

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529572

(P2019-529572A)

(43) 公表日 令和1年10月17日(2019.10.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/19 (2006.01)	A 61 K 31/19	4C076
A61K 9/06 (2006.01)	A 61 K 9/06	4C206
A61K 47/36 (2006.01)	A 61 K 47/36	
A61K 47/38 (2006.01)	A 61 K 47/38	
A61K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

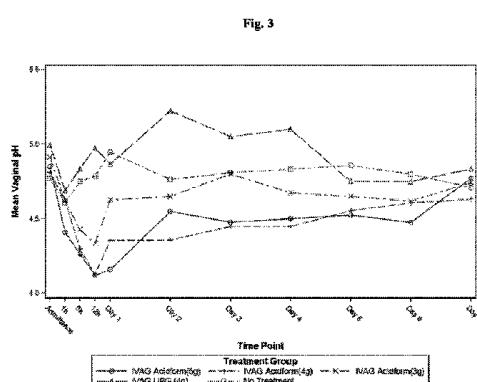
(21) 出願番号	特願2019-538583 (P2019-538583)	(71) 出願人	519120569 エボフェム・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、カリフォルニア・921 30、サン・ディエゴ、ハイ・プラブ・ド ライブ・12400、スイート・600
(86) (22) 出願日	平成29年10月3日 (2017.10.3)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月22日 (2019.5.22)	(72) 発明者	フレンド、デイビッド・アール アメリカ合衆国、カリフォルニア・921 30、サン・ディエゴ、ソルテラ・ビスタ ・パークウェイ・6737
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/054943		F ターム (参考) 4C076 AA06 AA09 BB30 CC31 DD43Z EE09P EE30P EE32P EE36P FF35 FF61
(87) 國際公開番号	W02018/067568		
(87) 國際公開日	平成30年4月12日 (2018.4.12)		
(31) 優先権主張番号	62/404,061		
(32) 優先日	平成28年10月4日 (2016.10.4)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細菌性腫炎の治療および予防方法

(57) 【要約】

本明細書に記載されるのは、L-乳酸、ポリマー増粘剤、および保存剤を含む組成物の膣内投与によって細菌性腫炎の再発のリスクを低減させる方法である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

細菌性膣炎(BV)を治療する方法であって、 BV を有する対象に組成物を膣内投与することを含み、前記組成物が、(a)ポリマー増粘剤、(b)L-乳酸、および(c)保存剤を含み、前記組成物の投与が、前記対象における BV の症状を改善させる、方法。

【請求項 2】

前記ポリマー増粘剤が、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記組成物が湿潤剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物が、薬学的に許容される担体、水、および緩衝液のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記緩衝液が、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物が、治療過程の間に 1 回以上投与される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記治療過程が、約 1 週間～約 20 週間である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記治療過程が、初期治療過程および後続の治療過程を含み、前記後続の治療過程中よりも前記初期治療過程中により高い頻度で前記組成物が投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記初期治療過程中の投与の頻度が、毎日、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、または 2 週間ごとに 1 回である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記後続の治療過程中的投与の頻度が、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、2 週間ごとに 1 回、または 3 週間ごとに 1 回である、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記組成物が、約 0.5 g～約 10 g、約 3 g～約 5 g、約 3 g、約 4 g、または約 5 g の投薬量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記組成物の投与が前記対象の膣内 pH を低下させ、それによって前記 BV を治療する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物の投与が前記対象において健常な膣内マイクロバイオームを回復させ、それによって前記 BV を治療する、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記対象が、Amse1 陽性であると以前に診断されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記組成物を投与すると、前記対象が Amse1 陰性となり、それによって前記 BV を治療する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

細菌性膣炎(BV)の再発率を低減させる方法であって、対象に組成物を膣内投与することを含み、前記組成物が、(a)ポリマー増粘剤、(b)L-乳酸、および(c)保存剤を含み、前記組成物の投与が、前記対象における BV の再発率を低減させる、方法。

【請求項 17】

50

前記対象が、B Vを有する対象である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記B Vを有する対象が、無症候性である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記対象が、B Vを有さない、請求項16に記載の方法。

【請求項20】

前記ポリマー増粘剤が、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される、請求項16に記載の方法。

10

【請求項21】

前記組成物が湿潤剤をさらに含む、請求項16に記載の方法。

【請求項22】

前記組成物が、薬学的に許容される担体、水、および緩衝液のうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項16に記載の方法。

【請求項23】

前記緩衝液が、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記組成物が、治療過程の間に1回以上投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項25】

前記治療過程が、約1週間～約20週間である、請求項24に記載の方法。

20

【請求項26】

前記治療過程が、初期治療過程および後続の治療過程を含み、前記後続の治療過程中よりも前記初期治療過程中により高い頻度で前記組成物が投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

前記初期治療過程中の投与の頻度が、毎日、1日に1回未満、隔日、1週間に1回、または2週間ごとに1回である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記後続の治療過程中的投与の頻度が、1日に1回未満、隔日、1週間に1回、2週間ごとに1回、または3週間ごとに1回である、請求項26に記載の方法。

30

【請求項29】

前記組成物が、約0.5g～約10g、約3g～約5g、約3g、約4g、または約5gの投薬量で投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項30】

前記組成物の投与が前記対象の膣内pHを低下させ、それによって前記B Vの再発率を低減させる、請求項16に記載の方法。

【請求項31】

前記組成物の投与が、前記対象における健康な膣マイクロバイオームを回復させ、それによって前記B Vの再発率を低減させる、請求項16に記載の方法。

40

【請求項32】

前記対象が、Amse1陽性と以前に診断されている、請求項16記載の方法。

【請求項33】

前記組成物を投与すると、前記対象がAmse1陰性となり、それによって前記B Vの再発率を低減させる、請求項32記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、2016年10月4日に

50

出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 0 4 , 0 6 1 号の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

細菌性膣炎 (B V) の治療および予防を改善するための組成物および方法を開発する必要性がある。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

いくつかの実施形態では、細菌性膣炎 (B V) を治療する方法であって、 B V を有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、 (a) ポリマー増粘剤、 (b) L - 乳酸、および (c) 保存剤を含み、組成物の投与が、対象における B V の症状を改善させる、方法が本明細書に開示される。いくつかの例では、ポリマー増粘剤は、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される。いくつかの例では、組成物は、湿潤剤をさらに含む。いくつかの例では、組成物は、薬学的に許容される担体、水、および緩衝液のうちの少なくとも 1 つをさらに含む。いくつかの例では、緩衝液は、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む。いくつかの例では、組成物は、治療過程の間に 1 回以上投与される。いくつかの例では、治療過程は、約 1 週間～約 20 週間である。いくつかの例では、治療過程は、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される。いくつかの例では、初期治療過程の投与の頻度は、毎日、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、または 2 週間ごとに 1 回である。いくつかの例では、後続の治療過程の投与の頻度は、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、2 週間ごとに 1 回、または 3 週間ごとに 1 回である。いくつかの例では、組成物は、約 0 . 5 g ~ 約 1 0 g 、約 3 g ~ 約 5 g 、約 3 g 、約 4 g 、または約 5 g の投薬量で投与される。いくつかの例では、組成物の投与は、対象の膣内 pH を低下させ、それによって B V を治療する。いくつかの例では、組成物の投与は、対象において健常な膣内マイクロバイオームを回復させ、それによって B V を治療する。いくつかの例では、対象は、 A m s e 1 陽性であると以前に診断されている。いくつかの例では、組成物を投与すると、対象が A m s e 1 陰性となり、それによって B V を治療する。

【0 0 0 4】

いくつかの実施形態では、細菌性膣炎 (B V) の再発率を低減させる方法であって、対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、 (a) ポリマー増粘剤、 (b) L - 乳酸、および (c) 保存剤を含み、組成物の投与が、対象における B V の再発率を低減させる、方法が本明細書に開示される。いくつかの例では、対象は、 B V を有する対象である。いくつかの例では、 B V を有する対象は、無症候性である いくつかの例では、対象は、細菌性膣炎 (B V) を有さない。いくつかの例において、ポリマー増粘剤は、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される。いくつかの例において、組成物は、湿潤剤をさらに含む。いくつかの例では、組成物は、薬学的に許容される担体、水、および緩衝液のうちの少なくとも 1 つをさらに含む。いくつかの例では、緩衝液は、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む。いくつかの例では、組成物は、治療過程の間に 1 回以上投与される。いくつかの例では、治療過程は、約 1 週間～約 20 週間である。いくつかの例では、治療過程は、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される。いくつかの例では、初期治療過程の投与の頻度は、毎日、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、または 2 週間ごとに 1 回である。いくつかの例では、後続の治療過程の投与の頻度は、1 日に 1 回未満、隔日、1 週間に 1 回、2 週間ごとに 1 回、または 3 週間ごとに 1 回である。いくつかの例では、組成物は、約 0 . 5 g ~ 約 1 0 g 、約 3 g ~ 約 5 g 、約 3 g 、約 4 g 、または約 5 g の投薬量で投与される。いくつかの例では、組成物の投与は、対象の膣内 pH を低下させ、それによ

10

20

30

40

50

って B V の再発率を低減させる。いくつかの例では、組成物の投与は、対象の膣内 pH を低下させ、それによって B V の再発率を低減させる。いくつかの例では、組成物の投与は、対象において健常な膣内マイクロバイオームを回復させ、それによって B V の再発率を低減させる。いくつかの例では、対象は、A m s e 1 陽性であると以前に診断されている。いくつかの例では、組成物を投与すると、対象が A m s e 1 陰性となり、それによって B V の再発率を低減させる。

【 0 0 0 5 】

一実施形態では、細菌性膣炎 (B V) を治療する方法であって、 B V を有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、 (a) ポリマー増粘剤、 (b) L - 乳酸、および (c) 保存剤を含み、組成物の投与が、対象における B V の症状を改善させる、方法が提供される。別の実施形態では、細菌性膣炎 (B V) の再発率を低減させる方法であって、 B V を有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、 (a) ポリマー増粘剤、 (b) L - 乳酸、および (c) 保存剤を含み、組成物の投与が、対象における B V の再発率を低減させる、方法が提供される。さらに別の実施形態では、細菌性膣炎 (B V) の再発を予防する方法であって、 B V を有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、 (a) ポリマー増粘剤、 (b) L - 乳酸、および (c) 保存剤を含み、組成物の投与が、対象における B V の再発を予防する、方法が提供される。いくつかの実施形態では、保存剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチウルパラベン (b u t y u l p a r a b e n) 、プロピルパラベン、塩化ベンジアルコニウム (b e n z y a l k o n i u m c h l o r i d e) 、硝酸フェニル水銀 (p h e n y l m e r c u r i c n i t a t e) 、およびクロルヘキシジンからなる群から選択される、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤は、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤は、キサンタンガムおよびアルギン酸の組み合わせである。いくつかの実施形態では、組成物は、湿潤剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、湿潤剤は、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、およびチラセチン (t i r a c e t i n) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、水をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む。

【 0 0 0 6 】

いくつかの実施形態では、組成物は、治療過程の間に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、治療過程の間に 1 回以上投与される。いくつかの実施形態では、治療過程は、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、1 週間～4 週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約 2 週間～約 3 週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約 1 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 1 週間～約 19 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 2 週間～約 18 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 3 週間～約 17 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 4 週間～約 16 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 5 週間～約 15 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 6 週間～約 14 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 7 週間～約 13 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 8 週間～約 12 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 9 週間～約 10 週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 10 週間～約 11 週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程中の投与の頻度は、毎日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程中の投与の頻度は、隔日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程中の投与の頻度は、1 週間

10

20

30

40

50

に1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、隔日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、1週間に1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、3週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.5g～約10gの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、約3g～約5gの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、約3g、約4g、および約5gから選択される投薬量で投与される。

【0007】

さらなる実施形態は、細菌性膿炎(BV)を有する対象におけるBVの再発のリスクのための予後診断方法であって、(a)対象の膿内pHを試験することと、(b)前述の実施形態のいずれか1つにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c)対象の膿内pHを再試験することと、(d)ステップ(a)および(c)における膿内pHの結果の比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。別の実施形態は、細菌性膿炎(BV)を有する対象におけるBVの再発のリスクのための予後診断方法であって、(a)対象の膿内マイクロバイオームを分析することと、(b)前述の実施形態のいずれかにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c)対象の膿内マイクロバイオームを再分析することと、(d)ステップ(a)および(c)における膿内マイクロバイオームの結果の比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。さらに別の実施形態は、細菌性膿炎(BV)を有する対象におけるBVの再発のリスクのための予後診断方法であって、(a)Amse1基準を使用して対象におけるBVを評価することと、(b)前述の実施形態のいずれか1つにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c)Amse1基準を使用して対象におけるBVを再評価することと、(d)ステップ(a)および(c)における評価の比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、治療過程の間に1回または1回以上投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、治療過程の間に1回以上回投与される。いくつかの実施形態では、治療過程は、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、1週間～4週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約2週間～約3週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約1週間～約19週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約2週間～約18週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約3週間～約17週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約4週間～約16週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約5週間～約15週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約6週間～約14週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約7週間～約13週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約8週間～約12週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約9週間～約10週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約10週間～約11週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、毎日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、隔日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、1週間に1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、隔日である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、1週間に1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、3週間にごとに1回である。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.5g～約10gの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、約3g～約5gの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、約3g、約4g、および約5gから選択される投薬量で投与される。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、ステップ(a)と(c)との間の膣内 pH の低下は、BV の再発のリスクの低減に対する予後良好と関連付けられる。いくつかの実施形態では、ステップ(a)と(c)との間の健常な膣内マイクロバイオームの回復は、BV の再発のリスク低減に対する予後良好と関連付けられる。いくつかの実施形態では、ステップ(a)および(c)において評価結果が Amse1 陽性または Amse1 陰性である。いくつかの実施形態では、ステップ(a)と(c)との間の Amse1 陽性から Amse1 陰性への評価結果の変化は、BV の再発の低減に関する予後良好と関連付けられる。

【 0 0 0 8 】

参照による組み込み

本明細書中で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、あたかもそれぞれの個々の刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるのと同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【図1】本開示に記載されるように、膣内 pH に対する膣内組成物の効果および持続期間を決定するための第1相無作為抽出プラセボ対照パイロット試験のための例示的な試験デザインを示す。

【図2】本開示に記載されるように、膣内 pH に対する膣内組成物の効果および持続期間を決定するための第1相無作為抽出プラセボ対照パイロット試験のための例示的な試験デザインを示す。

20

【図3】各評価時点での平均膣内 pH を示すグラフである。

【図4】各評価時点での膣内 pH のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図5】各評価時点でのすべての報告被験者 - 全体的に陽性の Amse1 結果を有する被験者の割合を示すグラフである。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 0 】

本開示の好ましい実施形態が本明細書に示され説明してきたが、そのような実施形態が例示としてのみ提供されていることは当業者には明らかであろう。本開示から逸脱することなく、多数の変形、変更、および置換が今や当業者には思い浮かぶであろう。本明細書に記載された本開示の実施形態に対する様々な代替形態が採用され得ることを理解されたい。添付の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲の範囲内的の方法および構造ならびにそれらの均等物がそれによって包含されることが意図される。

30

【 0 0 1 1 】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書で説明される本開示が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、あたかもそれぞれの個々の刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるのと同程度に参照により組み込まれる。

40

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用されている節の見出しあは、編成目的のためだけであり、記載されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。特許、特許出願、論文、書籍、マニュアル、および専門書を含むがこれらに限定されない、本出願で引用されるすべての文書または文書の一部は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

50

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用される用語は、特定の場合を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではない。本明細書で使用されるとき、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、単数形「 a 」、「 an 」および「 the 」は複数形も含む。さらに、用語「含有する(contain)」、「含有する(containing)」、「含む(including)」、「含む(include)」、「有する(having)」

)」、「有する(h a v e)」、「有する(w i t h)」、またはその変形は、詳細な説明および/または特許請求の範囲のいずれかにおいて使用され、そのような用語は用語「含む(c o m p r i s i n g)」と同様の方法で包括的であることが意図されている。

【0014】

用語「約」または「およそ」は、当業者によって決定されるような特定の値について許容される誤差範囲内の値を指すことを意味し、これは、値がどのように測定または決定されるか、例えば測定システムの限界に部分的に依存するであろう。例えば、「約」は、ある場合には、所与の値での慣例に従って、1または1を超える標準偏差以内を意味する。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、「約」という用語は、「約」という用語によって修正される値の±10%などの特定の値に対する許容誤差範囲を意味すると見なされる。

10

【0015】

「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、障害、疾患、もしくは状態を、または障害、疾患、もしくは状態に関連する1つ以上の症状を、軽減または排除すること、または、障害、疾患、または状態自体の原因を軽減または根絶することを含む。治療の望ましい効果には、限定するものではないが、疾患の発生または再発の防止、症状の軽減、疾患の直接的もしくは間接的な病理学的帰結の減少、転移の予防、疾患進行の速度の低下、病状の改善もしくは緩和、ならびに寛解または予後改善が含まれる。用語「予防する」および「予防すること」は、疾患、障害、または状態の発生の可能性を減らすことを含む。

20

【0016】

用語「細菌性膣炎(B V)を有する対象」は、現在または以前にB Vを有した対象を含む。場合によっては、対象は現在B Vを患っているが無症候性である。いくつかの例において、対象は、例えば抗生物質などの以前に投与されたB Vの治療のために現在B Vに感染していない。

【0017】

細菌性膣炎

細菌性膣炎(B V)は、乳酸産生細菌、主にL a c t o b a c i l l u s s p. の割合が大幅に減少し、G a r d n e r e l l a、P r e v o t e l l aおよび他のC l o s t r i d i a l i s分類群の種を含む通性および厳密嫌気性細菌、およびE n t e r o c o c c u s f a e c a l i sを含むグラム陽性球菌の数および多様性は非常に増加している、膣内微生物叢の異常症を特徴とする一般的な症状である。研究により、膣の微生物叢、すなわちそのマイクロバイオームは通常、膣液のp Hによって影響を受け、その結果、より低い(より酸性の)p HがL a c t o b a c i l l u s s p.を支持し、より高い(より塩基性の)p HがB Vに関連する嫌気性生物を支持することが示されている。B Vは通常、5を超える膣内p H、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6(I L - 6)の膣内濃度上昇、N e i s s e r i a g o n o r r h o e a e、C h l a m y d i a t r a c h o m a t i s、T r i c h o m o n a s v a g i n a l i sおよび単純ヘルペスウイルス(H S V)2型感染、早産および低出生体重児のリスク増加と関連している。抗生物質での治療はしばしば細菌叢の不均衡を正すことができず、そしてB Vの再発が一般的である。したがって、再発のリスクを低減するためにB Vの改善された治療法が必要とされている。本開示は、本明細書に記載の組成物の投与によりB Vを治療または予防する方法であって、組成物の投与後にB Vの再発のリスクが低減される方法を提供する。

30

【0018】

以下の4つのA m s e 1基準のうち少なくとも3つが満たされている場合、B Vは臨床的に識別される:1)薄い、灰色/白色の分泌物、2)膣分泌物に10%水酸化カリウムを添加すると悪臭のある「魚臭い」分泌物(「w h i f f テスト」とも呼ばれる)、3)高い膣内p H(>4.5)、および4)細菌で強く被覆された膣上皮細胞(すなわち、「手掛け細胞」)の同定。本開示では、対象が4つのA m s e 1基準のうち少なくとも3

40

50

つを満たす場合、対象は Amse1 陽性と定義される。さらに、本開示では、対象が 4 つの Amse1 基準のうち少なくとも 3 つを満たさない場合、対象は Amse1 陰性として定義される。

【0019】

治療方法

本明細書で提供される一実施形態では、(a) ポリマー増粘剤、(b) L-乳酸、および (b) 保存剤を含む組成物を膣内投与することを含む、BV を治療または予防する方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、(a) ポリマー増粘剤、(b) L-乳酸、および (c) 保存剤を含む組成物を、対象に膣内投与することを含み、組成物の投与が対象における BV の再発のリスクを低減させる。

10

【0020】

いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 10 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 9 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 8 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 7 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 6 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 5 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 4 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 3 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 2 % の L-乳酸を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 1 % ~ 約 1.5 % の L-乳酸を含む。成分のパーセント単位は、% 重量 / 重量 (% w / w) を指す。

20

【0021】

いくつかの実施形態では、組成物は、(a) 約 0.1 % ~ 約 10 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % ~ 約 10 % の L-乳酸、および (c) 約 0.1 % ~ 約 10 % の保存剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、(a) 約 1 % ~ 約 7 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % ~ 約 10 % の L-乳酸、および (c) 約 0.1 % ~ 約 2 % の保存剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、(a) 約 1.5 % ~ 約 8 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % ~ 約 5 % の L-乳酸、および (c) 約 0.1 % ~ 約 0.5 % の保存剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、(a) 約 2 % ~ 約 5 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % ~ 約 2.5 % の L-乳酸、および (c) 約 0.2 % ~ 約 0.4 % の保存剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、(a) 約 2.5 % ~ 約 4.5 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % ~ 約 2 % の L-乳酸、および (c) 約 0.1 % ~ 約 0.2 % の保存剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、(a) 約 6.25 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % の L-乳酸、および (c) 約 0.2 % の保存剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、(a) 約 5.25 % のポリマー増粘剤、(b) 約 1 % の L-乳酸、および (c) 約 0.2 % の保存剤を含む。

30

【0022】

ポリマー増粘剤の非限定的な例としては、アルギン酸、キトサン、ジェランガム、キサンタンガム、ポロキサマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリカルボフィル、カルボポールなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤はアルギン酸およびキサンタンガムである。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤はアルギン酸である。アルギン酸は、-D-マンヌロネートおよび -L-グルコネート残基の多糖ポリマーの混合物を含有する一般的に線状のグリコウロナンポリマーである。アルギン酸の分子量は、場合によっては、約 20,000 ~ 約 300,000 g / モル、約 20,000 ~ 約 250,000 g / モル、約 240,000 g / モル、約 25,000 ~ 約 30,000 g / モル、約 30,000 ~ 約 35,000 g / モル、約 35,000 ~ 約 40,000 g / モル、約 40,000 ~ 約 45,000 g / モル、約 45,000 ~ 約 50,000 g / モル、約 50,000 ~ 約 55,000 g / モル、約 55,000 ~ 約 60,000 g / モル、約 60,000 ~ 約 65,000 g / モル、約 65,000 ~ 約 70,000 g / モル、約 70,000 ~ 約 75,000 g / モル、約 75,000 ~ 約 80,000 g / モル

40

50

ル、約 80,000 ~ 約 85,000 g / モル、85,000 ~ 約 90,000 g / モル、約 95,000 ~ 約 100,000 g / モル、約 125,000 ~ 約 150,000 g / モル、約 150,000 ~ 約 200,000 g / モル、または約 100,000 ~ 約 200,000 g / モルの範囲である。アルギン酸の平均分子量は、いくつかの例では、約 20,000 ~ 約 300,000 Da、約 20,000 ~ 約 250,000 Da、約 240,000 Da、約 25,000 ~ 約 30,000 Da、約 30,000 ~ 約 35,000 Da、約 35,000 ~ 約 40,000 Da、約 40,000 ~ 約 45,000 Da、約 45,000 ~ 約 50,000 Da、約 50,000 ~ 約 55,000 Da、約 55,000 ~ 約 60,000 Da、約 60,000 ~ 約 65,000 Da、約 65,000 ~ 約 70,000 Da、約 70,000 ~ 約 75,000 Da、約 75,000 ~ 約 80,000 Da、約 80,000 ~ 約 85,000 Da、約 85,000 ~ 約 90,000 Da、約 95,000 ~ 約 100,000 Da、約 125,000 ~ 約 150,000 Da、約 150,000 ~ 約 200,000 Da、または約 100,000 ~ 約 200,000 Da、約 180,000 Da、約 183,855 Da、約 185,000 Da、約 190,000 Da、または約 195,000 Da の範囲である。特定の例において、アルギン酸は、グルロン酸 (G) およびマンヌロン酸 (M) の残基または単位を含む。場合によっては、アルギン酸は、約 65 ~ 75 % の G 残基および約 25 ~ 35 % の M 残基を含む。M 残基と G 残基との間の比は、いくつかの例では、約 0.1 ~ 0.2、約 0.2 ~ 約 0.3、約 0.3 ~ 約 0.4、約 0.4 ~ 約 0.5、約 0.5 ~ 約 0.6、約 0.6 ~ 約 0.7、約 0.7 ~ 約 0.8、約 0.8 ~ 約 1、約 0.2 ~ 約 0.21、約 0.21 ~ 約 0.22、約 0.22 ~ 約 0.23、約 0.23 ~ 約 0.24、約 0.24 ~ 約 0.25、約 0.25 ~ 約 0.26、約 0.26 ~ 約 0.27、約 0.27 ~ 約 0.28、約 0.28 ~ 約 0.29、約 0.29 ~ 約 0.30、約 0.30 ~ 約 0.31、約 0.31 ~ 約 0.32、約 0.32 ~ 約 0.33、約 0.33 ~ 約 0.34、約 0.34 ~ 約 0.35、約 0.35 ~ 約 0.36、約 0.36 ~ 約 0.37、約 0.37 ~ 約 0.38、約 0.38 ~ 約 0.39、約 0.39 ~ 約 0.40、約 0.40 ~ 約 0.41、約 0.41 ~ 約 0.42、約 0.42 ~ 約 0.43、約 0.43 ~ 約 0.44、約 0.44 ~ 約 0.45、約 0.45 ~ 約 0.46、約 0.46 ~ 約 0.47、約 0.47 ~ 約 0.48、約 0.48 ~ 約 0.49、または約 0.5 である。
10
20

【0023】

アルギン酸は精漿中の一価および二価の陽イオン (特に Na^+ 、 K^+ 、および Ca^{++}) と相互作用することにより不溶性アルギネートを形成する。アルギネートも水と接触して膨潤し、それによって膣内の組成物のゲル形態を維持するのを助ける。アルギン酸またはアルギン酸の塩は、それらが水溶液中で約 1.5 ~ 約 3.5 の pH を有するので、組成物の酸緩衝活性に寄与するとも考えられる。さらに、いくつかの実施形態では、アルギン酸は生体接着剤として働き、組成物に生体接着特性を提供する。特定の理論に縛られることなく、その高分子量のために、アルギン酸は体に吸収されないと考えられている。したがって、ポリマー増粘剤、生体接着剤、および酸緩衝剤としてのその効果は、ゲルが膣内に留まる限り維持される。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤はキサンタンガムである。いくつかの実施形態では、ポリマー増粘剤は、キサンタンガムおよびアルギン酸の組み合わせである。いくつかの実施形態では、アルギン酸は PROTACID F 120 である。
30

【0024】

組成物は、いくつかの実施形態では、生体接着性化合物をさらに含む。生体接着性化合物の非限定的な例としては、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、カルボポールなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、生体接着性化合物は、キサンタンガム、D-グルコシル、D-マンノシル、および D-グルコシルウロニン酸残基を含み、様々な割合の O-アセチルおよびピルビン酸アセタールを含む高分子量多糖ガムである。キサンタンガムの一次構造は、三糖側鎖を有するセルロース骨格であり、繰り返し単位は五糖である。一般に、分子量は約 10^6 g / モルより大きい。
40

【0025】

いくつかの実施形態では、L-乳酸は、膣内 pH をその通常の酸性範囲内 (すなわち、約 5 未満の、より好ましくは約 3.5 ~ 約 4.5 の範囲内の pH) に維持するように作用

10

20

30

40

50

する緩衝剤である。いくつかの実施形態では、組成物は、緩衝液をさらに含む。緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸、酸性酒石酸カリウム、安息香酸、アルギン酸、ソルビン酸、フマル酸、アスコルビン酸、ステアリン酸、オレイン酸、酒石酸、エデト酸エチレンジアミン四酢酸、酢酸、リンゴ酸などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、酸は遊離酸、水和物、または薬学的に許容される塩として添加される。いくつかの例では、遊離酸はその場で（すなわち腔内で）対応する塩に変換される。いくつかの実施形態では、緩衝能力を高めるために、いくつかの緩衝剤が組み合わせゲルに含まれる。いくつかの実施形態では、アルギン酸はポリマー増粘剤と緩衝剤の両方として機能する。いくつかの例では、アルギン酸は身体によって吸収されず、それにより、身体によって吸収される他の緩衝剤と比較してより長持ちする酸緩衝効果を有する。

10

【0026】

いくつかの例において、本開示の組成物は追加の賦形剤を含む。場合によっては、追加の賦形剤には湿潤剤が含まれる。適切な湿潤剤としては、例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、トリアセチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、グリセロールは、腔内に配置されたときにゲル上に乾燥フィルムが形成されるのを防ぐための湿潤剤として使用される。特定の実施形態では、グリセロールは潤滑剤としても作用する。さらに、組み合わせゲルは、いくつかの実施形態では、保存剤も含む。適切な保存剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、塩化ベンジアルコニウム (benzylkonium chloride)、硝酸フェニル水銀、クロルヘキシジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、保存料は安息香酸である。いくつかの実施形態では、組み合わせゲルは、保存料であり、組み合わせゲルの緩衝能にも寄与する安息香酸を含む。

20

【0027】

いくつかの実施形態では、組成物は1つ以上の化粧品成分をさらに含む。そのような化粧品成分には、希釈剤、溶媒、および補助剤、例えば、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、グリセリン、グリセロールプロピレングリコール、ソルビトール、および他の高分子量アルコールが含まれる。さらに、組成物は、特定の実施形態では、少量の他の添加剤例えば、安定化剤、界面活性剤、メントール、ユーカリ油、他の精油、香料などをさらに含む。化粧品成分、他の添加剤、および配合手順の選択および量は、当技術分野において周知の技術に従って行われる。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、薬学的担体は水である。いくつかの実施形態では、薬学的担体は水性ベースである。腔送達に適した他の薬学的に許容される担体は周知であり、いくつかの例では水の代わりに使用される。適切な薬学的に許容される担体の一例は、白色ワセリンなどのワセリンである。

【0029】

本開示の1つの例示的な実施形態では、組成物は次のようにさらに記載され：ポリマー増粘剤はアルギン酸およびキサンタンガムであり、保存剤は安息香酸であり、湿潤剤はグリセロールであり、クエン酸、酒石酸水素カリウム、およびL-乳酸は酸性成分であり、水が薬学的に許容される担体である。別の実施形態では、組成物はキサンタンガム、アルギン酸、L-乳酸、クエン酸、安息香酸、酒石酸水素カリウム、グリセロール、および水を含有する。

40

【0030】

論じたように、L-乳酸または他の適切な緩衝剤を使用して腔内pHをその通常の酸性範囲内（すなわち、約5未満、より好ましくは約3.5～約4.5の範囲内）に維持する。乳酸は2つの異性体を有し、一方はL-(+)-乳酸または(S)-乳酸として知られ、他方はD-(-)-乳酸または(R)-乳酸である。最近の発見は、L型の乳酸がD型またはラセミ乳酸よりもHIVの不活性化においてより強力であることを示した。本明細書では、L型の乳酸は、D型またはラセミ乳酸よりもHIVの不活性化においてより強力

50

であると考えられる。L-乳酸がどのようにHIVを不活性化するかの正確なメカニズムは知られていないが、立体化学依存的活性はそれがタンパク質に作用することを示唆している。したがって、本明細書に記載の方法で使用される組成物は、L-乳酸を含み、D-乳酸を含む類似の組成物と比較して改善された治療効果を提供する。

【0031】

本開示の組成物は、ゲル、半固体、クリーム、ローション、および/または液体の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は注射される。いくつかの実施形態において、組成物は点滴注入される。いくつかの実施形態において、組成物は、膣および/または子宮頸部および/または直腸の内層に塗布される局所軟膏として投与される。いくつかの例では、これは、膣または直腸腔を洗い流すために使用されるゲル、クリーム、ローション、非水性または水性溶液、および/または膣もしくは直腸坐剤として達成される。他の実施形態では、組成物はスプレー製剤で投与される。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、当業者に知られている任意の手段によって哺乳動物の膣に送達される。組成物を送達するための典型的な形態としては、例えば、クリーム、ローション、ジェル、フォーム、スポンジや坐剤などの膣内器具、フィルムが挙げられる。場合によっては、組成物は、例えばコンドーム潤滑剤などのパーソナルケア製品としてさらに使用される。いくつかの例では、そのような潤滑剤は、本開示の組成物に加えて例えば、湿潤剤、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、グリコールおよびグリコールエーテル、緩衝剤、例えばグルコノ-d-ラクトン、殺菌薬または殺菌剤、例えばグルコン酸クロルヘキシジン、保存剤、例えばメチルパラベン、増粘剤、例えば、ヒドロキシエチルセルロースなど、他の補助剤、例えば着色料および香料などの一般的に知られている成分を含む。当業者は、そのような送達形態の物理的性質、例えば粘度が広く異なり得ることを認識するであろう。例えば、ある場合には、本開示の組成物のゲル形態の粘度、例えば150,000センチポアズは、本開示の組成物のローション形態の粘度、例えば100センチポアズより実質的に高い。そのような送達形態の材料、成分、割合および手順に関するさらなる詳細は、当該分野で公知の技術に従って選択される。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、治療過程の間に1回以上、膣内投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、治療過程の間に1回、膣内投与される。いくつかの実施形態では、治療過程は、約1週間～約20週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約2週間～約19週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約3週間～約18週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約4週間～約17週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約5週間～約16週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約6週間～約15週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約7週間～約14週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約8週間～約13週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約9週間～約12週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約10週間～約11週間である。特定の実施形態では、治療過程は、約3週間～約16週間である。いくつかの実施形態では、治療過程は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約7カ月、約8カ月、約9カ月、約10カ月、約11カ月、約12カ月、約13カ月、または約6カ月～約24カ月である。

40

【0034】

いくつかの実施形態において、組成物は、毎日、隔日、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、10週間に1回、11週間に1回、12週間に1回、13週間に1回

50

、14週間に1回、15週間に1回、16週間に1回、17週間に1回、18週間に1回、19週間に1回、または20週間に1回、治療過程中に腔内投与される。

【0035】

いくつかの実施形態では、治療過程は、初期治療過程および後続の治療過程を含む。いくつかの実施形態では、初期治療過程は後続の治療過程よりも短い。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間～約19週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約2週間～約18週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約3週間～約17週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約4週間～約16週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約5週間～約15週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約6週間～約14週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約7週間～約13週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約8週間～約12週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約9週間～約11週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約10週間～約11週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間～約4週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約2週間～約3週間である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約12ヶ月、約13ヶ月、または約6ヶ月～約24ヶ月である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約1週間～約19週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約2週間～約18週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約3週間～約17週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約4週間～約16週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約5週間～約15週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約6週間～約14週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約7週間～約13週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約8週間～約12週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約9週間～約10週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約10週間～約11週間である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約1週間～約4週間である。特定の実施形態では、後続の治療過程は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約12ヶ月、約13ヶ月、または約6ヶ月～約24ヶ月である。

【0036】

治療の経過が初期治療過程と後続の治療過程を含む実施形態では、組成物の腔内投与の頻度は初期治療過程と後続の治療過程の間で異なる。いくつかの実施形態では、組成物は、後続の治療過程中よりも初期治療過程中の方がより頻繁に腔内投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、後続の治療過程中よりも初期治療過程中の方がより少ない頻度で腔内投与される。

【0037】

いくつかの実施形態では、組成物は、毎日、隔日、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、10週間に1回、11週間に1回、12週間に1回、13週間に1回、14週間に1回、15週間に1回、16週間に1回、17週間に1回、18週間に1回、または19週間に1回、初期治療過程中に腔内投与される。いくつかの実施形態では、初期治療過程中の投与の頻度は、1日に1回、12時間ごとに1回、6時間ごとに1回、4時間ごとに1回、または2時間ごとに1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程

10

20

30

40

50

中の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に24時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に48時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に72時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に96時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に120時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に168時間以下の空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に24時間を超える空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に48時間を超える空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に72時間を超える空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に96時間を超える空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に120時間を超える空白があるようなものである。他の実施形態では、初期治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に168時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、1日に1回である。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に24時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に48時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に72時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に96時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に120時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、2回の用量の投与の間に168時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、1回の用量が1週間の間に投与されるようなものである。いくつかの例では、初期治療過程は、約2週間を含み、投与の頻度は、1回の用量が2週間の間に投与されるようなものである。いくつかの場合では、初期治療過程は、約2週間を含み、投与の頻度は、少なくとも2回の用量が2週間の間に投与されるようなものである。いくつかの実施形態では、初期治療過程は、約3週間を含み、投与の頻度は、1回のみの用量が3週間の間に投与されるようなものである。

【0038】

いくつかの実施形態では、組成物は、毎日、隔日、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、10週間に1回、11週間に1回、12週間に1回、13週間に1回、14週間に1回、15週間に1回、16週間に1回、17週間に1回、18週間に1回、または19週間に1回、後続の治療過程中に腔内投与される。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、隔日、1週間に1回、または1週間に2回である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約1週間を含み、投与の頻度は、1日に1回未満である。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に24時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に48時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に72時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に96時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程の投与の頻度は、2回の

10

20

30

40

50

用量の投与の間に 120 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程中の投与の頻度は、2回の用量の投与の間に 168 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、1 日に 1 回未満である。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 24 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 48 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 72 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 96 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 120 時間を超える空白があるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、2 回の用量の投与の間に 168 時間以下の空白があるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 1 週間を含み、投与の頻度は、1 回の用量が 1 週間の間に投与されるようなものである。いくつかの例では、後続の治療過程は、約 2 週間を含み、投与の頻度は、1 回の用量が 2 週間の間に投与されるようなものである。いくつかの場合では、後続の治療過程は、約 2 週間を含み、投与の頻度は、少なくとも 2 回の用量が 2 週間の間に投与されるようなものである。いくつかの実施形態では、後続の治療過程は、約 3 週間を含み、投与の頻度は、1 回のみの用量が 3 週間の間に投与されるようなものである。

10

20

30

40

50

【0039】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法を使用して本明細書に記載の組成物を投与すると、腔内 pH が低下する。いくつかの実施形態では、腔内 pH の低下は、治療過程中の組成物の最初の投与後に観察される。いくつかの実施形態では、腔内 pH の低下は、治療過程中の組成物の少なくとも 2 回の投与後に観察される。いくつかの実施形態では、腔内 pH の低下は、治療過程中の組成物の 1 回以上投与後に観察される。いくつかの実施形態では、腔内 pH の低下は、初期治療過程後に観察される。いくつかの実施形態では、腔内 pH の低下は、後続の治療過程後に観察される。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.1 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.2 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.3 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.4 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.5 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.6 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH 少なくとも 0.7 を低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.8 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 0.9 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して腔内 pH を少なくとも 1.0 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して、腔内 pH を約 0.1 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して、腔内 pH を約 0.2 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して、腔内 pH を約 0.3 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して、腔内 pH を約 0.4 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの腔内 pH と比較して、腔内 pH を約 0.5 低下させる。いくつかの例では、組成

物の投与は、組成物の投与前のベースラインの膣内 pH と比較して、膣内 pH を約 0.6 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの膣内 pH と比較して、膣内 pH を約 0.7 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの膣内 pH と比較して、膣内 pH を約 0.8 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの膣内 pH と比較して、膣内 pH を約 0.9 低下させる。いくつかの例では、組成物の投与は、組成物の投与前のベースラインの膣内 pH と比較して、膣内 pH を約 1.0 低下させる。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法を用いた本明細書に記載の組成物の投与は、健康な膣マイクロバイオームに回復させる。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームの回復は、好気性微生物の個体数の増加と、 *Gardnerella vaginalis*、 *Prevotella*、 *Peptostreptococcus*、および*Bacteriodes spp*などの嫌気性微生物の個体数の減少を特徴とする。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームは、治療過程中の組成物の最初の投与後に回復する。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームは、治療過程中の組成物の少なくとも2回の投与後に回復する。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームは、初期治療過程後に回復する。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームは、後続の治療過程後に回復する。

【 0 0 4 1 】

9.9g、または約20gの組成物を含む。

【0042】

本開示はさらに、BVの再発のリスクの予後診断方法であって、膣内pHを試験することによる対象におけるBVの評価と、本明細書に記載の方法による本明細書に記載の組成物の投与と、続いて膣内pHを再試験することによる対象におけるBVを再評価することと、組成物の投与前後の膣内pHの比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、膣内pHは、上記の方法に従って本明細書に記載の組成物を投与した後に低下する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って本明細書に記載の組成物を投与した後の対象における膣内pHの低下は、対象におけるBVの再発のリスクの低減についての良好な予後と関連する。

10

【0043】

別の実施形態は、BVの再発のリスクの予後診断方法であって、最初に膣マイクロバイオーム分析による対象におけるBVの評価と、本明細書に記載の方法による本明細書に記載の組成物の投与と、続いてその後の膣マイクロバイオーム分析による対象におけるBVの再評価と、組成物の投与前後の膣マイクロバイオーム分析の比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、上記の方法による本明細書に記載の組成物の投与は、対象において健康な膣マイクロバイオームを回復させる。いくつかの実施形態では、健康な膣マイクロバイオームの回復は、*Lactobacillus spp.*などの好気性微生物の個体数の増加と*Garde*
nerellavaginalis、*Prevotella*、*Peptostreptococcus*、*Bacteriodes spp.*などの嫌気性微生物の個体数の減少を特徴とする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って本明細書に記載の組成物を投与した後の対象における健康な膣マイクロバイオームの回復は、対象におけるBVの再発のリスクの低減についての良好な予後と関連する。

20

【0044】

さらなる実施形態は、BVの再発のリスクの予後診断方法であって、Amse1基準を使用する対象におけるBVの評価と、本明細書に記載の方法に従って本明細書に記載の組成物の投与と、続いてAmse1基準を使用する対象におけるBVの再評価と、組成物の投与前後のAmse1基準結果の比較に基づいてBVの再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物の膣内投与後に、対象は、4つのうち少なくとも3つのAmse1基準を満たさない。したがって対象はAmse1陰性と定義される。いくつかの実施形態では、治療過程中の組成物の最初の膣内投与後に、対象はAmse1陰性である。いくつかの実施形態では、治療過程に組成物の少なくとも2回の膣内投与後に、対象はAmse1陰性である。いくつかの実施形態では、初期治療過程後に、対象はAmse1陰性である。いくつかの実施形態において、後続の治療過程後に、対象はAmse1陰性である。いくつかの実施形態では、Amse1陰性対象は、対象におけるBVの再発のリスクの低減について良好な予後を有すると見なされる。いくつかの実施形態では、Amse1陽性対象は、対象におけるBVの再発のリスクの低減について、予後不良を有すると見なされる。

30

【実施例】

【0045】

以下の具体的かつ非限定的な例は、単なる例示として解釈されるべきであり、そして本開示の開示範囲を限定しない。さらに詳述しなくとも、当業者であれば、本明細書の記載に基づいて本開示を最大限に利用することができると考えられる。

40

【0046】

実施例1：膣内pHに対する1つの例示的なゲル製剤（例えば、*Acidiform*または*Amphora*（登録商標）ゲル）の効果および持続時間を決定するための無作為抽出プラセボ対照パイロット試験

18～45歳の合計100人の女性被験者を試験に登録する。試験は各場所につき50人の被験者を有する2つの場所で実施される。試験の始動と最終的なモニタリング終了の

50

来診との間に、登録を完了するための3ヶ月の期間を含めて、約26週間があると予想される。登録された被験者は以下のスケジュールに従って試験に参加する：0日目、スクリーニング；1日目、入院／投与／モニタリング；2日目、退院；2～6日目、自己取得した膣内pHの読み取り；7日目、外来診療所来診。

【0047】

膣内（IVAG）適用の例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）が、試験における被験薬（IP）として使用される。例示的なゲル配合物（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）は、3つの酸性化合物（クエン酸、酒石酸水素カリウム、および乳酸）、保存剤（安息香酸）、2つの天然ポリマー増粘剤（アルギン酸およびキサンタンガム）、潤滑剤（グリセリン）および、水を含有する酸性維持ゲル（pH3.5）である。例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）は、3、4または5gの投薬量でIVAG投与される。

10

【0048】

ユニバーサルプラセボゲル（UPG）である、2.7%ヒドロキシエチルセルロース、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウムおよび精製水を含むpH4.5に調整した等張性非緩衝ゲルを対照として使用する。UPGは4gの投与量でIVAG投与される。

20

【0049】

この試験の主な目的は、女性の膣内pHに対する、1回のIVAG用量（3、4、または5g）の例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、またはプラセボゲル（4gのUPG）、または無治療、の効果と持続時間を決定することである。

試験の探索目的は、（1）、Amse1基準に基づく無症候性細菌性膣炎（BV）に対する、3、4または5gの用量での1回のIVAG用量の例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、またはプラセボゲル（4gのUPG）、または無治療、の効果を決定すること、（2）膣マイクロバイオームに対する、3、4、または5gの用量での例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）の単回適用の、効果を決定すること、である。

30

【0050】

本試験の主要評価項目は、単回投与（3、4、または5g）のIVAGでの例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、プラセボゲル（4gのUPG）、または無治療後の、膣内pHの変化とベースラインpHからの変化の持続時間を評価することである。探索的評価項目：（1）Amse1の基準に基づく無症候性BVに対する、単回投与（3、4または5g）のIVAGでの例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、プラセボゲル（4gのUPG）または無治療の、効果を決定すること（2）膣マイクロバイオームに対する、3、4または5gの用量での例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）の単回適用の効果を決定すること。

40

【0051】

試験参加者：各治療群につき20人の100人のボランティア女性を、IVAGでの、例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、5g用量（A群）、4g用量（B群）、3g用量（C群）、またはユニバーサルプラセボゲル（UPG）、4g（D群）、または無治療（E群）のいずれかで治療する。A群、B群、C群、D群についての治療は、膣鏡診に被験薬（IP）またはプラセボゲルを注入したものとして定義される。E群（対照）については、治療は膣鏡診として定義され、ゲル注入は行われない。各群の少なくとも13人の女性は、アフリカ系アメリカ人またはヒスパニック系民族である。

【0052】

試験プロトコル：入院時にルーチン的なスクリーニング検査が行われる。そして、被験

50

者は、A m s e 1 基準による等級付けのために得られた膣スワップを介して無症候性 B V について評価される。直接の膣内 pH の読み取りは、膣鏡診の前、ならびに治療後 1 時間および 6 時間（0 日目）に研究スタッフが取得する。治療の時点の 1 時間後および 6 時間後に、注入直後の I P の分布が不完全な場合には、膣内の 2 つの異なる位置から採取した検体について直接膣内 pH 読み取り値をとる。両方の読み取り値がデータポイントとして含まれる。6 時間の時点で、被験者は膣スワップを自己採取しおよび膣内 pH 試験を実施することについて訓練される。治療後 12 時間で、被験者は自分で得たスワップを使用して自分で膣内 pH 試験を行い、臨床医による確認のためそれらの結果を記録する。臨床医は、被験者が住居ユニットにいる間（治療後 1、6、12、および 24 時間）、治療後の各膣内 pH 試験時点での A E 評価データを収集する。

10

【 0 0 5 3 】

膣のマイクロバイオーム採取は、これに同意した女性に対して行われる。ベースライン / スクリーニングにおける膣内 pH に使用されたものと同じスワップを、治療 24 時間後および 2 ~ 7 日目にマイクロバイオーム分析に使用する。研究スタッフは、治療後 24 時間および 7 日目の読み取りの、ベースライン / スクリーニング（スクリーニングと住居ユニットへの入室が同じ日に行われない場合は、繰り返しの pH / マイクロバイオームスワップが行われる。）を取得する。被験者は、pH 読み取りと同時に、自宅で 2 ~ 6 日目にマイクロバイオームの読み取りを取得する。

20

【 0 0 5 4 】

被験者は臨床治験センターの住居ユニットに一晩滞在し、膣内 pH 、マイクロバイオームの収集（同意した被験者）および A m s e 1 基準は 1 日目に退院する前の治療後 24 (+ / - 2) 時間に治療スタッフにより再度測定される。被験者は適切な pH 試験用具と日誌を持って退院する。すべての女性は、7 日目の最終試験来院の後まで、性交、洗浄、膣内適用製品または器具の使用をやめることに同意しなければならない。被験者は、彼女らの膣内 pH を測定し、外来患者として 5 日間（2 ~ 6 日目）24 (+ / - 4) 時間間隔でマイクロバイオーム収集（同意した場合）を行い、pH 試験結果、膣の快適性の変化および保存されたマイクロソームスワップの確認（同意した被験者について）を提供された日誌に記録する。被験者はまた、該当する場合は、毎日、試験除外リストの禁欲基準から行われた活動もすべて記録する。7 日目（+ / - 24 時間）に、被験者は日誌、診療所スタッフによって決定された膣内 pH および A m s e 1 基準を有する、スワップ輸送容器とともに診療所に戻り、試験の過程にわたって日誌に自己記録されているように、膣の不快感について問われる（膣の快適性評価）。

30

【 0 0 5 5 】

スクリーニングと適格性：スクリーニング、適格性評価および登録はすべて同じ日に行ってよい。投薬および 24 時間観察のための住居ユニットへの入室もまた、スクリーニング来院と同じ日にあってよい。

40

【 0 0 5 6 】

ただし、以下の条件を満たす場合、スクリーニングと同じ日に 1 日の活動のために入室できない登録対象者は、スクリーニング後 5 日以内に入室することができる。（1）スクリーニングと同じ日に入室していないがスクリーニングの 48 時間以内に入室している被験者が、尿妊娠（U H C G ）および膣内 pH 試験、病歴 / 手術歴、併用薬物、ならびに入院時に繰り返されるバイタルサインを有する。被験者がマイクロバイオーム収集に同意した場合、スワップは再度収集される。（2）スクリーニング後 48 時間を超えて 5 日以内に入室した被験者で、尿中妊娠（U H C G ）、膣内 pH テスト、膣鏡診、A m s e 1 基準のための膣スミア（v a g i n a l s m e a r ）、病歴 / 手術歴、併用薬物、および入室時に繰り返されるバイタルサインを有する。被験者がマイクロバイオームの収集に同意した場合、スワップは再び収集される。

【 0 0 5 7 】

介入と経過観察期間：介入と経過観察期間は、事象のスケジュールの 0 日目から 7 日目までである（付録 A ）。プロトコル規定の観察期間は 8 日間である。

50

【0058】

プロトコル規定の観察期間後の安全性の経過観察：この期間には、医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice）および標準の臨床治験実施基準で要求される安全性の経過観察が含まれる。7日目（最終試験来診）以降に続く有害事象は、臨床試験施設の主たる治験責任医師（investigator）によって決定されるような解決または安定状態になるまで追跡される。

【0059】

試験評価項目：

主要評価項目は、1回用量のIVAGでの例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、プラセボゲル、または無治療の注入後ベースラインからの膣内pHの変化、ならびに膣内pHのこの変化の持続期間との評価が含まれる。

10

【0060】

探索的評価項目は、Amse1基準に基づいて、無症候性BVに対する、単回投与のIVAGでの例示的なゲル製剤ゲル（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、プラセボゲルまたは無治療の効果の評価が含まれる。

20

【0061】

試験対象母集団：約150人の女性をスクリーニングし、参加資格のある100人の女性被験者を特定する。経過観察に失敗した、または取り消された被験者のために最大15人の追加被験者が選択される。

30

【0062】

個々の被験者のスケジュール：個々の被験者は約8日間試験に参加する。従うべき試験スケジュールは図1に示されそしてまた以下に詳細に記載される。

【0063】

試験の登録と保持：登録プロセスの一部としてインフォームドコンセントが得られるまで、試験手順は実行されない。18～45歳の100人の女性被験者が登録される。被験者は、IRBが承認した広告、データベースへの問い合わせ、そして口コミで紹介される。子供、妊娠中の女性、囚人、およびその他の脆弱な集団は登録されない。膣内pH値は民族性によって異なることがわかっているので、募集の取り組みは少なくとも65人のアフリカ系アメリカ人またはヒスパニック系の女性の登録に焦点を当てることになる（理想的には、各現場でほぼ同数の各人種）。

40

【0064】

スクリーニングは臨床試験の現場の治験責任医師または指定された研究者が試験の概要を潜在的被験者に提供することから始まる。プロトコルおよび参加の必要条件を理解していない場合、および／または一晩住居ユニットに留まること、自宅で自己取得した膣スワップの膣内pH読み取りを行うこと、または7日目の経過観察来診に参加することはなさそうであるか、または望まない場合、被験者は除外される。潜在的被験者は、追加のスクリーニング手順および試験に関する情報のために試験指定の診療所に招待される。潜在的被験者にはスクリーニング番号が割り当てられる。試験保持戦略には、試験日程および手順の登録中の明確な説明、ならびに移動や診療所での滞在時間を支援するための払い戻しが含まれる。被験者は事前に来診を催促され、そして、研究スタッフは約束を逃した被験者に連絡する。

【0065】

適格基準：試験に含めるためには、すべての適格基準を満たす必要があり、権利放棄は認められない。

【0066】

選択基準：

1. 18歳～45歳の女性被験者
2. コンセントプロセスと手順を理解する能力を有する
3. 被験者がすべての試験来診に応じることに同意する

50

4. 施設のガイドラインに従う書面によるインフォームドコンセント
5. 陰性の妊娠検査
6. すべての試験手順を遵守する能力も意思もある
7. 登録の24時間前までに、性交、洗浄、いかなる形式の膣座薬または膣内器具を使用しないこと
8. 試験期間中に性交、洗浄、またはいかなる形式の膣座薬または膣内器具の使用をやめることに同意する
9. 月経周期の規則性を報告する（25～35日の月経周期）
10. BV 陰性またはBV 陽性であるが無症候性であると試験された被験者。（BV 陽性被験者は、7日目の経過観察来診時またはその後に治療を紹介される）

10

【0067】

除外基準：

1. インフォームドコンセントに署名する前の30日以内に治験化合物または装置によるいずれかの試験への参加
2. 治験責任医師の意見では、試験プロトコルの遵守を妨げるであろう活性薬物またはアルコールの使用または依存
3. 治験責任医師の判断で、試験を妨げる可能性がある、または試験を妨げる可能性がある治療を必要とする可能性があるその他の病状

20

4. 調査試験スタッフの家族

5. 妊娠中または授乳中

6. インフォームドコンセントを得られない

7. 服薬または治療プロトコルの不適合の既往または不適合が予想される被験者

8. 検査中または行われた臨床検査に基づいて報告または観察されたUTI、症候性BV、イースト菌感染症またはSTIの症状を有する女性。（試験臨床医がそのような感染症の推定診断を下すべきである場合、これらの被験者は取り消され、標準ケア治療を紹介されるが、この試験の一部としては追跡されない。他のすべてのスクリーニング基準が満たされている場合は、セクション6.3「禁止薬物」に従って、治療の14日後に登録の可能性について再スクリーニングすることができる。）

9. 洗浄、膣薬物または坐薬、フェミニンスプレー、性器の拭き取り用品または避妊殺精子薬を常用する、またはスクリーニングの前の48時間以内に異常な膣分泌物を報告する女性

30

10. 月経中、または試験中に月経が予想される女性

11. NuvaRingのような膣粘膜に直接届けられる避妊具を現在使用している女性

12. 治験責任医師の判断において、被験者の安全性に影響を与える可能性があるため、参加を妨げる特定の条件

【0068】

- 禁止薬物：被験者は、現在経口または膣内への抗生素、抗真菌薬、またはプロバイオティクス化合物を現在服用または適用してはならず、またはスクリーニングの前の14日間服用または適用してはならない。

40

【0069】

- 無作為抽出：これは合計100人の被験者を対象とした、1治療群あたり20人の被験者である、第1相無作為抽出比較試験である。脱落した、または経過観察不能となった試験被験者のために最大15人の代替者を登録することができる。5つの試験群にわたって、100人の被験者を1:1:1:1:1の様式で無作為抽出する。単純な無作為抽出が行われ、この手順と出力に関するすべての文書は、試験終了まで試験生物統計学者のファイルとともに保存される。無作為抽出リストは、試験生統計学者によって作成され、試験開始前に試験薬剤師に転送される。無作為抽出は登録後および0日目の手順の前に行われる。無作為抽出された被験者が0日目に選択基準を満たしていない場合は、代替者のスクリーニングおよび登録が行われる。

50

【0070】

盲検化：A、B、CおよびD群の試験被験者は、試験の全期間中、彼らの治療の割り当て（5g、4g、3gの例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）、またはプラセボゲルでの）に対して盲検のままである。治験依頼者であるEvofem、Inc.は、IPならびにプラセボを準備し、これらの製品をすぐに分注できる状態で提供する。

【0071】

取り消しと取り消しの理由：試験被験者は下記により試験への参加を中止する。

いずれかの除外基準の発生、

妊娠中または授乳中、

被験者による参加を終了する要求、

7日目までの禁止されている治療の要件（除外基準を参照）

治療に関連した毒性、

治療および安全監視を含むプロトコルの要求事項を遵守しない、

経過観察不能、

プライマリケア提供者の依頼、

IRB／倫理委員会、FDA、または治験依頼者の要請により、

嵌頓、

臨床試験現場治験責任医師の意見に基づく、被験者の健康状態。

10

【0072】

20

取り消しの取り扱い被験者が参加を取り消した場合、中止の理由は原資料とeCRFに文書化されなければならない。試験製品をいくらか受けた治験を取り消しまたは取り消された被験者は、安全のために経過観察（被験者の同意を得て）来診のために戻ることが勧められる。被験者は、試験終了評価を完了するための同意を求められる（7日目の最終試験来診からのすべての手順）。AEまたはSAEが発生した場合、プロトコルに規定された安全性の経過観察手順をとるためにあらゆる努力が払われ、そしてAEの症状が解消するかまたは被験者の状態が安定するまで被験者は医学的監督下で適切なケアを受けるよう奨励される。

【0073】

30

経過観察不能の取り扱い：試験デザインには、経過観察不能を減らすための一次、二次、三次戦略が組み込まれている。一次戦略には、次のサイトを有することが含まれる：無作為抽出前に詳細を試験来診の被験者に十分に知らせる、試験参加への被験者の期待へ取り組み、経過観察来診と試験プロトコルの遵守への被験者を動機付け、延着来診の被験者を追跡する、ファイル上の代替被験者を有すること。二次戦略には、来診時間枠内にある被験者の空室状況に関する最終試験来診（7日目）のスケジュール設定、事前の来診リマインダーの提供、および見逃しおよび延着経過観察来診に関するデータの確認が含まれる。第三次戦略には、試験プロトコルに従うことの被験者の難しさについて話し合い、彼らが持つ可能性のあるすべての質問に答えること、経過観察不能被験者へ到達しようとする継続的な試みおよびすべての連絡試みを記録することが含まれる。経過観察不能状態の文書は、被験者のCRFと原資料に保持される。わかっている場合は経過観察不能の理由、および被験者と試験サイトのやりとりの適切なスケジュールは、試験サイトが被験者に到達しようとしている試みとともに記録される。最後に、経過観察不能状態に基づいて、試験から認定中止書簡を送付するためのすべての適切な手順と被験者の安全性を判断するための来診中止のための受診の勧告が試験サイトによって行われる。

40

【0074】

経過観察不能および取り消しのための代替被験者登録：7日目（最終試験来診）以前のおよびそれを含む任意の時点で、登録された被験者がセクション6.6.3に記載されているように経過観察不能または取り消しした場合、以下の手順が適用される。試験を取り消した、または経過観察不能被験者のために試験に登録されている代替被験者が代替者リストから割り当てられ、試験の無作為抽出手順に従って無作為抽出される。

50

【0075】

試験の終了被験者の安全性またはその他の理由で懸念がある場合は、治験依頼者の判断で試験を終了することができる。試験は治験依頼者、FDA、または自然災害の結果として臨床治験施設で中止されることもある。

【0076】

被験薬（IP）：1つの例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）であるIPは、3つの酸性化合物（クエン酸、酒石酸水素カリウム、および乳酸）、保存剤（安息香酸）、2つの天然高分子増粘剤（アルギン酸とキサンタンガム）、保湿剤（グリセリン）、そして水を含有する酸性維持ゲル（pH 3.5）である。水酸化ナトリウムは製造中にpHを調整するために使用される。この試験で使用されたプラセボはユニバーサルプラセボゲル（UPG）である。UPGは、2.7%のヒドロキシエチルセルロース、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウムおよび精製水を含有するpH 4.5に調整された等張性非緩衝ゲルである。臨床治験では、UPGは14日間1日2回まで使用した場合に安全かつ許容できることが証明されている。表1は、臨床試験で使用された例示的製剤、IPの成分を列挙しており、その結果は実施例2に提供されている。

10

【表1】

表1：IPの配合表

成分	% w/w
安息香酸	0.20
10N NaOH	2.20
精製水USP	74.00
酒石酸水素カリウム	0.40
クエン酸	1.00
乳酸90%溶液	2.00
アルギン酸（Protacid F120）	4.25
グリセリン	8.00
キサンタンガム（Vanzan NF-C）	3.00
10N NaOHでpH 3.5に調整	必要に応じて
精製水USP	100まで適量

20

30

40

【0077】

IPの製剤化とパッケージングこの試験では、使い捨てアプリケータを使用する。IPゲルおよびプラセボゲルは、挿入を容易にするために丸い先端部を有する射出成形された不透明白色ポリエチレンバレルからなる単位用量アプリケータに充填される。熱可塑性ゴム製ピストンがバレルの反対側の端に挿入される。この構成要素は、内容物を経時的に安定に保つためにバレルの端部を密封し、また使用時にアプリケータピストンとして機能する。ポリエチレン製プランジャロッドは、プラスチックフィルムの衛生的な上包み内のバレルの横に沿って梱包される。研究試験キットには、使用説明書とともに、標準の白い段ボール箱に入れられた一群の上包みされたアプリケータが含まれている。

【0078】

製品の供給ゲル製剤の一例であるIP（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）およびUPGプラセボは、治験依頼者から得られる。

【0079】

製品の保管、安定性、および有効期限充填されたアプリケータは室温（15～30）で保管される。アプリケータは研究薬局で管理され、研究薬局施設によって分注される

50

。

【0080】

調製：試験製品はすぐに使用できる状態で提供されている。調製は必要ない。

【0081】

投与：試験製品は、被験者が住居ユニットに入室した後、0日目に試験臨床医によって投与（注入）される。婦人科検査の後にゲル注入が行われる、投与中に腔鏡は使用されない。使用時には、プランジャロッドは、ピストンと係合するバレルのピストン端部に挿入される。キャップがバレルの先端部から外され、次に、バレルを被験者の腔に挿入する（先端部が先）。プランジャロッドをバレルに押し込み、続いてピストンとゲルをバレルの開口端に向かって移動させる。ゲルのみがバレルを出る。これらは、試験製品とともに研究スタッフに提供される指示である。

10

【表2】

表2：被験薬投与

治療群	被験薬*	プラセボ**
A群	20人の被験者、5gの用量	N/A
B群	20人の被験者、4gの用量	N/A
C群	20人の被験者、3gの用量	N/A
D群	N/A	20人の被験者、UPG、4gの用量
E群***	N/A	N/A

20

【0082】

IPの投与量は、プレフィルドアプリケータで5g、4gまたは3gである（各治療群について説明）。臨床医によって0日目にのみ投与される。

【0083】

プラセボ（UPG）の投与量はプレフィルドアプリケータで4gである。臨床医によって0日目にのみ投与される。対照群は治療を受けない。

【0084】

被験薬の説明責任 / 最終処分臨床治験施設の治験責任医師は、梱包表、被験者への分注量、未使用量を含めて、受領したIPとプラセボの日付と量を記録する。これらの記録には、日付、数量、バッチ/シリアル番号、および有効期限（該当する場合）を含める必要がある。

30

【0085】

サイトPIは、薬物処分記録に薬物の説明責任を記録する。使用されたアプリケータはすべて診療所の方針に従って廃棄することができる（付録D）。試験の完了および最終的な薬物説明責任モニタリング来診の際に、すべての未使用の試験薬は治験依頼者に返却されるか、または治験依頼者によって指示された場合、未使用の試験製品はサイトResearch Pharmacy手順に従って現場で破壊され得る。

40

【0086】

詳細な試験手順 / 評価：このセクションに示されるように、被験者は以下の試験手順を受ける。使用されるすべての機器は適切に較正され検証される。

【0087】

書面によるインフォームドコンセント：書面によるインフォームドコンセントは、試験活動の開始前にすべての試験参加者から得られる。インフォームドコンセントは、International Conference on Harmonization Good Clinical Practices (ICH-GCP)のガイドラインに従って作成されている。インフォームドコンセントは、一般的で文化的に適切な言語で、試験期間、服用回数および来診回数、毎回の来診時の手順、被験者日誌を含む安全性文書化、禁忌の説明、腔内製品または器具使用の制限、サンプリング計画、潜在的なリスク、試

50

験への参加のための費用、および関連する研究の範囲を含む、参加者からのすべての期待事項を明記している被験者による試験関連の質問はすべて、インフォームドコンセントの完了前に回答する必要がある。被験者には十分な時間、プライバシーが提供され、I C F に関する質問が対処される。記入されたインフォームドコンセント用紙は、必要なイニシャルと署名がすべて整っていることを含め、適切に記入されているかどうか検証されます。署名されたインフォームドコンセントのコピーが被験者に提供され、原本は被験者の試験ファイル(文書)に保存されます。

【0088】

選択 / 除外基準：参加者は、記載されているすべての選択基準を満たし、この試験に参加する資格を得るために除外基準は一切持たない。試験の選択基準および除外基準に基づいて適格な被験者のみが試験に登録される。

10

【0089】

適格基準の評価臨床治験施設の治験責任医師は、スクリーニング時および試験製品を投与する前に、被験者が上記の「選択 / 除外基準」に記載の試験の選択 / 除外基準を満たしているかどうかを評価する。臨床治験施設の治験責任医師は、適格基準の評価が、試験に登録されているすべての被験者に対して行われていることを確認する責任がある。

【0090】

個体群統計学：個体群統計学的データは、すべての試験参加者から収集される。被験者の生年月日、人種、民族が収集され、個体群統計学的データの一部として記録される。

20

【0091】

臨床評価これらの評価のための要約された手順ステップは、情報提供のみを目的としており、すべての手順は、現場 / 診療所のケア S O P (標準操作手順) に従って実行される。

【0092】

病歴：詳細な病歴 / 手術歴 / 婦人科病歴 / 性的既往歴は訓練された試験スタッフによって入手される。該当する場合、病歴の変化は経過観察来診の際に確認される。除外基準についてスクリーニングするために、臨床治験施設 (サイト P I) で治験責任医師によって器官別の確認が行われる。

30

【0093】

バイタルサイン：血圧、心拍数、体温などのバイタルサインが測定され記録される。被験者が少なくとも 5 分間静かに座っていた後にバイタルサイン測定値が得られる。口腔内温度を測定するときは、被験者が最近の温かい飲み物や冷たい飲み物、喫煙をしていないことを確認する。サイト P I は、健康状態にある被験者、例えば、コンディショニングされたアスリートの間で徐脈を特徴付けるときに臨床的判断を用いるべきである。

【0094】

婦人科検査：完全な婦人科検査 (膨鏡) は、膣内 pH とマイクロバイオーム収集 (同意した被験者) のためのスワブを収集した後に、認可された専門家によって行われる。臨床医はこれらの検査のための診療手順に従う。一般的には以下のように行われる：

40

1. 検査の各ステップは被験者に説明される

2. 被験者は碎石位をとるよう求められる

3. 外性器は異常なわち、感染または炎症の徴候、について評価される。

4. 閉じた膨鏡は下向きに 45° の角度で導入される。潤滑が必要な場合は、鏡面挿入を容易にするために温水 (のみ) を使用することができ、潤滑のために水を使用することは、原資料に注記される。膨鏡が膣に入った後、膨鏡のブレードは水平位置に回転する。完全に挿入された後、子宮頸部が完全に見えるように膨鏡のブレードを開いて穏やかに操作される。子宮頸管口および膣壁は、分泌物、炎症、または刺激の有無について目視検査される。

【0095】

的を絞った身体検査および / または婦人科検査 (膨鏡) は、有害事象 (A E) のために必要に応じて、その後のまたは予定外の来診時に行われる。

50

【0096】

併用薬物：併用薬物が評価され、それは市販薬、ビタミン剤、栄養補助食品などを含む試験中に服用されるであろう任意の薬物を含む。各併用薬物について収集された情報には、最低限、開始日、中止日、または継続および適応症が含まれる。

【0097】

身長と体重：コートと靴のない体重と靴のない身長が記録される。

【0098】

実験室での評価

妊娠検査：試験に参加している卵管結紮の既往のある女性を含む生殖能力のある女性は、尿中の - ヒト総毛性ゴナドトロビン (UHCG) を検査するために尿検体を採取する必要がある。投薬前に陰性結果が得られなければならない。実施された手術の臨床的証明を伴う子宮全摘出術（試験開始の 2 ヶ月以上前であるべきである）を受けた女性については、妊娠検査は必要とされない。妊娠陽性と判定された女性は、この試験への参加から除外され、この試験の一部としてではなく、診療所のプロトコルに従って経過観察を紹介される。

10

【0099】

HIV 検査：すべての被験者は血清 HIV 検査のために採血される。検体の採取と試験は現場の検査室の SOP に従って実施しなければならない。HIV 検査は事後分析のために行われる。HIV の状態は選択 / 除外基準ではないため、被験者の登録は検査結果に基づいていない。HIV 陽性を検査した被験者は、この試験の一部としてではなく、診療所のプロトコルに従って経過観察を紹介される。自分の医療記録に HIV 検査結果が陽性である被験者は、再検査する必要はない（それらの結果を試験原記録に入れる必要がある）。

20

【0100】

膣内 pH 試験（膣内 pH 試験を実施するための手順ステップは、研究スタッフと被験者に 1 ページ、段階的な図による参考シートとして提供される）：膣内 pH 読み取り用のスワブは、婦人科検査用の膣鏡の導入前に収集される。

【0101】

標本採取のための研究スタッフには以下の指示が与えられる。

30

1. 容器から pH 試験紙を 1 枚取り出す。自然光中で、白い普通紙の上に置く。

2. スワブ（アプリケータ）パッケージを開き、スワブの先端を環境または体の表面に触れないように注意しながら 1 つのスワブを取り出す。

3. スワブで膣内物質を収集する。

a. 1 つのスワブを膣内に約 2 ~ 3 インチ挿入してから、この位置で膣壁を円を描くように約 15 秒間擦る。

b. 被験者が住居ユニットにいる間のサンプル収集のために、各サンプリング時点は、最大 3 つのスワブを収集する（ベースライン、治療後 1、6、12 および 24 時間）。このサンプルは以下のようにして得られる。スワブを膣に挿入し、この位置で膣壁を、円を描くように約 15 秒間擦ることによって尖端から膣内物質を収集する。

40

4. 同意した被験者におけるマイクロバイオーム収集：

a. pH 収集スワブの 1 つを Copan Eswab と交換する。上記のように pH を収集し、pH 試験紙の上に膣分泌物を置いた後、スワブを輸送培地容器に入れて冷凍庫に保管する。

【0102】

検体採取のために以下の指示が試験参加者に与えられる。

1. pH 試験紙を 1 枚取り出し、自然光中で、白い普通紙の上に置く。

2. スワブ（アプリケータ）パッケージを開き、スワブの先端を環境または体の表面に触れないように注意しながら 1 つのスワブを取り出す。

50

3. 2 ~ 3 インチスワブを膣に挿入してから、膣壁を約 15 秒間、円を描くようにこすって、スワブの上に膣内物質を集め。

4. マイクロバイオームコレクションに同意した被験者の場合：スワブを輸送用培地容器に入れ、7日目に診療所に戻るまで冷凍庫に保管する。

【0103】

以下の指示は、膣検査のために研究スタッフと試験参加者に与えられる：

1. スワブを膣から取り出し、直ちに円を描くようにして、1枚のpH試験紙の表面にスワブの上に膣内物質をそっと塗布する。

2. すぐに(30秒以内に)紙の上の呈色反応を観察し、製造元が提供する色比較チャートと色を比較する。

3. 比較チャートで色が最も近い、色比較例に対応するpH値を記録する。

【0104】

10

以下の説明は、段階的な図による参照シートとしてWet Prep試験のために与えられる：

1. 婦人科検査のセクションで上記のように膣鏡を導入する。

2. スワブの先端を環境または体の表面に触れないように注意しながら、スワブを開封してスワブを1つ取り出す。

3. スワブを膣内に2~3インチ挿入してから、膣壁を円を描くように15秒間擦るか、後膣円蓋(posterior fornix)から物質を集めることによって、膣内物質をスワブに集める。注：十分な材料が集められれば、ウェットプレップおよびwiff試験の両方は1つのスワブで実行することができる。

4. スワブを取り出し、収集した材料を約0.5mLの0.85%非静菌性生理食塩水を含む小さなチューブに入れる(このサンプルは、必要に応じて、wiff試験とウェットマウント試験の両方に使用できる)。

20

5. 被験者名標でチューブにラベルを付ける

6. 標本を室温に保つ(冷蔵しない)

7. 収集した物質をきれいなスライドガラスに1滴入れる

8. スライド上のサンプル上にカバーガラスを置く

9. 上皮細胞、手がかり細胞、出芽酵母または仮性菌糸、およびトリコモナドについて、10倍および40倍の対物レンズでスライドを調べる

10. スライドガラスの上にカバーガラスをかけ、KOHを添加してwiffテスト用のサンプルを集め。観察する前に、KOHがサンプルと反応するために少なくとも30~60秒を持っていることを確認する。

30

11. 出芽酵母、仮性菌糸および芽胞胞子について10倍および40倍の対物レンズでスライドを調べる。

【0105】

手がかり細胞が存在する場合、ウェットプレップは細菌性膣炎に対して陽性と見なされることになり、出芽酵母または仮性菌糸が存在する場合、膣カンジダ症に対して陽性と見なされることになり、トリコモナス寄生虫が存在する場合、トリコモナスに対して陽性と見なされることになる。(試験臨床医がそのような感染症の予測診断を下すべきである場合、これらの被験者は中止され、そして標準ケア治療法が紹介される。彼らは、禁止薬物を記載しているセクションに従って治療の14日後に再登録して試験活動を始めることができる)。

40

【0106】

以下の指示はWiffアミンテスト(KOHテスト)のために与えられる(これらの試験のための要約された手順のステップは情報提供のみを目的としており、標本収集と試験は現場の検査室SOPに従って行われる)：

1. 膣内pHスワブと同じ方法で収集したスワブから未希釀の膣内物質の一部、または生理食塩水懸濁液の1滴(ウェットプレップ試験を参照)をきれいなスライドガラスの表面に塗布する。

2. 膣標本に直接1滴の10%水酸化カリウム(KOH)を加える

3. スライドを持ったままスライドの表面の上にある蒸気層(wiff)をやさしく

50

扇形に広げ、魚臭さのある揮発性アミンの存在を評価する。

【0107】

陽性：膣標本にKOHを添加した後の魚臭さがある。陰性：膣標本にKOHを添加した後の魚臭さがない。

【0108】

Amse1基準：BVの診断に対応するAmse1基準は以下に列挙され、被験者は細菌性膣炎と診断されるためにこれら4つの領域のうち3つにおいて陽性でなければならぬ。

1. 膣内pH > 4.5

2. 薄い、灰色がかかった白い膣分泌物の存在

3. 陽性のWhiffアミンテスト

4. 陽性のウェットプレップ

10

【0109】

膣の刺激の評価（膣の快適性）：膣内pH読み取りのためにスワブを集める前に、すべての被験者に現在の膣内快適性レベルを評価するように依頼する。表3に示す次の基準と尺度を使用して、この評価を評定するように求められる。

【表3】

表3：有害事象の評価尺度

膣の快適性				
評価基準	評点			
膣の痛み	無し	軽度	中程度	重度
膣の焼け	無し	軽度	中程度	重度
膣のかゆみ	無し	軽度	中程度	重度
膣分泌物	無し	軽度	中程度	重度

20

【0110】

1日目に退院するまで0日目に入院患者である間、研究スタッフが原資料に膣の快適性評価を記録し、自分で行う12時間の膣内pH試験および退院後の毎日については、被験者は、スワブを集めて膣内pH試験を行う前に、彼らの日誌（すなわち、被験者日誌）に膣の快適性評価を記録する。膣の快適性基準を「中程度」以上と評定した被験者が評価され（退院後、被験者は直ちにこの情報をサイトPIに報告するよう指示される）、該当する場合は検査される。「軽度」以上と評価された基準はすべて有害事象として記録される。

30

【0111】

被験者日誌：各被験者は、試験来診の間の有害事象を追跡するために被験者日誌を与えられる。試験コーディネーターは、各被験者に日誌の重要性を説明する。日誌を維持することに関する指示は、どんな分野が完成されなければならないか、そして被験者がどのようにその中にデータを記録するべきであるかを含むべきである。試験コーディネーターは退院前および最終試験来診時に日誌を確認する。被験者は、膣内pH測定値（日付および時間を含む）、膣の快適性レベル、あらゆる有害事象、ならびにスクリーニング時に被験者除外リストまたは併用薬物リストに記載された活動または薬物への不適合（性交、洗浄、いかなる形式の膣座薬または膣内器具をやめること、試験期間中に使用される経口または膣内の抗生物質、抗真菌剤、またはプロバイオティクス化合物）を記録する。マイクロバイオームの収集に同意した被験者は、スワブとその輸送用コンテナの冷凍庫への配置を記録する。不備およびこれらの不備を修正しようとする試みは、ログレスノート（原資料）に記載する必要がある。試験コーディネーターは、試験プロトコルに指定された時間に日誌が返却されるようにしなければならない。被験者日誌が返却されない場合、施設はそれを検索するためにいくつかの試みをするべきである。これらの試みは、被験者の原資

40

50

料に文書化されるべきである。被験者が住居ユニットにいる間各腔内 pH サンプル採取時点の前に、および 7 日目の最終試験来診時の来診特定手順の開始前に、被験者の日誌を研究スタッフで確認する。日誌は、腔内 pH 試験を実施するための訓練セッション中に、0 日目に被験者に発行され、7 日目（最終試験来診）まで被験者によって保持される。被験者の試験記録のコピーを作成した後、日誌は被験者に再発行される。返された日誌はすべて、被験者の試験記録の一部になる。

【 0 1 1 2 】

次のセクションでは、各来診で実行される手順について説明する。

0 日目（住居ユニットへの入室前）：スクリーニング登録および投薬（0 日目）のための住居ユニットへの入室はすべて同じ日に行われてもよい。いったんスクリーニングされたら、適格な被験者は登録されそしてスクリーニング来診後 5 日以内に投薬（0 日目）のために住居ユニットに入室しなければならない。スクリーニングの 48 時間以内に入室しなかった登録被験者は、入室時に繰り返されるいくつかの試験 / 手順がある。2 人の参加者につき約 3 人の被験者がスクリーニングされます。ことが予想される。治験への参加を希望する被験者は、すべての治験に特定の手順の前にインフォームドコンセントと HIPAA フォームに署名して日付を記入するよう求められる。すべての被験者には、署名された日付が記入されたインフォームドコンセント用紙のコピーが提供される。臨床治験施設の治験責任医師は、署名されたインフォームドコンセントおよび HIPAA フォームを有するすべての被験者を識別するために、被験者スクリーニングログ、被験者登録ログおよび被験者識別ログを保管しなければならない。

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

以下は、研究スタッフによって行われ、および / または原資料および症例報告書（CRF）に記録される。

- 1 . インフォームドコンセントと HIPAA が完了した
- 2 . マイクロバイオーム収集への参加には追加の同意が必要
- 3 . 選択基準および除外基準の評価
- 4 . 適格基準を評価する
- 5 . 個体群統計学的データ
- 6 . 病歴 / 手術歴 / 婦人科病歴
- 7 . 併用薬物：服用した薬はすべて、薬の投与経路、1 日の投与量、期間、開始日、中止日および適応症に注意して標準のデータ収集フォームに記録される。
- 8 . 身長と体重
- 9 . バイタルサイン測定（血圧、心拍数、体温）
- 10 . 妊娠検査（UHCG）
- 11 . 臨床検査（腔内 pH、マイクロバイオーム収集、ウェットマウントスミア（Wet Mount Smear）、Whiff テスト、すべて腔スワブから実行され、これら 3 つのテストの結果からの Amesel 基準を評価）
- 12 . 婦人科検査（腔鏡、臨床医によって実施）
- 13 . HIV 血清学（採血）。被験者が検査結果に HIV 陽性の結果がある場合、この採血は行われる必要はない。

30

40

【 0 1 1 4 】

0 日目（臨床治験施設の住居ユニット）：投薬（0 日目）のためのスクリーニング、登録、および住居ユニットへの入室は、すべて同じ日に起こり得る。これらの手順は、スクリーニングのために完了したものからのクロスオーバーを反映している。以下が原資料および CRF に掲載される。

- 1 . スクリーニング来診以降の以下の変化を記録する。
 - a . 病歴 / 手術歴 / 婦人科病歴
 - b . 有害事象
 - c . 併用薬物
- 2 . 腔の快適性評価（ベースライン）

50

3. 妊娠検査（尿）
4. 膀胱内pH（研究スタッフによる）
5. 同意した被験者のための膀胱マイクロバイオーム収集
6. 婦人科検査（膀胱鏡、臨床医によって実施）

【0115】

被験者が試験製品の投与前に試験を取り消しするかまたは終了した場合（上記に含まれるすべての選択／除外基準を満たさないために）、経過観察不能および取り消しによる代替被験者登録に記載の手順に従う。

【0116】

- 群の割り当てに基づく、IPの投与または無治療。
1. A群の被験者：IVAG注入された5gの用量での例示的なゲル製剤（例えば、AcidiformまたはAmphora（登録商標）Gel）。
 2. B群の被験者：IVAG注入された4gの用量での例示的なゲル製剤（例えば、AcidiformまたはAmphora（登録商標）Gel）。
 3. C群の被験者：IVAG注入された3gの用量での例示的なゲル製剤（例えば、AcidiformまたはAmphora（登録商標）Gel）。
 4. D群の被験者：IVAG注入されたUPG、4gの用量
 5. E群の被験者：無治療（E群（対照）については、治療はゲル注入なしとして定義される。この群に関して「治療後X時間」として示される、0日目から7日目までのその後の治療のための時点は、0日目の膀胱鏡診後の時間数として定義される。）

10

20

30

40

50

【0117】

治療後1時間

1. 膀胱内pH（研究スタッフによる実施、2サンプル、2読み取り）
2. 膀胱の快適性評価（被験者に質問）
3. 有害事象の報告、症状に基づいて、必要に応じて的を絞った健康診断

【0118】

治療後6時間

1. 膀胱内pH（研究スタッフによる実施、2サンプル、2読み取り）
2. 膀胱の快適性評価（被験者に質問）
3. 有害事象の報告、症状に基づいて、必要に応じて的を絞った健康診断
4. 2日目から6日目に、自己採取した膀胱スワップを収集し、膀胱内pH読み取りを行うための訓練を受ける。（被験者の退院前に原資料に文書化された膀胱内pH試験を完了するための被験者の理解および能力の検証）

【0119】

治療後12(+/-2)時間

1. 被験者に、来診間の膀胱内pH読み取り、膀胱の快適性レベル、および有害事象を記録するための日誌を提供する。
2. 膀胱内pH（被験者による実施、1サンプル、1読み取り）
3. 膀胱の快適性評価（被験者に質問）
4. 有害事象の報告、症状に基づいて、必要に応じて的を絞った健康診断

【0120】

スクリーニングと同じ日に入室していないが、スクリーニングの48時間以内に入室した被験者はIPの入室管理時に繰り返される尿妊娠（UHCG）および膀胱内pH試験、病歴／手術歴、併用薬物、AE評価およびバイタルサインを受ける。被験者がマイクロバイオーム収集に同意した場合、スワップは再び収集される。

【0121】

スクリーニング後48時間以上5日以内に入室した被験者は、IPの管理の前の入室時に繰り返される尿妊娠（UHCG）、膀胱内pH試験、膀胱鏡診、Amse1基準の膀胱スメア、病歴／手術歴、併用薬物、AE評価、およびバイタルサインを受ける。被験者がマイクロバイオーム収集に同意した場合、スワップは再び収集される。

【0122】

1日目（住居ユニットで）：臨床治験施設の治験責任医師によって決定されるように、24（+/-2）時間またはそれ以上の期間、膣内pH、膣の快適性、および有害反応の評価のために、すべての被験者が住居ユニットに留まる。以下は、研究スタッフによって実行され、および/または原資料とCRFに記録される。

1. 治療後24（+/-2）時間の膣内pHおよびマイクロバイオーム収集（研究スタッフにより実施）

2. マイクロバイオーム収集に同意した被験者に、スワブを輸送用容器に入れ、スワブの棒を折り、しっかりとふたを閉める手順を実演する。-20冷凍庫に直立させて保管するように被験者に指示する

10

3. 治療後24（+/-2）時間における膣の快適性評価

4. 治療後24（+/-2）時間に被験者の日誌カードを確認する

5. 治療後24（+/-2）時間の有害事象の報告

6. 治療後24（+/-2）時間に併用薬物を確認する

7. 治療後24（+/-2）時間のバイタルサイン測定（BP、HR、体温）

8. 治療後24（+/-2）時間に研究スタッフが実施した臨床検査（すべて膣スワブから行われた膣内pH、ウェットマウントスミア、Whiffテスト、これら3つのテストの結果からのAmse1基準の評価）（膣内pH読み取り用スワブを婦人科検査のための膣鏡の導入前に収集する。）

20

9. 治療後24（+/-2）時間の婦人科検査（膣鏡、臨床医によって実施）

10. 症状に基づいて必要に応じて的を絞った健康診断

11. 2日目から6日目までの間に、自分で採取した膣スワブと膣内pH読み取りのため被験者に物資を供給する。

12. スケジュール7日目最終試験来診

13. 住居ユニットから解放された被験者

【0123】

2日目（自宅での被験者）：以下が原資料およびCRFに記録される。

1. 有害事象の報告（被験者が日誌カードに記録）

2. 膣の快適性評価（被験者が日誌カードに記録）

3. 治療後48（+/-4）時間での膣内pH（被験者により実施）（被験者が日誌カードに記録する。）

30

4. 同意した被験者は、冷凍庫内でのスワブの保管によるマイクロバイオーム収集

【0124】

3日目（自宅での被験者）：以下が原資料およびCRFに記録される。

1. 有害事象の報告（被験者が日誌カードに記録）

2. 膣の快適性評価（被験者が日誌カードに記録）

3. 治療後72（+/-4）時間での膣内pH（被験者により実施）（被験者が日誌カードに記録する。）

4. 同意した被験者は、冷凍庫内でのスワブの保管によるマイクロバイオーム収集

【0125】

40

4日目（自宅での被験者）：以下が原資料およびCRFに記録される。

1. 有害事象の報告（被験者が日誌カードに記録）

2. 膣の快適性評価（被験者が日誌カードに記録）

3. 治療後96（+/-4）時間での膣内pH（被験者により実施）（被験者が日誌カードに記録）。

4. 同意した被験者は、冷凍庫内でのスワブの保管によるマイクロバイオーム収集

【0126】

50

5日目（自宅での被験者）：以下が原資料およびCRFに記録される。

1. 有害事象の報告（被験者が日誌カードに記録）

2. 膣の快適性評価（被験者が日誌カードに記録）

3. 治療後 120 (+/- 4) 時間での膣内 pH (被験者により実施) (被験者が日誌カードに記録)。

4. 同意した被験者は、冷凍庫内のスワブの保管によるマイクロバイオーム収集

【0127】

6日目(自宅での被験者)以下が原資料およびCRFに記録される。

1. 有害事象の報告(被験者が日誌カードに記録)

2. 膣の快適性評価(被験者が日誌カードに記録)

3. 治療後 144 (+/- 4) 時間後の膣内 pH (被験者により実施) (被験者が日誌カードに記録)

4. 同意した被験者は、冷凍庫内のスワブの保管によるマイクロバイオーム収集

10

【0128】

7日目(治療後 +/- 24時間) [臨床治験施設の外来患者センターへの最終試験来診] 以下は研究スタッフによって行われ、原資料とCRFに記録される。

1. 被験者日誌カードを確認する

2. 有害事象の報告

3. 併用薬物を確認する

4. 現在の膣の快適性についての被験者に質問

5. 臨床検査(すべて臨床医が採取した膣スワブから実施された、膣内 pH、マイクロバイオーム収集(同意された被験者)、ウェットマウントスミア、Whiffテスト-これら3つのテストの結果からAmse1基準の評価)(膣内 pH 読み取り用スワブを婦人科検査のための膣鏡の導入前に収集する。)

20

6. 婦人科検査(膣鏡、臨床医によって行われる)

7. 症状に基づいて必要に応じて的を絞った健康診断

【0129】

7日目に最終試験来診に参加することができない被験者に柔軟性を与えるために、必要に応じてこの来診に +/- 24時間の猶予期間が認められる(治療後 168 +/- 24 時間)。

【0130】

予定外の来診: 患者が症状または病気の徴候を発症し、予定された来診の間に評価される必要がある場合、被験者は評価のために臨床研究施設に戻るように求められる。病歴が取られ、症状によって指示される的を絞った身体検査が行われる。サイトPIが必要と認める場合には、安全性ラボまたはその他のラボ検査が取得される。検査結果は、予定外の来診について原資料およびeCRFに文書化される。有害事象の評価(SAEを含む)は、原資料およびeCRFに記録される。

30

【0131】

早期終了: 任意の量の試験製品を受けた後に取り消しまたは取り消された被験者については、その被験者がその気があれば早期終了来診が行われる。医学的に禁忌でない限り、7日目にリストされたすべての活動が実行される。

【0132】

臨床検査室検体調製、取り扱いおよび保管: 試験来診中にJHUまたはMHMCで収集されたすべての検査室検体は、施設のSOPおよび該当するすべてのサイトおよび地域の安全委員会の安全ガイドラインに従って、訓練を受けた試験研究チームメンバーによって収集および処理される。現場で収集されたすべてのサンプルは研究ユニットでテストされ、HIV検査用の血液は検査のために施設の検査室に直接送られる。

40

【0133】

安全性の報告および安全性の監視

FDA規制、ICH Guidelines for Good Clinical Practice、およびEU Clinical Trials Directiveを含む規制要件は、治験に参加するヒト被験者の安全性と保護を確保するために、治験依頼者と治験責任医師の安全性の監視および報告責任を定めている。

50

【0134】

責任：この臨床治験に参加しているサイトPIは以下の責任を負う：

重篤度、重症度、および因果関係について有害事象(AE)の評価を含む被験者の安全性を評価する。

事象の認識から24時間以内にClinical Researcherおよび治験依頼者であるEvofem、Inc.にSAEを通知する。

治験依頼者またはIRB/IECから要求された必要な書類を含む詳細な書面による報告を、最初の報告に統いて直ちに迅速に提供する。

該当する規制要件によって要求されているとおりに、AEについてIRB/IECに通知する

10

【0135】

有害事象(AE)：試験製品の介入を受けており、必ずしも試験製品との因果関係がある必要はない、臨床調査被験者における有害な医療事象。したがって、AEは、試験薬品に関連すると見なされるかどうかにかかわらず、試験薬品の使用に一時的に関連する、好ましくない意図しない兆候(例えば、異常な検査所見を含む)、症状、または疾患であり得る。

【0136】

重篤な有害事象(SAE)：SAEは、以下のいずれかの結果をもたらす有害事象である。

死、

20

命を脅かすもの(即時死亡リスク)、

入院患者の入院期間または現在の入院期間の延長、

持続的または重大な障害または無能状態、

先天異常/先天性欠損症、

死に至らない、命を脅かす、または入院を必要とする可能性がある重要な医学的事象は、それらが、適切な医学的判断に基づいて被験者を危険にさらす可能性があり、この定義に列挙される結果の1つを防ぐために医学的または外科的介入を必要とする場合、深刻な有害事象と見なされ得る。そのような医学的事象の例には、緊急治療室または家庭で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院をもたらさない血液疾患または痙攣、または薬物依存または薬物乱用の発生が含まれる。

30

SAEの定義における「命を脅かす」という用語は、事象発生時に被験者が死亡のリスクにさらされていた事象を指す。それがもっと深刻であるならば、それは仮想的に死を引き起こしたかもしれない出来事を指すのではない。

「入院期間」という用語は、少なくとも24時間の期間を表す。観察、緊急治療室での治療、または外来での治療のための一晩の滞在は入院を構成するものではない。しかしながら、医学的判断は常に行使されなければならず、疑わしい場合には事件は深刻であると考えられるべきである。

【0137】

重大ではない有害事象：重大ではないAEは、SAEの定義を満たさない任意のAEである。

40

【0138】

治療前有害事象：治療前AEは、インフォームドコンセントと試験製品の開始との間に生じるまたは観察されるあらゆる有害な医学的事象である。

【0139】

試験治療下での発現有害事象(TEAE)：TEAEは、試験製品の適用後かつ残留製品効果の期間内に起こる有害事象、または試験製品の適用後かつ残留製品効果の期間内に強度が悪化する治療前事象または既存の医学的状態である。残留製品効果の期間は、試験製品の投与後の推定される期間であり、製品の効果は依然としてベースラインからの膣内pHの変化に基づいて存在すると考えられる。

【0140】

50

予期せぬ有害反応その性質または重症度が該当する製品情報（例：IND Safety Data）と一致しない有害反応。

【0141】

安全性報告要件

報告間隔：すべてのAEとSAEは登録後に収集され記録される。臨床治験施設の治験責任医師は、たとえこれが試験報告期間を超えても解決される（治療前の状態への復帰または慢性と見なされる状態の安定化）まで、すべてのAEおよびSAEを追跡する。治験終了後いつでも、臨床治験施設の治験責任医師が試験製品に関連すると疑われる重大な有害事象に気付いた場合、その事象は気付いたときから24時間以内にClinical RMに報告される。Clinical RMは直ちに治験依頼者に事象を報告する。治験責任医師はさらに、適切なIRBが報告されたSAEについて、内部IRB報告要件に従って適時に通知されたことを確認する。

10

【0142】

重篤有害事象の治験依頼者の通知：プロトコルに定義された重大な基準を満たすすべてのAEは、SAEフォームで24時間以内に施設から次のファックス番号でClinical RMに送信され、Clinical RM Sponsor SharePoint Siteにアップロードする必要がある。事象のその他の補足文書は、治験依頼者、Evofem、Inc.またはClinical RMから要求される可能性があり、できるだけ早く提供されるべきである。医療モニターおよび臨床プロジェクトマネージャーにSAEが通知される。医療モニターは、規制上の報告および試験被験者の安全性およびプロトコル実施への潜在的な影響についてSAEを確認および評価し、AEを報告するための指定された時間に従って、治験依頼者Evofem、Inc.に通知する。Evofem、Inc.は、施行されている現地の要件およびInternational Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practice (GCP)に従って、規制当局および独立倫理委員会(IEC/治験審査委員会(IRB))に通知する[ICH, GCP 2012]。Clinical RMは、現地の要件に従って試験薬に関連している疑いのある予期せぬSAEについて治験依頼者に通知する。さらに、治験依頼者には、試験手順の変更または試験の中止を保証する可能性のある治験関連手順SAEが通知される。

20

【0143】

INDの下で実施された試験に関する規制報告：サイトPIからの通知に従って、治験依頼者は、重篤かつ予期せぬもので、試験製品に関連する事象を、21 CFR 312.32に規定されている必要な期限内：7暦日以内（電話またはファックスで）に生命を脅かす事象、および15暦日以内の書面によるその他すべてのSAE、に食品医薬品局(FDA)に報告する。試験製品に「関連性がない」と指定されたすべての重篤事象は、少なくとも年1回要約形式でFDAに報告される。

30

【0144】

治験責任医師による有害事象の評価重篤度、重症度、および因果関係の判断は、有害事象情報の診断、有害事象の医学的評価の提供、および医学的判断に基づく有害事象の分類を行う資格のある（認可された）サイトPIによって行われる。これには、医師、医師助手、およびナースプラクティショナーが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0145】

重篤度の評価：事象の重篤度は、SAEのプロトコル定義に従って決まる。

【0146】

重大度の評価事象の重症度は、この試験の臨床事象表(AE)に従って割り当てられる。事象は解決する前に重大度が変わる可能性がある。24時間ブロックあたりの最大の重大度および関連する重大度の変化が記録される。

【0147】

有害事象の因果関係の評価：有害事象が重篤または非重篤のいずれのAEであるかにかかわらず、またその重症度とは無関係に、すべてのAEは治験製品との関連性に関してサ

50

イトP Iによって評価され、以下の指示を使用する。

確定的：因果関係に試験薬が直接関与していると仮定するための正当な理由と十分な証拠書類。

推定的：因果関係を仮定するための正当な理由と十分な証拠書類。

可能性：因果関係が考えられ、棄却することはできない。

ありそうもない：この事象は、試験製品以外の病因に関連している可能性が最も高い。

無関係：この事象は、試験製品以外の病因に関連している。

【0148】

関心のある有害事象：二重盲検第1相臨床安全性試験において、例示的ゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）1で治療された6人の被験者は、愁訴および外陰腔刺激または頸部刺激を報告しなかった。以前の研究での例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）のIVAGへの6日間の適用後に、目視検査または腔鏡検査でそのような炎症の証拠は観察されなかった。第1相、プラセボ対照、無作為抽出、クローズド-ラベル試験（closed-label study）では、月経間の連続した14日間、1日2回、例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）またはKY（登録商標）Jellyへの14日間1日2回の腔内への製品曝露を含む。例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）群の約3分の2は、KY（登録商標）Jelly群の約3分の1と比較して、性器刺激の少なくとも1つの症状を報告した。これらの症状は一般に軽度で、性器の痛み（灼熱感、刺激など）、そう痒、骨盤の痙攣、腔のカンジダ症、およびしみを含んだ。後者の3つの症状は、試験の後半（1日2回の投薬を1回以上行った後）に起こった。大規模な第3相試験の安全性データでは、例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）ゲルを定期的に適用した場合に、同様の軽微な有害事象が示された。

【0149】

有害事象の評価項目：すべての有害事象の結果は、それらが重篤または非重篤なAEであるかどうか、その重症度、または試験製品との関係とは関係なく、以下の定義に基づいて報告される。

回復した：被験者がインフォームドコンセントに署名した後、完全に回復したか、または医学的もしくは外科的治療によって、状態は最初の試験関連活動で観察されたレベルに戻った。

回復中：状態は改善しつつあり、被験者はその事象から回復すると予想される。この用語は、被験者が試験を完了したときにのみ使用されるべきである。

後遺症を有する回復：AEの結果として、被験者は、持続的で有意な障害／無能力（例えば、盲目、難聴、麻痺など）を患った。後遺症を有する回復したAEはSAEとして評価されるべきである。

回復しない

致命的

不明：この用語は、被験者が経過観察不能になる場合にのみ使用されるべきである。

【0150】

関心のある事象の文書化プロセス以前の第I相、第II相、および第III相の研究で観察された例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）Gel）の安全性プロファイルに基づいて、予想される有害事象についての評価計画を実施する。すべての有害事象は標準有害事象フォームに文書化される。皮膚AEグレード3以上の有害事象フォームは、24時間以内に治験依頼者の代理のClinical RMに電子メールで送信される（非重篤または重篤）。AEグレード3以上の報告は、経過観察診断後処理（例えば、身体検査、バイタルサイン、記述的評価、被験者日誌および臨床検査室作業）を促す。皮膚AEがグレード3の場合、2回の連続した来診で重症度がグレード2以下に低下し、悪化しなくなるまで、週に2回被験者を診察する。

10

20

30

40

50

【0151】

その他の安全上の考慮事項プロトコルで要求されているかどうかにかかわらず、最終婦人科検査または試験中に行われたその他の潜在的な安全性評価の間に記録された重大な悪化または新たな発見は適切な A E フォームに記録されるべきである。

【0152】

妊娠：妊娠可能性のある女性を登録できる。しかしながら、女性は、試験期間中、性行為をやめることに同意しなければならない。被験者がこの要件の遵守において信頼できないという疑問がある場合、その被験者は試験に参加すべきではない。試験期間中および試験退院後 4 週間の期間に妊娠が疑われる場合、試験被験者は直ちに臨床治験施設の治験責任医師に通知するように指示されなければならない。サイト P I は、試験中の妊娠を Clinical RM に報告しなければならない。試験被験者は、登録時に、サイト P I が治験中の妊娠を Clinical RM に報告し、妊娠、出産、および 1 カ月までの乳児の健康に関する情報の提供を求められることに同意する。サイト P I は、妊娠フォームと妊娠経過観察フォームを使用して、それぞれ情報を入手してから 14 曆日以内に妊娠と経過観察に関する情報を報告しなければならない。妊娠合併症は有害事象として記録する必要がある。乳児に先天性異常または先天性欠損症がある場合は、その異常または欠損症を報告し、 S A E として追跡する必要がある。

10

【0153】

安全監視危機管理計画： I P に関する治験依頼者の経験および過去の研究データに基づく S A E の可能性の認識のために、この研究に関して安全監視委員会（ S M C ）は設立されない。 S A E が予想とは異なる速度で発生した場合、試験は中止され、 S M C が開始される。

20

【0154】

有害事象の経過観察：臨床試験への被験者の参加中および参加後に、サイトの P I / 教育機関は、その臨床試験に関連する臨床的に重要な検査値を含め、あらゆる A E に対して適切な医療が被験者に提供されるようにする。サイトの P I / 教育機関は、サイトの P I が気付くようになった A E に対して医療が必要になったときに被験者に知らせるべきである。新たな有害事象を報告するための治療後経過観察期間は、最後の経過観察来診まで続く。被験者が回復し、すべての疑念が解決されるまで、重篤な、またはおそらく / おそらく関連している、または明らかに関連していると分類されたすべての非重篤 A E が経過観察されなければならない。しかしながら、慢性疾患の症例は、「回復している」または「回復していない」という結果で終了する可能性がある。被験者が他の事件で死亡した場合、これらの事件は「回復しなかった」という結果で終了する可能性がある。事象の結果が「回復」するまで（慢性状態の場合）、または P I がその A E が安定していると見なすまで、そしてこれらの A E に関連するすべての疑念が解決されるまで、他のすべての重篤でない A E を追跡する必要がある。被験者が他の事件で死亡した場合、これらの事件は「回復しなかった」という結果で終了する可能性がある。臨床治験施設の治験責任医師は、最悪の場合の重症度および重篤度が一連の A E フォームおよび関連する A E 経過観察フォームを通じて一貫していることを確認しなければならない。主任治験責任医師は、 C R F 内の A E フォームに重大でない A E に関する経過観察情報を入力する必要がある。別段の指定がない限り、 Clinical RM からの質問または経過観察要求は、 14 曆日以内に回答する必要がある。サイト P I は、経過観察情報の要求を取得してから 5 日以内に S A E に関する経過観察情報を Clinical RM に転送する必要がある。すべての S A E は、事象の結果が回復するまで、後遺症または致命的な状態で回復するまで、およびすべての疑念が解決されるまで経過観察する必要がある。慢性疾患や癌の場合、または被験者が他の事象で死亡した場合、結果のカテゴリーが「回復」、「後遺症を有する回復」または「致命的」になるまでの経過観察の必要はなく、これらのケースは「回復」または「未回復」の結果で終了する可能性があるからである。

30

【0155】

停止基準 / ルール安全性停止基準の規則は次のとおりである。

40

50

1. 明らかに試験薬に起因しない場合を除き、登録された被験者の死亡（例：外傷性傷害）

2. 投与後48時間以内に致命的なアレルギー／過敏性反応（アナフィラキシー）が発生し、血管作用薬または機械的換気による血行動態の補助を必要とする徵候／症状には以下が含まれる：気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴（wheezing）、喘鳴（stridor）、低酸素血症、蕁麻疹、血管浮腫、蕁麻疹、および顔面または口腔咽頭浮腫

3. 治験依頼者、サイトPI、または医療モニターが試験薬と関連していると考えおよび個々の事象に関しては小さいように見えるかもしれないが、集合的に安全性に対する重篤な潜在的な懸念を表し得る、症状または臨床事象の全体的なパターン

【0156】

治験が途中で中止または中断された場合、治験責任医師、規制当局およびIRBに中止理由を通知するものとする。

【0157】

実施例2：膣内pHに対する1つの例示的なゲル製剤（例えば、AcidformまたはAmphora（登録商標）ゲル）の効果および期間を決定するための無作為抽出プラセボ対照パイロット試験

本実施例において他に指示がない限り、実施例1のプロトコルに従った。以下の修正が実施例1のプロトコルに対してなされた。

無作為抽出プロセスは、実施例1のプロトコルに記載された方法論から修正された。プロトコルは、生物統計学者が無作為抽出リストを試験薬剤師に移すことを指定した。しかしながら、このプロセスは、試験の開始前に生物統計学者が無作為抽出リストを指定された盲検化されていないデータ管理管理者に転送することを指定するように修正された。

被験者と在宅スタッフの両方に柔軟性を持たせるために、治療後の時点でのサンプル採取には、1時間+30分、6時間±30分、12時間±2時間、24時間±2時間の時間枠を許可した。

ベースライン時および1、6、12、24時間後のサンプル採取では、異なるpH範囲をカバーするpH試験紙を使用してpHを測定できるように、最大3つのスワップ採取を行うことができる。

膣内マイクロバイオームのデータ解析は、マイクロバイオーム研究者が行った。

【0158】

105人のボランティア女性（治療群あたり少なくとも20）を、Acidform、5g用量（A群）、Acidform、4g用量（群B）、Acidform、3g用量（C群）、プラセボ、4g（D群）、または無治療（E群）で治療した。Acidformを投与された3つの治療群（3、4、または5g）では、治療は膣鏡診と被験薬（IP）の投与として定義された。プラセボ治療群では、治療は膣鏡診とプラセボ投与との組み合わせで定義された。E群については、対照、無治療、を膣鏡診のみと定義した。

【0159】

膣内pH値は人種によって異なることが示されているので、意図はアフリカ系アメリカ人またはヒスパニック系のいずれかであった各群の少なくとも13人の被験者を募集することであった。定期的なスクリーニング試験を入室時に行い、被験者をAmse1基準による等級付けのために得られた膣スワップを介して無症候性BVについて評価した。

【0160】

各被験者からの直接の膣内pH読み取りは、膣鏡診の前、ならびに治療後1時間および6時間後（試験0日目）に研究スタッフによって得られた。投与直後のIPまたはプラセボの潜在的に不完全な分布を可能にするために、膣内の2つの異なる位置から採取した標本について、治療後1時間および6時間の時点で直接膣の読み取りを行った。両方の測定値が完全なデータ分析セットに含まれていた。治療後6時間の時点で、被験者は自己採集性膣スワップおよび膣内pH試験の実施方法について訓練された。治療の12時間後、まだ在宅診療所にいる間に、被験者は自分で入手したスワップを使用して自分で膣内pHテストを行い、臨床医による確認のためにその結果を記録した。

10

20

30

40

50

【0161】

臨床医は、各治療後の膣内pH試験時点（治療後1、6、12、および24時間）で、被験者が住居ユニットにいる間に有害事象（A E）評価データを収集した。

【0162】

同意を得たすべての女性に対して追加の膣内マイクロバイオーム収集を実施した。ベースライン／スクリーニング時、24時間治療後および2日目から7日目までの膣内pHについて同じスワブをマイクロバイオーム分析に使用した。研究スタッフは、ベースライン／スクリーニングで行われたスワブ（同じ日にスクリーニングと住居ユニットへの入室が起こらなかった場合は繰り返しのマイクロバイオームスワブが行われた）から読み取り値を得た（表4）。

10

【0163】

被験者は一晩住居ユニットに留まり、膣内pH、マイクロバイオーム収集（同意された被験者からの）、およびAmse1基準は1日目の退院前の治療の24時間後に研究スタッフによって測定された。被験者には適切なpH試験用品と日誌を付けて退院させた。すべての女性は、7日目の最終試験来診後まで、性交、洗浄、および膣内に適用される製品または器具の使用をやめることに同意しなければならなかった。

【0164】

被験者は膣内pHを測定し、24（±4）時間間隔で5日間（2～6日目）外来患者としてマイクロバイオーム収集を行い、pH試験結果、膣の快適性の変化、およびマイクロバイオームスワブの使用の確認を 提供された日誌に記録した。被験者はまた、試験除外基準に記載されている、これが起こった日とともに行われたあらゆる活動も記録した。

20

【0165】

7日目（±24時間）に、被験者は彼女らの日誌およびスワブ輸送容器とともに診療所に戻った。診療所スタッフは被験者の膣内pHとAmse1の基準を測定し、試験期間中の膣の快適性（膣の快適性の評価）について質問した（日誌の自己記録のとおり）。

【0166】

介入および経過観察期間は、事象のスケジュールにおいて0日目から7日目までと定義された（表4）。プロトコルに定義された観察期間は8日間であった（図2）。

【表4】

表4：試験スケジュール

30

試験日	試験事象
-5～0	スクリーニング来診
0	住居ユニットへの登録と入室 試験治療の管理
1	入院患者の経過観察と退院
2～6	自宅での自己評価
7±1	外来経過観察来診

40

【表5】

表5：試験プロトコールチャート

手順	スクリーニング ／登録 ¹	1日目				1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7 ³ 日目
		入室時	投与後 1時間	投与後 6時間	投与後1 2時間							
来診タイプ	スクリーニング（診療所）	入院				入院	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	外来診療
画面によるインフォームドコンセント/HIPAA	X											
評価の選択／除外基準	X											
個体群統計学的データ	X											
病歴／手術歴 ¹	X	X ¹										
身長と体重	X											
併用薬物	X	X ¹										X
バイタルサイン（血圧、心拍数、体温） ¹	X	X ¹				X						
婦人科検査 ¹ （膣鏡）	X	X ¹				X						X
膣の快適性評価（被験者記録）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
膣内pH ¹ （研究スタッフ取得）	X	X	X ^{2,6}	X ^{2,6}		X ^{2,6}						X
膣マイクロバイオーム（研究スタッフ取得）	X	X				X						X
膣内pH（自己取得）					X ⁶		X ⁴					
膣マイクロバイオーム（被験者取得スワブ）							X	X	X	X	X	X
Amse1基準 ¹ （研究スタッフ取得スワブ）	X	X ¹				X						X
尿妊娠検査 ¹	X ¹	X ¹										

表5（続き）：研究プロトコールチャート。

手順	スクリーニング ／登録 ¹	1日目				1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7 ³ 日目
		入室時	投与後 1時間	投与後 6時間	投与後1 2時間							
来診タイプ	スクリーニング（診療所）	入院				入院	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	N/A 自宅	外来診療
HIV血清学	X											
治療（A、B、C、DおよびE群） ³		X										
有害事象の報告（該当する場合）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者日誌確認						X						X
的を絞った身体検査（症状に基づいて必要な場合）		X				X						X

¹スクリーニング（登録、および投与のための住居ユニットへの入室（0日目））はすべて同じ日に起こり得る。あるいは、いったんスクリーニングされると、被験者はスクリーニングの5日後までに登録され、投薬のために入院され得る（0日目）。

* スクリーニングと同じ日に入院しなかったが、スクリーニングの48時間以内に入院した被験者は、尿妊娠（UHCG）および膣内pHテスト、病歴／手術歴、併用薬物、ならびに入院時にバイタルサインを繰り返した。被験者がマイクロバイオーム収集に同意した場合、スワブは再度収集された。

* スクリーニング後5日までの4.5時間を超えて入院した被験者は、UHCG、膣内pHテスト、膣鏡診、Amse1基準の膣塗抹標本、病歴／外科歴、併用薬物、および入院時に繰り返されるバイタルサインを受けた。被験者がマイクロバイオーム収集に同意した場合、スワブは再度収集された。

²ベースラインおよび1、6、12、24時間後の治療後の試料収集では、異なるpH範囲をカバーするpH試験紙を使用してpHを測定できるように、最大3つのスワブ収集物を採取できる。

³A、BおよびC群—I P（A c i d f o r m）は、すべてのスクリーニングテストおよびベースライン膣内pHテストの後に投与された。D群—すべてのスクリーニング試験およびベースライン膣内pH試験後にプラセボを投与した。E群—すべてのスクリーニング試験およびベースラインpH試験後に無治療。

⁴毎日のスケジュールで被験者に柔軟性を持たせるために、治療後X時間±4時間でのpHの読み取りが可能である。

⁵7日目に最終試験来院に参加することができない被験者に柔軟性を持たせるために、この来院が必要なときには±24時間の猶予期間が与えられた。

⁶被験者と家のスタッフの両方に柔軟性を持たせるために、治療後のサンプル採取には次の時間枠を許可した。1時間+30分、6時間±30分、12時間±2時間、24時間±2時間。

B P=血圧、H I P A A=医療保険の相互運用性と責任に関する法律（Health Insurance Portability and Accountability Act）、H I V=ヒト免疫不全ウイルス、H o s p=病院、H R=心拍数、N/A=該当なし。

【0167】

対照群の選択を含む試験デザイン

10

20

30

40

50

これは、第1相無作為抽出プラセボ対照二重盲検多施設共同試験であった。

【0168】

5つの治療群にわたって、被験者を1:1:1:1:1の様式で無作為抽出した。SAS(登録商標)を使用して単純な無作為抽出を行い、この手順とアウトプットに関するすべての文書は、試験終了時まで試験生統計学者のファイルとともに保存した。試験の開始前に、無作為抽出リストは試験統計学者によって作成され、指定された盲目のないデータ管理管理者に転送された。必要に応じて、15人の代替者に対して計画的な無作為抽出が行われた。

【0169】

この試験には5つの治療群を有する：Acidform 5g、Acidform 4g、Acidform 3g、プラセボ4g、および無治療。A、B、C、およびD群(それぞれAcidform 5g、4g、3g、およびプラセボ)の試験被験者は、試験の全期間を通して、それらの治療の割り当てに対して盲検のままであった。治験依頼者であるEvofem、Inc.は、IPおよびプラセボを準備し、これらの製品をすぐに分注できる状態で提供した。

10

【0170】

以前の研究に基づいて、3つの投与量のAcidform(3g、4g、および5g)を選択し、それらの各々が膣内pHに及ぼす効果およびこの効果の持続期間に何らかの違いがあるかどうかを評価した。比較薬としてユニバーサルプラセボゲル(UPG)を選択した。加えて、3用量のAcidform、プラセボおよび無治療が膣内pHに及ぼす影響を区別するためだけでなく、7日間にわたる膣内pHおよびマイクロバイオームにおけるいかなる自然な変化もモニターするために無治療群を含めた。期間(試験期間)。

20

【0171】

結果の潜在的な偏りを取り除くために、試験は二重盲検であった。

【0172】

この調査は、米国内の2か所で実施され、結果はセンターごとに別々にまとめられ、全体の結果としてまとめられた。

【0173】

試験対象母集団の選択

30

選択基準

適格と見なされるためには、以下の基準がすべてベースラインで満たされていなければならない。

1. 18~45歳の女性被験者。
2. 同意プロセスおよび手順を理解する能力を有する。
3. すべての試験来診で応じることに同意する。
4. 施設のガイドラインに従った、書面によるインフォームドコンセント。
5. 陰性の妊娠検査。
6. すべての試験手順を遵守することができ、かつそれを厭わない。
7. 登録の24時間前までに性交、洗浄、またはいかなる形式の膣座薬または膣内器具の使用もしていないこと。
8. 試験期間中、性交、洗浄、その他の膣座薬や膣内器具の使用をやめることに同意する。
9. 月経周期の規則性を報告する(25日~35日の月経周期)。
10. BVが陰性であるか、陽性であるが無症候性である。(BV陽性被験者は、7日の経過観察来診時またはその後に治療のために紹介される)。

40

【0174】

除外基準

ベースライン時に以下の基準のいずれかを満たした被験者は、試験への参加に不適格であった。

1. インフォームドコンセント用紙に署名する前の30日以内に治験化合物または装置

50

による任意の試験への参加。

2. 治験責任医師の意見では、治験実施計画書の遵守を妨げるであろう活性薬物またはアルコールの使用または依存。

3. 治験責任医師の判断で、試験を妨げる可能性がある、または試験を妨げる可能性がある治療を必要とする可能性があるその他の病状。

4. 調査研究スタッフの家族。

5. 妊娠中または授乳中。

6. インフォームドコンセントを提供できない。

7. 既往歴または服薬または治療プロトコルへの不適合の見込みがある被験者。

8. 検査中または実施した臨床検査に基づいて報告または観察された、尿路感染症（UTI）、症候性BV、イースト菌感染症またはSTIの症状を有する女性。*

9. 洗浄、膣薬物または坐薬、フェミニンスプレー、性器の拭き取り用品または避妊殺精子薬を常用する、またはスクリーニングの前の48時間以内に異常な膣分泌物を報告する女性。

10. 月経中の女性、または試験中に月経が予想される女性。

11. NuvaRingのような膣粘膜に直接届けられる避妊具を現在使用している女性。

12. 治験責任医師の判断において、被験者の安全性に影響を与える可能性があるため、参加を妨げる特定の条件。

* 臨床医がそのような感染症の推定診断を下す場合、これらの被験者は取り消しされ。標準ケア治療法を紹介されるが、この試験の一部としては追跡調査されない。他のすべてのスクリーニング基準が満たされている場合は、プロトコル「禁止薬物」に従って治療の14日後に登録の可能性について再スクリーニングすることができる。

【0175】

治療または評価からの被験者の削除

すべての被験者は、試験中いつでも、偏見なしに正式な同意を取り消す権利を有していた。被験者が正式な同意を取り消した場合、治験責任医師は同意の撤回の原因を究明するために合理的な努力をすることであった。これらの被験者、ならびに試験薬物の永久的な中止を必要とした他のすべての被験者について、治験責任医師はすべての必要な試験手順を完了するために合理的な努力をすることであった。

【0176】

この臨床試験への被験者の参加は、次の結果として時期尚早に中止された可能性がある。

。 いずれかの除外基準の発生。

妊娠中または授乳中。

被験者による参加を終了する要求。

7日目までに禁止された治療の要件（除外基準参照）。

治療に関連した毒性。

治療および安全監視を含むプロトコルの要求事項を遵守しなかった。

経過観察不能になる。

プライマリケア提供者の依頼。

IRB / 倫理委員会、FDA、または治験依頼者の要請により。

嵌頓。

サイトPIの意見に基づく、被験者の健康状態。

【0177】

被験者が試験参加を時期尚早に中止した場合は、以下の手順を完了することとした：

中止の理由は原資料およびeCRFに文書化されなければならない。

連絡を取り、安全のために（被験者の同意を得て）経過観察来診に戻るよう促された被験者。

被験者は、試験終了評価（7日目の最終試験来診からのすべての手順）を完了するよ

10

20

30

40

50

うに求められた。

A E または S A E が発生した場合は、プロトコルに規定された安全性経過観察手順を実施し、そして A E の症状が解消するかまたは被験者の状態が安定するまで被験者は医学的監督下で適切なケアを受けるよう奨励される。

【 0 1 7 8 】

治療

投与された治療

試験治療は、ホイルオーバーラップで密封された、事前充填された使い捨てアプリケータで行われた。研究試験キットは、使用説明書とともに標準的な白い段ボール箱に入れられた一群のオーバーラップアプリケータを含んでいた。

10

【 0 1 7 9 】

これは単回投与試験であり、試験薬は 0 日目に試験臨床医によって投与された。被験者は、A c i d f o r m 5 g、4 g、または 3 g、またはプラセボ 4 g のいずれかを受けるために二重盲検を受けた。無治療群の被験者は治療を受けず、I P を受けていないことを知っていた。

【 0 1 8 0 】

被験薬のアイデンティティ

以下の製品がこの試験で使用され、治験依頼者によって盲検化して提供された。

【 0 1 8 1 】

A c i d f o r m 有効成分：L - 乳酸、U S P。クエン酸、U S P。酒石酸水素カリウム、U S P。3つすべての有効成分は一般に安全と認められ (G R A S) (2 1 C F R P a r t 1 8 4) 、A c i d f o r m で使用されているものと同程度またはそれ以下のパーセンテージで多くの F D A 承認腔適用製品に見られる。

20

【 0 1 8 2 】

A c i d f o r m 、3 g、ロット番号 # 0 0 1 3 8 、S w i s s A m e r i c a n P r o d u c t s 、キャロルトン、T X により製造。

【 0 1 8 3 】

A c i d f o r m 、4 g、ロット番号 # 0 0 1 3 9 、S w i s s A m e r i c a n P r o d u c t s 、キャロルトン、T X により製造。

30

【 0 1 8 4 】

A c i d f o r m 、5 g、ロット番号 # 0 0 1 4 0 、S w i s s A m e r i c a n P r o d u c t s 、キャロルトン、T X 。

【 0 1 8 5 】

プラセボ、成分：ヒドロキシエチルセルロース (N a t r a s o l 2 5 0 H X P h a r m) 、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ソルビン酸および精製水を p H 4 . 5 に調整した。テキサス州サンアントニオの D P T ラボラトリーズによって製造されたロット番号 # K A C - C 。

【 0 1 8 6 】

患者を治療群に割り当てる方法

無作為抽出は S A S (登録商標) を使用して行い、この手順と出力に関するすべての文書は、試験終了まで試験バイオ統計学者のファイルとともに保存した。無作為抽出リストは、試験の生物統計学者によって作成され、試験の開始前に指定された盲目のないデータ管理管理者に転送された。

40

【 0 1 8 7 】

5 つの試験群にわたって合計 1 0 5 人の被験者を 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の様式で無作為抽出した。脱落した試験被験者に代わるものとして、最大 1 5 人の選択肢が利用可能であった。

【 0 1 8 8 】

試験における用量の選択

I P 、A c i d f o r m は、5 g のプレフィルドアプリケータープレゼンテーションで

50

膣内投与される避妊用ゲルとして研究されている (Study of the Contraceptive Efficacy and Safety of Amphora (登録商標) Gel Compared to Conceptrol Vaginal Gel, Phase III, Clinical Trials.gov ID# NCT01306331, completion date June 2014)。

【0189】

この試験では、5 g、4 g、および3 g のAcidformの3つの単回投与量を選択した。この試験では、7日間の膣内pHに対するAcidformの単回投与の効果を評価した。Acidformを含むいくつかの用量設定試験はすでに避妊薬として実施されている。

10

【0190】

臨床治験で使用された4 g 用量の標準プラセボゲルを、不活性比較剤としてこの試験で使用するために選択した。pHが4.5に調整された等張性の非緩衝ゲルである。臨床治験では、このプラセボは1日2回まで14日間使用した場合に安全かつ許容できることが示されている。

【0191】

無治療群を含めることにより、3つの用量 (3 g、4 g、または5 g) のいずれかでAcidformが膣内pHに影響を及ぼしたかどうかを直接比較することができた。さらに、無治療のAcidformの用量のいずれかとの比較により、PIは、BVのないまたは無症候性の被験者におけるBVの予防に対するAcidformの潜在的な効果を観察することができた。

20

【0192】

各患者のための用量の選択そしてタイミング

これは単回投与試験であった。試験生成物 (Acidform、3 g、4 g、5 g、またはプラセボ) は、被験者が住居ユニットに入室した後、0日目に試験臨床医によって膣内投与された。婦人科検査の後、プレフィルドアプリケータを使用してゲル投与を行った。

【0193】

盲検化

A、B、C、およびD群 (それぞれ、Acidform 5 g、4 g、3 g、およびプラセボ) の試験被験者は、試験の全期間中、彼らの治療の割り当てに対して盲検のままであった。治験依頼者であるEvofem、Inc. は、IPおよびプラセボを準備し、これらの製品をすぐに分注できる状態で提供した。

30

【0194】

試験のための無作為抽出の準備のためのプロセスは、試験生統計学者が試験治療の割り当てについて盲検化されることを確実にした。試験データベースが完成してロックされ、盲検解除のための書面による指示が与えられるまで、試験生物統計学者は盲検のままであった。

【0195】

事前および併用療法

試験参加時に被験者によって行われた標準的な治療法は、試験を通して維持された。併用薬物を評価し、試験中に服用した薬をすべて含めた。これには、市販薬、ビタミン剤、および栄養補助剤全般が含まれる。各併用薬物について収集された情報には、少なくとも開始日、中止日、または継続日、および適応症が含まれる。

40

【0196】

被験者は、経口または膣内のいずれかで、現在服用または適用していないか、あるいはスクリーニング前の14日間、抗生物質、抗真菌剤、またはプロバイオティック化合物を服用または適用してはならない。

【0197】

治療コンプライアンス

50

試験薬は 0 日目に試験臨床医によって投与されたので、すべての群にわたって 100 % の治療コンプライアンスがあった。

【 0198 】

臨床医は、被験者が住居ユニットにいる間（治療後 1、6、12、および 24 時間）に、治療後の膣内 pH 試験の各時点で A E 評価データを収集した。

【 0199 】

被験者は、1 日目に適切な pH テスト用品および日誌を付けて退院した。2 日目から 6 日目まで（両端を含む）、被験者は自分の膣スワブを集めて、自分の膣内 pH と被験者の日誌の A E を記録した。7 日目に、被験者は彼らの最終試験来診のために診療所に戻った。服薬順守は、日誌および収集された膣スワブを用いて評価された。

10

【 0200 】

有効性と安全性に関する変数

有効性および安全性の評価とフローチャート

膣内 pH データについての要約を、各評価時点について治療群および全体として、ならびに組み合わせたすべての活性治療群について提供した。これらの要約にはベースラインからの変更が含まれている。

【 0201 】

膣内 pH のベースラインからの変化に関する治療群にわたる比較は、分散分析（ANOVA）を用いて行った。これらの分析へのベースライン膣内 pH スコアの組み込みを探求した。各試験治療対プラセボ治療、および無治療の ANOVA 対比較も評価した。

20

【 0202 】

各評価時点での治療群あたりの平均膣内 pH、および各ベースライン後評価時点での治療群あたりの平均膣内 pH のベースラインからの平均変化を示すために、グラフィックディスプレイを編集した。

【 0203 】

Amse1 基準は BV 感染の潜在的指標として評価された。これらの評価は、以下のそれぞれの存在についての YES / NO の徴候からなった。

膣内 pH > 4.5。

薄い、灰色がかった白い膣分泌物の存在。

陽性のウェットプレップ。

30

陽性の w h i f f アミンテスト。

【 0204 】

これらの個々の基準に基づいて、導き出された全体的な結果（陽性 / 陰性）が報告された。各 Amse1 基準のための、そして総合的な結果のためのカテゴリー別要約は、各評価時点について治療群および全体によって、ならびにすべての活性治療群を合わせてまとめた。

【 0205 】

試験を通して実施された評価および手順の詳細は、表 5 に手順 / 評価タイプおよび日によって提供される。

【 0206 】

測定の適正さ

この例の有効性と安全性の測定値は広く使用されており、一般的に信頼性があり、正確で、そして適切であると認識されている。

40

【 0207 】

一次有効性変数

一次有効性変数

一次有効性評価項目は、膣内 pH の変化およびベースラインからのこの変化の持続期間、Acid form またはプラセボの単回投与後の投与、あるいは無治療であった。

【 0208 】

二次有効性変数

50

二次的有効性評価項目には以下のものが含まれた：

Amse1の基準に基づいて、無症候性BVに対するAcidformまたはプラセボの単回投与の効果、または無治療の評価。

Acidformの単回投与が膣のマイクロバイオームに及ぼす影響の評価。

【0209】

データ報告

この試験のデータには、報告された症状（膣の快適性のレベルを含む）、AE、臨床検査データ、婦人科検査、wiffテスト、ウェットプレップ標本、および臨床医および被験者が得たpH値が含まれていた。

【0210】

臨床データは、被験者の日誌を含む原資料から直接データ管理システムに入力された。CRAはソースの検証とクエリの生成を行った。CRAはデータ管理者および現場担当者と協力して分析前にデータを凍結した。AE、病歴、および投薬はMedDRA（登録商標）17（またはそれ以上）およびWHOの薬辞書を使用してコード化された。

10

【0211】

試験患者

患者の内訳

全部で105人の被験者が試験に登録され、すべての被験者は1:1:1:1:1を5つの治療群のうちの1つに無作為抽出した。すべての被験者は、0日目に、IPまたはプラセボの単回投与の治療を受け、または治療を受けなかった。

20

【0212】

5人の被験者がすべてAcidform治療群から試験を中止した：3人の被験者は経過観察不能になり、2人の被験者は試験中に月経が入ったために中止した（表6では「その他」として分類）。AEまたはSAEのために試験を中止した被験者はいなかった。

【表6】

表6：患者の内訳

	Acidform (5 g) n = 22	Acidform (4 g) n = 21	Acidform (3 g) n = 21	プラセボ (4 g) n = 20	無治療 n = 21
被験者数					
登録総数	22	21	21	20	21
無作為抽出合計	22	21	21	20	21
治療された合計	22	21	21	20	21
安全性対象母集団に含まれる	22 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	21 (100%)
完了	21 (95.5%)	19 (90.5%)	19 (90.5%)	20 (100%)	21 (100%)
中止	1 (4.5%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0
中止の理由					
有害事象	0	0	0	0	0
プロトコル違反	0	0	0	0	0
同意の取り消し	0	0	0	0	0
経過観察不能	1 (100%)	2 (100%)	0	0	0
その他	0	0	2 (100%)	0	0

30

安全性対象母集団には、任意の量の試験治療を受けたすべての被験者、および無治療群に無作為に割り付けられたすべての被験者が含まれた。

主要カテゴリーのパーセンテージは、示された治療群に登録された被験者の数に基づいています。サブカテゴリーのパーセンテージは、説明されている主要カテゴリーの被験者の数に基づいています。中止理由のパーセンテージは、要約されている治療群に登録されている被験者のうち中止した被験者の総数に基づいています。

40

【0213】

個体群統計学的およびその他のベースライン特性

50

集団の個体群統計学的およびベースライン特性の要約を表7に示す。

【表7】

表7：全試験対象母集団の個体群統計学的およびベースライン特性

	Acidform (5 g) n = 22	Acidform (4 g) n = 21	Acidform (3 g) n = 21	プラセボ (4 g) n = 20	無治療 n = 21	
年齢（歳）						
n	22	21	21	20	21	
平均 (S D)	31.62 (7.11)	28.57 (7.20)	28.12 (5.40)	30.42 (6.47)	30.21 (6.45)	10
中央値	30.30	27.10	26.40	31.20	30.00	
最小、最大	(20.4, 45.6)	(18.8, 44.5)	(19.0, 38.9)	(19.7, 45.0)	(22.1, 46.0)	
性別						
男性	0	0	0	0	0	
女性	22 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	21 (100%)	
民族						
白人	10 (45.5%)	6 (28.6%)	11 (52.4%)	11 (55.0%)	7 (33.3%)	
黒人またはアフリカ系アメリカ	10 (45.5%)	11 (52.4%)	8 (38.1%)	6 (30.0%)	12 (57.1%)	
アメリカインディアン／アラス	0	0	0	0	0	
ネイティブ						
ネイティブハワイアンまたは他	0	0	0	0	0	20
太平洋諸島系人						
アジア人	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	
その他の	1 (4.5%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	1 (4.8%)	
人種						
ヒスパニック系またはラテン系	6 (27.3%)	6 (28.6%)	2 (9.5%)	6 (30.0%)	3 (14.3%)	
ヒスパニック系またはラテン系	16 (72.7%)	15 (71.4%)	19 (90.5%)	14 (70.0%)	18 (85.7%)	

パーセンテージは、指示された治療群の被験者数に基づいている。

【0214】

個々の被験者データの有効性の結果と表

ベースラインから7日目（最終試験来院）までの腔内pHに対するIP (A c i d f o r mの5 g、4 g、または3 gのいずれか)、プラセボ4 gおよび無治療の単回投与の効果および持続期間を示す有効性の結果は以下のとおりである。提示された（図3および図4）。

【0215】

有効性の分析

各治療群およびすべての評価時点についての平均腔内pHを図3に示す。

【0216】

プラセボを投与された被験者の平均腔内pHは5.0～5.5の間で変動し、治療を受けなかった被験者は平均腔内pHが4.8～4.7付近にあった。対照的に、任意の用量でA c i d f o r mを投与されたすべての被験者は、投与時に行われたベースラインpH測定と比較して、投与後12時間以内に平均腔内pHの顕著な低下を示した。3つのA c i d f o r m治療群のいずれかにおける被験者の平均腔内pHは、投与後6日目まで、無治療群およびプラセボ群の平均腔内pHよりも低いままであることが観察された。平均腔内pHの最大の減少は、5 gと4 gの投与量でA c i d f o r mで見られた。

【0217】

すべての中間時点を含む、ベースラインから7日目までの腔内pHの平均変化を記録した。これらの結果は、腔内pHに対する、単回用量のIP (5 g、4 g、または3 g用量のいずれかでのA c i d f o r m)、プラセボ4 g、および無治療の効果の持続期間を測定するための探索的分析の一部を形成した（図4参照）。

【0218】

10

30

40

50

プラセボまたは無治療の被験者については、ベースラインからの膣内pHの顕著な平均変化（投与時に行われた測定値）は観察されなかった。対照的に、Acidformを投与されたすべての被験者は、投与時に行われたベースラインpH測定と比較して、Acidformの投与時から12時間までの膣内pHの顕著な平均変化を示した。3つのAcidform治療群のいずれかにおける被験者についてのベースラインと比較した膣内pHの平均変化は、無治療およびプラセボ群のベースラインからの膣内pHの平均変化と比較して顕著なままであった。平均膣内pHの最大の減少は、5gと4gの投与量でAcidformに見られた。（図4）

【0219】

Amse1基準に基づく無症候性BVに対するAcidformまたはプラセボの単回投与の効果の評価、または無治療の評価を探索的評価項目として評価した。これらの知見の結果は、被験者の入院、1日目および7日目に評価された。Acidform 5g治療群の22人中4人（19%）の被験者が、ベースライン時にAmse1所見が陽性であったが、1日目にAmse1所見が陽性ではなかった。7日目までに、22人中1人（5%）にAmse1所見が陽性であった。この所見は、Acidform 5gが少なくとも短期間ではBV感染の再発を予防することを示唆している。

10

【0220】

共変量の調整

ベースライン膣内pH値からの変化に関する試験治療にわたる比較は、共変量としてのベースラインpHの使用を調査した。この可能な適用以外に、この試験のための調整は計画されていない。

20

【0221】

脱落または欠測データの処理

欠測データ値の代入は行われなかった。すべての分析は観察されたデータに基づいた。

【0222】

有効性の結果

検討した3つの投与量のいずれかでの単回投与量のAcidformは、膣内pHをベースラインから低下させ、この平均低下はプラセボまたは無治療で見られたものよりも有意に大きかった。投与後12時間でピークの減少が起こり、ベースラインからの平均膣内pHの最大の減少が最も高い（5g）用量で見られた。Acidform治療群の被験者は、プラセボ群および無治療群の被験者の平均膣内pHと比較して、6日目の平均膣内pHが低いままであった。Acidform治療群の被験者は、ベースラインと比較して7日目でも膣内pHが平均的に低下し続けた。

30

【0223】

安全性評価

安全性対象母集団の個体群統計学のグローバルサマリーを表8に示す。少なくとも1つの試験治療下での発現有害事象（TEAE）、治療関連AE、SAE、および試験の7日間の二重盲検治療期間中に試験を取り消すことにつながるAEを含む被験者を含むAEの詳細な要約を表9に示す。器官別大分類および基本語によるAEの発生率を治療期間について表8に要約する。この試験ではSAEは報告されておらず、治療期間中に試験の取り消しに至ったAEもなかった。

40

AEはMedDRA（登録商標）（バージョン17.0以上）を用いて報告されている。

【0224】

暴露の程度

合計105人の被験者がこの試験に参加し、5つの治療群にわたって無作為に割り付けられた。105人の被験者のうち、21人の被験者が無治療群に割り当てられたので、84人のみが治療を受けた（プラセボを含む）。これは単回投与試験であったため、登録されたすべての被験者が安全性対象母集団に含まれた（表8）。

【0225】

有害事象

50

有害事象の概要

68人の被験者（64.8%）がTEAEを報告し、そのどれもが重篤、重度または生命を脅かすものではなく、試験中止に至らなかった。TEAEは、IPまたはプラセボを含む治療群全体で61.9%～76.2%の範囲であり、無治療群では47.6%であった。

【0226】

無治療群の3人の被験者（14.3%）は、治療関連のTEAEを有すると試験臨床医によって評価され、これは、これが二重盲検試験であり、被験者によって経験されたいくつかのTEAEが自然に女性によって経験されていることを暗示しているという事実によって説明される。

10

【表8】

表8：試験治療下での発現有害事象（安全性対象母集団）の概要

カテゴリー	Acidform (5 g) n = 22	Acidform (4 g) n = 21	Acidform (3 g) n = 21	プラセボ (4 g) n = 20	無治療 n = 21
TEAEs	16 (72.7%)	13 (61.9%)	16 (76.2%)	13 (65.0%)	10 (47.6%)
治療関連のTEAE ¹	12 (54.5%)	8 (38.1%)	11 (52.4%)	7 (35.0%)	3 (14.3%)
重症または生命を脅かすTEAE	0	0	0	0	0
重篤なTEAE	0	0	0	0	0
治療に関連した深刻なTEAE	0	0	0	0	0
試験につながるTEAE	0	0	0	0	0
治療法の変更または試験中止					

TEAE = 試験治療下での発現有害事象

¹含まれたTEAEは、治験責任医師によっておそらく試験薬に関連すると考えられている。被験者は、カテゴリーごとに複数のAEを持つことがある。各カテゴリーについて、1つ以上の事象を報告した場合、被験者は1回カウントされた。ペーセンテージは、指示された治療群の被験者数に基づいている。安全性対象母集団には、任意の量の試験治療を受けたすべての被験者、および無治療群に無作為に割り付けられたすべての被験者が含まれた。

【表9】

表9：器官別大分類による試験治療下での発現有害事象の概要（安全性対象母集団）

30

器官別大分類基本語	Acidform (5 g) n = 22	Acidform (4 g) n = 21	Acidform (3 g) n = 21	プラセボ (4 g) n = 20	無治療 n = 21
AEの総数	34	28	32	26	13
少なくとも1回のAEを受けた被験者の総数	16 (72.7%)	13 (61.9%)	16 (76.2%)	13 (65.0%)	10 (47.6%)
感染症と感染症	1 (4.5%)	0	0	0	1 (4.8%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (4.8%)
尿路感染	1 (4.5%)	0	0	0	0
筋骨格および結合組織の障害	1 (4.5%)	0	0	0	0
筋痙攣	1 (4.5%)	0	0	0	0
神経系疾患	2 (9.1%)	0	0	1 (5.0%)	1 (4.8%)
頭痛	1 (4.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (4.8%)
坐骨神経痛	1 (4.5%)	0	0	0	0

40

表9（続き）器官別大分類による試験治療下での発現有害事象の概要（安全性対象母集団）

器官別大分類基本語	Acidform (5 g) n = 22	Acidform (4 g) n = 21	Acidform (3 g) n = 21	プラセボ (4 g) n = 20	無治療 n = 21
A Eの総数	34	28	32	26	13
腎臓および尿路障害	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0
排尿切迫感	0	1 (4.8%)	0	0	0
頻尿	0	0	1 (4.8%)	0	0
生殖器系と乳房の疾患	16 (72.7%)	13 (61.9%)	16 (76.2%)	13 (65.0%)	9 (42.9%)
子宮頸管分泌	1 (4.5%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	3 (14.3%)
子宮頸疾患	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)	2 (10.0%)	1 (4.8%)
子宮頸管炎症	0	0	1 (4.8%)	0	0
月経困難症	0	2 (9.5%)	0	0	0
月経不順	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)	0	0
膣分泌物	15 (68.2%)	13 (61.9%)	12 (57.1%)	10 (50.0%)	3 (14.3%)
膣出血	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	1 (4.8%)
膣臭気	0	0	2 (9.5%)	0	0
外陰膣灼熱感	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)	0	0
外陰膣不快感	1 (4.5%)	0	2 (9.5%)	0	0
外陰膣痛	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	1 (5.0%)	2 (9.5%)
外陰膣搔痒	3 (13.6%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0

A Eの総数は、全被験者の全A Eをカウントする。被験者は、器官別および基本語ごとに複数のA Eを有し得る。

被験者の要約の各レベルで、被験者が1つ以上の事象を報告した場合、被験者は1回カウントされた。

パーセンテージは、指示された治療群の被験者数に基づいている。

A E = 有害事象

【0227】

有害事象の表示

すべての治療群で最も一般的な有害事象は膣分泌物であった（表9）。この試験結果は、IP（任意の用量でのAcidformまたはプラセボ）を受けた被験者の大多数において50.0%～68.2%の範囲で注目され、および無治療群の被験者の14.3%であった（表9）。

ゲル関連の「分泌物」は2日目にピークに達し、その後低下したが、時間とともにゲルの一部が漏れることによって最もよく説明される。

【0228】

他の頻繁なA Eは指摘されておらず、懸念の原因となつていなかった。

【0229】

重症度による有害事象

この試験で報告されたすべてのA Eは、すべての治療群にわたって軽度から中程度であり、大多数は軽度として分類された。

【0230】

試験薬と有害事象との関係

A E割合は4つの治療群で同様であったが、無治療群では低かった。3つの投与量のAcidform（5 g、4 g、および3 g）の間、または3つの投与量のAcidformとプラセボの間では、A E頻度または重症度に有意差はないようであった。

【0231】

試験薬に関連する有害事象の重症度

この試験で報告されたすべての関連A Eは、すべての治療群にわたって軽度から中程度であった。

【0232】

10

20

30

40

50

死亡、その他の重篤な有害事象、およびその他の重大な有害事象

この試験では、死亡、S A E、またはその他の重大なA Eは報告されていない。

【0233】

安全性に関する結論

68人の被験者(64.8%)がT E A Eを報告したが、どれも重篤、重度または生命を脅かすものではなかった。すべての治療群にわたって最も一般的なA Eは膣分泌物であり、これは治療を受けていない被験者と比較してI P(5g、4g、または3g)のいずれかのA c i d f o r m(またはプラセボ)を受けた被験者の間で高かった。プラセボおよびA c i d f o r mの両方のゲルの投与は経時的にいくらかのゲルの漏出をもたらし、それは「分泌物」として経験され、それは経時的に減少した。

10

【0234】

この試験では死亡またはS A Eは報告されていない。報告されたすべてのT E A Eは軽度または中程度であり、併用治療を必要とせず、また試験中止に至らなかった。

【0235】

考察および全体的な試験の結論

膣内p Hは、3つの試験投与量(5g、4g、および3g)でA c i d f o r mの単回投与でベースラインから低下した。平均低下は、プラセボまたは無治療のいずれかで見られた膣内p Hの低下よりも有意に大きかった。A c i d f o r mの投与後12時間でピークの減少が起こり、ベースラインからの平均膣内p Hの最大の減少が最高(5g)用量で見られた。A c i d f o r m治療群の被験者は、ベースラインと比較して7日目でも膣内p Hが平均的に低下し続けた。

20

【0236】

特定の実施形態

実施形態1は、細菌性膣炎(B V)を治療する方法であって、B Vを有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、(a)ポリマー増粘剤、(b)L-乳酸、および(c)保存剤を含み、組成物の投与が、対象におけるB Vの症状を改善させる、方法を提供する。

【0237】

実施形態2は、細菌性膣炎(B V)の再発率を低減させる方法であって、B Vを有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、(a)ポリマー増粘剤、(b)L-乳酸、および(c)保存剤を含み、組成物の投与が、対象におけるB Vの再発率を低減させる、方法を提供する。

30

【0238】

実施形態3は、細菌性膣炎(B V)の再発を予防する方法であって、B Vを有する対象に組成物を膣内投与することを含み、組成物が、(a)ポリマー増粘剤、(b)L-乳酸、および(c)保存剤を含み、組成物の投与が、対象におけるB Vの再発を予防する、方法を提供する。

【0239】

実施形態4は、保存剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチウルパラベン(b u t y u l p a r a b e n)、プロピルパラベン、塩化ベンジアルコニウム(b e n z y a l k o n i u m c h l o r i d e)、硝酸フェニル水銀(p h e n y l m e r c u r i c n i t a t e)、およびクロルヘキシジンからなる群から選択される、実施形態1~3のいずれか1つに記載の方法を提供する。

40

【0240】

実施形態5は、ポリマー増粘剤が、キサンタンガム、アルギン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キトサン、ポリカルボフィル、およびカルボポールからなる群から選択される、実施形態1~4のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0241】

実施形態6は、ポリマー増粘剤が、キサンタンガムおよびアルギン酸の組み合わせであ

50

る、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 2 】

実施形態 7 は、組成物が湿潤剤をさらに含む、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 3 】

実施形態 8 は、湿潤剤が、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、およびチラセチン (t i r a c e t i n) からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 4 】

実施形態 9 は、組成物が薬学的に許容される担体をさらに含む、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。 10

【 0 2 4 5 】

実施形態 10 は、組成物が水をさらに含む、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 6 】

実施形態 11 は、組成物が緩衝液をさらに含む、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 7 】

実施形態 12 は、緩衝液が、クエン酸および酒石酸水素カリウムを含む、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。 20

【 0 2 4 8 】

実施形態 13 は、組成物が、治療過程の間に 1 回投与される、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 4 9 】

実施形態 14 は、組成物が、治療過程の間に 1 回以上投与される、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 5 0 】

実施形態 15 は、治療過程が、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される、実施形態 14 に記載の方法を提供する。 30

【 0 2 5 1 】

実施形態 16 は、初期治療過程が、1 週間 ~ 4 週間である、実施形態 15 に記載の方法を提供する。

【 0 2 5 2 】

実施形態 17 は、初期治療過程が、約 2 週間 ~ 約 3 週間である、実施形態 16 に記載の方法を提供する。

【 0 2 5 3 】

実施形態 18 は、初期治療過程が、約 1 週間である、実施形態 17 に記載の方法を提供する。

【 0 2 5 4 】

実施形態 19 は、後続の治療過程が、約 1 週間 ~ 約 19 週間である、実施形態 15 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。 40

【 0 2 5 5 】

実施形態 20 は、後続の治療過程が、約 2 週間 ~ 約 18 週間である、実施形態 15 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 5 6 】

実施形態 21 は、後続の治療過程が、約 3 週間 ~ 約 17 週間である、実施形態 15 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 2 5 7 】

実施形態 22 は、後続の治療過程が、約 4 週間 ~ 約 16 週間である、実施形態 15 ~ 2

50

1のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0258】

実施形態23は、後続の治療過程が、約5週間～約15週間である、実施形態15～22のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0259】

実施形態24は、後続の治療過程が、約6週間～約14週間である、実施形態15～23のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0260】

実施形態25は、後続の治療過程が、約7週間～約13週間である、実施形態15～24のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0261】

実施形態26は、後続の治療過程が、約8週間～約12週間である、実施形態15～25のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0262】

実施形態27は、後続の治療過程が、約9週間～約10週間である、実施形態15～26のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0263】

実施形態28は、後続の治療過程が、約10週間～約11週間である、実施形態15～27のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0264】

実施形態29は、初期治療過程中の投与の頻度が毎日である、実施形態15～28のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0265】

実施形態30は、初期治療過程中の投与の頻度が隔日である、実施形態15～29のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0266】

実施形態31は、初期治療過程中の投与の頻度が1週間に1回である、実施形態15～30のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0267】

実施形態32は、初期治療過程中の投与の頻度が2週間ごとに1回である、実施形態15～31のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0268】

実施形態33は、後続の治療過程中の投与の頻度が隔日である、実施形態15～32のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0269】

実施形態34は、初期治療過程中の投与の頻度が1週間ごとに1回である、実施形態15～33のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0270】

実施形態35は、初期治療過程中の投与の頻度が2週間ごとに1回である、実施形態15～34のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0271】

実施形態36は、初期治療過程中の投与の頻度が3週間ごとに1回である、実施形態15～35のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0272】

実施形態37は、組成物が、約0.5g～約10gの投薬量で投与される、実施形態1～36のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0273】

実施形態38は、組成物が、約3g～約5gの投薬量で投与される、実施形態1～37のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0274】

10

20

30

40

50

実施形態 39 は、組成物が、約 3 g、約 4 g、および約 5 g から選択される投薬量で投与される、実施形態 1 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【0275】

実施形態 40 は、細菌性膿炎 (BV) を有する対象における BV の再発のリスクのための予後診断方法であって、(a) 対象の膿内 pH を試験することと、(b) 実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c) 対象の膿内 pH を再試験することと、(d) ステップ (a) および (c) における膿内 pH の結果の比較に基づいて BV の再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。

【0276】

実施形態 41 は、細菌性膿炎 (BV) を有する対象における BV の再発のリスクのための予後診断方法であって、(a) 対象の膿内マイクロバイオームを分析することと、(b) 実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c) 対象の膿内マイクロバイオームを再分析することと、(d) ステップ (a) および (c) における膿内マイクロバイオームの結果の比較に基づいて BV の再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。

【0277】

実施形態 42 は、細菌性膿炎 (BV) を有する対象における BV の再発のリスクのための予後診断方法であって、(a) Amse1 基準を使用して対象における BV を評価することと、(b) 実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つにおいて定義される組成物を対象に膿内投与することと、(c) Amse1 基準を使用して対象における BV を再評価することと、(d) ステップ (a) および (c) における評価の比較に基づいて BV の再発のリスクを予後診断することと、を含む、方法を提供する。

【0278】

実施形態 43 は、組成物が、治療過程の間に 1 回投与される、実施形態 40 ~ 42 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【0279】

実施形態 44 は、組成物が、治療過程の間に 1 回以上投与される、実施形態 40 ~ 42 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【0280】

実施形態 45 は、治療過程が、初期治療過程および後続の治療過程を含み、後続の治療過程中よりも初期治療過程中により高い頻度で組成物が投与される、実施形態 44 に記載の方法を提供する。

【0281】

実施形態 46 は、初期治療過程が、1 週間 ~ 4 週間である、実施形態 45 に記載の方法を提供する。

【0282】

実施形態 47 は、初期治療過程が、約 2 週間 ~ 約 3 週間である、実施形態 45 に記載の方法を提供する。

【0283】

実施形態 48 は、初期治療過程が、約 1 週間である、実施形態 47 に記載の方法を提供する。

【0284】

実施形態 49 は、後続の治療過程が、約 1 週間 ~ 約 19 週間である、実施形態 45 ~ 48 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【0285】

実施形態 50 は、後続の治療過程が、約 2 週間 ~ 約 18 週間である、実施形態 45 ~ 49 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【0286】

実施形態 51 は、後続の治療過程が、約 3 週間 ~ 約 17 週間である、実施形態 45 ~ 50

10

20

30

40

50

0のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0287】

実施形態52は、後続の治療過程が、約4週間～約16週間である、実施形態45～51のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0288】

実施形態53は、後続の治療過程が、約5週間～約15週間である、実施形態45～52のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0289】

実施形態54は、後続の治療過程が、約6週間～約14週間である、実施形態45～53のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0290】

実施形態55は、後続の治療過程が、約7週間～約13週間である、実施形態45～54のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0291】

実施形態56は、後続の治療過程が、約8週間～約12週間である、実施形態45～55のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0292】

実施形態57は、後続の治療過程が、約9週間～約10週間である、実施形態45～56のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0293】

実施形態58は、後続の治療過程が、約10週間～約11週間である、実施形態45～57のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0294】

実施形態59は、初期治療過程中の投与の頻度が毎日である、実施形態45～58のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0295】

実施形態60は、初期治療過程中の投与の頻度が隔日である、実施形態45～59のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0296】

実施形態61は、初期治療過程中の投与の頻度が1週間に1回である、実施形態45～60のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0297】

実施形態62は、初期治療過程中の投与の頻度が2週間ごとに1回である、実施形態45～61のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0298】

実施形態63は、後続の治療過程中の投与の頻度が隔日である、実施形態45～62のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0299】

実施形態64は、初期治療過程中の投与の頻度が1週間ごとに1回である、実施形態45～63のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0300】

実施形態65は、初期治療過程中の投与の頻度が2週間ごとに1回である、実施形態45～64のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0301】

実施形態66は、初期治療過程中の投与の頻度が3週間ごとに1回である、実施形態45～65のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0302】

実施形態67は、組成物が、約0.5g～約10gの投薬量で投与される、実施形態40～66のいずれか1つに記載の方法を提供する。

【0303】

10

20

30

40

50

実施形態 6 8 は、組成物が、約 3 g ~ 約 5 g の投薬量で投与される、実施形態 4 0 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 3 0 4 】

実施形態 6 9 は、組成物が、約 3 g 、約 4 g 、および約 5 g から選択される投薬量で投与される、実施形態 4 0 ~ 6 8 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 3 0 5 】

実施形態 7 0 は、ステップ (a) と (c) との間の膣内 pH の低下が、 B V の再発のリスクの低減に対する予後良好と関連付けられる、実施形態 4 0 および 4 3 ~ 6 9 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 3 0 6 】

実施形態 7 1 は、ステップ (a) と (c) との間の健常な膣内マイクロバイオームの回復が、 B V の再発の低減に関する予後良好と関連付けられる、実施形態 4 1 および 4 3 ~ 6 9 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

【 0 3 0 7 】

実施形態 7 2 は、ステップ (a) および (c) において評価結果が A m s e 1 陽性または A m s e 1 陰性である、実施形態 4 2 ~ 6 9 のいずれか 1 つに記載の方法を提供する。

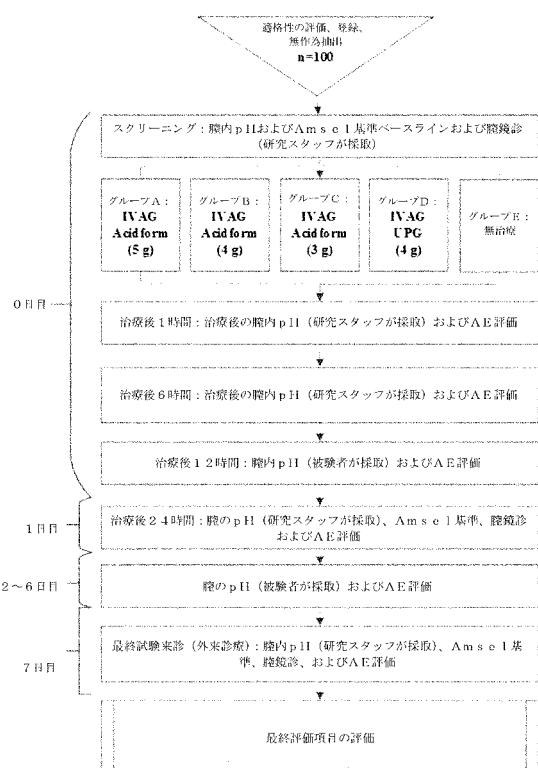
【 0 3 0 8 】

実施形態 7 3 は、ステップ (a) と (c) との間の A m s e 1 陽性から A m s e 1 陰性への評価結果の変化が、 B V の再発のリスクの低減に関する予後良好と関連付けられる、実施形態 7 2 に記載の方法を提供する。

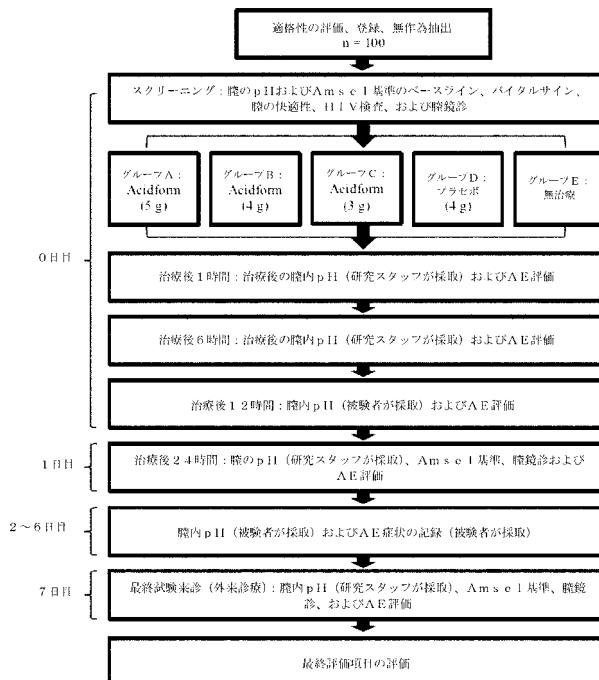
10

20

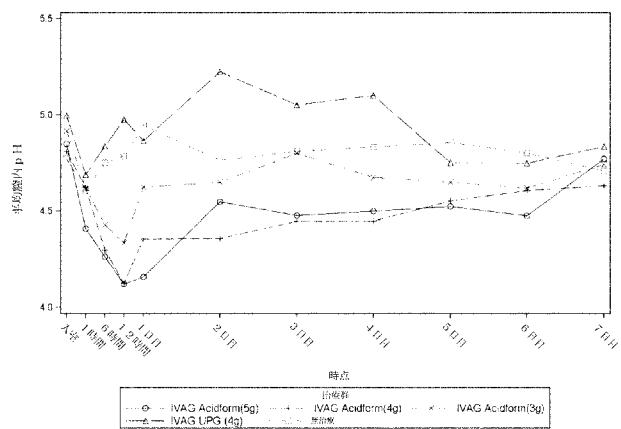
【 図 1 】



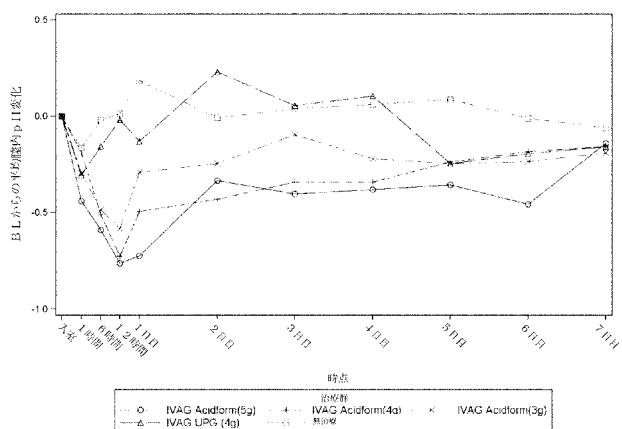
【 図 2 】



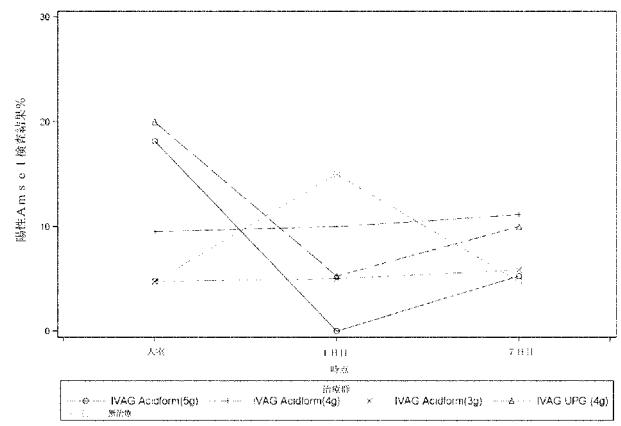
【図3】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/54943
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/19, 47/36 (2017.01) CPC - A61K 31/19, 47/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2016/0008276 A1 (EVOFEM, INC.) 14 January 2016; paragraphs [0003], [0005], [0013], [0015], [0020], [0027], [0029], [0038]-[0039], [0042], [0047], [0051]; claims 8-9, 16-16	1-6, 11-13, 16-24, 29-31 7-10, 14-15, 25-28, 32-33
Y	US 2016/0136193 A1 (IDH HOLDING APS) 19 May 2016; abstract; paragraphs [0051]-[0054]	7-10, 25-28
Y	US 2013/0005785 A1 (NORDSIEK, MT et al.) 03 January 2013; abstract; paragraphs [0009], [0123]	14-15, 32-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 04 November 2017 (04.11.2017)	Date of mailing of the international search report 17 NOV 2017	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA02 MA03 MA05 MA48 MA76 NA14 ZA81 ZB35