

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6966835号
(P6966835)

(45) 発行日 令和3年11月17日 (2021. 11. 17)

(24) 登録日 令和3年10月26日 (2021. 10. 26)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 9/12 (2006. 01)	A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 47/02 (2006. 01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 31/00 (2006. 01)	A 6 1 P 31/00

請求項の数 19 外国語出願 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2016-152940 (P2016-152940)	(73) 特許権者	515351932
(22) 出願日	平成28年8月3日 (2016. 8. 3)		ホライズン オーファン リミテッド ラ
(65) 公開番号	特開2017-137289 (P2017-137289A)		イアビリティ カンパニー
(43) 公開日	平成29年8月10日 (2017. 8. 10)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
審査請求日	令和1年7月29日 (2019. 7. 29)		949 ノヴァット ハミルトン ランディ
(31) 優先権主張番号	62/292, 065	(74) 代理人	100100158
(32) 優先日	平成28年2月5日 (2016. 2. 5)		弁理士 鮫島 睦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100150500
(31) 優先権主張番号	62/293, 554		弁理士 森本 靖
(32) 優先日	平成28年2月10日 (2016. 2. 10)	(74) 代理人	100176474
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 嚢胞性線維症のためのフルオロキノロン製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高リスク嚢胞性線維症患者において *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療するための、レボフロキサシンを含む薬剤であって、レボフロキサシンを含む溶液のエアロゾルを高リスク嚢胞性線維症患者に投与することを特徴とする薬剤であって、前記患者が1秒間の努力呼気肺活量 (FEV_1) について、Hankinson / NHANES III 参照式を用いた予測値の25 ~ 85 %を示し、*Pseudomonas aeruginosa* による慢性気道感染にかかっており、前年にトブラマイシン製剤の28日間の吸入を少なくとも3回受けており、前年に12のFuchs基準の少なくとも4つを満たす肺憎悪を少なくとも3回発生した患者である、薬剤。

【請求項 2】

高リスク嚢胞性線維症患者において唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度を減らすための、レボフロキサシンを含む薬剤であって、レボフロキサシンを含む溶液のエアロゾルを高リスク嚢胞性線維症患者に投与することを特徴とする薬剤であって、前記患者が1秒間の努力呼気肺活量 (FEV_1) について、Hankinson / NHANES III 参照式を用いた予測値の25 ~ 85 %を示し、*Pseudomonas aeruginosa* による慢性気道感染にかかっており、前年にトブラマイシン製剤の28日間の吸入を少なくとも3回受けており、前年に12のFuchs基準の少なくとも4つを満たす肺憎悪を少なくとも3回発生した患者である、薬剤。

【請求項 3】

10

20

前記高リスク患者が、前年に少なくとも4回肺憎悪を発生したものである、請求項1または2のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項4】

前記高リスク患者が、前年に少なくとも5回肺憎悪を発生したものである、請求項1または2のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項5】

前記溶液が、レボフロキサシンと、二価カチオンまたは三価カチオンとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項6】

前記三価カチオンがアルミニウムまたは鉄である、請求項5に記載の薬剤。

10

【請求項7】

前記溶液が、レボフロキサシンと二価カチオンとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項8】

前記二価カチオンが、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅または鉄である、請求項7に記載の薬剤。

【請求項9】

前記二価カチオンがマグネシウムである、請求項7に記載の薬剤。

【請求項10】

前記溶液が、約75mg/ml～約150mg/mlのレボフロキサシンと、約150mM～約250mMの二価カチオンとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

20

【請求項11】

前記二価カチオンが、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅または鉄である、請求項10に記載の薬剤。

【請求項12】

前記二価カチオンがマグネシウムである、請求項10に記載の薬剤。

【請求項13】

前記溶液が、約90mg/ml～約110mg/mlのレボフロキサシンと、約190mM～約210mMの二価カチオンとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

30

【請求項14】

前記二価カチオンが、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅または鉄である、請求項13に記載の薬剤。

【請求項15】

前記二価カチオンがマグネシウムである、請求項13に記載の薬剤。

【請求項16】

前記溶液が、約80mg/ml～約120mg/mlのレボフロキサシンと、約180mM～約220mMの二価カチオンとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

40

【請求項17】

前記二価カチオンが、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅または鉄である、請求項16に記載の薬剤。

【請求項18】

前記二価カチオンがマグネシウムである、請求項16に記載の薬剤。

【請求項19】

前記溶液が、約100mg/mlのレボフロキサシンと、約200mMの塩化マグネシウムとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本開示は、フルオロキノロン製剤を用いて嚢胞性線維症を治療するための方法を提供する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

嚢胞性線維症という肺疾患は、多くは *Pseudomonas aeruginosa* が優性な複数の菌種による慢性の気道感染を特徴とし、肺疾患の進行促進、疾病率の増加、生存率の低下を伴う。慢性の *Pseudomonas aeruginosa* 感染は、典型的には、感染を抑制し、肺憎悪のリスクを下げ、生活の質を高め、肺機能を保護するために、長期にわたる抗生物質の吸入によって治療される。

10

【 0 0 0 3 】

数種類の吸入される抗菌剤が入手可能であるが、さらに安全で、効果的な代替選択肢が必要とされている。エアロゾル化されたトブラマイシンに対する応答は、肺活量測定における変化によって評価される場合、長期間にわたる暴露の後には弱まってしまい、*in vitro*でのトブラマイシン感受性が低下した細菌集合の選択によって説明されない事象である。長期間暴露すると、同様の効力の低下が、他の吸入される抗生物質について起こりそうである。それに加え、特定の吸入される抗生物質製剤に認容性がない患者があり、吸入される治療薬が過度な治療負荷を与え、アドヒアランスが悪化する患者もいる。従って、吸入される種類の抗生物質すべてについて、治療の繰り返し回数を多くし、効果的な生存期間の延長の可能性を可能にするさらなる種類の抗菌剤を含め、さらなる吸入される抗生物質の選択肢が必要とされている。

20

【 0 0 0 4 】

吸入によって使用するために多くの国において現時点で承認されている抗生物質の種類としては、アミノグリコシド（トブラマイシン）、モノバクタム（アズトレオナム）およびポリミキシン（コリスチメタン酸塩）が挙げられる。高い効能と広い作用スペクトルを有する別個の種類の抗生物質であるフルオロキノロンは、嚢胞性線維症の肺疾患を治療するために経口および静脈注射用の製剤として広く使用されている。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

嚢胞性線維症を治療するための新規で、改良された抗生物質治療が当該技術分野で必要とされている。本開示は、この重要な結果および他の重要な結果に関するものである。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによって、高リスク患者の嚢胞性線維症を治療する方法が本明細書に記載される。

【 0 0 0 7 】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺細菌感染を治療する方法が本明細書に記載される。

40

【 0 0 0 8 】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法が本明細書に記載される。

【 0 0 0 9 】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪を治療する方法が本明細書に記載される。

50

【0010】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の発生を減らす方法が本明細書に記載される。

【0011】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の発症までの時間を延ばすための方法が本明細書に記載される。

【0012】

治療上有効な量のフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）を含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度を減らすための方法が本明細書に記載される。

10

【0013】

これらの態様および他の態様を以下にもっと詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】レボフロキサシン吸入溶液（LIS）治療群およびプラセボ群において、28日間の一連の治療の間に、また、これを超えて70日間までに肺憎悪を経験しなかった患者の割合を示す。

20

【図2A】レボフロキサシン吸入溶液（LIS）治療群およびプラセボ群において、一連の28日間の治療の間（網掛けされた領域）と、治療から29～56日間（網掛けされていない領域）にわたる FEV_1 のLS平均の絶対値の変化を示す。治療群間の差は、28日目に統計的に有意であった。

【図2B】レボフロキサシン吸入溶液（LIS）治療群およびプラセボ群において、一連の28日間の治療の間（網掛けされた領域）と、治療から29～56日間（網掛けされていない領域）にわたる唾液の *Pseudomonas aeruginosa* のLS平均の変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

30

（定義）

「患者」は、哺乳動物、好ましくは、ヒトを指す。いくつかの実施形態において、ヒトは、成人である。いくつかの実施形態において、ヒトは、青年である。いくつかの実施形態において、ヒトは、子供である。いくつかの実施形態において、ヒトは、幼児である。いくつかの実施形態において、患者は、嚢胞性線維症を有し、好ましくは、嚢胞性線維症を有するヒトである。

【0016】

「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも2回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。いくつかの実施形態において、「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。いくつかの実施形態において、「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも4回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。いくつかの実施形態において、「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも5回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。いくつかの実施形態において、「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも6回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。いくつかの実施形態において、「高リスク患者」または「高リスク嚢胞性線維症患者」は、前年に少なくとも7回の肺憎悪の発生を経験した患者を指す。

40

【0017】

「肺憎悪」は、肺疾病のための抗生物質を用いて嚢胞性線維症患者を治療するという医

50

療関係者の決定を生じさせる肺疾病である。抗生物質は、経口用の抗生物質、静脈注射用の抗生物質、または吸入される抗生物質であってもよい。いくつかの実施形態において、抗生物質は、静脈注射用の抗生物質または吸入される抗生物質である。いくつかの実施形態において、抗生物質は、静脈注射用の抗生物質である。いくつかの実施形態において、抗生物質は、吸入される抗生物質である。

【0018】

抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる「肺疾病」は、嚢胞性線維症によって引き起こされるか、または嚢胞性線維症に関連する任意の肺疾病であってもよい。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、患者が12のFuchs基準のうち少なくとも4つを有するときに起こる。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Pseudomonas肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Pseudomonas aeruginosa肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Staphylococcus肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Staphylococcus aureus肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Burkholderia肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Burkholderia cepacia肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Pseudomonas肺細菌感染、Staphylococcus肺細菌感染、Burkholderia肺細菌感染、またはこれら2つ以上の組み合わせである。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Pseudomonas aeruginosa肺細菌感染、Staphylococcus aureus肺細菌感染、Burkholderia cepacia肺細菌感染、またはこれら2つ以上の組み合わせである。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、Hankinson/NHANS I I参照式を用いた予測値の患者の1秒間の努力呼気肺活量(FEV₁)の10%以上の低下である。いくつかの実施形態において、抗生物質を用いて患者を治療するという医療関係者の決定を生じさせる肺疾病は、嚢胞性線維症患者で起こり得る任意の肺疾患、機能不全または障害である。

【0019】

「Fuchs基準」は、Fuchs et al、The New England Journal of Medicine、331:637~642(1994)に記載される症状を指す。Fuchs基準の範囲に入る12種類の症状には、以下のものがある。(i)唾液の変化；(ii)新しい喀血または喀血の増加；(iii)咳の増加；(iv)呼吸困難の増加；(v)不快感、疲労感または無気力；(vi)38℃を超える体温；(vii)食欲不振または体重減少；(viii)副鼻腔痛または圧痛；(ix)洞排泄物の変化；(x)胸部の身体検査での変化；(xi)以前記録した値からの10%以上の肺機能低下；および(xii)肺感染の指標となるレントゲン写真の変化。いくつかの実施形態において、唾液の変化は、唾液の増加である。いくつかの実施形態において、唾液の変化は、唾液の減少である。いくつかの実施形態において、胸部の身体検査での変化は、負の変化、低下させる変化または悪化させる変化である。

【0020】

「肺細菌感染」は、嚢胞性線維症患者で起こり得る任意の肺細菌感染を指す。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態において、肺細菌感染は、*Pseudomonas* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Pseudomonas aeruginosa* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Staphylococcus* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Staphylococcus aureus* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Burkholderia* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Burkholderia cepacia* 肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Pseudomonas* 肺細菌感染、*Staphylococcus* 肺細菌感染、*Burkholderia* 肺細菌感染、またはこれら2つ以上の組み合わせである。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、*Pseudomonas aeruginosa* 肺細菌感染、*Staphylococcus aureus* 肺細菌感染、*Burkholderia cepacia* 肺細菌感染、またはこれら2つ以上の組み合わせである。

10

【0021】

「医療関係者」は、薬物治療（例えば、抗生物質）を処方することができ、または嚢胞性線維症患者を治療することができる任意の人物を指し、例えば、医師、医師助手、看護師、治験担当医師、薬剤師などを指す。

【0022】

「前年」は、本明細書に記載されるレボフロキサシン吸入溶液、オフロキサシン吸入溶液、またはフルオロキノロン吸入溶液を用いた治療開始より12カ月前を指す。

20

【0023】

「レボフロキサシン吸入溶液」は、レボフロキサシンの溶液のエアロゾルを指す。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、レボフロキサシンと二価カチオンまたは三価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、レボフロキサシンと二価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、約75mg/ml～約150mg/mlのレボフロキサシンと、約150mM～約250mMの二価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、約80mg/ml～約120mg/mlのレボフロキサシンと、約180mM～約220mMの二価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、約90mg/ml～約110mg/mlのレボフロキサシンと、約175mM～約225mMのマグネシウムカチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、約100mg/mlのレボフロキサシンと約40mg/mlの塩化マグネシウムとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、約102.50mg/mlのレボフロキサシンヘミ水和物と、約40.66mg/mlの塩化マグネシウム六水和物の水溶液のエアロゾル、例えば、Raptor Pharmaceuticals, Inc. のQUINSAIR（登録商標）である。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、場合により、医薬的に許容され得る賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液は、ネブライザ（例えば、PARI eFlow（登録商標）Rapid Nebulizer System）で投与される。例示的なレボフロキサシン吸入溶液は、米国特許第7,838,532号、米国特許第8,629,139号および米国特許第8,815,838号に記載され、その開示は、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

30

40

【0024】

「オフロキサシン吸入溶液」は、オフロキサシンの溶液のエアロゾルを指す。いくつかの実施形態において、オフロキサシン吸入溶液は、オフロキサシンと二価カチオンまたは三価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、オフロキサシン吸入溶液は約75mg/ml～約150mg/mlのオフロキサシンと、約150mM～約250mMの二価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態におい

50

て、オフロキサシン吸入溶液は、約100mg/mlのオフロキサシンと約200mMの塩化マグネシウムとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、オフロキサシン吸入溶液は、場合により、医薬的に許容され得る賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、オフロキサシン吸入溶液は、ネブライザ（例えば、PARI eFlow（登録商標）Rapid Nebulizer System）で投与される。例示的なオフロキサシン吸入溶液は、米国特許第7,838,532号、米国特許第8,629,139号および米国特許第8,815,838号に記載され、その開示は、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

【0025】

「フルオロキノロン吸入溶液」は、フルオロキノロンの溶液のエアロゾルを指す。いくつかの実施形態において、フルオロキノロン吸入溶液は、レボフロキサシンと二価カチオンまたは三価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロン吸入溶液は、約50mg/ml～約300mg/mlのフルオロキノロンと、約50mM～約400mMの二価カチオンまたは三価カチオンとの溶液のエアロゾルである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロン吸入溶液は、場合により、医薬的に許容され得る賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、フルオロキノロン吸入溶液は、ネブライザ（例えば、PARI eFlow（登録商標）Rapid Nebulizer System）で投与される。例示的なフルオロキノロン吸入溶液は、米国特許第7,838,532号に記載され、その開示は、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

【0026】

「二価カチオン」は、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅および鉄のカチオンを指す。一実施形態において、二価カチオンは、マグネシウムのカチオンである。

【0027】

「三価カチオン」は、アルミニウムおよび鉄のカチオンを指す。

【0028】

「フルオロキノロン」は、フルオロキノロン抗生物質を指し、例えば、レボフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、スパルフロキサシン、ガレノキサシン、シタグロキサシン（sitagloxacin）およびDX-619（すなわち、7-[(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン-1-イル]-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸）が挙げられる。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンまたはオフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、スパルフロキサシン、ガレノキサシン、シタグロキサシン（sitagloxacin）またはDX-619である。

【0029】

「医薬的に許容され得る賦形剤」は、活性薬剤の投与および患者による吸収を補助する物質を指し、患者に顕著に有害な毒性の影響を与えることなく、本明細書に記載する吸入溶液に含まれていてもよい。- 医薬的に許容され得る賦形剤の非限定例としては、水、NaCl、通常生理食塩水溶液、乳酸加Ringer溶液、通常ショ糖、通常グルコース、バインダー、フィラー、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味剤、フレーバー、塩溶液（例えば、Ringer溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよび着色剤などが挙げられる。このような調製物は、滅菌されていてもよく、所望な場合、例えば、本発明の化合物と有害な反応を起こさない滑沢剤、防腐剤、

10

20

30

40

50

安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、バッファー、着色剤および/または芳香物質などの補助剤と混合してもよい。当業者は、他の医薬賦形剤が本発明に有用であることを理解するだろう。

【0030】

「医薬的に許容され得る塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見出される特定の置換基に依存して、比較的毒性のない酸または塩基を用いて調製される、活性化化合物、二価カチオンおよび三価カチオンの塩を含むことを意味する。化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、このような化合物の中性形態と、十分な量の望ましい塩基とを無希釈で、または適切な不活性溶媒中で接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容され得る塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノまたはマグネシウムの塩、または同様の塩が挙げられる。化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、このような化合物の中性形態と、十分な量の望ましい酸とを無希釈で、または適切な不活性溶媒中で接触させることによって酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容され得る酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの相対的に毒性がない有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギニン酸などのアミノ酸の塩、グルクロン酸またはガラクトロン酸などのような有機酸の塩も含まれる。いくつかの実施形態において、二価カチオンおよび三価カチオンは、医薬的に許容され得る塩の形態、例えば、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムなどである。

【0031】

「治療する」または「治療」という用語は、軽減；回復；症状を減らすか、または疾病、病状または状態を患者が耐え得るようにすること；悪化または低下の速度を遅らせること；悪化の最エンドポイントの程度を軽くすること；患者の身体または精神の健康を向上させることのような任意の客観的または主観的なパラメータを含め、疾病、疾患、病状または状態の治療または軽減における成功の任意の徴候を指す。例えば、本明細書の特定の方法は、肺憎悪を治療し、および/または肺疾病、例えば、肺細菌感染（例えば、*Pseudomonas aeruginosa* 肺細菌感染）を治療し、肺憎悪の発生を減らし、肺憎悪の発生までの時間を延ばし、および/または肺憎悪の重篤度を下げることによって、嚢胞性線維症を治療してもよい。

【0032】

「肺憎悪の発生を減らす」という句または同等の句は、患者が、本明細書に記載する治療を受けていない同じ条件の同様の患者（または同じ患者）と比較して、治療をしていない場合と比較して、または他のいくつかの許容され得るコントロールと比較して、将来的に肺憎悪の発生が少ないことを意味する。「肺憎悪の発生を減らす」は、本明細書に記載する一連の治療中の発生を減らすこと、本明細書に記載する一連の治療を終了した後の発生を減らすこと、または本明細書に記載する一連の治療中と本明細書に記載する一連の治療を終了した後の発生を減らすことを含む。

【0033】

「肺憎悪の発症までの時間を延ばす」という句または同等の句は、患者が、本明細書に記載する治療を受けていない同じ条件の同様の患者（または同じ患者）と比較して、治療をしていない場合と比較して、または他のいくつかの許容され得るコントロールと比較して、将来的な肺憎悪の発症までに長い時間を経験することを意味する。「肺憎悪の発症までの時間を延ばす」という句または同等の句は、本明細書に記載する一連の治療中に、その時間を延ばすこと、本明細書に記載する一連の治療を終了した後に、その時間を延ばすこと、または本明細書に記載する一連の治療中と本明細書に記載する一連の治療を終了した後に、その時間を延ばすことを含む。

【0034】

「肺憎悪の重篤度を減らす」という句または同等の句は、患者が、肺憎悪を経験してもよいが、肺憎悪の持続時間が、（例えば、本明細書に記載する治療を受けていない同じ条件の同様の患者（または同じ患者）と比較して、治療をしていない場合と比較して、または他のいくつかの許容され得るコントロールと比較して）、時間が短いこと、および／または患者が経験する F u c h s 基準の数が、（例えば、本明細書に記載する治療を受けていない同じ条件の同様の患者（または同じ患者）と比較して、治療をしていない場合と比較して、または他のいくつかの許容され得るコントロールと比較して）小さいこと、および／または肺憎悪の一連の治療が、（例えば、本明細書に記載する治療を受けていない同じ条件の同様の患者（または同じ患者）と比較して、治療をしていない場合と比較して、または他のいくつかの許容され得るコントロールと比較して）時間が短いことを意味する。10

「肺憎悪の重篤度を下げる」は、本明細書に記載する一連の治療中に、その重篤度を下げること、本明細書に記載する一連の治療を終了した後に、その重篤度を下げること、または本明細書に記載する一連の治療中と本明細書に記載する一連の治療を終了した後に、その重篤度を下げることを含む。

【 0 0 3 5 】

「投与」および「投与する」という用語は、レボフロキサシン吸入溶液またはフルオロキノロン吸入溶液を患者に与える方法を指す。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される溶液は、局所的に投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される溶液は、例えば、適切なデバイス（例えば、ネブライザ）の使用による肺投与によって、患者の肺に投与される。20

【 0 0 3 6 】

「投薬計画」は、レボフロキサシン吸入溶液、オフロキサシン吸入溶液、またはフルオロキノロン吸入溶液のうち、2つの投薬量を患者に投与する間の時間を指す。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液、オフロキサシン吸入溶液またはフルオロキノロン吸入溶液は、1日に1回、1カ月間（例えば、28日間）の治療のために投与され、次いで、患者は、1カ月間（例えば、28日間）治療を中止され、次いで、別の1カ月間（例えば、28日間）の治療を再開される。患者に有益である限り、治療サイクルを繰り返してもよい。いくつかの実施形態において、レボフロキサシン吸入溶液、オフロキサシン吸入溶液またはフルオロキノロン吸入溶液は、1日に1回または1日に2回投与される。30

【 0 0 3 7 】

「投薬量」は、患者に投与されるか、または製剤に含まれるフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）の量（例えば、mg）または濃度（例えば、mg/ml）を指す。いくつかの実施形態において、フルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）の投薬量は、約25mg～約400mg；約25mg～約300mg；約25mg～約200mg；または約50mg～約150mg；または約75mg～約125mg；または約90mg～約110mgである。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによって、高リスク嚢胞性線維症患者において肺細菌感染を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺細菌感染の発生を減らすことを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺細菌感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺細菌感染の発生を減らすことと、将来の肺細菌感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において肺細菌感染の重篤度を下げることを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生を減らすことを含む 40 50

。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生を減らすことと、将来の肺憎悪の発生までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の重篤度を下げることを含む。いくつかの実施形態において、肺細菌感染は、慢性肺細菌感染である。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染の発生を減らすことを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染の発生を減らすことと、将来の *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染の重篤度を下げることを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生を減らすことを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染は、慢性 *Pseudomonas aeruginosa* 肺感染である。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

20

30

40

【0040】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において *Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の *Staphylococcus aureus* 肺感染の発生を減らすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患

50

者において将来の *Staphylococcus aureus* 肺感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の *Staphylococcus aureus* 肺感染の発生を減らすことと、将来の *Staphylococcus aureus* 肺感染の発症までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において *Staphylococcus aureus* 肺感染の重篤度を下げることを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生を減らすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染を治療する方法は、さらに、高リスク嚢胞性線維症患者において将来の肺憎悪の発生までの時間を長くするか、または延ばすことを含む。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus aureus* 肺感染は、慢性 *Staphylococcus aureus* 肺感染である。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0041】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の発生を減らす方法を提供する。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、嚢胞性線維症患者は、肺細菌感染、例えば、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を有している。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0042】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の発症までの時間を延ばす方法を提供する。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、嚢胞性線維症患者は、肺細菌感染、例えば、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を有している。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0043】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の重篤度を下げる方法を提供する。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、嚢胞性線維症患者は、肺細菌感染、例えば、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を有している。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0044】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによって、(a) 高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎

10

20

30

40

50

悪の発生を減らすこと；(b) 高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の発症までの時間を延ばすこと、および(c) 高リスク嚢胞性線維症患者において肺憎悪の重篤度を下げることの1つ以上を達成する方法を提供する。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、嚢胞性線維症患者は、肺細菌感染、例えば、*Pseudomonas aeruginosa* 肺感染を有している。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0045】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量のフルオロキノロンを含む溶液のエアロゾルを投与することによる、高リスク嚢胞性線維症患者において唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度を減らす方法を提供する。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、レボフロキサシンである。いくつかの実施形態において、フルオロキノロンは、オフロキサシンである。いくつかの実施形態において、高リスク患者は、前年に少なくとも3回の肺憎悪の発生を経験した。

【0046】

本明細書に記載される方法の他の実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、肺憎悪（例えば、肺細菌感染を治療するための診断）のときに、1秒間の努力呼気肺活量（ FEV_1 ）が、Hankinson/NHANES III 参照式を用いた予測値の10%～95%、または25%～85%である。いくつかの実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、肺憎悪のときに、1秒間の努力呼気肺活量（ FEV_1 ）が、Hankinson/NHANES III 参照式を用いた予測値の10%～55%；55%～85%；60%～85%であるか、または75%より大きい。Hankinson/NHANES III 参照式は、当該技術分野でよく知られており、Hankinson et al、Am J Respir Crit Care Med、159：179～187（1999）に記載されている。

【0047】

本明細書に記載される方法の他の実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、*Pseudomonas aeruginosa* による慢性気道感染にかかっており、前年に吸入される抗生物質の28日間の吸入を少なくとも3回受けている（例えば、吸入されるアミノグリコシド製剤；吸入されるモノバクタム製剤；吸入されるポリミキシン製剤；またはこれら2つ以上の組み合わせ）。いくつかの実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、*Pseudomonas aeruginosa* による慢性気道感染にかかっており、前年に吸入される Tobramycin 製剤の28日間の吸入を少なくとも3回受けている。吸入される Tobramycin 製剤は、当該技術分野で知られており、例えば、TOBI（登録商標）（Novartis、East Hanover、NJ）および BETHELIS（登録商標）（Chiesi、Cary、NC）が市販されている。

【0048】

本明細書に記載される方法の他の実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、前年の肺の *Pseudomonas aeruginosa* 感染のための静脈注射用の抗生物質の28日間の治療を少なくとも3回受けている。本明細書に記載される方法の他の実施形態において、高リスク嚢胞性線維症患者は、前年の肺細菌感染のための静脈注射用の抗生物質の28日間の治療を少なくとも3回受けている。静脈注射用の抗生物質は、当該技術分野で知られている任意のものであってもよく、例えば、 β -ラクタム抗生物質またはアミノグリコシド抗生物質であってもよい。

【0049】

吸入溶液

本明細書に記載される方法のために、フルオロキノロン吸入溶液、レボフロキサシン吸入溶液およびオフロキサシン吸入溶液は、吸入器を用いて投与されてもよい。ある実施形態において、フルオロキノロン（レボフロキサシンおよびオフロキサシンを含む）は、エ

10

20

30

40

50

アロゾル生成に適しており、良好な味と貯蔵安定性、患者の安全性および認容性に適した医薬組成物として作られる。ある実施形態において、製造されるフルオロキノロンのアイソフォーム内容物は、認容性、抗菌活性および安定性について最適化されてもよい。

【0050】

吸入溶液は、二価カチオンまたは三価カチオンを含んでいてもよい。二価カチオンまたは三価カチオンとしては、例えば、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、銅、アルミニウムおよび鉄が挙げられるだろう。ある実施形態において、溶液は、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化亜鉛または塩化銅を含む。ある実施形態において、溶液は、塩化マグネシウムを含む。ある実施形態において、二価カチオンまたは三価カチオンの濃度は、約25 mM ~ 約400 mM、約50 mM ~ 約400 mM、約100 mM ~ 約300 mM、約100 mM ~ 約250 mM、約125 mM ~ 約250 mM、約150 mM ~ 約250 mM、約175 mM ~ 約225 mM、約180 mM ~ 約220 mM、約190 mM ~ 約210 mMであってもよい。ある実施形態において、濃度は、約200 mMである。ある実施形態において、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化亜鉛または塩化銅は、濃度が約5% ~ 約25%、約10% ~ 約20%、約15% ~ 約20%であってもよい。ある実施形態において、フルオロキノロンと、二価カチオンまたは三価カチオンの比率は、1:1 ~ 2:1または1:1 ~ 1:2であってもよい。

10

【0051】

吸入溶液は、フルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）の濃度が、約50 mg/ml、約60 mg/ml、約70 mg/ml、約80 mg/ml、約90 mg/ml、約100 mg/ml、約110 mg/ml、約120 mg/ml、約130 mg/ml、約140 mg/ml、約150 mg/ml、約160 mg/ml、約170 mg/ml、約180 mg/ml、約190 mg/ml、約200 mg/mlより大きくてもよい。ある実施形態において、吸入溶液は、フルオロキノロン（例えば、レボフロキサシンまたはオフロキサシン）の濃度が、約50 mg/ml ~ 約200 mg/ml、約75 mg/ml ~ 約150 mg/ml、約80 mg/ml ~ 約125 mg/ml、約80 mg/ml ~ 約120 mg/ml、約90 mg/ml ~ 約125 mg/ml、約90 mg/ml ~ 約120 mg/ml、約90 mg/ml ~ 約110 mg/mlであってもよい。ある実施形態において、濃度は、約100 mg/mlである。

20

【0052】

吸入溶液は、オスモル濃度が、約300 mOsmol/kg ~ 約500 mOsmol/kg、約325 mOsmol/kg ~ 約450 mOsmol/kg、約350 mOsmol/kg ~ 約425 mOsmol/kg、約350 mOsmol/kg ~ 約400 mOsmol/kgであってもよい。ある実施形態において、吸入溶液のオスモル濃度は、約300 mOsmol/kg、約325 mOsmol/kg、約350 mOsmol/kg、約375 mOsmol/kg、約400 mOsmol/kg、約425 mOsmol/kg、約450 mOsmol/kg、約475 mOsmol/kg、約500 mOsmol/kgより大きい。

30

【0053】

吸入溶液は、pHが、約4.5 ~ 約8.5、約5.0 ~ 約8.0、約5.0 ~ 約7.0、約5.0 ~ 約6.5、約5.5 ~ 約6.5、6.0 ~ 約6.5であってもよい。

40

【0054】

吸入溶液は、場合により、従来の医薬担体、賦形剤など（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、グルコース、ゼラチン、ショ糖、炭酸マグネシウムなど）、または補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝化剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど）を含んでいてもよい。ある実施形態において、吸入溶液は、従来の医薬担体、賦形剤などを含んでいなくてもよい。ある実施形態は、ラクトースを含まない製剤を含む。ある実施形

50

態は、ラクトースを約 10 % 未満、5 % 未満、1 % 未満、または 0 . 1 % 未満の濃度で含む。ある実施形態において、吸入溶液は、レボフロキサシンまたはオフロキサシンと、二価カチオンまたは三価カチオンとから本質的になっていてもよい。

【 0 0 5 5 】

ある実施形態において、吸入溶液は、レボフロキサシン濃度が約 75 mg / ml ~ 約 150 mg / ml、塩化マグネシウム濃度が約 150 mM ~ 約 250 mM、pH が約 5 ~ 約 7 ; オスモル濃度が約 300 mOsmol / kg ~ 約 600 mOsmol / kg であってもよく、ラクトースを含まない。

【 0 0 5 6 】

ある実施形態において、吸入溶液は、レボフロキサシン濃度が約 100 mg / ml、塩化マグネシウム濃度が約 200 mM、pH が約 6 . 2、オスモル濃度が約 383 mOsmol / kg である。ある実施形態において、製剤は、レボフロキサシン濃度が約 90 mg / ml ~ 約 110 mg / ml、塩化マグネシウム濃度が約 180 mM ~ 約 220 mM、pH が約 5 ~ 約 7、オスモル濃度が約 300 mOsmol / kg ~ 500 mOsmol / kg から本質的になる。

【 0 0 5 7 】

投与される活性化合物の量は、治療される被験者および疾患状態、苦痛の重篤度、投与の様式および計画、処方する医師の判断に依存して変わるだろう。例えば、レボフロキサシンのエアロゾル投与にあり得る投薬範囲は、1日に約 20 ~ 300 mg であり、活性薬剤は、肺での半減期がもっと長いものまたはもっと短いものから選択される。ある実施形態において、レボフロキサシンのエアロゾル投与にあり得る投薬範囲は、約 100 ~ 300 mg を 1 日に 2 回であろう。

【 0 0 5 8 】

本明細書に開示されるフルオロキノロン抗菌剤またはその医薬的に許容され得る塩は、限定されないが、エアロゾル吸入を含む、同様の有用性に役立つ許容される薬剤の任意の投与態様によって投与されてもよい。送達のための方法、デバイスおよび組成物は、米国特許第 7 , 838 , 532 号に記載され、全体的に参考として組み込まれる。

【 0 0 5 9 】

吸入用液のエアロゾル送達

肺投与のために、上気道は避けられ、中部および下側の軌道が好まれる。肺への薬物送達は、口および喉を介するエアロゾルの吸入によって達成されてもよい。空気力学的直径の質量中央値 (MMAD) が約 5 ミクロンより大きな粒子は、一般的に、肺に到達しないその代わりに、喉の裏側に衝突する傾向があり、飲み込まれ、おそらく経口吸収される。直径が約 2 ~ 約 5 ミクロンの粒子は、上側から中部の肺領域 (誘導気道) に到達するのに十分に小さいが、肺胞に到達するには大きすぎる。もっと小さな粒子 (すなわち、約 0 . 5 ~ 約 2 ミクロン) は、肺胞領域に到達することができる。直径が約 0 . 5 ミクロンより小さな粒子は、沈降によって肺胞領域に堆積することもあるが、非常に小さな粒子は、吐き出される場合もある。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、ネブライザは、MMAD が主に約 2 ~ 約 5 ミクロンの本明細書に開示されるフルオロキノロンの溶液のエアロゾルを可能にするという観点で選択される。いくつかの実施形態において、この送達される量のフルオロキノロンは、肺感染に治療効果を与える。ネブライザは、空気力学的直径の質量中央値が約 2 ミクロン ~ 約 5 ミクロンであり、幾何標準偏差が約 2 . 5 ミクロン以下、空気力学的直径の質量中央値が約 2 . 5 ミクロン ~ 約 4 . 5 ミクロンであり、幾何標準偏差が約 1 . 8 ミクロン以下、空気力学的直径の質量中央値が約 2 . 8 ミクロン ~ 約 4 . 3 ミクロンであり、幾何標準偏差が約 2 ミクロン以下のエアロゾルを送達してもよい。ある実施形態において、エアロゾルは、振動するメッシュ型のネブライザを用いて製造することができる。振動するメッシュ型のネブライザの例としては、PARI E - FLOW (登録商標) ネブライザまたは PARI eFlow 技術を用いたネブライザが挙げられる。ネブライザのさらなる例は、

米国特許第4,268,460号;第4,253,468号;第4,046,146号;第3,826,255号;第4,649,911号;第4,510,929号;第4,624,251号;第5,164,740号;第5,586,550号;第5,758,637号;第6,644,304号;第6,338,443号;第5,906,202号;第5,934,272号;第5,960,792号;第5,971,951号;第6,070,575号;第6,192,876号;第6,230,706号;第6,349,719号;第6,367,470号;第6,543,442号;第6,584,971号;第6,601,581号;第4,263,907号;第5,709,202号;第5,823,179号;第6,192,876号;第6,644,304号;第5,549,102号;第6,083,922号;第6,161,536号;第6,264,922号;第6,557,549号;および第6,612,303号に与えられ、これらすべてが、全体的に本明細書に参考として組み込まれる。本明細書に記載する製剤と共に使用可能なネブライザのさらなる市販例としては、Respirgard II(登録商標)、Aeroneb(登録商標)、Aeroneb(登録商標)Pro、Aeroneb(登録商標)Go produced by Aerogen;Aradigm製のAERx(登録商標)およびAERx Essence(登録商標);Respironics, Inc.製のPorta-Neb(登録商標)、Freeway Freedom(登録商標)、Sidestream、VentstreamおよびI-neb;およびPARI, GmbH製のPARI LC-Plus(登録商標)PARI LC-Startが挙げられる。さらなる非限定例として、米国特許第6,196,219は、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

10

20

【0061】

「吸入可能な薬物投薬」または「RDD」は、ネブライザまたは他のエアロゾル送達デバイスを用いて患者の肺に送達される薬物の投薬量または量である。RDDは、1分間に15回の呼吸のEuropean Standardにプログラムされた呼吸シミュレーションデバイスの吸気段階から概算され、吸気と呼気の比率は1:1であり、ネブライザから放出される粒子の測定により、粒径は約5ミクロン以下である。エアロゾル投薬(例えばRDD)によって肺に投与することができるレボフロキサシンまたはオフロキサシンの量は、少なくとも約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、約710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mgを含んでいてもよい。ある実施形態において、エアロゾル投薬、例えば、吸入可能な薬物投薬(RDD)によって肺に投与することができるレボフロキサシンまたはオフロキサシンの量は、約20mg~約500mg;約50mg~約400mg;または約50mg~約300mgであってもよい。

30

40

【0062】

エアロゾルは、約10分未満、約5分未満、約4分未満、約3分未満、約2分未満、約1分未満で肺に投与することができる。

【0063】

細菌感染

本明細書に記載される方法および吸入溶液を、肺感染および障害を治療するために使用

50

することができる。このような障害の例としては、慢性気管支炎およびある種の喘息を含め、嚢胞性線維症、肺炎および慢性閉塞性肺疾患が挙げられる。いくつかの実施形態において、障害は、嚢胞性線維症である。ある実施形態は、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas acidovorans*、*Pseudomonas alcaligenes*、*Pseudomonas putida*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Aeromonas hydrophilia*、*Escherichia coli*、*Citrobacter freundii*、*Salmonella typhimurium*、*Salmonella typhi*、*Salmonella paratyphi*、*Salmonella enteritidis*、*Shigella dysenteriae*、*Shigella flexneri*、*Shigella sonnei*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Serratia marcescens*、*Morganella morganii*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Providencia alcalifaciens*、*Providencia rettgeri*、*Providencia stuartii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter haemolyticus*、*Yersinia enterocolitica*、*Yersinia pestis*、*Yersinia pseudotuberculosis*、*Yersinia intermedia*、*Bordetella pertussis*、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella bronchiseptica*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Haemophilus haemolyticus*、*Haemophilus parahaemolyticus*、*Haemophilus ducreyi*、*Pasteurella multocida*、*Pasteurella haemolytica*、*Helicobacter pylori*、*Campylobacter fetus*、*Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli*、*Borrelia burgdorferi*、*Vibrio cholera*、*Vibrio parahaemolyticus*、*Legionella pneumophila*、*Listeria monocytogenes*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Burkholderia cepacia*、*Francisella tularensis*、*Kingella*および*Moraxella*からなる群から選択される1つ以上の細菌を含む感染を治療することを含む。いくつかの実施形態において、感染は、*Pseudomonas* 感染である。いくつかの実施形態において、感染は、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas acidovorans*、*Pseudomonas alcaligenes*または*Pseudomonas putida*である。いくつかの実施形態において、感染は、*Pseudomonas aeruginosa*である。

【0064】

いくつかの実施形態において、肺感染は、グラム陰性嫌気性菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、肺感染は、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides 3452* *A* *homology group*、*Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides ovalus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*および*Bacteroides splanchnicus*からなる群から選択される1つ以上の菌を含む。ある実施形態において、肺感染は、グラム陽性菌

によって引き起こされる。ある実施形態において、肺感染は、*Corynebacterium diphtheriae*、*Corynebacterium ulcerans*、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus milleri*；*Streptococcus* (Group G)；*Streptococcus* (Group C/F)；*Enterococcus faecalis*および*Enterococcus faecium*からなる群から選択される1つ以上の細菌を含む。

【0065】

いくつかの実施形態において、肺感染は、*Staphylococcus* 菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus* 菌は、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Staphylococcus intermedius*、*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*、*Staphylococcus haemolyticus*、*Staphylococcus hominis*または*Staphylococcus saccharolyticus*である。いくつかの実施形態において、*Staphylococcus* 菌は、*Staphylococcus aureus*である。

10

【0066】

いくつかの実施形態において、肺感染は、グラム陽性嫌気性菌によって引き起こされる。ある実施形態において、肺感染は、*Clostridium difficile*、*Clostridium perfringens*、*Clostridium tetini*、and *Clostridium botulinum*からなる群から選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる。

20

【0067】

いくつかの実施形態において、肺感染は、抗酸菌によって引き起こされる。ある実施形態において、肺感染は、*Mycobacterium tuberculosis*、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium intracellulare*および*Mycobacterium leprae*からなる群から選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、肺感染は、非定型型の菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、肺感染は、*Chlamydia pneumoniae*および*Mycoplasma pneumoniae*からなる群から選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる。

30

【実施例】

【0068】

以下の実施例は、単なる説明のためのものであり、本開示または特許請求の範囲の精神または範囲を限定することを意図したものではない。

【0069】

(実施例1)

40

肺憎悪は、嚢胞性線維症を有するヒトの中で重要な事象であり、将来の肺憎悪および肺の機能悪化にとって顕著なリスク因子である。レボフロキサシン吸入溶液は、トブラマイシン吸入溶液を28日間用いて3サイクル、治療の間に28日の休息を設けた非盲検試験で評価された。ここで、本願発明者らは、医療関係者に報告された肺憎悪を前年に経験した(前年の肺憎悪)患者の数によって階層化された、肺憎悪を経験し、抗生物質で治療された患者の比率を記載する。この実施例において、「レボフロキサシン吸入溶液」は、約100mg/mlのレボフロキサシンと約200mMの塩化マグネシウムとを含有する溶液のエアロゾルを指す。

【0070】

この実施例において、患者が、12のFuchs基準の少なくとも4つを満たす場合に

50

肺憎悪が起こり、抗生物質治療を処方された。前年の肺憎悪のカテゴリーは、0回、1～2回、または3回以上の肺憎悪と定義された。この試験中の肺憎悪の発生を、レボフロキサシン吸入溶液（N = 189）治療群とトブラマイシン吸入溶液（N = 93）治療群で比較し、両方とも、全体と、前年憎悪サブグループの間で比較した。

【0071】

ベースライン人口統計学は、予測される平均FEV₁%を含め、治療群間、前年憎悪カテゴリーで同様であった。全体的な憎悪発生は、レボフロキサシン吸入溶液患者（53 / 189 = 28.0% [95% CI 21.8%, 35.0%]）と、トブラマイシン吸入溶液患者（34 / 93 = 36.6% [26.8%, 47.2%]）とで実質的な差はなかった。肺憎悪の発生は、前年の肺憎悪が増えるにつれて増加したが、3回未満の前年肺憎悪を有する治療群間の差はなかった。3回以上の肺憎悪を有する群について、トブラマイシン吸入溶液患者の14 / 25（56.0% [34.9%, 75.6%]）が肺憎悪を有していたのに対し、レボフロキサシン吸入溶液患者の17 / 59（28.8% [17.8%, 42.1%]）が肺憎悪を有していた。肺憎悪発生はこの27.2%の差は、統計的に有意であった（P = 0.03；両側Fisher直接確率検定）。

10

【0072】

この試験は、予測できなかったことだが、前年に3回以上の肺憎悪を有している患者が、レボフロキサシン吸入溶液治療から最も大きな肺憎悪減少の利益を得たことを示した。

【0073】

（実施例2）

20

この試験は、無作為二重盲検プラセボ対照試験であった。適格な患者を無作為に2：1に分け、レボフロキサシン吸入溶液240mg（100mg/mLのレボフロキサシンと塩化マグネシウムを2.4mL）を1日に2回、または0.9%生理食塩水によるプラセボ（リボフラビンで色を合わせた）のいずれかをを用いた28日間の治療、その後、28日間の治療をしないフォローアップ期間を受けさせた。レボフロキサシン吸入溶液またはプラセボを、PARI治療用eFlow（登録商標）ネブライザで送達した。

【0074】

参加者適格な患者は、年齢が12歳以上であり、示されている嚢胞性線維症の診断を有し、1秒間の努力呼気肺活量（FEV₁）が、Hankinson / NHANES I II参照式を用いた予測値の25～85%であり、Pseudomonas aeruginosaによる慢性気道感染にかかっており、スクリーニング前の1年にわたって、吸入されるトブラマイシン吸入溶液を28日間、少なくとも3回（84日間より多く）投与されている。慢性Pseudomonas aeruginosa感染は、スクリーニング直前の1年間にPseudomonas aeruginosaについて呼吸分泌培養物が陽性であり、スクリーニング訪問時に得られる培養物が陽性であることが報告されると定義される。この試験中、患者には、通常の呼吸ケアと薬物投与を続けた。患者は、疑われる憎悪を治療する必要があると観察者が考える場合を除き、試験薬物以外の他の抗緑膿菌抗菌剤を使用することは許されなかった。

30

【0075】

エンドポイント主要有効性エンドポイントは、嚢胞性線維症の肺疾患（すなわち、肺疾病）の肺憎悪までの時間であった。肺憎悪の定義を満たすために、患者を抗生物質で治療するという医療関係者の決定とは独立して、患者は、12のFuchs基準の4つ以上の変化がなければならない。この様式での「肺憎悪」という用語の使用は、上の定義の改変であり、（他の事象のためではなく）呼吸事象のための抗生物質（例えば、IV構成物質）で肯定的に治療するという医療関係者の決定を必要とする。従って、この例において、患者が12のFuchs基準のうち少なくとも4を有する場合に、患者を抗生物質で治療するという決定を医療関係者が行ってもよく、または行っていなくてもよい。ため、「改変された肺憎悪エンドポイント」または「改変された肺憎悪」または「プロトコルによって定義される肺憎悪」との用語が使用される。この改変された肺憎悪エンドポイントを患者が満たすことに加え、患者は、何らかの理由によって試験を初期に中断するか、死亡する

40

50

か、または、所定の基準を満たさなかったが、独立した盲検の憎悪判断委員会によって主要なエンドポイントのために肺憎悪であると決定された事象について抗緑膿菌抗菌剤を摂取した場合、肺憎悪を経験したと考えた。この判断委員会は、治療が肺憎悪と関係があるかどうかを決定するために、患者がさらなる抗緑膿菌抗菌剤を摂取したが、肺憎悪のプロトコル定義を満たさなかったすべての場合を総括した。

【0076】

さらなるエンドポイントは、予測されるFEV₁パーセントにおいてベースラインからの絶対値の変化、CF Questionnaire - Revised (CFQ-R)呼吸症状スコアからの変化、唾液のPseudomonas aeruginosa密度からの変化(唾液1グラムあたりのlog₁₀コロニー生成ユニット(CFU))を含んでいた。Quittner et al, Chest, 128:2347~2354(2005)。呼吸の徴候および症状の変化は、Respiratory Signs and Symptoms Questionnaire(RSSQ)を用いて体系的に集められた。Konstan et al, J Cyst Fibros, 13:148~155(2014)。有害事象および重篤な有害事象は、それぞれの患者について、ベースラインから最終訪問までの間、捕捉された。標準的な有害事象の報告に加え、RSSQで捕捉されるFuchs基準のすべての悪化を有害事象として捕捉した。

10

【0077】

中央研究室によって選択的な細菌培養物について、すべての試験訪問時に呼吸分泌物(咽頭スワブまたは唾液)を集めた。患者からの明らかなPseudomonas aeruginosa形態型を別個に分析した。唾液標本中の細菌の密度を、希釈接種によって決定した。

20

【0078】

すべての無作為選別した患者からなる包括解析(ITT)集合で統計分析を行った。階層に分けた試験手順を使用した。統計的有意性が示されなかった試験の後に行われたすべての試験は、予備試験であると考えべきであった。主要有効性分析は、両側階層化(地理的領域[米国、非米国]、年齢[12~18歳、18歳より上]および信頼区間5%レベルでのベースラインで予測されるFEV₁パーセント[55%、55%])のlog rank試験を用い、治療群における肺憎悪までの時間の分布を比較した。この群における時間事象分布は、Kaplan-Meier法を用いてまとめられた。この階層化した試験手順に基づき、主要有効性エンドポイントが、統計的に有意な差を示さなかった場合、鍵となる二次的エンドポイントのための治療比較は、予備的であると考えべきであった。従って、「統計的有意性」は、名目上の有意性のみを参照するだろう。

30

【0079】

予測されるFEV₁パーセントの変化(絶対的な変化および相対的な変化の両方)、唾液のPseudomonas aeruginosa密度の変化(log₁₀ CFU/g唾液)、ベースラインから28日目までのCFQ-RのRespiratory Domainの変化の二次的な分析を、それぞれ、治療群(レボフロキサシン吸入溶液、プラセボ)、訪問(14日目、28日目)、訪問後との治療の相互作用、地理的領域(米国、非米国)、年齢(12~18歳、18歳より上)、ベースラインで予測されるFEV₁パーセント(<55%、55%)の観点で含まれる測定の繰り返しのための線形混合モデルを用い、治療群間で比較した。含まれるさらなる観点は、唾液のPseudomonas aeruginosa密度の変化のためのベースラインの唾液のPseudomonas aeruginosa密度、CFQ-RのRespiratory Domainにおける変化のためのベースラインスコアを含んでいた。

40

【0080】

肺憎悪までの時間のpost-hoc分析(すなわち、改変された肺憎悪エンドポイントによって、または抗緑膿菌抗生物質の投与によって定義される)を、前年に受けた静脈注射用抗生物質で治療された肺憎悪の数によって定義された患者サブグループ間で行った。ハザード比(レボフロキサシン吸入溶液/プラセボ)およびlog rank P値を

50

Kaplan-Meier 生存分析によって決定した。

【0081】

改変された肺憎悪エンドポイントを以前に経験していないため、サンプルの大きさは、以前のレボフロキサシン吸入溶液試験のプラセボ患者について観察された全身または吸入された抗菌剤が必要となるまでの時間に基づいて概算された。この以前の試験において、56日目に事象が存在しない割合0.50が観察された。現在の試験である2:1（レボフロキサシン吸入溶液：プラセボ）の無作為化について、最大のフォローアップ時間は56日間であり、5%信頼レベルでの両側log-rank試験を使用し、ハザード比（HR）（プラセボ群での肺憎悪のリスクに対する、レボフロキサシン吸入溶液における肺憎悪に全身または吸入される抗菌剤を使用するリスクの比率）0.52を決定するための90%の効力を得るのに261人の患者が必要であると決定された。次いで、3回の連続サイクルについて、TISを用いたレボフロキサシン吸入溶液の安全性および効能を比較するために、第3相の非盲検無作為試験の主要エンドポイントを維持しつつ、目的の二次エンドポイント、予測されるFEV₁パーセントの相対的な変化を説明するために、サンプルサイズを増やした。Elborn et al, Journal of Cystic Fibrosis, 14(4):507~514(2015)。従って、5%信頼レベル、20%の標準偏差、レボフロキサシン吸入溶液：プラセボの2:1無作為化での両側試験を前提とし、予測されるFEV₁パーセントの相対的な変化における8.0パーセントの点治療差を検出するための90%を超える効力を得るために、計画されたサンプルサイズを330患者まで増やした。約415人の患者をスクリーニングし、スクリーニング失敗率を20%と推定し、約330人の患者を登録した。

10

20

【0082】

レボフロキサシン最小阻害濃度（MIC）を、Clinical Laboratory Standards Institute（CLSI；REF-M100）によって公開されるようなブロスの希釈参照方法を用いて決定した。5%信頼レベルで両側Fisher直接確率検定を用い、単離物のレボフロキサシンMICがベースラインから試験終了時まで2倍（希釈試験の感度限界）より大きく変化した患者の割合として、レボフロキサシンMICの変化を評価した。

【0083】

結果。330人の患者をこの試験で無作為選別した。220人にレボフロキサシン吸入溶液を接種し、110人にプラセボを接種した。ほとんどの患者がこの試験を終了し、レボフロキサシン吸入溶液の95.5%と、プラセボの99.1%が終了した。この試験の体内動態および中断の理由は、治療群間で同様であった。表1に示されるように、2群のベースライン特徴は、一般的に、プラセボ群（ $p=0.011$ ）と比較して、3回より多い肺憎悪を有する被験者の割合が多い治療群での前年肺憎悪を除き、同様であった。無作為化した訪問時に、Pseudomonas aeruginosaおよびStaphylococcusをそれぞれ患者の96%および51%で単離した。この2群間で、ベースラインのPseudomonas aeruginosa抗生物質感受性パターンに差はなかった。付随的な医薬投与も、ベースラインでは2群間で同様であった。前年中に吸入された抗生物質の数の中央値は6であり、登録された患者の58.7%が、6回以上の投薬を受けていた。

30

40

【0084】

【表 1】

表 1 : ベースラインでの人口統計学

	プラセボ(n=110)	LIS(n=219)
年齢(年)		
平均(SD)	28.8(10.9)	29.4(10.3)
中央値	27.0	28.0
>18年	94(85.5%)	184(84.0%)
性別が男性の人数(%)	63(57.3%)	114(52.1%)
米国患者の人数(%)	98(89.1%)	193(88.1%)
予測されるFEV ₁ %		
平均(SD)	56.3(15.9)	56.6(15.7)
中央値	57.6	57.3
55未満の人数(%)	52(47.3%)	100(45.7%)
BMI, kg/m ²		
平均(SD)	22.1(3.79)	22.6(3.95)
中央値	21.7	21.8
前年中に吸入された一連の抗生物質		
平均(SD)	6.0(2.77)	5.9(2.65)
中央値	6.0	6.0
2回未満の人数(%)	5(4.5%)	14(6.4%)
3回の人数(%)	13(11.8%)	26(11.9%)
4回の人数(%)	19(17.3%)	25(11.4%)
5回の人数(%)	7(6.4%)	27(12.3%)
6回より多い人数(%)	66(60.0%)	127(58.0%)
前年の肺憎悪		
0回の人数(%)	21(19.1%)	44(20.0%)
1~2回の人数(%)	67(60.9%)	101(45.9%)
3回より多い人数(%)	22(20.0%)	75(34.1%)
ベースラインの病原体の単離の数(%)		
<i>P. aeruginosa</i>	105(95.5%)	211(96.3%)
<i>S. aureus</i>	58(52.7%)	110(50.2%)
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i>	22(20.0%)	56(25.6%)
<i>S. maltophilia</i>	10(9.1%)	17(7.8%)
<i>A. xylosoxidans</i>	8(7.3%)	7(3.2%)
<i>B. cepacia</i> 複合体	3(2.7%)	4(1.8%)

【0085】

憎悪までの時間この試験期間中に、レボフロキサシン吸入溶液を摂取した患者の55.5%と、プラセボを摂取した患者の47.3%は、プロトコルによって定義された肺憎悪を経験した(図1)。治療群間のプロトコルによって定義された肺憎悪までの時間に統計的に有意な差はなかった(HR=1.33、95% CI: 0.96~1.84)。憎悪のプロトコル定義を満たすほとんどの患者は、12のFuchs基準の少なくとも4の同時の結果として、憎悪のプロトコル定義を満たした(レボフロキサシン吸入溶液の86.1%およびプラセボ患者の84.6%)。残りの患者は、試験を初期に中断したか、または、プロトコルによって定義された肺憎悪を満たさなかったが、独立した盲検の憎悪判断委員会によって主要なエンドポイントのために憎悪であると決定された事象について抗緑膿菌抗菌剤を摂取し、憎悪を有するとされた。

【0086】

すべてにおいて、レボフロキサシン吸入溶液患者の15.9%およびプラセボ患者の12.7%は、プロトコルによって定義された肺憎悪を満たしたが、基準を満たす前後の14日以内に抗緑膿菌剤を摂取しなかった。これとは逆に、レボフロキサシン吸入溶液の15.0%およびプラセボ患者の25.5%は、抗緑膿菌剤を摂取したが、(Blinded Exacerbation Adjudication Committee Summariesに基づき)抗緑膿菌剤を摂取する前または摂取してから14日以内にプロトコルによって定義される肺憎悪エンドポイントを満たさなかった。

【 0 0 8 7 】

肺機能予測される FEV_1 パーセント値は、ベースラインでの治療群で同様であった。ITT 集合におけるベースラインから 28 日までの予測される FEV_1 パーセントの絶対値の変化の LS 平均は、両治療群で増加を示した (図 2 A)。治療群間の差は、レボフロキサシン吸入溶液治療群の方が良好であり、LS 平均差は 1.31 であった ($p = 0.0137$; 図 2 A)。ITT 集合におけるベースラインから 28 日までの予測される FEV_1 パーセントの絶対値の変化の LS 平均は、レボフロキサシン吸入溶液群の方が優れた治療群間の差を示し、LS 平均差は 2.42 であった ($p = 0.011$)。

【 0 0 8 8 】

抗生物質を必要とし、入院するまでの時間。抗緑膿菌抗菌剤の投与時に症状の要求事項を満たす患者について、全身および/または吸入される抗菌剤の投与までの時間の中央値は、ITT 集合のレボフロキサシン吸入溶液群において 59 日であり、プラセボ群において 58 日であった。レボフロキサシン吸入溶液とプラセボの間で抗緑膿菌抗菌剤の投与までの時間の分布に差はなく ($HR = 0.85$; 95% $CI: 0.61, 1.18$)、レボフロキサシン吸入溶液とプラセボの間で症状の要求事項を満たしたときに IV 抗緑膿菌抗菌剤を投与するまでの時間の差はなかった ($HR = 0.90$; 95% $CI: 0.46, 1.78$)。

【 0 0 8 9 】

唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度の変化。14 日目に、両治療群は、唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度の平均の減少を示した。しかし、28 日目に、レボフロキサシン吸入溶液群は、唾液の *Pseudomonas aeruginosa* 密度の平均の減少を示し、一方、プラセボ群は、ベースラインまで戻る平均のわずかな増加を示した (図 2 B)。治療群間のベースラインから 28 日までの変化の差は、LS 平均の差が $-0.63 \log_{10} CFU/g$ 唾液であり、レボフロキサシン吸入溶液群の方が優れていた ($p < 0.001$; 図 2 B)。

【 0 0 9 0 】

CFQ-R の Respiratory Domain。CFQ-R の Respiratory Domain のスコアは、ベースラインでの治療群で同様であり、両治療群は、ベースラインから 28 日目まで、同様の CFQ-R Respiratory Domain スコアの平均上昇を有していた。結果は、すべての時間点で同様であった。群間差は、ITT 集合において有意ではなかった。

【 0 0 9 1 】

議論この試験は、改変された肺憎悪までの時間において、プラセボよりもレボフロキサシン吸入溶液が優位であることを示す主要エンドポイントを達成しなかったが、肺機能 (予測された $FEV_1\%$) の向上および唾液中の細菌密度の減少を含む、鍵となる二次エンドポイントにおいて、プラセボよりも優位性を示した。これらの後者の観察結果は、嚢胞性線維症および慢性 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を有する被験者の治療におけるプラセボおよびトブラマイシン吸入溶液と比較して、レボフロキサシン吸入溶液の他の試験と一致している。前者の観察結果は、プラセボと比較して、レボフロキサシン吸入溶液で治療された被験者の抗緑膿菌抗生物質の必要性の減少と、レボフロキサシン吸入溶液とトブラマイシン吸入溶液の比較において、憎悪までの時間の同一性が以前示されたことから予測されない発見であった。

【 0 0 9 2 】

改変された肺憎悪までの時間の主要エンドポイントがなぜ満たされないのかを説明することができるいくつかの可能性が存在する。これらの可能性には、治療される患者が、十分な濃度の抗生物質を摂取していなかった (血清レボフロキサシン濃度の分析は、これを裏付けていない。データは提供されていない)、その薬物に効能がない (他の鍵となるエンドポイントの向上がこれを裏付けていない)、試験集合が実質的に同様ではないか、または主要エンドポイントに使用される肺憎悪の定義が不適切であった、が挙げられる。後者 2 つの可能性のさらなる試験は、post hoc 分析のための根拠であった。

【0093】

有効な肺憎悪の定義が存在しないという一般的な合意が存在する。他の試験は、臨床基準（すなわち、徴候および症状）を用いるか、または臨床エンドポイントとして抗生物質の使用を用いる。この試験のために、改変された肺憎悪エンドポイントを使用したか、この臨床エンドポイントも有効ではない。肺憎悪の元々の定義は、患者を（例えば、IV抗生物質）を用いて治療するという医療関係者の決定と、12のFuchs基準の少なくとも4つが存在することを必要としていた。試験患者をIV抗生物質で治療しない場合、または12のFuchs基準の4つ未満が存在する場合、肺憎悪の定義は、この試験では満たされなかった。重要なことに、この肺憎悪の定義は、嚢胞性線維症患者の管理に臨床的に使用されない。対照的に、改変される肺憎悪エンドポイントは、抗生物質による治療のための要求事項を下げ、12のFuchs基準の少なくとも4つを満たすという定義を制限する。この試験からのデータの以前のpost hoc分析と、レボフロキサシン吸入溶液とトラマイシン吸入溶液を比較する別の試験は、改変された肺憎悪エンドポイントが、最終的に医療関係者が抗生物質を用いて治療するかどうかについての予測因子として良くないことを示した。これら2つの試験で改変された肺憎悪エンドポイントを満たす310人の参加者の中で、172人（55.5%）のみが、この事象の前後14日以内に抗生物質でも治療された。この現行の改変された肺憎悪エンドポイントの適用が、元々開発され、未だ有効ではない内容の外側にあるため、肺憎悪の診断のリスクを顕著に下げる治療が、改変された肺憎悪エンドポイントによって必ずしも特定されるわけではないことを結論づけるのは合理的である。

10

20

【0094】

改変された肺憎悪エンドポイントによる憎悪までの時間を用いるのではなく、抗生物質による治療までの時間が、臨床的な作業が行われるため、主観的ではあるが、医療関係者の憎悪診断の直接的な指標であり、臨床的に関係があると考えるのが賢明である。別の試験において、レボフロキサシン吸入溶液に無作為選別された参加者は、トラマイシン吸入溶液を用いて治療された参加者よりも憎悪のための抗生物質を用いた治療のリスクが顕著に下がったことを注記しておく。この試験において、憎悪のための抗生物質による治療までの時間が、改変された肺憎悪の定義の代わりに考慮されるとき、プラセボに対するレボフロキサシン吸入溶液の比較は向上しているが、治療効果は、統計的に有意ではないままであった。レボフロキサシン吸入溶液を摂取した患者の中で、109人（49.5%）が、この試験中に憎悪のために抗生物質で治療されたのに対し、プラセボ（ $P = 0.293$ ）を摂取した患者では62人（56.4%）であった。

30

【0095】

肺憎悪の分析における近年の観察結果は、嚢胞性線維症患者の中で、肺憎悪のためのIV抗生物質での治療のためのハザードの最も強い予測因子の1つが、前年に受けたこのような治療の数であることを示した。前年に肺憎悪のための3回以上の治療を経験した患者は、前年に治療されなかった患者と比較して、将来の治療のハザードが2.5倍より多く増加し、一方、前年に1回または2回治療された患者は、ハザードが4倍より多く増加した。VanDeVanter et al, Journal of Cystic Fibrosis, 14: 763~769 (2015); VanDeVanter et al, Journal of Cystic Fibrosis, 15(3): 372~379 (2016)。この試験について両治療群の患者の特徴が一般的に類似していたが、群間で明確なベースライン差の1つは、前年に3回以上の肺憎悪を有する患者の割合であった（プラセボでは20%対レボフロキサシン吸入溶液では34.1%、 $P = 0.011$ ；表1）。肺憎悪について最も高いリスクを有する患者のこの不均衡な割り当ては、レボフロキサシン吸入溶液群が、プラセボ群と比較して、ベースラインでの肺憎悪への全体的なハザードが大きいことを示唆している。改変された肺憎悪エンドポイントを満たすか、または憎悪のために抗生物質で治療された患者の割合を、治療群間で比較するが、同様の憎悪リスクを有するサブグループ内で比較しなかったとき、前年の憎悪発生によって予想されるように、表2に示されるような興味深い図が得られる。治療群間の不均衡の割り当て

40

50

の程度を定量化することに加え、この *post hoc* 分析は、レボフロキサシン吸入溶液による治療効果（肺の症状のための抗生物質による治療のハザードによって測定される）は、試験開始時の憎悪のリスクが高い方の患者の中で観察されるようであることを示している。例えば、3回以上の前年憎悪を有する患者の中の抗生物質による治療のハザード比（レボフロキサシン吸入溶液 / プラセボ）は、0.56であり（95%信頼区間 0.30、1.05；*log rank* $P = 0.028$ ；表3）、これに対し、1回または2回の前年憎悪を有する患者では0.79（0.51、1.23； $P = 0.285$ ）、前年の憎悪を有さない患者では1.34（0.55、3.30； $P = 0.586$ ）であった（表2）。前年のレボフロキサシン吸入溶液憎悪群に匹敵する関係と、明らかなレボフロキサシン吸入溶液の治療効果は、改変された肺憎悪エンドポイントについて観察されなかった（表2）。

【0096】

【表2】

表2：改変された肺憎悪（PE）エンドポイントを満たすか、または前年の憎悪歴による肺症状のための抗生物質で治療された患者

	プラセボ	LIS	ハザード比	Log Rank
全ての患者の人数	110	220		
改変されたPEエンドポイントを満たす人数(%)	44(40.0%)	108(49.1%)	1.35[0.97, 1.89]	0.0871
抗生物質で治療された人数(%)	62(56.4%)	109(49.5%)	0.84[0.61, 1.16]	0.2708
前年の憎悪がない人数(%)	21(19.1%)	44(20.0%)		
改変されたPEエンドポイントを満たす人数(%)	4(19.0%)	18(40.9%)	2.77[1.17, 6.55]	0.0525
抗生物質で治療された人数(%)	6(28.6%)	15(34.1%)	1.34[0.55, 3.30]	0.5364
前年憎悪が1~2回の人数(%)	67(60.9%)	101(45.9%)		
改変されたPEエンドポイントを満たす人数(%)	30(44.8%)	45(44.6%)	0.97[0.61, 1.55]	0.9066
抗生物質で治療された人数(%)	37(55.2%)	48(47.5%)	0.79[0.51, 1.23]	0.2853
前年憎悪が3回以上の人数(%)	22(20.0%)	75(34.1%)		
改変されたPEエンドポイントを満たす人数(%)	10(45.5%)	45(60.0%)	1.42[0.77, 2.64]	0.3054
抗生物質で治療された人数(%)	19(86.4%)	46(61.3%)	0.56[0.30, 1.05]	0.0281

【0097】

ハザード比は、レボフロキサシン吸入溶液（LIS）/ プラセボ、Kaplan Meier 生存法に基づく。

【0098】

この試験において、LISは、細菌密度の減少および肺機能の増加によって、臨床的な有効性を示した。頻繁な憎悪の前歴を有する患者において、将来の肺憎悪のための抗生物質による治療までの時間が長くなった。実証された安全性および認容性の記録から、レボフロキサシン吸入溶液は、嚢胞性線維症および気道の慢性 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を有するある種の患者、特に、前年に3回以上の肺憎悪を有する患者にとって効果的な治療であることを示す。

【0099】

（実施例3）

レボフロキサシン吸入溶液は、3回のオン/オフサイクルの168日間の試験がトラマイシン吸入溶液より臨床的に劣っていないことを示した後に、EMAによって承認された。レボフロキサシン吸入溶液の使用期間を延ばすことへの関心は、レボフロキサシンに感受性の *Pseudomonas aeruginosa* 単離物における有病率の減少の可能性である。本願発明者らは、レボフロキサシン吸入溶液（ $N = 189$ ）およびトラマイシン吸入溶液（ $N = 93$ ）被験者について、ベースラインおよび試験終了時での気道細菌培養物および *Pseudomonas aeruginosa* 単離物の抗菌剤感受性を記載する。この実施例において、「レボフロキサシン吸入溶液」は、約100mg/mlのレボフロキサシンと約200mMの塩化マグネシウムとを含有する溶液のエアロゾル

を指す。

【0100】

Pseudomonas aeruginosa および他の嚢胞性線維症の気道細菌の日和見種について、唾液または咽頭スワブを培養した。EUCASTブレイクポイントを用いた微量希釈を用い、存在および感受性を試験したとき、複数の*Pseudomonas aeruginosa*形態型を単離した。

【0101】

ベースラインからの有病率の変化、またはレボフロキサシンまたはトブラマイシンに対して感受性の*Pseudomonas aeruginosa*単離物における有病率の変化は、統計的に有意な変化は観察されなかった。レボフロキサシン吸入溶液単離物の34% [95%CI 28~39%]、トブラマイシン吸入溶液単離物の43 [35~51]%が、ベースラインでレボフロキサシン感受性であった。レボフロキサシン吸入溶液単離物の64 [59~70]%、トブラマイシン吸入溶液単離物の66 [58~73]%が、ベースラインでトブラマイシン感受性であった。試験終了時に、レボフロキサシン吸入溶液単離物の24 [20~29]%およびトブラマイシン吸入溶液単離物の31 [24~39]%は、レボフロキサシン感受性であった。レボフロキサシン吸入溶液の63 [57~68]%およびトブラマイシン吸入溶液単離物の62 [53~69]%は、トブラマイシン感受性であった。3種類以上の抗緑膿菌剤からの任意の薬剤に感受性ではない単離物の有病率は、ベースライン(レボフロキサシン吸入溶液では40 [35~56]%、トブラマイシン吸入溶液では43 [35~51]%)から試験終了(レボフロキサシン吸入溶液では42 [36~47]%, トブラマイシン吸入溶液では46 [38~54]%)まで差はなかった。

【0102】

嚢胞性線維症における感受性試験の臨床的有用性は不確かであるが、レボフロキサシン吸入溶液で治療された患者対トブラマイシン吸入溶液で治療された患者は、ベースラインまたは処理終了時に、微生物の有病率または*Pseudomonas aeruginosa*単離物の抗菌剤感受性において、意味のある差はなかった。

【0103】

実施形態が本明細書に示され、記載されたが、このような実施形態は、単なる例として与えられていることが当業者には明らかであろう。多くの変形例、変更例および置換例が、本発明から逸脱することなく当業者にもたらされるだろう。本発明を実施するときに、本明細書に記載する本発明の実施形態の種々の代替例を使用してもよいことを理解すべきである。以下の特許請求の範囲が、本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲に含まれる方法および構造、およびこれらの均等物が特許請求の範囲に包含されることを意図している。

【0104】

参考文献

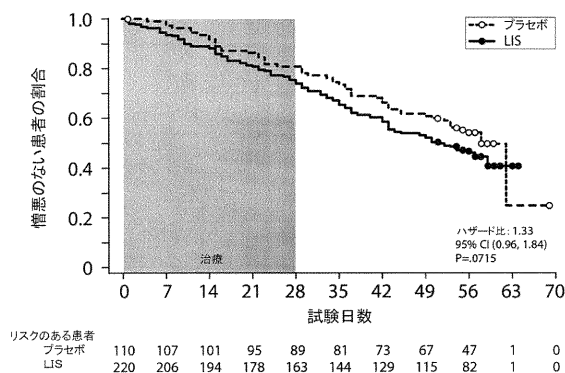
Gibson et al, American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 168:918~951 (2003); Hoiby et al, Scand J Respir Dis, 58:65~79 (1977); Courtney et al, Pediatr Pulmonol, 42:525~532 (2007); Kerem et al, Eur Respir J, 43:125~133 (2014); Doring et al, J Cyst Fibros, 11:461~479 (2012); Mogayzel et al, Am J Respir Crit Care Med, 187:680~689 (2013); Ramsey et al, New England Journal of Medicine, 340:23~30 (1999); VanDevanter et al, Med Devices (Auckl), 4:179~188 (2011); Assael et al, J Cyst Fibros, 12:130~140 (2013); Konstan et al, J Cyst Fibrosis, 10:

54~61(2011); Schuster et al, Thorax, 68:344~350(2013); VanDevanter et al, Respir Med, 105 Suppl 2:S18~23(2011); Geller et al, Antimicrob Agents Chemother, 55:2636~2640(2011); Hankinson et al, Am J Respir Crit Care Med, 159:179~187(1999); Fuchs et al, New England Journal of Medicine, 331:637~642(1994); Konstan et al, J Cyst Fibros, 13:148~155(2014); Quittner et al, Chest, 128:2347~2354(2005); Geller et al, Am J Respir Crit Care Med, 183:1510~1516(2011); Elborn et al, J Cyst Fibros, 14(4):507~514(2015); Burns et al, Journal of Infectious Diseases, 179:1190~1196(1999); McCourt et al, J Cyst Fibros, 14:90~96(2015); VanDevanter et al, Pediatr Pulmonol, 49:356(2014); VanDevanter et al, J Cyst Fibros, 14(6):763~769(2015); VanDevanter et al, Journal of Cystic Fibrosis, 15(3):372~379(2016); Block et al, Thorax, 61:969~974(2006)。

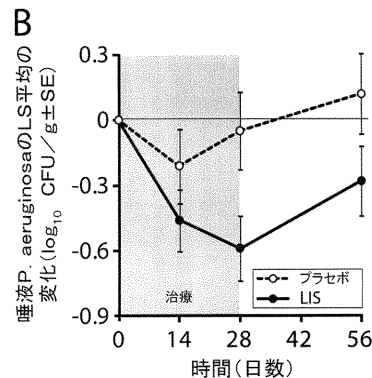
10

20

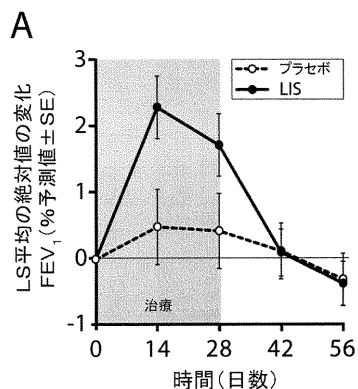
【図1】



【図2B】



【図2A】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/348,439

(32)優先日 平成28年6月10日(2016.6.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

特許法第30条第2項適用 1.2016年2月4日に掲載したウェブサイトのアドレス [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(15\)00276-3/abstract](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(15)00276-3/abstract)において公開

(72)発明者 ドナルド・バンデバンター

アメリカ合衆国98372ワシントン州ピュヤラップ、サーティサード・ストリート12520番

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 特開2016-053041(JP,A)

特表2012-524811(JP,A)

Am J Respir Crit Care Med, 2011年, Vol 183, pp 1510-1516

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

・IPC

A61K 31/5383

A61K 9/12

A61K 47/02

A61P 11/00

A61P 31/00

・DB

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)