

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6426696号
(P6426696)

(45) 発行日 平成30年11月21日(2018.11.21)

(24) 登録日 平成30年11月2日(2018.11.2)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | | | |
|---------|---------|-----------|---------|---------|
| A 6 1 K | 31/7056 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/7056 |
| A 6 1 K | 31/7036 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/7036 |
| A 6 1 K | 31/496 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496 |
| A 6 1 K | 31/427 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/427 |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |

請求項の数 17 (全 41 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-502370 (P2016-502370) |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年3月14日 (2014.3.14) |
| (65) 公表番号 | 特表2016-513688 (P2016-513688A) |
| (43) 公表日 | 平成28年5月16日 (2016.5.16) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2014/027214 |
| (87) 國際公開番号 | W02014/152326 |
| (87) 國際公開日 | 平成26年9月25日 (2014.9.25) |
| 審査請求日 | 平成29年3月7日 (2017.3.7) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/781,197 |
| (32) 優先日 | 平成25年3月14日 (2013.3.14) |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 511100970 センプラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27517, チャペル ヒル, スイート 360, 6320 クアドラングル ドライブ |
| (74) 代理人 | 100114775 弁理士 高岡 亮一 |
| (74) 代理人 | 100121511 弁理士 小田 直 |
| (74) 代理人 | 100202751 弁理士 岩堀 明代 |
| (74) 代理人 | 100191086 弁理士 高橋 香元 |

最終頁に続く

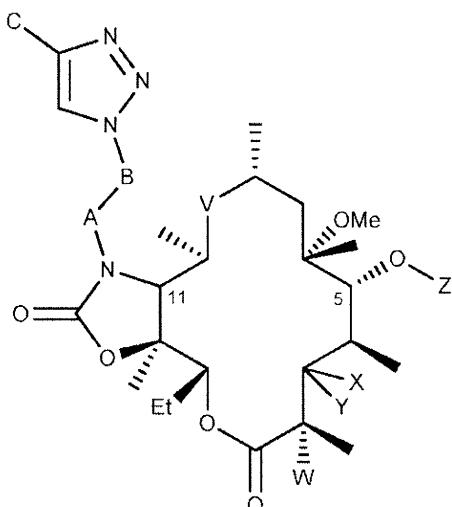
(54) 【発明の名称】呼吸器疾患の治療のための方法および製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

宿主動物において、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、ムコイド緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、バークホルデリア・セパシア (Burkholderia cepacia)、若しくはそれらの組合せによつて、または炎症によって少なくとも部分的に引き起こされる肺疾患または気管支内疾患の医薬組成物であつて、前記医薬組成物は、治療有効量の式

【化1】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式中：

XがHであり；YがOR₇であり；R₇は単糖もしくは二糖またはその誘導体であるか；XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し；

Zが単糖もしくは二糖またはその誘導体であり；

VがC(=O)またはC(=N R₁₁)であり、R₁₁はヒドロキシまたはアルコキシであり；

WがH、F、Cl、Br、IまたはOHであり；

AがCH₂、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)₂、S(=O)₂NHまたはC(=O)NS(=O)₂であり；

Bが、nが0～約10の範囲の整数である(CH₂)_nであるか、BがC₂～C₁₀アルケニルまたはアルキニルであり；

Cが、それぞれが任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、

前記医薬組成物は、吸入によって前記宿主動物の気管支内腔に投与する目的で製剤化される。

30

医薬組成物。

【請求項2】

前記式において、

Xが、Hであり、

Yが、OR₇であり、前記R₇が単糖であり、

Zが、単糖であり、

Vが、C(=O)であり、かつ

Wが、Hである、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記式において、

XおよびYが結合している炭素と一緒にカルボニルを形成して、

Zが単糖であり、

Vが、C(=O)であり、かつ

Wが、HまたはFである、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物が、ソリスロマイシンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

40

50

エアロゾル化および宿主動物による吸入に適した溶液の形態の、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】

前記医薬組成物が、噴霧器を用いる投与に適合しており、前記医薬組成物が、主として 1～5 μm の範囲内の M M A D を有するエアロゾル粒子を生成することが可能である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記宿主動物による吸入に適した乾燥粉末の形態である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記疾患が囊胞性線維症を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

前記疾患が、慢性気管支炎を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記疾患が、気管支拡張症を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記疾患が、緑膿菌、ムコイド緑膿菌、若しくはバーグホルデリア・セパシアまたはその組合せによって引き起こされるものである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記疾患が、1つまたは複数のクラリスロマイシン耐性菌によって引き起こされるものである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記疾患が、炎症によって引き起こされるものである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

治療有効量のアミノグリコシドを投与する段階をさらに含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

治療有効量のフルオロキノロン系抗生物質を投与する段階をさらに含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 16】

治療有効量のアズトレオナムを投与する段階をさらに含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

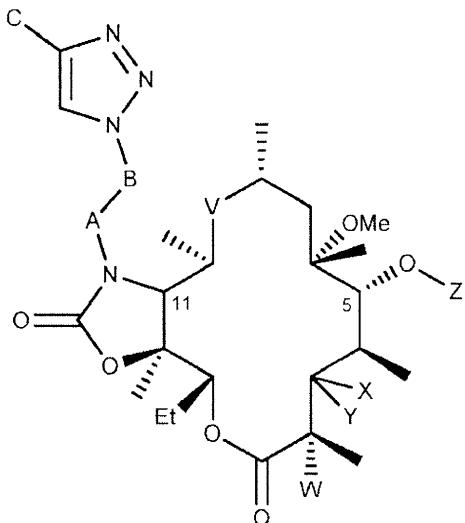
【請求項 17】

宿主動物において、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、バーグホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、若しくはそれらの組合せによって、または炎症によって少なくとも部分的に引き起こされる肺疾患または気管支内疾患の治療キットであって、前記キットは、治療有効量の以下式の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩の固形単位用量と、別個の希釈剤と、および使用説明書と、を備え、

40

前記使用説明書が、前記希釈剤を用いて前記固形単位用量を再構成し、前記宿主動物が吸入可能な液体組成物を調製するための説明を含み、

【化2】



10

前記化合物は、式中：

XがHであり；YがOR₇であり；R₇は単糖もしくは二糖またはその誘導体であるか；XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し；

Zが単糖もしくは二糖またはその誘導体であり；

VがC(=O)またはC(=NR₁₁)であり、R₁₁はヒドロキシまたはアルコキシであり；

WがH、F、Cl、Br、IまたはOHであり；

AがCH₂、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)₂、S(=O)₂NHまたはC(=O)NHS(=O)₂であり；

Bが、nが0～約10の範囲の整数である(CH₂)_nであるか、BがC₂～C₁₀アルケニルまたはアルキニルであり；

Cが、それぞれが任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、キット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は米国特許法119条(e)の下、2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第61/781,197号の利益および優先権を主張するものであり、上記出願は参考により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書に記載される本発明は、囊胞性線維症を含めた呼吸器疾患の治療に関する。本明細書に記載される本発明はこのほか、マクロライド系抗生物の吸入製剤に関する。

30

【背景技術】

【0003】

(本発明の背景および概要)

細菌感染症の治療は依然として医薬品の研究開発の重要な試みである。現在用いられている抗生物質に対する細菌の耐性に関する懸念は常に存在し、したがって、新たな改善された化合物、医薬製剤、治療方法および治療プロトコルが必要とされている。さらに、細菌感染症は様々な組織にみられ、多くの場合、このような組織が治療の成功に特定の課題をもたらす。例えば、急性および慢性の肺感染症および気管支内感染症を含めた呼吸器系の細菌感染症の新たな治療が必要とされている。

【0004】

40

50

抗生素質の多くが、急性および慢性の肺疾患および気管支内疾患の治療および／または予防に有效地に用いられるほど高い肺濃度には達しない。例えば、アミノグリコシドは気管支分泌液中への浸透が悪く、最高血清中濃度がわずか12%前後であると報告されている（Rev. Infect. Dis., 3: 67 (1981)）。さらに、痰はイオン強度が高く、二価陽イオンが存在するため、痰自体がアミノグリコシドの生物活性を阻害することが報告されている（Advances in Pediatric Infections Diseases, 8: 53 (1993)）。痰にはほかにもムチン糖タンパク質およびDNAが含まれ、これがアミノグリコシドと結合する。このほか、阻害活性を克服するためには、痰中のアミノグリコシドの濃度を綠膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）分離菌などの特定の標的病原体の最小発育阻止濃度の約10倍に増大させることが必要になることが報告されている（J. Infect. Dis., 148: 1069 (1983)）。

【0005】

ほかにも、肺組織の炎症および進行性破壊を特徴とするよくみられる遺伝性疾患である囊胞性線維症（CF）の治療は特に困難であることが報告されている。CF患者の肺が衰弱すると、インフルエンザ菌（*H. influenzae*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）および綠膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）などの病原菌によって引き起こされる慢性気管支内感染症が原因で產生された膿性痰が蓄積する。CFに罹患している患者のほぼ全例が最終的に呼吸不全で死亡する。

【0006】

アミノグリコシドのような特定の抗生素質は痰への浸透が悪く、痰中で治療濃度の達しないため、高用量の非経口投与が必要とされる。このような投与レジメンでは、血清中に高濃度のアミノグリコシドが含まれるため、聽器毒性および腎毒性を含めた全身毒性のリスクが高くなる。このほか静脈内療法では患者の苦痛が増大して入院が必要となる場合があり、これにより治療費が増加し、患者が他の感染症に曝露される可能性がある。感染時、細菌は主として終末細気管支および呼吸細気管支などのより細い気道に存在し、主としてより太い気道でコロニーを形成し得ることが理解されている。このほか、吸入をはじめとする気管支内経路でアジスロマイシンを投与すると、咽頭および肺での半減期が不要に長くなり、抵抗性が生じる可能性が高くなることが報告されている。

【0007】

トプラマイシン吸入液は、現時点でCF患者の細菌感染の治療に使用が承認されている唯一のエアゾール抗生素質である。トプラマイシンをエアゾールとして投与することにより全身毒性の可能性が低下することが報告されている。しかし、長期使用により多抗生素質耐性綠膿菌（*P. aeruginosa*）株が生じることも報告されている。したがって、CF患者の慢性肺感染症の治療のためのエアゾール抗生素質のクラスを含めた様々な治療法の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

本明細書に記載されるトリアゾール含有マクロライドはアジスロマイシンと異なり、咽頭および肺に最適な半減期を有し、これにより耐性発現の可能性を低下させた状態で肺の疾患を治療する効果が得られることが発見されたのは予想外のことであった。ほかにも、本明細書に記載されるトリアゾール含有マクロライドは鼻腔内吸入および口腔内吸入を含めた吸入をはじめとする経鼻、副鼻腔、気道、肺および気管支内経路によって投与し得ることが発見されたのは驚くべきことであった。このほか、本明細書に記載されるトリアゾール含有マクロライドは分布容積が大きいことが発見されたのは予想外のことであった。

【0009】

ほかにも、本明細書に記載されるマクロライドが気道感染症（RTI）の治療に有用であることが発見された。本明細書に記載される化合物でほかにも、経口投与で十分に高い肺中濃度が得られることが発見されたのは驚くべきことであった。したがって、本明細書

には急性および慢性の肺疾患および気管支内疾患を治療および／または予防する方法が記載され、この方法は、本明細書に記載される1つまたは複数のマクロライドを宿主動物に投与または共投与する段階を含む。マクロライドは、特に限定されないが、経口経路、非経口経路、吸入経路などの投与経路を含めた様々な経路によって投与し得る。理論に束縛されるものではないが、本明細書では、本明細書に記載されるマクロライドの有用性が少なくとも部分的には、化合物の肺組織中濃度が経口投与および非経口投与を含めた投与の後でも予想外に高いことによるものであると考える。このほか、有効な肺中濃度に達するのに化合物を吸入によって投与する必要がないことが発見されたのは驚くべきことであった。

【0010】

10

ほかにも、本明細書に記載されるマクロライド化合物が急性および慢性の肺疾患および気管支内疾患、例えばC F患者にみられる綠膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)を含めた細菌によって引き起こされるか悪化する疾患、慢性気管支炎および気管支拡張症などの治療および／または予防に有用であることが発見された。本明細書に記載されるマクロライドが強力な抗炎症活性を有し、したがって、C Fなどの様々な肺疾患および気管支内疾患の炎症性要素の治療に有用であることが発見された。

【0011】

20

ほかにも、本明細書に記載されるマクロライドをアミノグリコシド、フルオロキノロン、アズトレオナム、ホスホマイシンなどの他の抗生物質と共に投与することができ、このような共投与により予想外に高い効果が得られることが発見された。理論に束縛されるものではないが、本明細書では、この予想外に高い効果がマクロライドの1つまたは複数の特性によるものであり得ると考える。このような特性の1つは、マクロライドがアミノグリコシド系抗生物質などの他の抗生物質の活性に拮抗しないことが示されていることあり得、抗菌剤では共投与すると拮抗することが報告されている。また別のこのような特性は、マクロライドが驚くべきことに、アミノグリコシド系抗生物質などの他の抗生物質の活性と相乗作用を示すことあり得る。

【0012】

30

ほかにも、本明細書に記載されるマクロライドが、少なくとも部分的には大腸菌(*Escherichia coli*)、腸内細菌種、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、K.オキシトカ(*K. oxytoca*)、プロテウス・ミラビリス(*Proteus mirabilis*)、綠膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、セラチア・マルセセンス(*Serratia marcescens*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、セバシア菌(*Burkholderia cepacia*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)、アルカリゲネス・キシロソキシダンス(*Alcaligenes xylosoxidans*)、多剤耐性綠膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)によって引き起こされる疾患の治療に有用であることが発見された。マクロライドは単独で投与しても、アミノグリコシド、フルオロキノロン、アズトレオナム、ホスホマイシンなどの他の抗生物質と組み合わせて投与してもよい。

40

【0013】

本明細書には、呼吸器感染症および囊胞性線維症(C F)を含めた関連疾患、少なくとも部分的には鳥型結核菌(*Mycobacterium avium*)複合体(M A C)またはマイコバクテリウム・ホミヌス(*Mycobacterium hominiss*) (M A H)によって引き起こされる疾患、H I V、A I D Sおよび／またはA I D S関連疾患に併存する感染症に罹患している患者ならびに感染症に罹患しているその他の免疫不全患者を治療するための化合物、組成物、製剤、薬剤製造での使用ならびに方法が記載される。理論に束縛されるものではないが、本明細書では、C Fなどの疾患の治療における効果は少なくとも部分的には、投与する化合物の抗菌活性と抗炎症活性の組合せによるものであると考える。

50

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】トブラマイシンと共に投与した実現なレベルのC E M - 1 0 1でM R S A S A 2 2 3 0に対する相乗効果が観察されたことを示す図である。

【図2】P M A誘導性M M P 9産生に対する様々なマクロライドの効果を示す図である。U 9 3 7細胞におけるホルボール1 2 - ミリスタート1 3 - アセタート(P M A)誘導性M M P 9活性化に対するマクロライドの効果。細胞をC E M - 1 0 1(1 0 ~ 1 0 0 μ M)またはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンまたはテリスロマイシン(3 3 ~ 3 3 3 μ M)で1時間、前処置した後、P M A(5 0 n g / m L)で4 8時間処置した。4 8時間後、酵素電気泳動用に上清を収集した。ゼラチン酵素電気泳動によりM M P 9酵素活性を測定した。データは標準品と比較して示されている。値は、C E M - 1 0 1については4つの実験、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンおよびテリスロマイシンについてはそれぞれ3つの実験の平均値±S E Mを表す。[#]
[#]p < 0 . 0 1(無処置対象との比較)、^{*}p < 0 . 0 5、^{**}p < 0 . 0 1(P M Aのみでの処置との比較)。

【図3】L P S誘導性T N F 産生に対する様々なマクロライドの効果を示す図である。P M A分化U 9 3 7細胞におけるリポ多糖(L P S)誘導性T N F 放出に対するマクロライドの効果。細胞をC E M - 1 0 1(1 0 ~ 1 0 0 μ M)またはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンまたはテリスロマイシン(3 3 ~ 3 3 3 μ M)で1時間、前処置した後、L P S(1 0 0 n g / m L)で4時間刺激した。E L I S AによりL P S誘導性T N F 放出を評価した。値は3つの実験の平均±S E Mを表す。[#][#]p < 0 . 0 1(無処置対象との比較)、^{*}p < 0 . 0 5、^{**}p < 0 . 0 1(L P Sのみでの処置との比較)。

【図4】L P S誘導性I L - 8産生に対する様々なマクロライドの効果を示す図である。P M A分化U 9 3 7細胞におけるリポ多糖(L P S)誘導性C X C L 8放出に対するマクロライドの効果。細胞をC E M - 1 0 1(1 0 ~ 1 0 0 μ M)またはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンまたはテリスロマイシン(3 3 ~ 3 3 3 μ M)で1時間、前処置した後、L P S(1 0 0 n g / m L)で4時間刺激した。E L I S AによりL P S誘導性C X C L 8放出を評価した。値は3つの実験の平均±S E Mを表す。[#][#]p < 0 . 0 1(無処置対象との比較)、^{*}p < 0 . 0 5、^{**}p < 0 . 0 1(L P Sのみでの処置との比較)。

【発明を実施するための形態】

【0015】

一実施形態では、化合物、組成物、製剤および方法は1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライドを含む。別の実施形態では、化合物、組成物および製剤は経口投与に適したものである。別の実施形態では、化合物、組成物および製剤は非経口投与に適したものである。別の実施形態では、化合物、組成物および製剤は吸入による投与に適したものである。別の実施形態では、方法は経口投与を含む。別の実施形態では、方法は非経口投与を含む。別の実施形態では、方法は吸入による投与を含む。

【0016】

本明細書では、予想外にもトリアゾール含有ケトライド系抗生物質およびそのフルオロ誘導体、例えばC E M - 1 0 1およびその関連化合物などが効果的な抗炎症剤であり、したがって、C Fの治療に効果的であることが発見された。特に、本明細書に記載されるトリアゾール含有ケトライド系抗生物質およびそのフルオロ誘導体は、C Fの細菌的側面および炎症的側面の治療に効果的である。

【0017】

本明細書ではこのほか、本明細書に記載される化合物が長期間の保存中でも高い溶液安定性を示すことが発見される。

【0018】

別の実施形態では、細菌性要素と炎症性要素をともに含むC Fを治療するための化合物

10

20

30

40

50

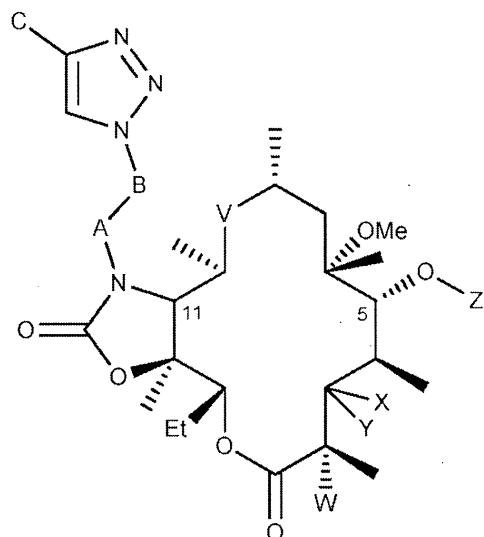
、組成物および方法が本明細書に記載される。

【0019】

本明細書に記載される本発明は、以下に列挙する非限定的な条項によってさらに説明される：

1. 宿主動物の肺疾患または気管支内疾患を治療する方法であって、宿主動物に治療有効量の式

【化1】



10

20

30

40

の化合物またはその薬学的に許容される塩を1つまたは複数投与する段階を含み、式中：

XがHであり；YがOR₇であり；R₇は単糖もしくは二糖またはその誘導体であるか；XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し；

Zが単糖もしくは二糖またはその誘導体であり；

VがC(=O)またはC(=NR₁₁)であり、R₁₁はヒドロキシまたはアルコキシであり；

WがH、F、Cl、Br、IまたはOHであり；

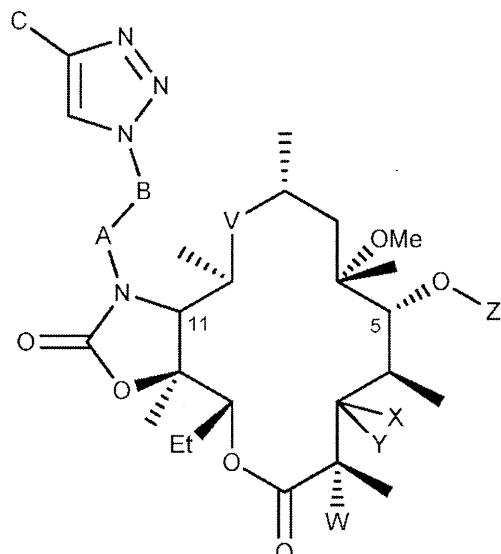
AがCH₂、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)₂、S(=O)₂NHまたはC(=O)NHS(=O)₂であり；

Bが、nが0～約10の範囲の整数である(CH₂)_nであるか、BがC₂～C₁₀アルケニルまたはアルキニルであり；

Cが、それぞれが任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、化合物を吸入によって患者の気管支内腔に投与する、方法。

2. 吸入によって投与する組成物であって、式

【化2】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を1つまたは複数含み、式中：

XがHであり；YがOR₁であり；R₁は単糖もしくは二糖またはその誘導体であるか；XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し；

Zが単糖もしくは二糖またはその誘導体であり；

20

VがC(=O)またはC(=NR₁₁)であり、R₁₁はヒドロキシまたはアルコキシであり；

WがH、F、Cl、Br、IまたはOHであり；

AがCH₂、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)₂、S(=O)₂NHまたはC(=O)NHS(=O)₂であり；

Bが、nが0～約10の範囲の整数である(CH₂)_nであるか、BがC₂～C₁₀アルケニルまたはアルキニルであり；

Cが、それぞれが任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、組成物。

30

3. 治療有効量の条項2に記載の化合物または組成物の単位用量であって、吸入によって投与するのに適した化合物を所定量含む、単位用量。

4. 宿主動物の肺疾患または気管支内疾患を治療するキットであって、治療有効量の前条項のいずれか1項に記載の化合物または組成物の固形単位用量と、医薬製剤をエアロゾル化し、口腔内投与後にそれを下部気道および肺区画に送達するのに適しているか、そのように構成されているエアロゾル化剤と、使用説明書とを含む、キット。固形単位用量は乾燥粉末として投与しても、定量吸入器で投与してもよいことが理解される。

5. 宿主動物の肺疾患または気管支内疾患を治療するキットであって、治療有効量の前条項のいずれか1項に記載の化合物または組成物の固形単位用量と、医薬製剤をエアロゾル化し、鼻腔内投与後にそれを鼻腔に送達するのに適しているか、そのように構成されているエアロゾル化剤と、使用説明書とを含む、キット。固形単位用量は乾燥粉末として投与しても、定量吸入器で投与してもよいことが理解される。

40

6. 宿主動物の肺疾患または気管支内疾患を治療するキットであって、治療有効量の前条項のいずれか1項に記載の化合物または組成物の固形単位用量と、別個の希釈剤と、希釈剤を用いて固形単位用量を再構成し、宿主動物が吸入可能な液体組成物を調製するための説明を含む使用説明書とを含む、キット。

7. 容器をさらに含む、前条項のいずれか1項に記載のキット。

8. 組成物が、宿主動物による吸入に適した乾燥粉末である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

9. 組成物が、エアロゾル化および宿主動物による吸入に適した溶液である、前条項の

50

いずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

10. 上皮層液(ELF)、痰、裏打ち組織、気管支肺胞洗浄液などで測定される肺濃度が少なくとも約2μg/mL、少なくとも約4μg/mL、少なくとも約8μg/mLまたは少なくとも約16μg/mLに達するように化合物を投与する、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

11. XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成している、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

12. Zが単糖である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

13. Zがデソサミンまたはその誘導体である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 10

14. Zがデソサミンである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

15. VがC(O)である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

16. WがHまたはFである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

17. WがFである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

18. AがCH₂である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 20

19. Bが(CH₂)_nである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

20. nが2~4の整数である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

21. nが3である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

22. Cが、それが任意選択で置換されているアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 30

23. Cが、それが置換されているアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

24. Cが、それが任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールアルキルである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

25. Cが、任意選択で置換されているアリールまたは置換アリールである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

26. Cがアミノフェニルである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

27. Cが3-アミノフェニルである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 40

28. 化合物が、ソリスロマイシンまたはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

29. 化合物がソリスロマイシンまたはその薬学的に許容される塩である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

30. 化合物がソリスロマイシンである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

31. 投与が噴霧器を用いて実施され、組成物または単位用量が、主として約1~約5μmの範囲内のMMA Dを有するエアロゾル粒子を生成することが可能である、前条項の 50

いずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

32. 治療有効量のアミノグリコシドを投与する段階をさらに含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

33. アミノグリコシドが、トプラマイシン、アミカシンおよびそれらの組合せからなる群より選択される前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

34. 化合物を、アミノグリコシドの効果に拮抗するか、有意に拮抗することが可能な用量よりも低い用量で投与する、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

35. 治療有効量のフルオロキノロン系抗生物質を投与する段階をさらに含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 10

36. フルオロキノロンがレボフロキサシンである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

37. 治療有効量のアズトレオナムを投与する段階をさらに含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

38. 疾患が、人工呼吸器関連肺炎（VAP）、院内肺炎（HAP）、市中細菌性肺炎（CAP）またはその組合せを含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

39. 疾患が、囊胞性線維症、肺癌、慢性閉塞性肺疾患などの閉塞性肺疾患、喘息、慢性気管支炎、拘束性肺疾患、肺気腫、原発性および続発性線毛機能不全症、副鼻腔炎、肺炎、中皮腫またはそのそれらの組合せを含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 20

40. 疾患が囊胞性線維症を含む、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

41. 宿主動物が免疫不全である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

41. 疾患が、少なくとも部分的にはグラム陰性菌、例えばシュードモナス（*Pseudomonas*）菌種、ステノトロフォモナス・マルトフィリア（*Stenotrophomonas maltophilia*）、バークホルデリア・セパシア（*Burkholderia cepacia*）、エロモナス・ヒドロフィリア（*Aeromonas hydrophilia*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、シトロバクター・フロインディイ（*Citrobacter freundii*）、サルモネラ（*Salmonella*）菌種、シゲラ（*Shigella*）菌種、エンテロバクター（*Enterobacter*）菌種、クレブシエラ（*Klebsiella*）菌種、セラチア・マルセセンス（*Serratia marcescens*）、野兎病菌（*Francisella tularensis*）、モルガン菌（*Morganella morgani*）、プロテウス（*Proteus*）菌種、プロビデンシア（*Providencia*）菌種、アシネットバクター（*Acinetobacter*）菌種、腸炎エルシニア（*Yersinia enterocolitica*）、エルシニア（*Yersinia*）菌種、ボルデテラ（*Bordetella*）菌種、ヘモフィルス（*Haemophilus*）菌種、パステツレラ（*Pasteurella*）菌種、カタル球菌（*Branhamella catarrhalis*）、ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）、カンピロバクター（*Campylobacter*）菌種、ボレリア（*Borrelia*）菌種、レジオネラ・ニューモフィラ（*Legionella pneumophila*）、リステリア菌（*Listeria monocytogenes*）、淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、キングラ（*Kingella*）、モラクセラ（*Moraxella*）、ガードネレラ菌（*Gardnerella vaginalis*）、バクテロイデス（*Bacteroides*）菌種などによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 40

42. 疾患が、少なくとも部分的にはグラム陽性菌、例えばコリネバクテリウム（*Clostridium*）菌種などによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。 50

rynebacterium) 菌種、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 菌種、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 菌種、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 菌種などによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

43. 疾患が、少なくとも部分的にはクロストリジウム (*Clostridium*) 菌種などのグラム陽性嫌気性細菌によって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

44. 疾患が、少なくとも部分的には抗酸菌、例えば結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*) およびライ菌 (*Mycobacterium leprae*) などによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。
10

45. 疾患が、少なくとも部分的にはクラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) および肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) などの非定型細菌によって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

46. 疾患が、少なくとも部分的には緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の1つもしくは複数の菌株またはその組合せによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。
20

47. 疾患が、少なくとも部分的には緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の1つもしくは複数のCF菌株またはその組合せによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

48. ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) がピオシアニン陽性である、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。
30

49. 疾患が、少なくとも部分的には感受性菌株およびMRSAなどの耐性菌株を含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、炭疽菌 (*B. anthracis*) の1つもしくは複数の菌株またはその組合せによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

50. 疾患が、少なくとも部分的にはMRSAの1つまたは複数の菌株によって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

51. 疾患が、少なくとも部分的には多耐性もしくは汎耐性菌を含めた1つもしくは複数のクラリスロマイシン耐性菌またはその組合せによって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。
40

52. 疾患が、少なくとも部分的には炎症によって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

53. 疾患が、少なくとも部分的にはTNF 產生、CXCL8 產生、IL-8 產生、MMP9 產生またはその組合せによって生じる炎症によって引き起こされるものである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

54. 宿主動物が哺乳動物である前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。

55. 宿主動物がヒトである、前条項のいずれか1項に記載の方法、組成物、単位用量またキット。
50

【0020】

例示的な吸入可能な化合物、組成物および製剤としては、吸入可能な乾燥粉末および吸入可能でエアロゾル化が可能な溶液が挙げられる。吸入可能な化合物、組成物および製剤によって、気管支内の感染部位への直接送達によるさらなる便益、例えば、他の全身送達に比して毒性が低い点、入院患者または外来患者の来院を必要とするI V 抗生物質投与などに比してコストが低く、患者コンプライアンスに優れている点などの便益がもたらされ得ることを理解するべきである。

【0021】

例示的な吸入可能な化合物、組成物および製剤は、エアロゾル化または乾燥粉末吸入などによって患者の肺および気管支内腔に送達するのに適したものである。このような化合物は、P C T国際公開第2011/112864号（その開示は参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような凍結乾燥物または再構成可能な凍結乾燥物であり得る。別の実施形態では、化合物を荷電リポソームおよび抗体被覆リポソームを含めたりボソーム、ナノ粒子または微粒子組成物、ナノ懸濁液などとして調製する。吸入可能な化合物、組成物および製剤は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、補形剤、懸濁化剤、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、溶媒、分散媒、コーティング剤、等張剤をはじめとする材料を含み得る。吸入可能な化合物、組成物および製剤は、増強剤、錯化剤、標的化剤、安定剤、共溶媒、加圧ガスまたは可溶化抱合体を含み得る。

10

【0022】

例示的な補形剤としては、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの糖；トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、馬鈴薯デンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カロキシメチルセルロール（carboxymethyl cellulose）ナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物が挙げられる。好ましい補形剤としては、ラクトース、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低分子量デンプン製品が挙げられる。

20

【0023】

加圧充填吸入システムの弁滑沢剤としての役割を果たし得る例示的な懸濁化剤としては、オレイン酸、単純カルボン酸誘導体およびソルビタントリオレアートが挙げられる。

【0024】

30

例示的な希釈剤としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝クエン酸溶液またはリン酸緩衝生理食塩水および粘液溶解調製物が挙げられる。その他の例示的な希釈剤としては、アルコール、プロピレングリコールおよびエタノールが挙げられる。その他の例示的な希釈剤は、肺胞器に適合する張度およびpHを有する。その他の例示的な希釈剤としては、等張食塩水、塩化ナトリウム、スクロース、ブドウ糖またはマンニトールで張度を調整したリン酸緩衝等張溶液が挙げられる。

【0025】

例示的な充填剤としては、液体または流体調製物のグリセリン、プロピレングリコール、エタノールが挙げられる。例示的な乾燥粉末吸入システムの充填剤としては、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、適切なアミノ酸およびラクトース誘導体が挙げられる。別の実施形態では、充填剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ラクトースおよびアミノ酸が挙げられる。

40

【0026】

例示的な塩としては、弱酸または弱酸の一価および二価の塩を含めた、生理的に適合し、所望の張度に調整できる塩が挙げられる。別の実施形態では、塩としては、酒石酸塩が挙げられる。

【0027】

例示的な緩衝剤としては、リン酸もしくはクエン酸緩衝剤または低緩衝能の混合緩衝剤系が挙げられる。別の実施形態では、緩衝剤はリン酸塩を含む。

【0028】

50

親水性のコアの周囲に疎水性の鞘をもたらす例示的なコーティング剤としては、カプロン酸およびラウリン酸が挙げられる。リポソームを調製する際に、ジホスファチジルコリンもしくはジホスファチジルミリストルコリンまたは適切なその組合せを用いて、分子または製剤を保護することができる。

【0029】

例示的な安定剤としては、最終調製物に化学的または物理的安定性をもたらす安定剤が挙げられる。このような安定剤としては、抗酸化剤、例えば二亜硫酸ナトリウム、アルコール、ポリエチレングリコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、エデト酸二ナトリウムなどが挙げられる。別の実施形態では、安定剤としては、二亜硫酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウムおよびポリエチレングリコールが挙げられる。
10 別の実施形態では、安定剤としては、凍結保護物質、例えばポリエチレングリコール、糖およびカラゲナンなどが挙げられる。

【0030】

例示的な可溶化剤としては、プロピレングリコール、グリセリン、適切なアミノ酸、錯化剤、例えばシクロデキストリン、ソルビトール溶液またはアルコールなどが挙げられる。別の実施形態では、可溶化剤としては、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトールおよびシクロデトリル(cyclo dextrin)が挙げられる。別の実施形態では、可溶化剤としては、プロピレングリコール、ソルビトールおよびシクロデキストリンが挙げられる。

【0031】

本明細書に記載される製剤は、上記成分から選択されるあらゆる成分を任意に組み合わせて含み得ることを理解するべきである。

【0032】

別の実施形態では、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロフロウロメタン(dichlorofluoromethane)、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素をはじめとするガスなどの適切な噴射剤を使用して有効成分を吸入用に製剤化する。別の実施形態では、噴射剤としては、非CFC関連クラスの噴射剤またはその関連類似体が挙げられる。

【0033】

別の実施形態では、有効成分を本明細書に記載される化合物と適合性があり、かつ生物学的に適合性がある補助剤と混合することによって、吸入可能な乾燥粉末に乾燥させる。医薬品原料を吸入用に乾燥させる例示的な方法としては、噴霧乾燥、従来の層乾燥および/または超臨界流体加工が挙げられる。別の実施形態では、噴霧乾燥および超臨界流体加工を用いる。

【0034】

別の実施形態では、化合物、組成物および製剤は、化合物の濃縮溶液、例えば約100～約1,000mg、約200～約800mg、約400～約600mg、約400～約500mg、約200～約400mg、約200～約300mg、約100～約400mg、約100～約300mgまたは約100～約200mgの化合物の約1～約5mL溶液などとしてエアロゾル化するのに適したものである。

【0035】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、囊胞性線維症(CF)、人工呼吸器関連肺炎(VAP)、院内肺炎(HAP)、市中細菌性肺炎(CABP)およびその組合せが挙げられる。

【0036】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としてはほかにも、肺癌、慢性閉塞性肺疾患などの閉塞性肺疾患、喘息、慢性気管支炎、拘束性肺疾患、肺気腫、原発性および続発性線毛機能不全症、副鼻腔炎、肺炎、中皮腫ならびにその組合せが挙げられる。

【0037】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、囊胞性線維症の治療のための化合物、組成物、製剤および方法が本明細書に記載される。別の実施形態では、細菌感染症を有する免疫不全患者を治療するための化合物、組成物、製剤および方法が本明細書に記載される。

【0038】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、少なくとも部分的には緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の1つもしくは複数の菌株またはその組合せによって引き起こされる疾患が挙げられる。10

【0039】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、少なくとも部分的には緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の1つもしくは複数のCF菌株またはその組合せによって引き起こされる疾患が挙げられる。一変形では、ムコイド緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) はピオシアニン陽性である。

【0040】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、少なくとも部分的には感受性菌株およびMRSAなどの耐性菌株を含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、炭疽菌 (*B. anthracis*) の1つもしくは複数の菌株またはその組合せによって引き起こされる疾患が挙げられる。20

【0041】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、少なくとも部分的にはMRSAの1つまたは複数の菌株によって引き起こされる疾患が挙げられる。

【0042】

本明細書に記載される化合物、組成物、製剤および方法で治療可能な例示的な疾患としては、少なくとも部分的には多耐性および汎耐性菌を含めた1つもしくは複数のクラリスロマイシン耐性菌またはその組合せによって引き起こされる疾患が挙げられる。30

【0043】

囊胞性線維症患者をはじめとする慢性気管支内感染症の患者では気管支攣縮性気道または喘息気道の発生率が高くなり得ることが報告されている。このような気道は、低張または高張エアロゾル剤、永久的なイオン、特に塩化物などのハロゲン化物の存在のほか、酸性または塩基性のエアロゾル剤に対して感受性である。気道刺激作用は咳または気管支痙攣によって臨床的に発現する。したがって、本明細書に記載される製剤は重量オスモル濃度、張度、イオン強度およびpHが調整されているのが望ましいことが理解される。

【0044】

別の実施形態では、エアロゾル化が可能な製剤は、患者の耐容性が高くなるよう塩分が調整されている。別の実施形態では、製剤は重量オスモル濃度、イオン強度および塩化物濃度の均衡がとれている。別の実施形態では、製剤は、有効量の化合物を感染部位に送達することができる妥当なエアロゾル化が可能な最小の体積を有する。別の実施形態では、製剤は気道機能を損なわず、望ましくない副作用を全く引き起こさないものである。40

【0045】

別の実施形態では、エアロゾル化が可能な液剤は、生理食塩水および/または緩衝生理食塩溶液などの生理的に許容される溶液である。例示的な生理食塩水の濃度は、約0.9%食塩水などの生理的な濃度または生理的濃度未満の濃度、例えば、約0.225%の生理食塩水(25%の生理的食塩水)を含めた約0.1%の生理食塩水から約0.9%未満50

の生理食塩水の範囲内の濃度である。製剤はほかにも、臭化物および／またはヨウ化物を含有し得ることを理解するべきである。別の実施形態では、溶液のpHは約4.2～約7.5、約4.5～約7.5、約4.5～約7、約5.5～約7もしくは約5.5～約6.5の範囲内にあるか、約6.0である。上記pHは緩衝されたものであって、緩衝されていないものであってもよいことを理解するべきである。

【0046】

別の実施形態では、エアロゾル化が可能な製剤は、深部気管支内への侵入に適した小粒子、例えば、主として約10μm以下、例えば約1～約10μmの範囲内など；主として約5μm以下、例えば約1～約5μmの範囲内または約2～約5μmの範囲内などの質量中央径(MMAD)のような平均径を有する小粒子などから形成されるか、これを形成することが可能な乾燥粉末または液体である。別の実施形態では、製剤は、噴霧などによってエアロゾル化することが可能であり、かつ／または深部気管支内への侵入に適した小粒子、例えば、主として約5μm以下、例えば約1～約5μmの範囲内などのMMADのような平均径を有する小粒子などを形成することが可能なものである。本明細書で使用される「主として」または「大部分」は一般に、粒子の約70%以上、約80%以上または約90%以上が約10μm以下、例えば約1～約10μmの範囲内など；または約5μm以下、例えば約1～約5μmの範囲内もしくは約2～約5μmの範囲内などにあることを指す。上記範囲には約3μm以下または約2μm以下の標準偏差がみられることを理解するべきである。上記範囲は各範囲内のあらゆる整数値を具体的に記載することを理解するべきである。10

【0047】

別の実施形態では、エアロゾル化が可能な液剤は、容積オスモル濃度が約50～約1050mosm/Lの範囲内、約50～約550mosm/Lの範囲内、約100～約750mosm/Lの範囲内、約200～約750mosm/Lの範囲内、約200～約600mosm/Lの範囲内、約300～約600mosm/Lの範囲内、約300～約500mosm/Lの範囲内、約150～約250mosm/Lの範囲内または約165～約190mosm/Lの範囲内にある。別の実施形態では、製剤は、重量オスモル濃度が約50～約550mosm/kgの範囲内または約165～約190mosm/kgのお範囲内にある。20

【0048】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物をエアロゾル懸濁液、例えばリポソームをはじめとする微視的粒子のエアロゾル懸濁液などとして投与する。30

【0049】

別の実施形態では、エアゾール製剤を肺のあらゆる部分、細菌が存在し得る気管支および細気管支ならびに終末細気管支および呼吸細気管支を含めた内皮樹ならびに肺胞の全体に送達され得る粒子径に噴霧する。囊胞性線維症の患者に存在する綠膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)をはじめとする感受性細菌が終末細気管支および呼吸細気管支に位置し得ることが理解される。さらに、感染症の増悪時には細菌が肺胞にも存在し得ることが理解される。40

【0050】

別の実施形態では、製剤または組成物は、本明細書に記載される化合物を含む乾燥粉末である。一態様では、乾燥粉末を、MMADが約5μm以下であるか、約1～約5μmの範囲内、約2～約5μmの範囲内または約3～約5μmの範囲内にある粒子を含むか、これより実質的になる吸入可能な形態に分散させる。

【0051】

特に限定されないが、媒体粉碎、ジェット粉碎などを含めた粉碎、凍結乾燥、噴霧乾燥、微粉末への沈降などを含めた任意の従来の工程を用いて、乾燥粉末製剤を調製し得る。

【0052】

例を挙げると、本明細書に記載される化合物を水に懸濁させ、攪拌し、冷却することによって噴霧乾燥を実施する。任意選択で木炭を用いて溶液を精製し、ろ過する。次いで、50

任意の適切な噴霧乾燥器、例えばB u c h i M i n i S p r a y D r y e r B - 1 9 1などを用いて噴霧乾燥させる。

【 0 0 5 3 】

多段型カスケードインパクタをはじめとする適切な方法を用いて粒子径を決定し得る。例を挙げると、米国薬局方第601章には、定量乾燥粉末吸入器内のエアロゾルの特徴を明らかにする装置としてThermo Andersen Eight Stage Non-Viable Cascade Impactorが具体的に取り上げられている。このEight Stage Cascade Impactorは、エアロゾルを9.0 μm ~ 0.4 μm (28.3 L / 分における)に分級することが可能な8段の噴出ステージを用いるものであり、空中微粒子をステンレス製の衝突面または様々なる過媒体基質に衝突させる。最後のフィルターに0.4未満の粒子がすべて収集される。10

【 0 0 5 4 】

例を挙げると、本明細書に記載される化合物を、例えばステンレス製またはセラミック製の球の入ったミルに入れ、所望の薬物粒径範囲が得られるまで原料を回転させることによって媒体粉碎を実施する。媒体粉碎の利点としては、粒径制御に優れ、生成物の粒径範囲が狭く、回収率が高く、規模の拡大が容易な工程であることを挙げ得ることが理解される。

【 0 0 5 5 】

例を挙げると、ジェット粉碎では、極めて高圧の空気流を用いて粒子同士を衝突させ、所望の粒径の微粒子をミルから回収する。ジェット粉碎の利点としては、製造工程が短時間で粉碎時のエネルギー変換が少ないため、薬物製造時の温度上昇が少ないと挙げ得ることが理解される。ジェット粉碎工程は一般に、数秒から数分で完了する。20

【 0 0 5 6 】

例を挙げると、1つまたは複数の本明細書に記載される化合物の溶液に、均一な薬液に対する化合物の溶解度を低下させる共溶媒を加えて、溶質を沈降および/または晶析させることによって、沈降および/または晶析を実施する。共溶媒を十分に加えれば、ろ過または濃縮によって収集可能な固体の薬物粒子が形成される程度まで化合物の溶解度が低下する。沈降および/または晶析には、再現性が高く、回収率が高く、また低温条件下で実施可能なため分解が少ないという利点があり得ることが理解される。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態では、エアロゾル化が可能な製剤の噴霧速度は少なくとも約1 μL / 秒、少なくとも約2 μL / 秒、少なくとも約3 μL / 秒、少なくとも約4 μL / 秒または少なくとも約5 μL / 秒である。30

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、送達用量は約5 mL、約4.5 mL、約4 mL、約3.75 mLまたは約3.5 mLである。充填物にはこれより多くの物質が含まれ得るが、送達用量がその所定の1回分になるように構成されていることを理解するべきである。

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載される製剤のエアロゾルを提供することが可能な例示的な噴霧器としては、噴霧、ジェット、電子および超音波噴霧器、加圧、振動多孔プレート噴霧器もしくはこれと同等の噴霧器または主としてエアロゾルもしくは1~5 μm の乾燥粉末粒子を生成する乾燥粉末吸入器が挙げられる。このような粒径は、本明細書に記載される化合物を気管支内腔に有效地に送達して細菌感染を治療するのに望ましいことが理解される。組成物および製剤は、粒子の生成が可能な噴霧器を用いてエアロゾル化することによって送達され、この場合、大部分の粒子の平均径が約5 μm 以下であるか、約1~約5 μm の範囲内にある。40

【 0 0 6 0 】

例示的な噴霧器としては、標準的な呼吸増強超音波噴霧器(Ultraneb 100 / 99; Sunrise Medical HHG; Somerset, PA)、特殊噴霧器(Pari LC Plus Jet Nebulizer; Pari; Midlot

h i a n、 V A) およびコンプレッサ (P u l m o - A i d e ; S u n r i s e M e d i c a l H H G) を含めた乾燥粉末吸入器、定量吸入器、微噴霧器、超音波噴霧器およびジェット噴霧器が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

呼吸増強ジェット噴霧器を含めた例示的なジェット噴霧器には、 S I D E S T R E A M 、 P A R I L C 、 P A R I L C P L U S (P a r i R e s p i r a t o r y E q u i p m e n t 、 R i c h m o n d 、 V a) などがある。

【 0 0 6 2 】

例示的な超音波噴霧器としては、 A E R O S O N I C (D e V i l b i s s 社製) 、 U L T R A A I R E (O m r o n 社製) などが挙げられる。

10

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、特に限定されないが、 1 日 1 回、 1 日 2 回、 1 日 3 回、 8 時間毎などを含めた連日投与スケジュールで製剤を投与する。一実施形態では、連日投与スケジュールは 1 日 1 ~ 4 回、 1 日 3 回、 8 時間毎または 1 日 2 回である。別の実施形態では、連日投与スケジュールは覚醒時に 1 日 3 回、 例えば 7 時間間隔で 1 日 3 回または 6 時間間隔で 1 日 3 回などである。

【 0 0 6 4 】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物をアミノグリコシドと共に投与し、この場合、本明細書に記載される化合物を、恒久的なトプラマイシン耐性を防ぐのに必要な製造業者の表示によるトプラマイシン投与に必須の 28 日間の休薬期間などに、アミノグリコシドの代わりに投与する。

20

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、製剤を 5 ミリリットルのプラスチックバイアル、 例えば低密度ポリエチレン (L D P E) バイアルなどに入れる。バイアルは、成形同時充填工程を用いて無菌的に充填され得る。ほかの代替の例示的な充填物が米国特許第 5,409,125 号、同第 5,379,898 号、同第 5,213,860 号、同第 5,046,627 号、同第 4,995,519 号、同第 4,979,630 号、同第 4,951,822 号、同第 4,502,616 号および同第 3,993,223 号に記載されており、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。単位用量容器は、化合物の吸入を可能にするよう適合させた特定の装置に直接挿入するよう設計されたものであり得る。例を挙げれば、バイアルをホイル外袋に 1 袋当たり 6 本密封する。

30

【 0 0 6 6 】

例示的なマクロライドの非経口用量が米国特許出願第 61/312417 号に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、本明細書に記載されるマクロライドを 1 つまたは複数の他の抗生物質、 例えば 1 つまたは複数の他のアミノグリコシド、 1 つまたは複数の他のフルオロキノロン、 アズトレオナムおよび / またはホスホマイシンなどと共に投与する。一変形では、このような共投与をアミノグリコシドの作用に対して拮抗作用がないように実施し得る。一態様では、マクロライドをアミノグリコシドの効果に拮抗するか、有意に拮抗することが可能な用量よりも低い用量で投与する。別の変形では、このような共投与を、別の抗生物質、 例えばアミノグリコシド、 フルオロキノロン、 アズトレオナムおよび / またはホスホマイシンなどの活性との相乗作用が得られるように実施し得る。

40

【 0 0 6 8 】

トプラマイシンなどの抗生物質アミノグリコシドは、シードモナス感染症の治療に用いられる治療法の重要な追加薬剤である。緑膿菌 (P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a) は気管支内腔で増殖し、病原菌感染症に罹患しているか、これを緩和する必要のある患者の痰にみられる。感染症の増悪時には、患者の肺胞にも緑膿菌 (P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a) の増殖がみられることがある。病原性気管支内緑膿菌 (P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a) によって引き起こされる例示的

50

な疾患としては、囊胞性線維症が挙げられる。

【0069】

別の例示的な実施形態では、囊胞性線維症（C F）を治療する方法が本明細書に記載される。一態様では、この方法は、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライドを投与する段階を含む。一変形では、この方法はほかにも、1つまたは複数のアミノグリコシドを投与する段階を含む。別の変形では、この方法はほかにも、1つまたは複数のフルオロキノロンを投与する段階を含む。また別の変形では、この方法はほかにも、アズトレオナムを投与する段階を含む。また別の変形では、この方法はほかにも、ホスホマイシンを投与する段階を含む。上記方法のいずれかの一変形では、この方法は、吸入によってレボフロキサシンなどのフルオロキノロン、トブラマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質、アズトレオナムおよび／またはホスホマイシンを投与する段階を含む。
10

【0070】

例示的なアミノグリコシドとしては、特に限定されないが、アミカシン、アグラマイシン、アルベカシン、アストロマイシン、ベカナマイシン、ジベカシン、フラミセチン、ゲンタマイシン、ヒグロマイシンB、イセパマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、パロモマイシン硫酸塩、ロドストレプトマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダマイシンおよびその組合せが挙げられる。

【0071】

別の実施形態では、アミノグリコシドは、ゲンタマイシン、アミカシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシンおよびトブラマイシンならびにその組合せから選択される。
20

【0072】

本明細書に記載される方法に用い得る例示的な投与レジメンおよびプロトコルが米国特許第5508269号、同第6083922号および同第6890907号に記載されており、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。一変形では、この方法は、吸入によってトブラマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質を投与する段階を含む。

【0073】

本明細書では、フルオロキノロン系抗生物質を投与するための任意の従来の投与単位、製剤および／または方法、例えば、米国特許第5508269号、同第6890907号、同第6083922号および同第7696178号に記載されているフルオロキノロン系抗生物質を投与するための投与単位、製剤および／または方法などを用いてよく、上記特許の開示は参照により本明細書に組み込まれる。
30

【0074】

例示的なフルオロキノロン系抗生物質としては、特に限定されないが、オキソリン酸（Uroxin）、ピロミド酸（Panacid）、ピペミド酸（Dolcol）、ロソキサシン（Eradacil）、シプロフロキサシン（Ciproabay、Cipro、Ciproxin）、ロメフロキサシン（Maxaquin）、ナジフロキサシン（Acuatim、Nadoxin、Nadixa）、ノルフロキサシン（Lexinor、Noroxin、Quinabid、Janacin）、オフロキサシン（Floxin、Oxaldin、Tarivid）、ペフロキサシン（Peflazine）、ルフロキサシン（Uroflox）、バロフロキサシン（Baloxin）、レボフロキサシン（Cravit、Levaquin）、モキシフロキサシン（Avelox、Vigamox）、パズフロキサシン（Pasil、Pazucross）、スバルフロキサシン（Zagam）、トスフロキサシン（Ozex、Tosacin）、クリナフロキサシン、ゲミフロキサシン（Factive）、シタフロキサシン（Gracevit）、プルリフロキサシン（Quisnon）、デラフロキサシンおよびその組合せが挙げられる。
40

【0075】

本明細書では、フルオロキノロン系抗生物質を投与するための任意の従来の投与単位、製剤および／または方法を用い得る。
50

【 0 0 7 6 】

本明細書では、アズトレオナムを投与するための任意の従来の用量、製剤および／または方法、例えば、米国特許第 6 6 6 0 2 4 9 号および同第 7 2 1 4 3 6 4 号に記載されているアズトレオナムを投与するための投与単位、製剤および／または方法などを用いてよく、上記特許の開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 7 7 】

別の実施形態では、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライドを抑制療法プロトコルで投与する。別の実施形態では、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライドを C F などの肺疾患の急性増悪の補助療法プロトコルで投与する。別の実施形態では、プロトコルは、慢性綠膿菌 (*P. aeruginosa*) の感染および／またはコロニー形成を防ぐか、遅らせることが可能なものである。10

【 0 0 7 8 】

別の実施形態では、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライド、例えば C E M - 1 0 1などをトプラマイシンと共に投与する。

【 0 0 7 9 】

別の実施形態では、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライド、例えば C E M - 1 0 1などをレボフロキサシンと共に投与する。

【 0 0 8 0 】

別の実施形態では、1つまたは複数の本明細書に記載されるマクロライド、例えば C E M - 1 0 1などをアズトレオナムと共に投与する。20

【 0 0 8 1 】

別の実施形態では、C E M - 1 0 1をトプラマイシンと共に投与し、この場合、C E M - 1 0 1を経口投与し、トプラマイシンを吸入により投与する。別の実施形態では、C E M - 1 0 1をアズトレオナムと共に投与し、この場合、C E M - 1 0 1を経口投与し、アズトレオナムを吸入により投与する。別の実施形態では、C E M - 1 0 1をトプラマイシンと共に投与し、この場合、C E M - 1 0 1を吸入により投与し、トプラマイシンを吸入により投与する。別の実施形態では、C E M - 1 0 1をアズトレオナムと共に投与し、C E M - 1 0 1を吸入により投与し、アズトレオナムを吸入により投与する。一変形では、第一の投与期間、例えば第 1 日～28日にトプラマイシンまたはアズトレオナムを投与し、第二の期間、例えば第 29 日～56日に C E M - 1 0 1を投与するプロトコルの後に共投与を実施する。この交互の期間を繰り返してもよい。30

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、C E M - 1 0 1などの本明細書に記載されるマクロライドの例示的な1日経口用量は、患者の体重当たり約 1～約 2 5 m g / k g、約 1～約 1 0 m g / k g、約 2～約 8 m g / k g または約 4～約 6 m g / k g の範囲内にある。別の実施形態では、C E M - 1 0 1などの本明細書に記載されるマクロライドの例示的な成人ヒトの1日経口用量は、約 1 0 0～約 1 , 0 0 0 m g、約 2 0 0～約 8 0 0 m g または約 4 0 0～約 6 0 0 m g の範囲内にある。別の実施形態では、1日量は単一量または分割量であり、1日1回、1日2回、1日3回などで投与し得る。

【 0 0 8 3 】

投与は、痰中濃度が感染症または疾患の1つまたは複数の標的生物体の M I C の少なくとも約 10 倍になるよう実施するのが望ましいことが理解される。理論に束縛されるものではないが、このような例示的な用量は肺中濃度が約 1 μ g / m L 以上、約 2 μ g / m L 以上、約 4 μ g / m L 以上または約 8 μ g / m L 以上に達するのに十分な量であり、上記肺中濃度はほとんどの場合、M I C の約 10 以上の濃度に相当し得ると考えられる。理論に束縛されるものではないが、ほかにも、このような例示的な用量は肺病原菌に対して殺菌活性がみられる十分な量であると考えられる。40

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師をはじめとする臨床医が求める、治療する疾患または障害の症状軽減を含めた生物学的または医学的50

応答を組織系、動物またはヒトに誘発する活性化合物または医薬品の量を指す。一態様では、治療有効量は、疾患または疾患の症状を任意の内科治療に適用できる妥当な利益／リスク比で治療または軽減し得る量である。しかし、本明細書に記載される化合物および組成物の1日の合計使用量は、主治医によって妥当な医学的判断の範囲内で決定され得ることを理解するべきである。任意の特定の患者に対する具体的な治療上有効な投与レベルは、治療する障害および障害の重症度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の体重、全般的健康状態、性別および食事；使用する具体的な化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；治療期間；使用する具体的な化合物と組み合わせて、または同時に使用する薬物；ならび通常の技術を有する研究者、獣医師、医師をはじめとする臨床医に周知の同様の因子を含めた様々な因子によって決まる。

10

【0085】

本明細書で使用される治療有効量という用語は、組成物、製剤、キット、方法などに適用される場合、例として化合物の痰中濃度が標的生物体のMICの約10倍以上に達する量を含み得る。

【0086】

治療の成功が、特に限定されないが、努力呼気肺活量（FEV）および／または努力肺活量（FCV）の低下の減少またはこれらの向上を含めた任意の従来の方法または評価項目によってモニターされ得ることが理解される。さらに、治療の成功が、痰中の標的細菌のコロニー形成単位（CFU）の減少またはその増殖の低下によってモニターされ得ることが理解される。さらに、治療の成功が、シュードモナス（*Pseudomonas*）および／またはバーグホルデリア（*Burkholderia*）種の生存菌の減少によってモニターされ得ることが理解される。

20

【0087】

例示的な標的病原菌としては、特に限定されないが、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌およびコアグラーゼ陽性ブドウ球菌を含めたブドウ球菌、A群 溶血性連鎖球菌、非A群 溶血性連鎖球菌およびビリダンス群連鎖球菌を含めた連鎖球菌、腸球菌、ネセリア（*Nesseria*）種、クロストリジウム（*Clostridium*）種、ボルデテラ（*Bordetella*）種、バチルス（*Bacillus*）種およびコリネバクテリウム（*Corynebacterium*）種が挙げられる。具体的には、細菌感染症は、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（メチシリン耐性およびメチシリ
ン感受性）、表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）、スタフィロコッカス・ヘモリチカス（*Staphylococcus hemolyticus*）、腐性ブドウ球菌（*Staphylococcus saprophyticus*）、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス（*Staphylococcus lugdunensis*）、スタフィロコッカス・キャピティス（*Staphylococcus capitis*）、スタフィロコッカス・カプラエ（*Staphylococcus caprae*）、スタフィロコッカス・サッカロリティカス（*Staphylococcus saccharolyticus*）、スタフィロコッカス・シミュラントス（*Staphylococcus simulans*）、スタフィロコッカス・ワーネリ（*Staphylococcus warneri*）、スタフィロコッカス・ホミニス（*Staphylococcus hominis*）、スタフィロコッカス・インターメディウス（*Staphylococcus intermedius*）、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス（*Staphylococcus pseudointermedius*）、スタフィロコッカス・リリカス（*Staphylococcus lylricus*）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）、ストレプトコッカス・アガラクチア（*Streptococcus agalactiae*）、スタフィロコッカス・ジスガラクチエ亜種ジスガラクチエ（*Streptococcus dysgalactiae subspecies dysgalactiae*）、ストレプトコッカス・アンギノサス（*Streptococcus anginosus*）、ストレプトコッカス・ミティス（*Streptococcus mitis*）

30

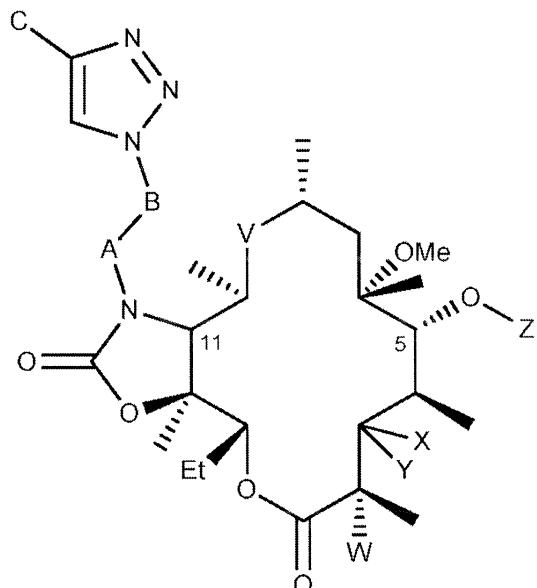
40

50

mitis)、ストレプトコッカス・サリバリウス (Streptococcus salivarius)、ストレプトコッカス・ボビス (Streptococcus bovis)、ストレプトコッカス・ミュータンス (Streptococcus mutans)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、淋菌 (Neisseria gonorrhoeae)、髄膜炎菌 (Neisseria meningitidis)、炭疽菌 (Bacillus anthracis)、百日咳菌 (Bordetella pertussis)、バークホルデリア・セパシア (Burkholderia cepacia)、ディフィシル菌 (Clostridium difficile)、フェカリス菌 (Enterococcus faecalis)、フェシウム菌 (Enterococcus faecium) およびジフテリア菌 (Coryne bacterium diphtheriae) からなる群より選択される細菌によって引き起こされる感染症である。特定の態様では、細菌感染症は、黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) (メチシリン耐性またはメチシリン感受性) によって引き起こされる感染症である。
10

【0088】

別の例示的な実施形態では、本明細書に記載されるマクロライドは、以下の式
【化3】



20

30

のマクロライドおよびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルおよびブロドラッグであり、式中：

X は H であり；Y は OR₇ であり；R₇ が単糖もしくは二糖またはその誘導体であるか；X および Y は、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し；

Z は単糖もしくは二糖またはその誘導体であり；

V は C(=O) または C(=NR₁₁) であり、R₁₁ はヒドロキシまたはアルコキシであり；
40

W は H、F、Cl、Br、I または OH であり；

A は CH₂、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)₂、S(=O)₂NH または C(=O)NHS(=O)₂ であり；

B は、n が 0 ~ 約 10 の範囲の整数である (CH₂)_n であるか、B は C₂ ~ C₁₀ アルケニルまたはアルキニルであり；

C は、それぞれが任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0089】

別の実施形態では、X および Y は、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成
50

する。別の実施形態では、Zは単糖またはその誘導体である。別の実施形態では、Zはアミノグルコースなどのアミノ含有単糖またはその誘導体、類似体もしくは立体異性体であり、特に限定されないが、デソサミンおよびその誘導体、ミカミノースおよびその誘導体、バンコサミンおよびその誘導体、L-バンコサミン、3-デスマチル-バンコサミン、3-e p i - バンコサミン、4-e p i - バンコサミン、アコサミン、3-アミノ-グルコース、4-デオキシ-3-アミノ-グルコース、アクチノサミン、ダウノサミン、3-e p i - ダウノサミン、リストサミン、N-メチル-D-グルカミンなどがこれに含まれる。別の実施形態では、Zはデソサミンまたはその誘導体である。別の実施形態では、Zはミカミノースまたはその誘導体である。別の実施形態では、VはC(O)である。別の実施形態では、WはHまたはFである。別の実施形態では、WはFである。別の実施形態では、AはCH₂である。別の実施形態では、Bは、nが約2～約4の範囲の整数である(CH₂)_nである。別の実施形態では、Bは(CH₂)₃である。別の実施形態では、Cは任意選択で置換されたアリールである。別の実施形態では、Cは置換アリールである。

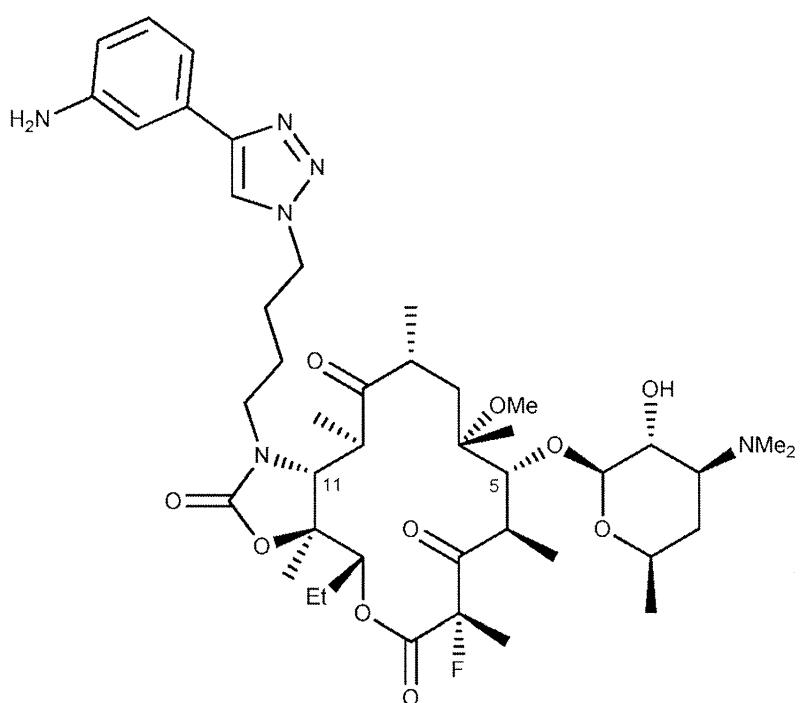
【0090】

上記X、Y、Z、W、A、Bおよびnの選択はそれぞれ特に限定されずに組み合わせ得るものであり、したがって、このような化合物の亜属が本明細書に具体的に記載されることを理解するべきである。例えば、別の実施形態では、XおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し、かつZが単糖またはその誘導体である；あるいはXおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し、かつVがC(O)である；あるいはXおよびYが、結合している炭素と一緒にになってカルボニルを形成し、WがFであり、かつAがCH₂である；あるいはZがデソサミンまたはその誘導体であり、VがC(O)であり、AがCH₂であり、かつBが、nが約2～約4の範囲の整数である(CH₂)_n；など。

【0091】

別の実施形態では、本明細書に記載されるマクロライドは、CEM-101もしくはソリスロマイシンとしても知られる式

【化4】



のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグである。

10

20

30

40

50

【0092】

本明細書に記載されるマクロライドは、本明細書に記載される通りに調製しても、米国特許出願公開第2006/0100164号およびPCT国際公開第2009/055557号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に従って調製してもよい。

【0093】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、任意選択で分岐している炭素原子鎖を包含する。本明細書で使用される「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、任意選択で分岐し、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む炭素原子鎖を包含する。アルキニルはほかにも、1つまたは複数の二重結合を含み得ることを理解するべきである。さらに、ある特定の実施形態では、アルキルは、C₁～C₂₄、C₁～C₁₂、C₁～C₈、C₁～C₆およびC₁～C₄を含め長さが限定されているのが有利であることを理解するべきである。さらに、ある特定の実施形態では、アルケニルおよび/またはアルキニルはそれぞれ、C₂～C₂₄、C₂～C₁₂、C₂～C₈、C₂～C₆およびC₂～C₄を含め長さが限定されているのが有利であり得ることを理解するべきである。本明細書では、アルキル基、アルケニル基および/またはアルキニル基の短い方が化合物に付与される脂溶性が低くなり得、したがって、異なる薬物動態的挙動を有することが理解される。例示的なアルキル基には、特に限定されないが、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがある。10

【0094】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、任意選択で分岐し、鎖の少なくとも一部分が環状である炭素原子鎖を包含する。シクロアルキルアルキルはシクロアルキルの一部であることを理解するべきである。シクロアルキルは多環式であり得ることを理解するべきである。例示的なシクロアルキルとしては、特に限定されないが、シクロブロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチルシクロブロピル、シクロペンチルエタ-2-イル、アダマンチルなどが挙げられる。本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、任意選択で分岐し、少なくとも1つの二重結合を含み、鎖の少なくとも一部分が環状である炭素原子鎖を包含する。1つまたは複数の二重結合がシクロアルケニルの環状部分および/またはシクロアルケニルの非環状部分に存在し得ることを理解するべきである。シクロアルケニルアルキルおよびシクロアルキルアルケニルはそれぞれシクロアルケニルの一部であることを理解するべきである。シクロアルキルは多環式であり得ることを理解するべきである。例示的なシクロアルケニルとしては、特に限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキシルエテン-2-イル、シクロヘプテニルプロペニルなどが挙げられる。さらに、シクロアルキルおよび/またはシクロアルケニルを形成する鎖は、C₃～C₂₄、C₃～C₁₂、C₃～C₈、C₃～C₆およびC₅～C₆を含め長さが限定されているのが有利であることを理解するべきである。本明細書では、シクロアルキルおよび/またはシクロアルケニルをそれぞれ形成するアルキル鎖および/またはアルケニル鎖の短い方が化合物に付与される脂溶性が低くなり得、したがって、異なる薬物動態的挙動を有することが理解される。30

【0095】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子の両方を含み、任意選択で分岐している原子鎖を包含する。例示的なヘテロ原子としては、窒素、酸素および硫黄が挙げられる。特定の変形では、例示的なヘテロ原子としてほかにも、リンおよびセレンが挙げられる。本明細書で使用されるヘテロシクリルおよび複素環を含む「シクロヘテロアルキル」という用語は、炭素と少なくとも1つのヘテロ原子の両方を含み、任意選択で分岐し、鎖の少なくとも一部分が環状である原子鎖を包含する。例示的なヘテロ原子としては、窒素、酸素および硫黄が挙げられる。特定の変形では、例示的なヘテロ原子としてほかにも、リンおよびセレンが挙げられる。例示的なシクロヘテロアルキルとしては、特に限定されないが、テトラヒドロフリル、ピロリジニ4050

ル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニルなどが挙げられる。

【0096】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香族炭素環基および芳香族複素環基を含めた単環および多環芳香族基を包含し、各基は任意選択で置換されていてよい。本明細書で使用される「カルバリル」という用語は芳香族炭素環基を包含し、各基は任意選択で置換されていてよい。本明細書に記載される例示的な芳香族炭素環基としては、特に限定されないが、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は芳香族複素環基を包含し、各基は任意選択で置換されていてよい。
10 例示的な芳香族複素環基としては、特に限定されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルなどが挙げられる。

【0097】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は基 NH_2 、アルキルアミノおよびジアルキルアミノを包含し、ジアルキルアミノの2つのアルキルは同じであっても、異なるものであってもよい、すなわちアルキルアルキルアミノであってよい。アミノの例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどが挙げられる。
20 さらに、アミノアルキルまたはアシルアミノのようにアミノが別の用語を修飾しているか、別の用語に修飾されている場合、上記のような用語アミノの変形がアミノに包含されることを理解するべきである。アミノアルキルの例としては、 $\text{H}_2\text{N}-\text{アルキル}$ 、メチルアミノアルキル、エチルアミノアルキル、ジメチルアミノアルキル、メチルエチルアミノアルキルなどが挙げられる。アシルアミノの例としては、アシルメチルアミノ、アシルエチルアミノなどが挙げられる。

【0098】

本明細書で使用される「アミノおよびその誘導体」という用語は、本明細書に記載されるアミノおよびアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、ヘテロアルケニルアミノ、ヘテロアルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、シクロヘテロアルキルアミノ、シクロヘテロアルケニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニルアミノ、アリールアルキニルアミノ、アシルアミノなどが包含され、上記のものはそれぞれ任意選択で置換されている。「アミノ誘導体」という用語はほかにも、尿素、カルバミン酸エステルなどを包含する。
30

【0099】

本明細書で使用される「任意選択で置換された（されている）」という用語は、任意選択で置換されたラジカルの水素原子が他の官能基に置き換わっていることを包含する。このような他の官能基の例としては、特に限定されないが、アミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸およびその誘導体、カルボン酸およびその誘導体などが挙げられる。例として、アミノ、ヒドロキシル、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキルおよび/またはスルホン酸はいずれも、任意選択で置換されている。
40

【0100】

本明細書で使用される「任意選択で置換されたアリール」という用語は、任意選択で置換されたアリールの水素原子が他の官能基に置き換わっていることを包含する。このような他の官能基の例としては、特に限定されないが、アミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸およびその誘導体、カルボン酸およびその誘導体な
50

などが挙げられる。例として、アミノ、ヒドロキシル、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキルおよび／またはスルホン酸はいずれも、任意選択で置換されている。

【0101】

例示的な置換基としては、特に限定されないが、ラジカル - (C_{H₂})_x Z^x が挙げられ、式中、x は 0 ~ 6 の整数であり、Z はハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルカノイルオキシを含めたアルカノイルオキシ、任意選択で置換されたアロイルオキシ、C₁ ~ C₆ アルキルを含めたアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシを含めたアルコキシ、C₃ ~ C₈ シクロアルキルを含めたシクロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルコキシを含めたシクロアルコキシ、C₂ ~ C₆ アルケニルを含めたアルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニルを含めたアルキニル、C₁ ~ C₆ ハロアルキルを含めたハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシを含めたハロアルコキシ、C₃ ~ C₈ ハロシクロアルキルを含めたハロシクロアルキル、C₃ ~ C₈ ハロシクロアルコキシを含めたハロシクロアルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆ アルキル) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ、アルキルカルボニルアミノ、N - (C₁ ~ C₆ アルキル) アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、C₁ ~ C₆ アルキルアミノアルキル、(C₁ ~ C₆ アルキル) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、N - (C₁ ~ C₆ アルキル) アルキルカルボニルアミノアルキル、シアノおよびニトロから選択されるか；Z^x は - CO₂R⁴ および - CONR⁵R⁶ から選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して、それぞれ存在するごとに水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよびアリール - C₁ ~ C₆ アルキルから選択される。10

【0102】

本明細書に記載される化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含み得るか、別の方で多数の立体異性体として存在することが可能であり得る。一実施形態では、本明細書に記載される本発明がいかなる特定の立体化学的条件にも限定されないこと、また化合物ならびにそれを含む組成物、方法、使用および薬物が光学的に純粋なものであっても、ラセミ混合物をはじめとする鏡像異性体混合物、他のジアステレオ異性体混合物などを含めた様々な立体異性体混合物のいずれかであってもよいことを理解するべきである。このほか、このような立体異性体混合物が、1つまたは複数のキラル中心に単一の立体化学配置を含むとともに、1つまたは複数の他のキラル中心に立体化学配置の混合物を含み得ることを理解するべきである。20

【0103】

同様に、本明細書に記載される化合物はシス型、トランス型、E型およびZ型二重結合などの幾何学的中心を含み得る。別の実施形態では、本明細書に記載される本発明がいかなる特定の幾何異性体条件にも限定されないこと、また化合物ならびにそれを含む組成物、方法、使用および薬物が純粋なものであっても、様々な幾何異性体混合物のいずれかであってもよいことを理解するべきである。このほか、このような幾何異性体混合物が、1つまたは複数の二重結合に単一の立体配置を含むとともに、1つまたは複数の他の二重結合に幾何学的配置の混合物を含み得ることを理解するべきである。30

【0104】

本明細書で使用される「組成物」という用語は一般に、特定量の特定成分を含む任意の生成物のほか、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に生じる任意の生成物を指す。本明細書に記載される組成物は、単離された本明細書に記載の化合物または塩、溶液、水和物、溶媒和物をはじめとする形態の本明細書に記載の化合物から調製され得ることを理解するべきである。ほかにも、組成物が様々な非晶質形、非非晶質形、部分結晶形、結晶形および／またはその他の形態の本明細書に記載の化合物から調製され得ることを理解するべきである。このほか、組成物が本明細書に記載される化合物の様々な水和物および／または溶媒から調製され得ることを理解するべきである。したがって、本明細書に記載の化合物を列挙するこのような医薬組成物は、様々な形態および／または溶媒和物もしくは水和物形態の本明細書に記載の化合物をそれぞれ、または任意に組み合わせて含4050

むことを理解するべきである。例としては、組成物は1つまたは複数の担体、希釈剤および／または補形剤を含み得る。本明細書に記載される化合物またはこれを含有する組成物は、本明細書に記載される方法に適した任意の従来の剤形に治療有効量で製剤化され得る。本明細書に記載される化合物またはこれを含有する組成物は、そのような製剤を含め、既知の方法を用いて本明細書に記載される方法の多種多様な従来の経路および多種多様な投与形式で投与され得る（一般的には、Remington: The Science and Practice of Pharmacy（第21版，2005）を参照されたい）。

【0105】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は一般に、生体系に投与したとき、1つまたは複数の自発的な化学反応、酵素触媒による化学反応および／または代謝による化学反応あるいはその組合せの結果、生物学的に活性な化合物を生じる任意の化合物を指す。in vivoでは、プロドラッグは通常、酵素（例えばエステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼなど）、単純な生物化学をはじめとするin vivoの過程による作用を受けて、より薬理活性の高い薬物を遊離するか、これを再生する。この活性化は、内在性の宿主酵素またはプロドラッグの投与前、投与後もしくは投与時に宿主に投与される非内在性の酵素の作用によって生じ得る。プロドラッグ使用のさらなる詳細については、米国特許第5,627,165号；およびPathalkar, Enzymic protection group techniques in organic synthesis, Stereoselective biocatalysis 775-797(2000)に記載されている。プロドラッグは標的化送達、安全性、安定性などの目標が達成された後直ちに元の薬物に変換され、次いで、遊離したプロドラッグを形成する残りの基が迅速に排泄されるのが有利であることが理解される。

【0106】

プロドラッグは、最終的にin vivoで化合物上に存在する-OH-、-SH、-CO₂H、-NR₂などの1つまたは複数の官能基に切断される基を結合させることによって、本明細書に記載される化合物から調製され得る。例示的なプロドラッグとしては、特に限定されないが、基がアルキル、アリール、アラルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステルのほか、結合している基がアシル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、リン酸または硫酸であるヒドロキシル、チオールおよびアミンのエステルが挙げられる。活性エステルとも呼ばれる例示的なエステルとしては、特に限定されないが、1-インダニル、N-オキシスクシンイミド；アシルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、P-アセトキシエチル、P-ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)プロパ-1-イル、(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチルなど；アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばエトキシカルボニルオキシメチル、-エトキシカルボニルオキシエチル、P-エトキシカルボニルオキシエチルなど；ジ低級アルキルアミノアルキル基を含めたジアルキルアミノアルキル基、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルなど；2-(アルコキシカルボニル)-2-アルケニル基、例えば2-(イソブトキシカルボニル)ペント-2-エニル、2-(エトキシカルボニル)ブタ-2-エニルなど；およびラクトン基、例えばフタリジル、ジメトキシフタリジルなどが挙げられる。

【0107】

さらなる例示的なプロドラッグは、本明細書に記載される化合物の溶解度および／または安定性を増大させるよう機能するアミド基またはリン基などの化学的部分を含む。アミノ基のさらなる例示的なプロドラッグとしては、特に限定されないが、(C₃～C₂₀)アルカノイル；ハロ-(C₃～C₂₀)アルカノイル；(C₃～C₂₀)アルケノイル；(C₄～C₇)シクロアルカノイル；(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₁₆)アルカノイル；任意選択で置換されたアロイル、例えば、非置換アロイルまたはハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁～C₃)アルキルおよび(C₁

10

20

30

40

50

～C₃)アルコキシからなる群より選択される1～3つの置換基によって置換され、それぞれが任意選択で1つもしくは複数の1～3つのハロゲン原子でさらに置換されたアロイルなど；任意選択で置換されたアリール(C₂～C₁₆)アルカノイル、例えば、置換されていないか、ハロゲン、(C₁～C₃)アルキルおよび(C₁～C₃)アルコキシからなる群より選択される1～3つの置換基によって置換され、それぞれが任意選択で1～3個のハロゲン原子でさらに置換されたアリールラジカルなど；ならびにヘテロアリール部分にO、SおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を有し、アルカノイル部分に2～10個の炭素原子を有する任意選択で置換されたヘテロアリールアルカノイル、例えば、置換されていないか、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁～C₃)アルキルおよび(C₁～C₃)アルコキシからなる群より選択される1～3つの置換基によって置換され、それぞれが任意選択で1～3個のハロゲン原子でさらに置換されたヘテロアリールラジカルなどが挙げられる。例に挙げた基は網羅的なものではなく例示的なものであり、従来の工程によって調製され得るものである。

【0108】

プロドラッグ自体は有意な生物活性をもたないものであり得るが、代わりに投与後、in vivoで1つまたは複数の自発的な化学反応、酵素触媒による化学反応および/または代謝による化学反応あるいはその組合せを受けて、生物学的に活性であるか、生物学的に活性な化合物の前駆体である本明細書に記載の化合物を生じることが理解される。しかし、いくつかの場合にはプロドラッグが生物学的に活性なものであることが理解される。このほか、プロドラッグが多くの場合、経口バイオアベイラビリティ、薬力学的半減期などの改善によって薬物の効果または安全性の改善に役立ち得ることが理解される。プロドラッグはほかにも、単に望ましくない薬物の特性を覆い隠すか薬物送達を改善する基を含む、本明細書に記載される化合物の誘導体を指す。例えば、1つまたは複数の本明細書に記載される化合物は、薬物の臨床適用の際に薬理学的、薬学的または薬物動態的に障壁となり得、遮断するか最小限に抑えるのが有利な望ましくない特性、例えば、経口薬物の低い吸収率、部位特異性の欠如、化学的不安定性、毒性、患者に受け入れられにくいこと（不快な味、臭気、注射部位の痛みなど）をはじめとする特性などを示し得る。本明細書では、プロドラッグをはじめとする可逆的誘導体を用いる戦略が薬物の臨床応用の至適化に有用であり得ることが理解される。

【0109】

本明細書に記載される方法では、共投与または組合せの個々の構成要素を任意の適切な手段によって同期間に、同時に、逐次的に、別個に、または単一の医薬製剤で投与し得ることを理解するべきである。共投与する化合物または組成物を別個の剤形で投与する場合、各化合物の1日当たりに実施する投与の回数は同じであっても、異なっていてもよい。化合物または組成物を同じ投与経路で投与しても、異なる投与経路で投与してもよい。化合物または組成物を同時レジメンまたは交互レジメンに従って、治療過程の同じ時点または異なる時点で、分割形態または単一形態で同時に投与し得る。

【0110】

例示的な経口投与経路としては、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などが挙げられる。

【0111】

例示的な非経口投与経路としては、静脈内、動脈内、腹腔内、硬膜外、尿道内、胸骨内、筋肉内および皮下のほか、当該技術分野で認められている他の任意の非経口投与経路が挙げられる。例示的な非経口投与手段としては、有針（顕微針を含む）注射器、無針注射器および注入技術のほか、当該技術分野で認められている他の任意の非経口投与手段が挙げられる。非経口製剤は通常、塩、炭水化物および緩衝剤などの添加剤を含有し得る水溶液（好ましくは約3～約9の範囲内のpHのもの）であるが、一部の適用では、無菌非水溶液として、または無菌無発熱物質水などの適切な溶媒とともに使用する乾燥形態としてより適切に製剤化されたものであり得る。無菌条件下での、例えば凍結乾燥による非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製剤技術を用いて容易に実施し得る。例としては

10

20

30

40

50

、化合物の非経口投与を生理食塩水溶液の形態で、または化合物をリポソーム内に組み込んで実施する。化合物自体が溶解するほど十分に可溶性でない場合、エタノールなどの可溶化剤を用い得る。

実施例

【0112】

実施例 . 吸入可能な製剤

C E M - 1 0 1 などの本明細書に記載される化合物を従来の乾燥粉末製剤または溶液製剤に製剤化する。任意選択で、化合物を薬学的に許容される塩として製剤化してもよい。乾燥粉末製剤は受動的乾燥粉末吸入器を用いて投与する。溶液製剤は加圧定量吸入器、噴霧器またはこれと同等の装置を用いて投与する。例示的な乾燥粉末製剤としては、特に限定されないが、P u l m o s p h e r e (P S) 製剤 (I n h a l e T h e r a p e u t i c S y s t e m s , S a n C a r l o s , C A) などが挙げられる。P S 製剤は D e l l a m a r y ら , H o l l o w p o r o u s p a r t i c l e s i n m e t e r e d d o s e i n h a l e r s , P h a r m R e s 1 7 : 1 6 8 - 1 7 4 (2 0 0 0) に従って調製される。上記刊行物および本明細書に引用されるほかの各刊行物は、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【0113】

実施例 . シュードモナスアルギン酸の調製

N H 5 7 3 8 8 A などの緑膿菌 (P . a e r u g i n o s a) を 5 0 m L のミュラー・ヒントンプロス (M H B) 中、 3 7 ° で振盪しながら (1 7 0 r p m) 2 4 ~ 2 8 時間培養する。細菌細胞を遠心分離 (2 3 , 0 0 0 × g 、 3 0 分、 4 °) により回収し、 3 ~ 6 m L の M H B に再懸濁させる。上清を収集し、 8 0 ° の水浴中に 3 0 分間置く。上清を氷冷 9 9 % エタノール 1 5 0 m L に加えることによってアルギン酸を沈殿させる。沈殿したアルギン酸を無菌細菌用ループで収集し、無菌生理食塩水で数回洗浄する。次いで、精製したアルギン酸を無菌生理食塩水 1 0 m L に再懸濁させ、激しく攪拌して均一な懸濁液を形成させる。アルギン酸の濃度を測定し、 2 ~ 3 m g / m L の濃度に調整する。

【0114】

実施例 . 急性マウス感染症モデル

A T C C 2 7 8 5 3 などの緑膿菌 (P . a e r u g i n o s a) を M H B 中、 3 5 ° で一晩増殖させる。細菌懸濁物を 6 0 0 n m での吸光度と所定のプレート計数との相関によつて約 $1 \times 1 0 ^ 5 \sim 6 \times 1 0 ^ 5$ C F U / m L に調整する。第 1 日および第 3 日、雌 S w i s s マウスにシクロホスファミド (B a x t e r , D e e r f i e l d , I L) 1 5 0 m g / k g を腹腔内注射することによって好中球を減少させる。第 4 日、 1 m L の注射器に取り付けた湾曲した強制経口投与チップで接種材料 0 . 0 5 m L を気管内に点滴注入することによってマウスを感染させる。感染 2 4 時間後、抗生物質治療を開始し、 1 日 1 回または 2 回 (B I D) 、 2 4 時間または 4 8 時間投与する。抗生物質をマイクロスプレー・アロゾル装置でエアロゾル化する。感染およびエアロゾル治療はいずれも、マウスがイソフルラン麻酔下 (酸素中 5 % のイソフルランを 4 L / 分で流す) にある間に実施する。治療開始前、未治療群のマウス (n = 8) を屠殺して治療前の細菌数を計測する。最後の抗生物質を投与してから 1 2 ~ 1 6 時間後、治療個体 (n = 8) を二酸化炭素窒息により屠殺する。肺を無菌状態で摘出し、無菌生理食塩水 1 m L 中でホモジナイズする (P r o 2 0 0 ホモジナイザー ; P r o S c i e n t i f i c , M o n r o e , C T) 。ホモジナイズした肺の 1 0 倍連続希釈物をミュラー・ヒントン寒天上に播き、コロニーを計数した。生存試験では、マウス (n = 1 0) を治療終了後 7 日間または感染後計 9 日間観察する。

【0115】

実施例 . 慢性マウス肺感染症モデル

N H 5 7 3 8 8 A などの緑膿菌 (P . a e r u g i n o s a) を 5 0 m L の M H B 中、 3 7 ° で振盪しながら (1 7 0 r p m) 2 4 ~ 2 8 時間培養する。細菌細胞を遠心分離 (2 3 , 0 0 0 × g 、 3 0 分、 4 °) により回収し、 3 ~ 6 m L の M H B に再懸濁させる。

細菌をアルギン酸懸濁液で希釈して(1:10)約 10^8 CFU/mLとする。感染4日前、シクロホスファミド150mg/kgを腹腔内に単回投与することによって一過性の好中球減少症を確立することにより、最初の感染症を確立させる。第4日、マウスがイソフルラン麻酔下にある間に、1mLの注射器に取り付けた湾曲したビーズチップによる強制経口投与を用いてマウスに感染させる。感染24時間後、抗生物質治療を開始し、BIDで3日間連日投与する。様々な濃度の抗生物質を使用し、経口経路、腹腔内経路またはマイクロスプレー装置によるエアロゾル経路により投与する。最後の治療から12~16時間後、マウスを屠殺し、本明細書に記載される通りに肺内のコロニー数を計測する。

【0116】

統計解析

10

生存率および肺内の細菌数をそれぞれログランク検定およびマン・ホイットニーのU検定により解析する(GraphPad Prism, version 4.03)。P値が0.05未満であれば統計的に有意であるとする。

【0117】

実施例. 本明細書に記載される化合物は緑膿菌(*P. aeruginosa*) (PA)に発現する排出ポンプには不十分な基質である既知の排出表現型を有するPAの36種類の臨床株および実験室株のMICを、陽イオン調整ミュラー・ヒントンプロス(CA-MHB)またはRPMI培地(真核細胞培養によく用いられる)での微量希釈により測定する。Phe-Arg--ナフチルアミド(PaN, 50mg/L)およびEGTA 5mMを用いて、それぞれ排出ポンプを阻害し、OMの完全性を変化させる。緑膿菌(*P. aeruginosa*)株ATCC PAO1を参照として用いる。PA12は、4つの主要な排出系(MexAB、MexCD、MexEF、MexXY)を過剰発現する臨床株であり、PA403は、この4つの主要な排出系をコードする遺伝子が欠失した実験室株である。MIC決定にはこのほか、排出ポンプをコードする遺伝子の発現が知られている一連の参照株または臨床分離株を用いる。10%ウシ胎仔血清を添加したMHプロスもしくはRPMI培地(真核細胞培養に用いられる)または血清の量を漸増させて添加したMHプロスでの微量希釈によりMICを測定する。EGTA(5mM)をキレート剤(外膜の完全性を崩壊させる)として使用し、PaN(50mg/L)を非特異的排出阻害剤として使用した。結果を表1に示す。

20

【0118】

30

【表1】

| 菌株 | 排出発現 | ERY | | CLR | | AZM | | TEL | | CEM-101 | |
|------|--------------|-----|------|-----|------|------|------|-----|------|---------|------|
| | | MHB | RPMI | MHB | RPMI | MHB | RPMI | MHB | RPMI | MHB | RPMI |
| 12 | AB+CD+EF+XY+ | 512 | 32 | 512 | 16 | 2.56 | 2 | 128 | 4 | 128 | 4 |
| 434 | A8+CD+XY+ | 512 | 128 | 512 | 128 | 512 | 4 | 128 | 4 | 128 | 8 |
| 63 | AB+EF+XY+ | 512 | 64 | 512 | 32 | 256 | 2 | 128 | 4 | 64 | 4 |
| 207 | AB+EF+XY+ | 512 | 128 | 512 | 64 | 512 | 4 | 128 | 4 | 32 | 4 |
| 48 | CD+EF+XY+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 128 | 8 | 128 | 4 |
| 49 | CD+EF+XY+ | 512 | 64 | 512 | 32 | 256 | 2 | 128 | 4 | 128 | 4 |
| 11 | AB+CD+ | 256 | 16 | 512 | 16 | 128 | 2 | 64 | 1 | 16 | 2 |
| 266B | AB+CD+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 256 | 4 | 256 | 4 |
| 333A | AB+EF+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 64 | 2 | 128 | 2 |
| 335 | AB+EF+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 512 | 4 | 128 | 4 | 128 | 2 |
| 16 | AB+XY+ | 512 | 32 | 512 | 64 | 256 | 4 | 128 | 4 | 32 | 4 |
| 68 | AB+XY+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 128 | 4 | 64 | 4 |
| 168B | CD+XY+ | 512 | 256 | 512 | 256 | 512 | 4 | 256 | 4 | 128 | 4 |
| 133 | EF+XY+ | 2 | 64 | 512 | 64 | 256 | 4 | 128 | 4 | 64 | 4 |
| 156 | EF+XY+ | 512 | 16 | 512 | 32 | 512 | 4 | 128 | 2 | 64 | 2 |
| 1 | AB+ | 512 | 8 | 512 | 32 | 128 | 4 | 128 | 4 | 128 | 2 |
| 21 | AB+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 64 | 2 | 128 | 4 |
| 2 | CD+ | 512 | 256 | 512 | 128 | 512 | 4 | 256 | 16 | 256 | 8 |
| 41 | CD+ | 512 | 64 | 512 | 64 | 256 | 2 | 256 | 4 | 256 | 4 |
| 3 | EF+ | 256 | 8 | 256 | 16 | 64 | 2 | 64 | 0.25 | 8 | 1 |
| 40 | EF+ | 256 | 32 | 256 | 16 | 256 | 2 | 64 | 2 | 32 | 4 |
| 4 | XY+ | 512 | 32 | 512 | 32 | 256 | 2 | 128 | 4 | 128 | 4 |
| 22 | XY+ | 512 | 32 | 512 | 32 | 256 | 2 | 128 | 2 | 64 | 4 |
| PA01 | 参照 | 512 | 32 | 512 | 32 | 256 | 4 | 256 | 2 | 128 | 4 |
| 397 | AB- | 16 | 2 | 16 | 2 | 8 | 1 | 8 | 0.03 | 2 | 1 |
| 392 | CD- | 256 | 16 | 256 | 16 | 128 | 2 | 32 | 0.5 | 16 | 1 |
| 398 | CD- | 16 | 4 | 32 | 4 | 16 | 1 | 8 | 0.25 | 4 | 2 |
| 391 | EF- | 256 | 32 | 256 | 16 | 128 | 2 | 64 | 2 | 32 | 2 |
| 394 | XY- | 512 | 32 | 512 | 32 | 256 | 4 | 64 | 1 | 32 | 4 |
| 400 | XY- | 16 | 4 | 16 | 4 | 8 | 2 | 8 | 0.25 | 4 | 1 |
| 395 | HI- | 256 | 32 | 256 | 32 | 128 | 2 | 32 | 2 | 64 | 2 |
| 396 | ompH- | 128 | 16 | 64 | 16 | 64 | 2 | 16 | 0.25 | 8 | 2 |
| 401 | ompH- | 8 | 4 | 8 | 2 | 8 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 |
| 399 | AB-EF- | 16 | 4 | 16 | 4 | 16 | 2 | 4 | 0.25 | 8 | 1 |
| 403 | AB-CD-EF-XY- | 16 | 4 | 16 | 4 | 8 | 2 | 4 | 0.5 | 4 | 1 |
| 405 | AB-CD-EF-XY- | 8 | 4 | 8 | 4 | 8 | 2 | 8 | 0.25 | 4 | 1 |

【0119】

表2にPAO1(野生型)、PA12(4つの排出ポンプを過剰発現する)およびPA403(5つの排出ポンプをコードする遺伝子が破壊されている)で得られた結果を示す。

【0120】

【表2】

| | PAO1 (a) | | | | | | PA 12 (b) | | | | | |
|---------|----------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|------|
| | CA-MHB | | | RPMI | | | CA-MHB | | | RPMI | | |
| | CT | PaBN | EGTA | CT | PaBN | EGTA | CT | PaBN | EGTA | CT | PaBN | EGTA |
| ERY | 512 | 16 | 256 | 32 | 32 | 32 | 512 | 32 | 512 | 32 | 32 | 2 |
| CLR | 512 | 8 | 256 | 32 | 4 | 32 | 512 | 16 | 256 | 16 | 16 | 2 |
| AZI | 128 | 4 | 8 | 2 | 4 | 0.25 | 256 | 2 | 256 | 2 | 2 | 0.5 |
| TEL | 128 | 4 | 32 | 2 | 4 | 1 | 128 | 4 | 32 | 4 | 4 | 1 |
| CEM-101 | 32 | 8 | 8 | 2 | 2 | 1 | 32 | 4 | 16 | 4 | 4 | 1 |

| | P403 © | | | | | |
|----------|--------|------|------|------|------|-------|
| | CA-MHB | | | RPMI | | |
| | C | PaBN | EGTA | CT | PaBN | EGTA |
| ERY | 16 | ND | 16 | 4 | 4 | 0.5 |
| CLR | 16 | ND | 32 | 4 | 4 | 0.5 |
| AZI | 8 | ND | 2 | 2 | 2 | 0.125 |
| TEL | 4 | ND | 2 | 0.5 | 1 | 0.06 |
| CEM-101d | 4 | ND | 1 | 1 | 2 | 0.25 |

对照条件下(CT)、PaN 50 mg/L の存在下またはEGTA 5 mM 存在下でのMIC (mg/L)。(a) 野生型株；(b) MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN、MexXY-OprMを過剰発現する臨床分離株；(c) (MexAB-OprM)、(MexCD-OprJ)、(MexEF-OprN)、(MexJK)、(MexXY)。CA-MHB ではいずれの分子もPAO1 およびPA12 に対してMICが高い値を示したが、RPMI 中またはPaN の存在下で試験した場合、MIC が低下した(PA403に近い値に達した)。EGTAにより、CA-MHB ではケトライドのMIC が低下し、RPMI では相加効果がみられた。CEM-101 には排出ポンプ阻害剤の存在下で比較的小さい差がみられた。

【0121】

実施例

げっ歯類および非ヒト靈長類を対象にした毒性試験で、CEM-101 を反復投与するいくつかの *in vivo* プロトコルによって CEM-101 の組織中濃度が最高血漿中濃度の約17倍～約100倍になることがわかった。CEM-101 は組織に蓄積し、肝臓、脾臓、肺および唾液腺で濃度が最も高かった。この関係は放射性標識 CEM-101 を用いたげっ歯類のADME 試験で確認されたものである。100 mg/kg で経口投与したところ、雌雄とも血漿に対する肺組織の放射活性比、約13:1 が観察された。20 mg/kg で静脈内投与したところ、データの変動が大きくなり、雄では肺/血漿比17.6、雌では肺/血漿比6.2 が観察された。Cmax およびAUC は用量範囲全体にわたって0.022 μg/mL および0.04 μ·時/mL ~ 1.96 μg/mL および28.60 μg·時/mL の範囲内にあった。50 ~ 1600 mg の用量範囲で CEM-101 の平均tmax が1.5 時間から6.0 時間に増大し、平均終末相半減期が2.2 時間から7.9 時間に増大した。

【0122】

実施例・組織内分布

CEM-101 は吸収および組織への分布に優れている。ラットでは、250 mg/(kg·日) で CEM-101 の平均肺中濃度および肝臓中濃度5 が血漿中濃度の17倍お

10

20

30

40

50

より 1.5 倍であった。サルでは、用量 200 mg / (kg · 日) で肺中濃度および肝臓中濃度が血漿中濃度の 50.3 倍および 71.1 倍であった。ラット、サルとともに心臓中の CEM - 101 の濃度は肺または肝臓の濃度よりも有意に低く、それぞれ血漿中濃度の 5 倍および 5.4 倍であった。

【 0123 】

実施例 . CEM - 101 単独ならびにトプラマイシンおよびアミカシンと併用した CEM - 101 の緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 、 MRS A および *B. cepacia*) に対する活性

囊胞性線維症は米国ではよくみられる先天的な遺伝異常である。この疾患の結果、患者は成人早期から成人後期まで生存し得るが、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (多くの場合、ムコイド) 、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および MRS A をはじめとする病原菌によって引き起こされる肺炎の再発発作に苦しむ。このような感染症の発作の再発性により多耐性、場合によつては汎耐性が生じ、併用療法が唯一の代替療法となる。一般的には耐性のグラム陰性およびグラム陽性菌株、特に CF 菌株に対して活性のある新たな実験的薬剤が不足している。

【 0124 】

CEM - 101 を単独で、ならびにアミカシンおよびトプラマイシンと併用して、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 、 MRS A およびハーシー医療センターで分離された CF 菌株から分離された *B. cepacia* 菌株に対して試験する。

【 0125 】

菌株

CF 診療所で患者から分離されたムコイド緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 2 菌株 (ともにピオシアニン陽性) および 40 種類の MRS A のうちの 2 菌株 (1 種類の菌株のみが金色のコロニーを有する) を試験した。さらに、 *B. cepacia* (*B. cepacia*) の 2 菌株をハーシー医療センターから入手した。いずれの菌株も標準的方法によって同定した。患者 1 例当たり 1 菌株のみを試験した。全菌株に M L V A を実施してクローニングを検査し、検査が 1 クローンのみまたは少数のクローニングに実施されないことを確認した。菌株を使用するまで脱脂乳中、 -70 °C で保管する。

【 0126 】

感受性試験

CEM - 101 の各菌株の元の MIC および他の比較対照を CLSI 微量希釈法により試験した。Trek 社 (Cleveland, OH) からトレー入手した。相乗効果の試験にはいずれも、 CLSI による時間 - 殺菌マクロ液体 MIC 希釈を実施した。

【 0127 】

相乗効果試験

MRS A 菌株のうち 2 菌株を選択し、上記 4 種類のグラム陰性株とともに相乗効果について試験した。のちに詳述するように、マクロ液体希釈を時間 - 殺菌実験に用いる MIC の基礎とした。最初の接種材料 $5 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6$ cfu / mL を MIC の薬物濃度、 MIC より高い 3 種類の希釈および MIC より低い 3 種類の希釈 (1/2, 1/4 および $1/8 \times$ MIC) でインキュベートすることによって各薬物の殺菌速度を単独で試験した。振盪している水浴中、 37 °C で 0 時間、 3 時間、 6 時間、 12 時間および 24 時間インキュベートした後、トリプチカーゼダイズ 5 % ヒツジ血液寒天プレートに播くことにより生存菌の計数を実施した。

【 0128 】

化合物単独での最初の時間 - 殺菌を実施した後、 CEM - 101 をアミカシンおよびトプラマイシンと組み合わせた。組み合わせたものを各薬物の MIC より低い 1 ~ 2 種類の希釈 (1/2 × MIC および 1/4 × MIC) で試験した。接種材料および時間 - 殺菌法は、上の化合物を単独で試験した場合と同じものとした。2 種類の薬物のうちの一方から無薬物対照の増殖曲線とほぼ同じ曲線が得られ、もう一方の薬物がこれより活性が高くな

10

20

30

40

50

るよう相乗効果の時間 - 殺菌試験の濃度を選択した。

【0129】

標準的な方法によりMICをアッセイした。3時間、6時間、12時間および24時間後の組合せとその最も活性の高い構成成分との間のcfu/mLの減少が2log₁₀以上であり、組合せの存在下での生存微生物数が開始時の接種材料よりもlog₁₀cfu/mL以上少ない場合に相乗効果があるものとした。組合せ中の少なくとも一方の化合物が、単独で使用したときに微生物の増殖曲線に有意影響を及ぼさない濃度で存在するようにした。3時間、6時間、12時間および24時間後の組合せとその最も活性の高い構成成分との間のcfu/mLの増加が2log₁₀以上であり、組合せの存在下での生存微生物数が開始時の接種材料よりもlog₁₀cfu/mL以上上回っている場合に拮抗作用があるものとした。
10

【0130】

結果．各被験菌株は個々のクローンであることが明らかになった

収集した黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) (MRSA)のMIC(μg/mL)を表3に記載する。

【0131】

【表3】

CF患者から得られた40種類のMRSA菌株に対する全化合物の微量希釈MIC(μg/mL)。

| 薬物 | 範囲 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| CEM-101 | 0.06~16以上 | 0.25 | 16以上 |
| バンコマイシン | 0.5~1 | 0.5 | 1 |
| ティコプラニン | 0.25~1 | 0.5 | 1 |
| ダプトマイシン | 0.5~1 | 0.5 | 1 |
| チグサイクリン | 0.12~0.25 | 0.12 | 0.25 |
| アジスロマイシン | 1~32以上 | 32以上 | 32以上 |
| クラリスロマイシン | 0.25~32以上 | 32以上 | 32以上 |
| リネゾリド | 1~4 | 2 | 2 |
| キヌプリスチン/ダルホプリスチン | 0.25~1 | 0.5 | 1 |

20

30

40

【0132】

CEM-101は40菌株のうち21菌株(52.5%)に対して活性があり(MICが0.06~0.25)、残りの菌株に対するMICは16μg/mL以上であった。バンコマイシンおよびティコプラニンもMICが0.25~1、リネゾリドはMICが1~4、キヌプリスチン/ダルホプリスチンはMICが0.25~1で活性であった。ほとんどの菌株(40菌株のうち38菌株)がアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンに対して耐性であった(32超)。4種類のグラム陰性桿菌の微量液体希釈MICを表4および5に示し、時間 - 殺菌マクロ液体希釈MICのデータを表6に示す。

【0133】

【表4】

囊胞性線維症患者から得られた2種類の緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 株に対する全化合物のマクロ液体希釈MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

| 薬物 | 範囲 |
|----------|----------|
| CEM-101 | 64 |
| アミカシン | 2~8 |
| トブライマイシン | 0.25~1.0 |

【0134】

10

【表5】

囊胞性線維症患者から得られた2種類のB. セパシア (*B. cepacia*) 菌株に対する全化合物のマクロ液体希釈MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

| 薬物 | 範囲 |
|----------|------|
| CEM-101 | 8~32 |
| アミカシン | 256 |
| トブライマイシン | 128 |

【0135】

20

【表6】

囊胞性線維症患者から得られた6種類の菌株に対する全化合物の時間一殺菌マクロ液体希釈MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

| 菌株 | CEM-101 | トブライマイシン | アミカシン |
|----------|---------|-----------------|-------|
| SA 2230 | 0.125 | 4.0 | 32.0 |
| SA 2232 | 0.125 | NT ^a | 64.0 |
| PSAR 461 | 64.0 | 2.0 | 8.0 |
| PSAR 468 | 32.0 | 1.0 | 4.0 |
| BCEP 953 | 8.0 | 128 | 512 |
| BCEP 954 | 32.0 | 128 | 256 |

^a N T ; 試験していない

【0136】

相乗効果の時間 - 殺菌のデータを表7および8に示す。

【0137】

【表7】

時間一殺菌により試験した *in vitro* の抗菌剤と CEM 101 との組合せの結果

| | CEM-101/トブライマイシン ^c | | | | CEM-101/アミカシン | | | |
|------|-------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|-----|------|------|
| | 3時間 ^a | 6時間 ^a | 12時間 ^a | 24時間 ^a | 3時間 | 6時間 | 12時間 | 24時間 |
| 相乗効果 | 0 ^b | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 無関係 | 5 | 5 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 5 |
| 拮抗作用 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |

^a 時点 (時間)

^b 菌株 (被験菌株) の数

^c 1 菌株 (MRS A 2232) は試験していない (MIC が 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超)

【0138】

40

50

【表8】

時間一殺菌により試験した *in vitro* の抗菌剤と CEM-101との組合せの結果

| | CEM-101／トブラマイシン | | | | CEM-101／アミカシン | | | |
|---------|------------------|------------------|-------------------|------------------------------|---------------|-----|-----|----------------------|
| | 3時間 ^a | 6時間 ^a | 12時間 ^a | 24時間 ^a | 3時間 | 6時間 | 12時 | 24時間 |
| SA2230 | IND | IND | IND | SYN ^b (0.03/2) | IND | IND | IND | IND |
| SA2232 | NT ^c | NT | NT | NT | IND | IND | IND | SYN (0.06/ 32) |
| PSAR461 | IND | IND | IND | IND | IND | IND | ANT | IND |
| PSAR468 | IND | IND | IND | IND | IND | IND | IND | IND |
| BCEP953 | IND | IND | ANT ^b | IND | IND | IND | ANT | IND |
| BCEP954 | IND | IND | IND | IND | IND | IND | IND | IND |

^a 時点（時間）^b IND－無関係； SYN－相乗効果； ANT－拮抗作用^c NT； 試験していない (MICが512μg/mL超)

【0139】

簡潔に述べると、1つのMRSA菌株では24時間後に(0.03/2)の濃度のCEM-101／トブラマイシンに相乗効果がみられ、2つ目のMRSA菌株では24時間後に0.06/32μg/mLのCEM-101／アミカシンに相乗効果がみられた。この2種類の菌株では、他の時点および組合せはいずれも無関係であった。MRSAの1つの菌株はMICが極めて高かった(512μg/mL超)ため、トブラマイシンと組み合わせた試験は実施しなかった。2種類の緑膿菌(*P. aeruginosa*)株のうち1菌株では、12時間後にCEM-101／アミカシンの組合せ(16/4μg/mL)に拮抗作用がみられた。この2種類の緑膿菌(*P. aeruginosa*)株では、他の時点および組合せは無関係であった。1種類のB.セバシア(*B. cepacia*)菌株では、12時間後にCEM-101／トブラマイシンおよびCEM-101／アミカシンの組合せに拮抗性がみられた(それぞれ2/64μg/mLおよび2/256μg/mL)。2種類のB.セバシア(*B. cepacia*)菌株は他の時点および組合せではいずれも無関係であった。

【0140】

色素と任意のMRSAの結果との間には相関がみられなかった。両ムコイド緑膿菌(*P. aeruginosa*)株を数日間継代培養すると粘着性が消失したが、いずれの組合せに曝露しても再び出現した。CEM-101は約1/2の被験MRSA菌株に対して低いMICを示した。被験グラム陰性桿菌には相乗効果はみられなかった。MRSAについては、菌株SA2230に対してCEM-101とトブラマイシンとの組合せで臨床的に実現可能な相乗効果が観察された。MRSA SA2230に対する相乗効果を図1に示す。

【0141】

実施例．健常成人被験者の肺内でのCEM-101の浸透CEM-101を市中細菌性肺炎患者の治療に関して評価する。CEM-101の上皮層液(ELF)および肺胞マクロファージ(AM)への浸透を第1相臨床試験で評価する。

【0142】

方法：被験者30例にCEM-101 400mgを5日間、連日経口投与した。第5日、1～5つの時点(投与後3時間、6時間、9時間、12時間または24時間)で各被験者に気管支鏡検査および管支肺胞洗浄を1回実施してELF試料およびAM試料を得た(6例/時点)。第1日～第5日の投与前に、また第5日および第6日の投与後に順次、血漿試料を採取した。採取した試料をCEM-101についてLC/MS/MSを用いてアッセイした。血漿中およびELF中の尿素を用いてELF中CEM-101濃度を補正した。各時点における濃度の中央値を用いたノンパラメトリックな薬物動態(PK)解析

10

20

30

40

50

を用いて、第5日のAUC₀₋₂₄を計算した。さらに、母集団PKモデル(PPM)を用いて、各被験者の第5日の血漿中およびELF中のAUC₀₋₂₄を求めた。第5日の各基質のAUC₀₋₂₄を第5日の血漿中AUC₀₋₂₄で除することによって、肺内でのCEM-101のELFおよびAMへの浸透率を求めた。

【0143】

結果：CEM-101はELFおよびAMに良好に浸透した。健常成人に薬物を投与してから24時間の間、CEM-101はELF(8倍超)およびAM(180倍超)での曝露量が血漿中濃度よりも高い値を示した。CEM-101は、細菌病原体による下部気道感染症の治療に良好な肺内浸透プロファイルをもたらす。

【0144】

実施例．マウス肺感染症モデルのデータを用いたCEM-101のストレプトコッカス・ニューモニエ(*S. streptococcus pneumoniae*)に対する薬物動態・薬力学(PK-PD)解析マウス肺感染症モデルを用いて、CEM-101の*S. pneumoniae*に対する効果と最も密接に相関する上皮層液(ELF)および血漿のPK-PD測定値ならびにこのような指標に関するPK-PD関係に基づく標的を明らかにした。

【0145】

方法：CEM-101を0.625～40mg/kgの範囲で単回投与した健常マウスからCEM-101のPKデータを得た。24時間にわたって血漿およびELFを採取し(マウス3匹/時点)、CEM-101をアッセイした。血漿中およびELF中の尿素を用いてELF中濃度を補正した。5種類の*S. pneumoniae*分離株のうち1種類を108CFU吸入させて感染させた好中球減少マウスにCEM-101(0.156～160mg/kg)を連日、強制経口投与により投与した。1種類の分離株について用量分割を実施し、他の4種類の分離株についてはCEM-101をQ6hおよびQ12hのレジメンで投与した。S-A D A P T 1.56を用いてPKおよびPK-PDを評価した。

【0146】

結果：フィットする遅延時間のあるパラレルな一次／消失能依存性クリアランスおよび消失能依存性初回通過効果による3-コンパートメントモデルが血漿およびELFのデータを最もよく記述するものであった(実測濃度およびフィットさせた濃度についてそれぞれ、 $r^2 = 0.98$ および0.83)。ELFの総薬物および遊離薬物(f)血漿(マウスにおけるタンパク質結合率91.8%に基づく)に対するAUC₀₋₂₄の比はそれぞれ0.22および2.7であった。ELFおよびf血漿のAUC₀₋₂₄:MIC比が最も効果を予測するものであった(ELFおよびf血漿について $r^2 = 0.85$)。正味の静菌ならびに治療前からの1.1og10および2.1og10CFUの減少に関連するELFならびにf血漿のAUC₀₋₂₄:MIC比はそれぞれ1.26と1.65、1.51と6.31および5.9.8と12.8であった。AUC₀₋₂₄:MIC比は最もCEM-101の効果を予測するPK-PD指標であった。以上の関係に基づくPK-PD標的により、今後の臨床試験での用量選択に関する情報が得られる。

【0147】

実施例．本明細書に記載される化合物は強力な抗炎症性活性を示す細胞

ヒト単球細胞系U937をAmerican Type Culture Collection(ATCC, Rockville, MD)から入手した。COPD患者のPBMCをプロンプトン病院から入手し、AccuSPIN(Sigma-Aldrich)により分離した。細胞を10%ウシ胎仔血清(FBS)および1%L-グルタミンを添加した完全増殖培地(RPMI1640)(Sigma-Aldrich)で、5%CO₂の加湿雰囲気中、37℃で培養した。U937細胞を完全増殖培地中、PMA(50ng/mL)に48時間曝露することにより付着性のマクロファージ様形態に分化させた。トリパンブルー染色により細胞生存率を顕微鏡的に評価した。必要に応じて、MTT試験に

10

20

30

30

40

50

より細胞毒性を判定した。この試験は王立ブロンプトン病院の倫理委員会による承認を受けたものであり、全被験者が書面でのインフォームドコンセントを提出した。

【0148】

細胞溶解

全細胞抽出物を既に記載されている通りに調製した (Kobayashিら, 2011)。簡潔に述べると、改変RIPA緩衝液 (50 mMトリスHCl (pH 7.4)、0.5%NP-40、0.25%Na-デオキシコール酸、150 mM NaClに完全プロテアーゼインヒビター剤 (Roche, Mannheim, Germany) を新たに加えたもの) を用いて細胞タンパク質抽出物を調製した。BCA Protein Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) を用いてタンパク質濃度を測定した。 10

【0149】

サイトカインELISA細胞培養上清中のTNF およびIL-8の濃度を製造業者の説明書 (R&D Systems Europe, Abingdon, UK) に従ってサンドイッチELISA法により測定した。

【0150】

酵素電気泳動

ゼラチン酵素電気泳動により MMP9 酵素活性を測定した。細胞培養上清を等量のレムリ試料緩衝液 (Bio-Rad, Hertfordshire, UK) で希釈し、Novex (登録商標) 10%ザイモグラム (ゼラチン) ゲル (Invitrogen Ltd, Paisley, UK) に負荷した。電気泳動後、Novex (登録商標) ザイモグラム復元緩衝液 (Invitrogen) により室温で30分間、ゲルをインキュベートし洗浄した。次いで、ゲルをNovex (登録商標) ザイモグラム発色緩衝液 (Invitrogen) により室温で30分間洗浄した後、この発色緩衝液により37℃で一晩インキュベートした。インキュベーション後、Colloidal Blue Staining Kit (Invitrogen) を用いてゲルを染色し、チモーゲンバンドを可視化した。 20

【0151】

NF-B活性TransAM NF-B p65 Assayキット (Active Motif, Inc., Carlsbad, CA) を製造業者の説明書に従って用い、NF-Bの活性化 (NF-B結合配列に対するp65結合活性) を判定した。PMA分化U937細胞から全細胞抽出物を調製し、各抽出物20 μLをこの試験に使用した。分光測光による450 nm および参照波長655 nmにおける吸光度を測定することにより結果を判定した。 30

【0152】

統計解析

結果を平均±SEMで表した。スチューデントのt検定またはウィルコクソンの符号付順位検定を用いて2群間のデータ比較を実施した。必要に応じて、事後検定 (ダネット検定) を用いた一元配置ANOVAにより多重比較を実施した。差はp < 0.05で有意であるとした。Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) を用いて、サイトカインまたはMMP9産生に対するマクロライドのIC₅₀値を計算した。 40

【0153】

U937細胞に対するCEM-101の抗炎症性効果

LPSによってPMA分化U937細胞のTNF およびIL-8産生が有意に増加した (TNF がLPSで無刺激の63.1 ± 2.6倍; CXCL8がLPSで無刺激の2.0 ± 0.1倍、n = 3)。CEM-101は100 μMでTNF およびCXCL8とともに有意に阻害した (図3および4)。クラリスロマイシンはこれより高い濃度 (333 μM) でTNF 産生およびIL-8 産生の両方に対して中程度の効果を示したが、エリスロマイシンおよびアジスロマイシンは両方を阻害しなかった。100 μMのテリスロ 50

マイシンはTNF α および CXCL8 の産生を阻害しなかった。TNF α および CXCL8 の放出に対するCEM-101のIC₅₀ 値はそれぞれ41.6 ± 1.9 μM および78.2 ± 9.5 μM であり、クラリスロマイシンの値 (IC₅₀ がTNF α に対しては426.3 ± 63.9 μM、CXCL8 に対しては506.5 ± 44.0 μMであった) よりも優れていた(表9)。

【0154】

このほか、MMP9活性に対するマクロライドの効果を検討したところ、PMA刺激によってU937細胞のMMP9活性が明らかに上昇した(PMAが無刺激の9.9 ± 2.0倍、n = 3)。CEM-101によってMMP9活性が著明に低下し、IC₅₀ が14.9 ± 3.1 μMであった(図2および表9)。これに対して、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンはCEM-101の10分の1の阻害効果を示し、一方、エリスロマイシンは全く効果を示さなかった(図2および表9)。このほか、テリスロマイシンがMMP9活性を阻害したが、CEM-101よりも程度が少なく、IC₅₀ が97.9 μMであった。

【0155】

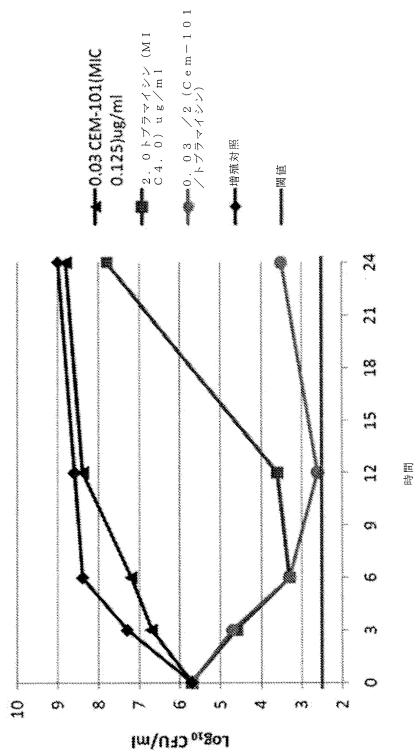
【表9】

U937細胞におけるLPS誘導性IL-8放出およびTNFα放出ならびにPMA誘導性MMP9活性化の阻害に対するマクロライドの効果。

| | IC ₅₀ (μM) | ソリスロ マイシン | エリスロマ イシン | クラリスロ マイシン | アジスロマ イシン | テリスロマ イシン | 20 |
|-------------------|-----------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----|
| LPS誘導性 IL-8 放出 | 78.2 | 333μM で NE | | 506.5 | 333μM で NE | 100μM で NE | |
| LPS誘導性 TNFα 放出 | 41.6 | 333μM で NE | | 426.3 | 333μM で NE | 100μM で NE | 30 |
| PMA誘導性 MMP9活性化 | 14.9 | 333μM で NE | | 118.0 | 212.1 | 97.9 | |

NE : 効果無し

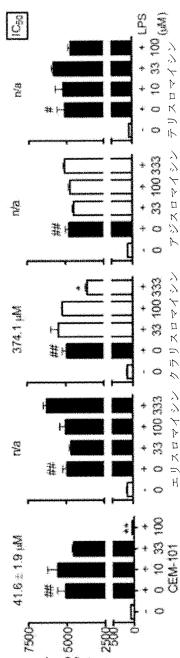
【図1】



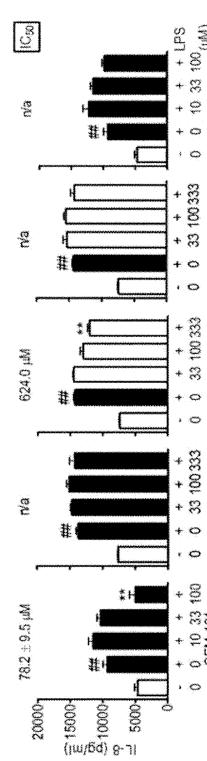
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I |
|-------------------------|---------------------|
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |
| A 6 1 K 9/08 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 |
| A 6 1 K 9/12 (2006.01) | A 6 1 K 9/12 |
| A 6 1 K 9/72 (2006.01) | A 6 1 K 9/72 |

(72)発明者 フェルナンデス , プラブハバシ
アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27514 , チャペル ヒル , 203 オールド フラン
クリン ロード ドライブ

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献 特表2013-504596 (JP, A)
特表2004-502736 (JP, A)
国際公開第2011/112864 (WO, A1)
特開平07-126172 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 31 / 00 - 33 / 44
A 6 1 K 9 / 00 - 9 / 72
A 6 1 P 11 / 00
A 6 1 P 29 / 00
A 6 1 P 31 / 00
A 6 1 P 43 / 00
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
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)