEE 2／NET）および対象のANOVAモデルから。 c：検査値は、期間 2 [1 日目にEE 2／NET、次いで2グラムのSYM－1 2 1 9（群B 2）、または1 日目に2グラムのSYM－1 2 1 9および2 日目にEE 2／NET（群B 2）]；基準値は、期間 1（EE 2／NETのみ）である。 出典：表 1 4. 2. 2. 1 5						

10

20

## 【0111】

30

【表 7】

表 7：治療による、NE T 血漿中薬物動態パラメータ  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、および  $AUC_{0-\infty}$  の相対的生物学的利用能のパーセントの要約 (パート B)

パラメータ 処置	期間	n	平均 (CV%)	幾何 LS 平均 (SE) <sup>b</sup>	比率% : 100 * 検査値 / 基準値 <sup>c</sup>	
					幾何 LS 平均 比率% (SE) <sup>b</sup>	90% C. I. <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)						
群 B 1 <sup>a</sup>	期間 2	26	10.07 (43.62)	9.16 (0.455)	113.18 (7.958)	(100.37, 127.63)
	期間 1	26	9.18 (56.07)	8.09 (0.402)		
群 B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	10.69 (48.34)	9.74 (0.483)	116.46 (8.178)	(103.27, 131.32)
	期間 1	25	9.63 (56.25)	8.36 (0.415)		
AUC <sub>0-t</sub> (時間 * ng/mL)						
群 B 1 <sup>a</sup>	期間 2	26	53.45 (45.15)	48.72 (1.738)	115.52 (5.828)	(105.99, 125.92)
	期間 1	26	49.37 (70.06)	42.17 (1.504)		
群 B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	61.16 (66.70)	51.94 (1.361)	110.78 (4.104)	(103.97, 118.03)
	期間 1	25	61.35 (92.70)	46.88 (1.228)		
AUC <sub>0-∞</sub> (時間 * ng/mL)						
群 B 1 <sup>a</sup>	期間 2	26	62.39 (47.98)	56.42 (2.070)	116.27 (6.032)	(106.41, 127.04)
	期間 1	26	57.79 (74.72)	48.53 (1.780)		
群 B 2 <sup>a</sup>	期間 2	25	71.53 (72.42)	59.95 (1.640)	108.75 (4.207)	(101.78, 116.19)
	期間 1	25	74.98 (108.73)	55.13 (1.508)		
a : 群 B 1 = 期間 1 の 1 日目に EE 2 / NET、その後、期間 2 の 1 日目に EE 2 / NET、次いで 2 グラムの SYM - 1 2 1 9。 群 B 2 = 期間 1 の 1 日目に EE 2 / NET、その後、1 日目に 2 グラムの SYM - 1 2 1 9、および期間 2 の 2 日目に EE 2 / NET。 b : 処置効果の対数変換結果 (期間 1 : EE 2 / NET のみ、期間 2 : SYM - 1 2 1 9 と組み合わせた EE 2 / NET) および対象の ANOVA モデルから。 c : 検査値は、期間 2 [ 1 日目に EE 2 / NET、次いで 2 グラムの SYM - 1 2 1 9 (群 B 2) ]、または 1 日目に 2 グラムの SYM - 1 2 1 9 および 2 日目に EE 2 / NET (群 B 2) ] ; 基準値は、期間 1 (EE 2 / NET のみ) である。 出典 : 表 1 4、2、2、1 6						

10

20

30

## 【 0 1 1 2 】

EE 2  $C_{max}$  は、群 B 1 では 29% (90% C.I. 63.09、80.05) 低減された。EE 2  $AUC$  に変化は見られなかった。EE 2 PK は、群 B 2 では変化がなかった。NET  $C_{max}$  および  $AUC$  は、群 B 1 ではわずかに増加した (13%)。NET  $C_{max}$  は、群 B 2 では 16% 増加した。NET  $AUC$  に変化は見られなかった。EE 2 / NET 投与直後に SYM - 1 2 1 9 を投与した場合、 $AUC_{0-t}$  または  $AUC_{0-\infty}$  には効果はなかった (90% C.I. は 80 ~ 125% 以内)。SYM - 1 2 1 9 投与の 1 日後に EE 2 / NET を投与した場合、EE 2  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、または  $AUC_{0-\infty}$  に対する SYM - 1 2 1 9 の効果はなかった (90% C.I. は 80 ~ 125% 以内)。

40

## 【 0 1 1 3 】

EE 2 / NET および SYM - 1 2 1 9 を同時に同時投与すると、EE 2 吸収の速度は減少するが、EE 2 吸収の程度は減少しないと考えられる。SYM - 1 2 1 9 の 1 日後に EE 2 / NET を投与しても、EE 2 吸収に対する効果はないと考えられる。

## 【 0 1 1 4 】

EE 2 / NET 投与直後に SYM - 1 2 1 9 を投与した場合、NET  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、または  $AUC_{0-\infty}$  は、13 ~ 16% 増加し、90% C.I. の上限値は、125

50

%よりも少し上だった。SYM-1219投与の1日後にEE2/NETを投与した場合、NET  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、または $AUC_{0-}$ は、9～16%増加した。 $C_{max}$ での90%CIのNET上限値は131%だった。 $AUC_{0-t}$ または $AUC_{0-}$ に対するSYM-1219の効果はなかった(90%CIは80～125%以内)。

#### 【0115】

EE2/NETおよびSYM-1219の同時投与は、NET吸収の速度および程度をわずかに増加させた(13～16%)。SYM-1219の1日後にEE2/NETに投与しても、NET吸収の速度をわずかに増加させることはできるが(16%)、NET吸収の程度を増加させることはできない。

#### 【0116】

SYM-1219は、単独で投与しても、またはEE2/NETと組み合わせて投与しても、安全であり、良好な耐容性を示した。最も一般的な有害事象は、頭痛および悪心だった。有害事象は全て軽度であり、続発症なく消散した。バイタルサイン、ECG、または検査パラメータに著しい変化はなかった。SYM-1219およびEE2/NETの同時投与は、避妊効力に影響を及ぼさないと予想される。

#### 【0117】

結論：この治験では、SYM-1219と共にEE2/NETを同時投与した場合のPKが特徴付けられた。SYM-1219およびEE2/NETを同じ日に同時投与した場合、わずかなEE2暴露量の低減が見られたが、臨床的に有意ではなかった。SYM-1219およびEE2/NETの投与を1日ずらした場合、EE2暴露量に変化は見られなかった。NETの場合、いずれの処置群でも明白な薬物暴露量の低減はなかった。こうした*in vivo*データは、EE2/NETの避妊効力が、SYM-1219投与により変更されることはないことを示している。これは、SYM-1219を同時投与するとEE2およびNETの濃度は低下する場合があります、避妊効力に悪影響を及ぼす可能性があるという*in vitro*代謝データに鑑みると、驚くべきことである。

#### 【実施例3】

#### 【0118】

この治験は、細菌性膣炎を有する女性を治療するためのSYM-1219の有効性および安全性を評価するための、第2相多施設前向き二重盲検プラセボ対照治験だった。この治験は、主細菌性膣炎試験のFDA指針に従って設計し、主要エンドポイントは、プラセボと比較した、修正包括解析(Modified Intent-to-Treat, mITT)集団での21日目～30日目における臨床治癒だった(アルファ=0.05での両側検定)。対象は、以下のアムセル診断基準：典型的な分泌物の存在、KOH臭気検査陽性、4.7以上の膣液pH、および顕微鏡検査での「糸玉状細胞」(付着細菌を有する上皮細胞)の存在を呈したものが治験に選択された。表8には、プラセボと比較した、2グラム単一用量のSYM-1219が細菌性膣炎に有効であることが示されている。

#### 【0119】

#### 【表8】

表8：処置修正包括解析集団(mITT)による臨床転帰応答者の割合の要約

	2グラムのSYM-1219 (N=62) n (%)	プラセボ (N=62) n (%)
臨床転帰応答者 <sup>a</sup>	42(67.7)	11(17.7)
非応答者	20(32.3)	51(82.3)
P値 <sup>b</sup>	<0.001	
応答者割合の95%正確二項検定CI	54.7, 79.1	9.2, 29.5
a：臨床転帰応答者は、TOC/EOSで以下の3つ全てを有していた対象と規定される： 正常膣分泌物、KOH臭気検査陰性、および糸玉状細胞<20%		
b：BV層用に調整されたCMH検定のプラセボに対するP値(過去12か月に≤3または>3回の発症)		

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 0 】

表 9 から分かるように、単一用量の 2 グラムの S M - 1 2 1 9 は、驚くべきことに、良好な耐容性を示した。

## 【 0 1 2 1 】

## 【表 9】

表 9：処置安全性集団による治療中の有害事象の要約

器官別大分類 基本語		2 グラムの S Y M - 1 2 1 9 (N = 7 2)	プラセボ (N = 7 2)
あらゆる有害事象			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	14(19.4) 19	7(9.7) 7
感染症および外寄生			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	5(6.9) 7	6(8.3) 6
外陰腔真菌感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	2(2.8) 2	1(1.4) 1
カンジダ感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	0 0	0 1
クラミジア感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
真菌感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	0 0	1(1.4) 1
淋病	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
歯膿瘍	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	1(1.4) 1
歯感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
尿路感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
上気道感染症	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	0 0	2(2.8) 2
急性副鼻腔炎	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	0 0	1(1.4) 1
神経系障害			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	3(4.2) 3	0 0
頭痛	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
めまい	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
味覚異常	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
生殖系および乳房障害			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	2(2.8) 3	0 0
膣分泌物	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
膣臭	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0
外陰腔そう痒	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ] 事象、[ n ]	1(1.4) 1	0 0

## 【 0 1 2 2 】

検査			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1 (1.4)	0
	事象、[ n ]	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
腎および尿路障害			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
着色尿	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
胃腸障害			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
悪心	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
傷害、中毒、および処置合併症			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
熱傷	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
呼吸器、胸郭、および縦隔障害			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
中咽頭疼痛	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	1(1.4)	0
	事象、[ n ]	1	0
外科および内科処置			
全体	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	0	1(1.4)
	事象、[ n ]	0	1
抜歯	対象 <sup>a</sup> 、[ n (%) ]	0	1(1.4)
	事象、[ n ]	0	1
a : 複数の有害事象を経験した対象は、所与のセル内で一回だけ計数されている。			

10

20

30

【 0 1 2 3 】

【 表 1 0 】

表 1 0 : 細菌性膣炎層および処置修正包括解析集団による臨床転帰応答者の割合の要約

	2 グラムのSYM-1219 (N=62) n (%)	プラセボ (N=62) n (%)
過去12か月間に3回以下の発症		
臨床転帰応答者 <sup>a</sup>	30(73.2)	10(23.3)
非応答者	11(26.8)	33(76.7)
P値 <sup>b</sup>	<0.001	
応答者割合の95%正確二項検定C.I.	57.1, 85.8	11.8, 38.6
過去12か月間に4回以上の発症		
臨床転帰応答者 <sup>a</sup>	12(57.1)	1(5.3)
非応答者	9(42.9)	18(94.7)
P値 <sup>b</sup>	<0.001	
応答者割合の95%正確二項検定C.I.	34.0, 78.2	0.1, 26.0
a : 臨床転帰応答者は、TOC/EOSで以下の3つ全てを有していた対象と規定される： 正常膣分泌物、KOH臭気検査陰性、および糸玉状細胞<20%		
b : CMH検定のプラセボに対するP値		
出典：リスト16, 2, 1, 6		

40

【 0 1 2 4 】

50



2 グラム単一用量のSYM-219は、過去12か月間に3回以下の細菌性膣炎の感染／発症を有していた対象、ならびに過去12か月間に4回以上の細菌性膣炎の感染／発症を有していた対象の細菌性膣炎の治療に有効であることが見出された（表10参照）。

【0125】

（実施例3）

mITT集団にて、（1）正常／問題無し、（2）軽度に異常、（3）中程度に異常、（4）重度に異常、および（5）非常に重度に異常で構成される5点スケールで、タイムスタンプ付き電話ダイアリー調査を使用したところ、表11から分かるように、膣分泌物で3～5点を報告した2g用量の女性の割合は、1日目の59％から3日目（～48時間）では30％に、および7日目では14％に減少した。表11から分かるように、膣分泌物で4～5点を報告した2g用量の女性の割合は、1日目の36％から、3日目（～48時間）では11％に、および7日目では0％に減少した。表11から分かるように、膣臭で3～5点を報告した2g用量の女性の割合は、1日目の66％から、3日目（～48時間）では20％に、および7日目では9％に減少した。表11から分かるように、膣臭で4～5点を報告した2g用量の女性の割合は、1日目の38％から、3日目（～48時間）では9％に、および7日目では0％に減少した。

【0126】

【表11】

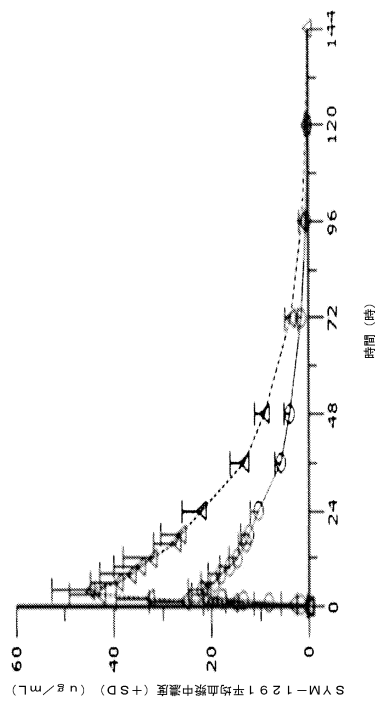
表11－電話ダイアリー調査の結果

mITT	点数	日数															
		1		2		3		4		5		6		7		EOS	
2g－分泌物	1	6	10%	9	17%	13	24%	19	35%	21	43%	22	47%	24	55%	36	68%
	2	18	31%	20	38%	25	46%	22	40%	17	35%	15	32%	14	32%	9	17%
	3	13	22%	15	29%	10	19%	8	15%	4	8%	7	15%	6	14%	4	8%
	4	17	29%	3	6%	3	6%	5	9%	6	12%	2	4%	0	0%	3	6%
	5	4	7%	5	10%	3	6%	1	2%	1	2%	1	2%	0	0%	1	2%
	Total	58		52		54		55		49		47		44		53	
2g－臭気	1	8	14%	10	19%	20	37%	27	49%	28	58%	29	62%	33	75%	36	69%
	2	12	21%	23	44%	23	43%	18	33%	12	25%	12	26%	7	16%	7	13%
	3	16	28%	10	19%	6	11%	6	11%	5	10%	5	11%	4	9%	9	17%
	4	17	29%	8	15%	4	7%	4	7%	3	6%	1	2%	0	0%	0	0%
	5	5	9%	1	2%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	合計	58		52		54		55		48		47		44		52	

【0127】

本発明の例示的な実施形態が詳細に記載されているが、当業者であれば、種々の他の改変は明白であり、本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに容易になすことができることが理解されるだろう。したがって、上記の実施形態の範囲は、上記に示されている例および記載に限定されることは意図されておらず、むしろ本発明は、当業者であれば、それらの均等物とみなすであろう全ての特徴を含む、本明細書に記載の実施形態に内在する特許可能な新規性の特徴を全て包含すると解釈されるべきである。

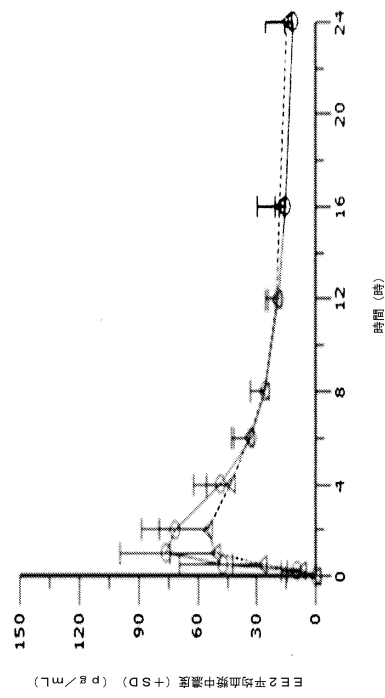
【図 1】



【図 2】

凡例 —○— SYM-1291 1グラム ---●--- SYM-1291 2グラム

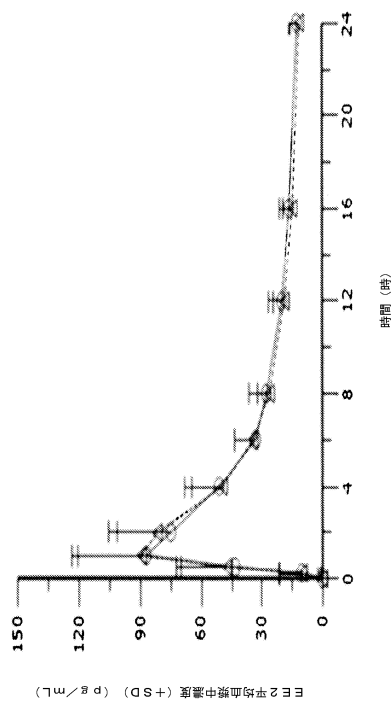
Figure 1



凡例 —○— EE2のみ ---●--- EE2 (1日目) + SYM-1291 (1日目)

Figure 2

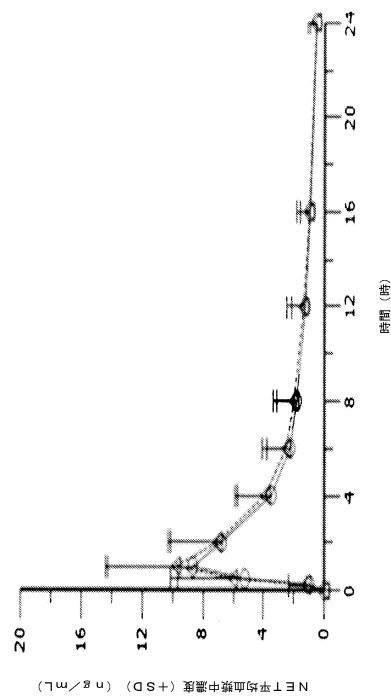
【図 3】



【図 4】

凡例 —○— EE2のみ ---●--- SYM-1291 (1日目) + EE2 (2日目)

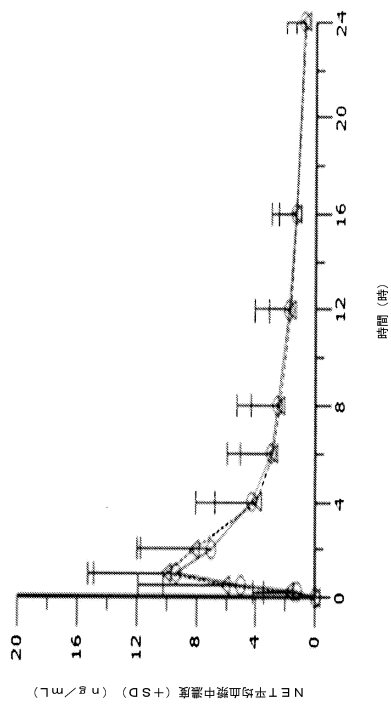
Figure 3



凡例 —○— NETのみ ---●--- NET (1日目) + SYM-1291 (1日目)

Figure 4

【図 5】



凡例 NETのみ SYM-1291 (1日目) + NET (2日目)

Figure 5

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 31/567 (2006.01)		A 6 1 K 31/567
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00

(72)発明者 ペンティキス、ヘレン エス .  
 アメリカ合衆国、 2 1 0 9 3 メリーランド州、ティモニアム、 5 0 7 ホウイットホーン コー  
 ト

(72)発明者 パリング、デイビッド  
 アメリカ合衆国、 0 7 0 2 8 ニュージャージー州、グレン リッジ、 8 5 パーク アベニュー  
 、ユニット 4 0 3

(72)発明者 ブラウン、キャロル ジェイ .  
 アメリカ合衆国、 2 1 0 4 2 メリーランド州、エリコット シティ、 4 0 3 4 ラークスプリン  
 グ ロウ

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表平 0 9 - 5 0 7 4 9 9 ( J P , A )  
 Drugs , 1 9 9 6 年 , Vol.51, No.4 , p.621-638  
 臨床と研究 , 2 0 0 3 年 , Vol.80, No.5 , p.45-48

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0  
 A 6 1 K 9 / 0 0  
 A 6 1 K 4 7 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )