

(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2005-515029

(P2005-515029A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 2/16	A 6 1 L 2/16 Z	4 C 0 5 8
A 6 1 F 2/06	A 6 1 F 2/06	4 C 0 9 7
A 6 1 F 2/24	A 6 1 F 2/24	4 C 1 6 7
A 6 1 F 2/30	A 6 1 F 2/30	
A 6 1 L 2/06	A 6 1 L 2/06 B	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-561656 (P2003-561656)	(71) 出願人	502167267
(86) (22) 出願日	平成15年1月21日 (2003. 1. 21)		ファルマシア アンド アップジョン カ
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月1日 (2004. 7. 1)		ンパニー リミティド ライアビリティー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/001710		カンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/061715		アメリカ合衆国, ミシガン 4 9 0 0 1 ,
(87) 国際公開日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)		カラマズー, ヘンリエッタ ストリート
(31) 優先権主張番号	60/350, 767		3 0 1
(32) 優先日	平成14年1月22日 (2002. 1. 22)	(74) 代理人	100081422
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/380, 656	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成14年5月15日 (2002. 5. 15)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジョン・ケネス・ギブソン
			アメリカ合衆国4 9 9 0 2 ミシガン州ポー
			テイジ、ウィンディリッジ5 2 2 5 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 感染症耐性医療機器

(57) 【要約】

医療機器関連の微生物感染症を防ぐ方法は、医療機器を供し、リネゾリドのごときオキサゾリジノン化合物の有効量を該医療機器に取り込む工程を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の工程：

(a) 医療機器を供し；次いで

(b) オキサゾリジノン化合物を含む有効量の抗微生物剤を医療機器に取り込むこと；
を特徴とするヒトまたは動物の体内で使用する感染症耐性医療機器の製法。

【請求項 2】

オキサゾリジノン化合物がリネゾリド、またはその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の製法。

【請求項 3】

工程 (b) が、抗微生物剤を含有する水溶液中に医療機器を浸漬することを含む請求項 1 記載の製法。

【請求項 4】

医療機器が抗微生物剤と共に押出されたポリマー物質を含む請求項 1 記載の製法。

【請求項 5】

さらに、工程 (b) で得られた医療機器を、約 100 °C ないし約 121 °C の温度に加熱する工程 (c) を含む請求項 1 記載の製法。

【請求項 6】

医療機器が縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント、補綴、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血管移植片である請求項 1 記載の製法。

【請求項 7】

次の工程：

(a) リネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む抗微生物剤を供し；次いで

(b) 有効量の該抗微生物剤を医療機器に取り込むこと；
を特徴とする医療機器への細菌付着を阻害する方法。

【請求項 8】

工程 (b) が、抗微生物剤を含有する水溶液に医療機器を浸漬することを含む請求項 7 記載の製法。

【請求項 9】

さらに、工程 (b) で得られた医療機器を、約 100 °C ないし約 121 °C の温度まで加熱する工程 (c) を含む請求項 7 記載の製法。

【請求項 10】

医療機器が縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント、補綴、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血液移植片である請求項 7 記載の方法。

【請求項 11】

次の工程：

(a) ヒトまたは動物の体内に医療機器を移植し；次いで

(b) オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む抗微生物剤の有効量を、移植された医療機器に適用すること；
を特徴とする移植された医療機器への細菌付着を阻害する方法。

【請求項 12】

オキサゾリジノンがリネゾリドである請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

医療機器が縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント、補綴、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血液移植片である請求項 11 記載の方法。

【請求項 14】

工程：

10

20

30

40

50

(a) オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物を、医療機器の移植を必要とする患者に投与し；次いで

(b) 患者に医療機器を移植すること

を特徴とする医療機器への細菌付着を阻害する方法。

【請求項 15】

オキサゾリジノンがリネゾリドである請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

さらに、移植された医療機器に隣接するオキサゾリジノンの濃度を約 $1/2$ MIC またはそれ以上に保持することを含む請求項 14 記載の方法。

【請求項 17】

さらに、移植された医療機器に隣接するオキサゾリジノンの濃度を約 $1/4$ MIC またはそれ以上に保持することを含む請求項 14 記載の方法。

【請求項 18】

オキサゾリジノンがサブ-MIC レベルで細菌の付着を阻害する請求項 14 記載の方法

。

【請求項 19】

オキサゾリジノンが MIC レベルと同等またはそれ未満の濃度を有し、オキサゾリジノンが少なくとも約 2 時間、細菌の付着を阻害する請求項 14 記載の方法。

【請求項 20】

オキサゾリジノンが少なくとも約 4 時間、細菌の付着を阻害する請求項 19 記載の方法

。

【請求項 21】

医薬組成物が経口投与される請求項 14 記載の方法。

【請求項 22】

医薬組成物が静脈内投与される請求項 14 記載の方法。

【請求項 23】

医療機器が縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント、補綴、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血液移植片である請求項 15 記載の方法。

【請求項 24】

有効量のリネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む、ヒトまたは動物の体内での使用において細菌の付着に抵抗性の医療機器。

【請求項 25】

有効量が、結果的に、リネゾリドまたはその医薬上許容される塩の最小阻止濃度未満である、医療機器に隣接する、ヒトまたは動物の体内中のリネゾリドまたはその医薬上許容される塩の濃度となる請求項 24 記載の医療機器。

【請求項 26】

医療機器が縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント、補綴、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血液移植片である請求項 24 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2002 年 5 月 15 日に出願された米国仮出願シリアル番号 60/380, 656、および 2002 年 1 月 22 日に出願された米国仮出願シリアル番号 60/350, 767 の利益を主張する。

【0002】

発明の背景

発明の分野

10

20

30

40

50

本発明は、一般的に、移植された医療機器に関連する微生物の感染を阻害することに関する。特に、本発明は、リネゾリドのごときオキサゾリジノン化合物を用いて、医療機器関連の感染症を防ぐことに関する。

【 0 0 0 3 】

関連技術の記載

生体材料（つまり、金属、ポリマー、またはセラミック材料のごとき、当業者に知られる生物学的 - 適合性のある材料）で作られた移植可能な医療機器は、頻繁に、様々なヒトの病気および他の疾患の治療に使用される。移植に続いてのそのような医療機器の表面における微生物の増殖は比較的減多に起こらないが、移植された機器の取出または交換あるいは二次感染の精力的処置を必要とするような深刻で費用のかかる合併症を引き起こすことがある。 10

【 0 0 0 4 】

高齢化する人工統計と共に、工学材料および手術技術における発展は、次の数年代にわたり、移植可能な医療機器に対する増加する需要を示している。移植可能な機器には、例えば、縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント（例えば、血液透析シャントまたは脳脊髄シャント）、補綴（例えば、人工の心臓弁または人工関節）、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、および血管移植片が含まれる。しかしながら、移植可能な機器の使用を制限する主要な要因は、バクテリアのごとき微生物が、バイオフィルムを形成し、それが、骨髓炎、心内膜炎、または敗血症ショックを起こしかねないという生体材料における微生物の増殖のリスクである。そのような感染症は、手術において今では通常の習慣となった移植手術における抗生物質の予防的投与にもかかわらず起こり得る。 20

結果的に、感染症の有効な治療は、しばしば、移植された機器の除去を必要とする。従って、医療機器関連の感染症予防のための改善された方法への必要性が存在するのである。

【 0 0 0 5 】

発明の概要

一般に、本発明は、機器の表面への細菌の付着を阻害することにより、医療機器関連の感染を予防する方法に関する。

本発明の一態様によれば、ヒトまたは動物の体内で使用する感染症耐性医療機器を調製する方法には、医療機器を供し、オキサゾリジノン化合物を含む抗微生物剤の有効量を医療機器に取り込む工程が含まれる。 30

本発明のもう1つの態様によると、医療機器への細菌の付着を阻害する方法には、リネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む抗微生物剤を供し、該抗微生物剤を医療機器に取り込む工程が含まれる。

本発明のさらにもう1つの態様によれば、移植された医療機器への細菌の付着を阻害する方法には、ヒトまたは動物の体内に医療機器を移植し、オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む抗微生物剤を、移植された医療機器に適用する工程が含まれる。

本発明のさらなるもう1つの態様によれば、移植された医療機器への細菌の付着を阻害する方法には、オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物を、医療機器を移植する必要がある患者に投与し、患者に医療機器を移植する工程が含まれる。 40

本発明のさらなるもう1つの態様によれば、ヒトまたは動物の体内で使用するための細菌の付着に抵抗性のある医療機器は、有効量のリネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む。

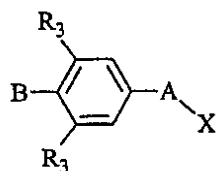
本発明のこれらおよび他の態様ならびに利点は、次の詳細な記載から明らかになるであろう。

【 0 0 0 6 】

発明の詳細な記載

オキサゾリジノンは、合成抗微生物剤のクラスである。オキサゾリジノン化合物は当該分野でよく知られている。いくつかの具体例において、オキサゾリジノン化合物は式： 50

【化 1】



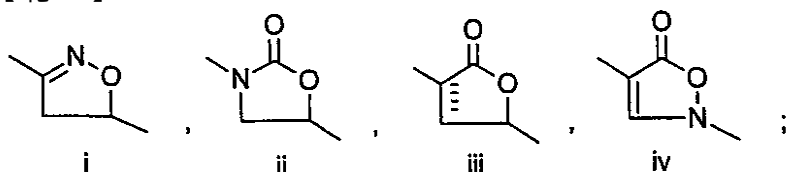
I

[式中 :

A は構造 i、ii、iii、または iv であり ;

10

【化 2】



B は、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、h e t および置換された h e t から選択され、あるいは

B および 1 つの R_3 は、B および 1 つの R_3 が結合しているフェニル炭素原子と一緒に なって、h e t を形成し、該 h e t は所望により置換された h e t であり ;

20

X は、 $-CH_2-NH-C(O)-R_4$ 、 $-CH_2-R_4$ 、および $-CH_2-Y-R_4$ から選択される基であり ;

各 Y は、O、S、または $-NH-$ であり ;

R_1 および R_2 の各々は、独立して、水素、 $-OH$ 、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、置換されたアミノ、置換されたアルキル、置換されたアルコキシ、および置換されたアルケニルから選択され ;

各 R_3 は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、 NO_2 、 CN 、ハロ、置換されたアルキル、置換されたアルコキシ、および置換されたアミノから選択され ; および

各 R_4 は、独立して、水素、 $-OH$ 、アミノ、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、h e t、置換された h e t、アリール、および置換されたアリールから選択される ;

30

またはその医薬上許容される塩を有する。

【0007】

特記しない限り、次の定義を使用する。

様々な炭化水素 - 含有部位の炭素原子含有量は、該部位中の炭素原子の最小数および最大数を示す接頭辞によって示され、つまり接頭辞 C_{i-j} は、包括的に、整数「i」ないし整数「j」の炭素原子の部位を示す。すなわち、例えば、 C_{1-7} アルキルは、包括的に、1 ないし 7 の炭素原子のアルキルを示す。

40

用語「ハロ」は、Cl、Br、I、および F から選択されるハロゲン原子を指す。

用語「アルキル」は、直鎖および分岐鎖部位の両方を指す。特記しない限り、アルキル部位には 1 ないし 6 の炭素原子が含まれる。

用語「アルケニル」は、少なくとも一つの $-C=C-$ を含む直鎖および分岐鎖部位の両方を指す。特記しない限り、アルケニル部位には 1 ないし 6 の炭素原子が含まれる。

用語「アルキニル」は、少なくとも一つの $-C\equiv C-$ を含む直鎖および分岐鎖部位の両方を指す。特記しない限り、アルキニル部位には 1 ないし 6 の炭素原子が含まれる。

用語「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基を指す。

【0008】

用語「シクロアルキル」は、環状のアルキル部位を指す。特記しない限り、シクロアル

50

キル部位は 3 ないし 9 の炭素原子を含む。

用語「シクロアルケニル」は、環状のアルケニル部位を指す。特記しない限り、シクロアルキル部位には 3 ないし 9 の炭素原子および環状環の少なくとも一つの $-C=C-$ 基が含まれる。

用語「アミノ」は $-NH_2$ を指す。

用語「アリール」は、フェニル、フェニル、およびナフチルを指す。

用語「h e t」は、O、S、および N から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環または二環状環システムを指す。各単環状環は芳香性、飽和、または部分的に不飽和であってもよい。二環状環システムは、シクロアルキルまたはアリール基と縮合した少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環状環を含む。二環状環システムは、また、もう 1 つの h e t、単環状環システムと縮合した少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環状環を含んでいてもよい。

10

【0009】

「h e t」の例には、ピリジン、チオフェン、フラン、ピラゾリン、ピリミジン、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、3 - ピラジニル、4 - オキソ - 2 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、5 - ピラゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、4 - オキソ - 2 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、1, 2, 3 - オキサチアゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - オキサ
 ジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 - チア
 ザリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、3 - イソチアゾール、4 - イソチアゾール、
 5 - イソチアゾール、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 -
 ピロリル、3 - ピロリル、3 - イソピロリル、4 - イソピロリル、5 - イソピロリル、1
 , 2, 3 - オキサチアゾール - 1 - オキシド、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル
 、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアゾール - 5 -
 イル、3 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール
 - 5 - イル、2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリ
 アゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラゾ
 ール - 5 - イル、5 - オキサゾリル、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - イ
 ソチアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾール、4 - オキソ - 2 - チアゾリニル、5 - メ
 チル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、チアゾールジオン、1, 2, 3, 4 - チ
 アトリアゾール、1, 2, 4 - ジチアゾロン、フタリミド、キノリニル、モルホリニル、
 ベンズオキサゾイル、ジアジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、ナフト
 リジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ヒダントイニル、オキサチオルアニル、ジオキ
 ソルアニル、イミダゾリジニル、およびアザビシクロ[2.2.1]ヘプチルが含まれる
 が、これらに限定されるものではない。

20

30

【0010】

用語「置換されたアルキル」は、ハロ、h e t、シクロアルキル、シクロアルケニル、
 アリール、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ および $-SNQ_{10}Q_{10}$ から選択される 1 ないし 4 の置換基を含むアルキル部位を指す。h e t、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールの各々は、所望により、ハロおよび Q_{15} から独立して選択される 1 ないし 4 の置換基により置換される。

40

50

【0011】

用語「置換されたアリール」は、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールから選択される1ないし3の置換基を有するアリール部位を指す。het、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される1ないし3の置換基により置換される。

10

【0012】

用語「置換されたhet」は、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールから選択される1ないし4の置換基を含むhet部位を指す。het、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される1ないし3の置換基により置換される。

20

【0013】

用語「置換されたアルケニル」は、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールからの1ないし3の置換基を含むアルケニル部位を指す。het、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される1ないし3の置換基により置換される。

30

【0014】

用語「置換されたアルコキシ」は、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールからの1ないし3の置換基を含むアルコキシ部位を指す。het、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される1ないし3の置換基により置換される。

40

【0015】

用語「置換されたシクロアルケニル」は、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$

50

0 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、*het*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールからの 1 ないし 3 の置換基を含むシクロアルケニル部位を指す。*het*、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される 1 ないし 3 の置換基により置換される。

10

【0016】

用語「置換されたアミノ」は、アミノ水素の一つまたは両方が $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換されたアルキル、*het*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールから選択される基により置換されるアミノ部位を指す。*het*、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{15} から選択される 1 ないし 3 の置換基により置換される。

20

各 Q_{10} は、独立して、 $-H$ 、アルキル、シクロアルキル、*het*、シクロアルケニル、およびアリールから選択される。*het*、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールは、所望により、ハロおよび Q_{13} から選択される 1 ないし 3 の置換基により置換される。

【0017】

各 Q_{11} は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、および *het* から選択される。アルキル、アリール、シクロアルキル、および *het* は、所望により、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、 $=O$ 、および Q_{14} から独立して選択される 1 ないし 3 の置換基により置換される。

30

各 Q_{13} は、独立して、 Q_{11} 、 $-OQ_{11}$ 、 $-SQ_{11}$ 、 $-S(O)_2Q_{11}$ 、 $-S(O)Q_{11}$ 、 $-OS(O)_2Q_{11}$ 、 $-C(=NQ_{11})Q_{11}$ 、 $-SC(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)Q_{11}$ 、 $-C(S)Q_{11}$ 、 $-C(O)OQ_{11}$ 、 $-OC(O)Q_{11}$ 、 $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}SQ_{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-SNQ_{11}Q_{11}$ から選択される。

【0018】

各 Q_{14} は、 $-H$ 、または各々が、所望により、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OQ_{16}$ 、 $-SQ_{16}$ 、 $-S(O)_2Q_{16}$ 、 $-S(O)Q_{16}$ 、 $-OS(O)_2Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(O)Q_{16}$ 、 $-C(S)Q_{16}$ 、 $-C(O)OQ_{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$ 、および $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$ から独立して選択される 1 ないし 4 の置換基で置換されるアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、またはナフチルから選択される置換基である。アルキル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルはさらに、所望により、 $=O$ または $=S$ で置換される。

40

【0019】

各 Q_{15} は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、*het*、フェニル、また

50

はナフチルであり、各々は、所望により、-F、-Cl、-Br、-I、-OQ₁₆、-SQ₁₆、-S(O)₂Q₁₆、-S(O)Q₁₆、-OS(O)₂Q₁₆、-C(=N)Q₁₆、-SC(O)Q₁₆、-NQ₁₆Q₁₆、-C(O)Q₁₆、-C(S)Q₁₆、-C(O)OQ₁₆、-OC(O)Q₁₆、-C(O)NQ₁₆Q₁₆、-C(O)C(Q₁₆)₂OC(O)Q₁₆、-CN、-NQ₁₆C(O)Q₁₆、-NQ₁₆C(O)NQ₁₆Q₁₆、-S(O)₂NQ₁₆Q₁₆、-NQ₁₆S(O)₂Q₁₆、-NQ₁₆S(O)Q₁₆、-NQ₁₆SQ₁₆、-NO₂、および-SNQ₁₆Q₁₆から独立して選択される1ないし4の置換基で置換される。アルキル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、さらに、所望により、=Oまたは=Sで置換される。

【0020】

10

各Q₁₆は、独立して、-H、アルキル、およびシクロアルキルから選択される。アルキルおよびシクロアルキルは、所望により、1ないし3のハロを含む。

オキサゾリジノン化合物およびオキサゾリジノン化合物を産生する方法の他の例は、例えば、その全文において引用によって本明細書に組み込まれる次の出版物で見受けられる。

米国特許第5,225,565号；同第5,182,403号；同第5,164,510号；同第5,247,090号；同第5,231,188号；同第5,565,571号；同第5,547,950号；同第5,952,324号；同第5,968,962号；同第5,688,792号；同第6,6069,160号；同第6,239,152号；同第5,792,765号；同第4,705,799号；同第5,043,443号；同第5,652,238号；同第5,827,857号；同第5,529,998号；同第5,684,023号；同第5,627,181号；同第5,698,574号；同第6,166,056号；同第6,051,716号；同第6,043,266号；同第6,313,307号；および同第5,523,403号。

20

【0021】

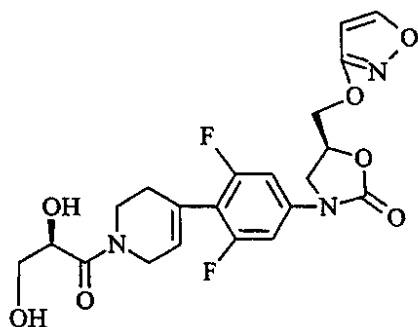
PCT出願および公開PCT/US93/04850、WO94/01110；PCT/US94/08904、WO95/07271；PCT/US95/02972、WO95/25106；PCT/US95/10992、WO96/13502；PCT/US96/05202、WO96/35691；PCT/US96/12766；PCT/US96/13726；PCT/US96/14135；PCT/US96/17120；PCT/US96/19149；PCT/US97/01970；PCT/US95/12751、WO96/15130、PCT/US96/00718、WO96/23788、WO98/54161、WO99/29688、WO97/30995、WO97/09328、WO95/07271、WO00/21960、WO01/40236、WO99/64417、およびWO01/81350。

30

【0022】

ある具体例において、オキサゾリジノンは、次の式：

【化3】



40

を有することができる。

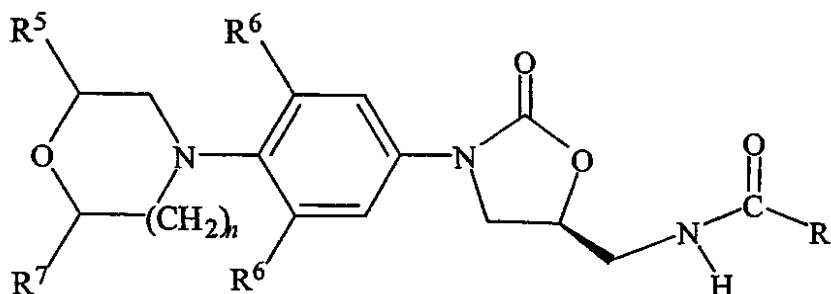
【0023】

本発明に適したオキサゾリジノンは、典型的に、グラム-陽性抗微生物剤である。本発

50

明において有用なあるオキサゾリジノン化合物は、その全文開示において引用によって本明細書に組み込まれる米国特許第 5, 688, 792 号に記載されている。他の適したオキサゾリジノン化合物は次の式 I I :

【化 4】



10

[式中 :

n は、0、1、または 2 であり ;

R は、
水素 ;

所望により、F、Cl、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アシルオキシ、
または CH_2 - フェニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される $C_1 - C_8$ アルキル ;

20

$C_3 - C_6$ シクロアルキル ;

アミノ ;

$C_1 - C_8$ アルキルアミノ ;

$C_1 - C_8$ ジアルキルアミノ ; または

$C_1 - C_8$ アルコキシ ;

からなる群から選択され :

各出現の R^5 は、独立して、水素、 CH_3 、CN、 CO_2H 、 CO_2R 、および、 m が 1
または 2 である $(CH_2)_m R^{10}$ からなる群から選択され ;

各出現の R^6 は、独立して、水素、F、および Cl からなる群から選択され ;

R^7 は、水素であり、 R^1 が CH_3 である時は R^7 は水素または CH_3 であり ;

30

R^{10} は、水素、OH、OR、OCOR、 NH_2 、NHCOR、および $N(R^{11})_2$ から
なる群から選択され ; 次いで

各出現の R^{11} は、独立して、水素、p - トルエンスルホニル、および所望により、Cl
、F、OH、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルアミノ、および $C_1 - C_8$ ジアルキルアミノからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換される $C_1 - C_4$
アルキルである]

またはその医薬上許容される塩を有する。

【0024】

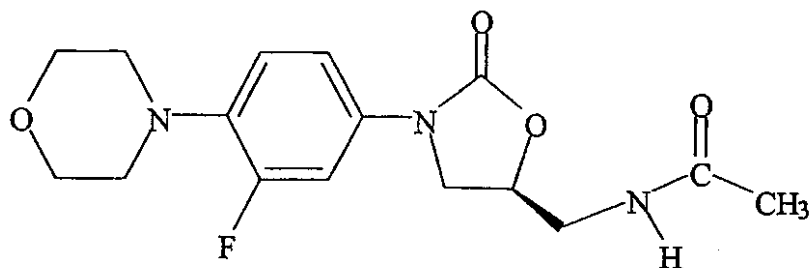
本明細書中で使用するように、用語「医薬上許容される塩」は、親化合物の有機および無機酸付加塩を指す。本発明に有用な塩の例は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化物水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸、プロピオン酸塩、乳酸、メシレート、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、2 - ヒドロキシエチル硫酸、フマル酸塩等である。

40

【0025】

構造

【化 5】



を有する 1 つの適したオキサゾリジノン化合物は、IUPAC 名 (S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセタミドを有する。該化合物は、一般に、リネゾリドとして知られており、特に効果的な抗 - 微生物活性を示してきた。

【0026】

リネゾリド化合物は、例えば米国特許第 5,688,792 号記載の一般的な方法を含むいずれかの適した方法によって調製することができる。簡潔に述べると、例えばオキサジンまたはチアジン部位といったヘテロアリアル置換基は、好ましくはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、または酢酸エチルといった有機溶媒中、適した塩基の存在下で、機能化ニトロベンゼンと反応する。ニトロ基は、水素化によって、あるいは例えばヒドロ亜硫酸ナトリウム水溶液のごとき適した還元剤を用いることによって還元され、アニロ化合物を得る。アニロ化合物は、そのベンジルまたはメチルウレタン誘導体に変換され、リチウム試薬によって脱プロトン化され、適したリチウム化中間体を得、次いで (-) - (R) - グリシジルブチレートによって処理され、粗製のオキサゾリジノン化合物を得る。リネゾリド化合物を調製するのに適した方法は、米国特許第 5,688,792 号の実施例 5 に詳細に記載されている。

【0027】

本発明の 1 つの具体例によれば、ヒトまたは動物の体内において使用する感染症耐性の医療機器を調製する方法には、医療機器を供し、オキサゾリジノン化合物からなる抗微生物剤の有効量を該医療機器に取り込む工程が含まれる。

オキサゾリジノン化合物は、上記したように、式 I の化合物であってもよい。オキサゾリジノン化合物は、リネゾリドまたはその医薬上許容される塩であってもよい。

【0028】

医療機器は、例えば、縫合、整形器具、ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、シャント（例えば、血液透析シャントまたは脳脊髄シャント）、補綴（例えば、人工の心臓弁または人工関節）、心臓のペースメーカー、ニューロン刺激器、または血管移植片でもあり得る。医療機器は、生体材料（つまり、金属、ポリマー、またはセラミック材料のごとき、当業者に知られる生物学的 - 適合性のある材料）で作られる。抗微生物剤は、医療機器を抗微生物剤を含有する溶液（例えば水溶液）に浸漬するといったような、当業者に知られる方法によって、あるいは次の文献の 1 つに記載される方法によって医療機器に取り込むことができる：米国特許第 3,987,797 号；同第 4,563,485 号；同第 4,875,479 号；同第 4,946,870 号；同第 5,306,289 号；同第 5,584,877 号；同第 5,607,685 号；同第 5,788,979 号；同第 6,143,037 号；同第 6,238,687 号；WO 00/56283；および WO 01/28601、これらの開示は、引用によって本明細書に組み込まれる。医療機器は、ポリマー物質を含み、該ポリマー物質は抗微生物剤と共 - 押出される。感染症耐性の医療機器を調製する方法は、また、医療機器を約 100 °C ないし約 121 °C の温度まで加熱する工程を含む。該方法は、当業者に知られた方法（例えば、機器を約 100 °C ないし約 121 °C の温度まで；約 15 p s i ないし約 20 p s i の圧力で；約 15 分間ないし約 20 分間の時間加熱すること）により、高压滅菌器で機器を加熱する工程を含む。他の抗微生物化合物と比較して、リネゾリド（オキサゾリジノン）は、少なくとも約 121 °C までの

温度での熱分解に驚くほど抵抗性であることがわかった。

【0029】

オキサゾリジノン化合物の有効量は、通常、抗微生物感染症を治療するための治療的用量で、約0.1ないし約100、より好ましくは約3.0ないし約50mg/kg重量/日の範囲内で投与される。用量は、患者の要件、治療下にある微生物感染症の重症度、および使用される化合物によって変動することが理解されるべきである。これらの用量は投与され、該抗微生物剤の最小阻止濃度(MIC)の約2倍ないし4倍を有する血液レベルを提供する。勿論、特定の抗微生物剤のMICは各微生物の種類によって変動する。都合よくは、オキサゾリジノン化合物は、予期せぬことに、MICより遙かに低い濃度で抗-付着特性を呈する。結果として、オキサゾリジノン化合物は、一回分用量の投与の後、これらの剤につきMICと同濃度またはそれ以上の濃度で抗-付着特性を呈する他の抗微生物剤に対して比較的長い時間、微生物の付着を阻害する。オキサゾリジノン化合物の予期せぬ特性は、体の他の部位に対して比較的低い抗微生物剤濃度を経験する部位、例えば、投与後の抗微生物剤濃度の低いまたは貧弱な循環部位、または高い変動といった部位におけるヒトまたは動物の体内に置かれた医療機器の表面への微生物の付着を阻害するのに特に有利である。オキサゾリジノン化合物の思いがけない特性により、医療機器に隣接するヒトまたは動物の体内のオキサゾリジノン化合物の濃度は抗-付着剤として有効なものであり、それはMICより低い。実施例において下記するように、リネゾリドは、MICより低濃度で、MICの1/4ほどの濃度でさえ、生物学的-適性のある材料の表面への微生物の付着を防ぐのに驚くほど有効である。移植されると、これらの材料は、サブ-阻止濃度で微生物の付着を防ぐのに有効である。微生物の付着を防ぐことは、典型的な微生物の病原性、例えば微生物が生体材料に付着し、抗微生物剤および宿主防御から微生物を保護するマルチ-セル環境を形成すること、を破壊することによって、微生物感染症、特に移植された医療機器の箇所の近くで起こる感染症を、有効に治療する。

【0030】

一般に、微生物の付着を阻害する1つ以上のオキサゾリジノン化合物を含有する医薬組成物の有効量を通常の用量投与する周期は、移植された機器に隣接する患者における医薬組成物の濃度を、医薬組成物のMICの約1/2またはそれ以上、あるいは医薬組成物のMICの1/4またはそれ以上に維持するように調整されるべきである。抗微生物剤を含み、オキサゾリジノン化合物の思いがけないサブ-MIC抗-付着特性を欠く組成物は、活性剤のより高い有効量および/またはより高い服用周期を必要とする。

【0031】

もう1つの具体例によると、医療機器の微生物の付着を阻害する方法には、リネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む抗微生物剤を供し、医療機器に抗微生物剤を取り込む工程が含まれる。抗微生物剤は、当業者に知られる方法、例えば抗微生物剤を含有する溶液(例えば水溶液)に医療機器を浸漬することによって、医療機器に取り込むことができる。医療機器への微生物の付着を阻害する方法は、該医療機器を約100ないし約121の温度まで加熱することを含んでもよい。例えば、該機器は、当業者に知られる方法(例えば、機器を約100ないし約121の温度まで;約15psiないし約20psiの圧力で;約15分間ないし約20分間加熱する)によって、使用前に高圧滅菌器で温熱滅菌されてもよい。ヒトまたは動物の体内あるいは抗微生物剤として有効な医療機器に隣接するオキサゾリジノン化合物の量は、MICより低くてもよい。

【0032】

さらにもう1つの具体例によると、移植された医療機器への微生物の付着を阻害する方法は、ヒトまたは動物の体内に医療機器を移植し、オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む微生物剤を移植された医療機器に適用する工程を含む(例えば、抗微生物剤は、機器が移植された後、機器と接触のある抗微生物剤を含む溶液、ペースト、ゲル、またはビーズを配置することによって適用されてもよい)。

【0033】

さらなるもう1つの具体例によると、移植された医療機器への微生物の付着を阻害する

方法は、オキサゾリジノンまたはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物を、医療機器を移植する必要がある患者に投与し、該患者に医療機器を移植する工程を含む。医薬組成物は、経口投与または静脈内投与のごとき、当業者に知られる方法によって投与することができる。組成物は、医療機器を移植する手術の前、最中、および/または後に投与することができる。上記したように、リネゾリドのごときオキサゾリジノン化合物の有効量は、微生物感染症を治療するのに通常の治療的用量で投与される。有利には、オキサゾリジノン化合物は、思いがけなく、MICより遙かに低濃度で抗-付着特性を呈する。結果として、オキサゾリジノン化合物は、一度の服用後、MICと同等またはそれ以上の濃度で、抗-付着特性を呈する他の抗微生物剤に対して比較的長い時間、微生物の付着を阻害する。

10

【0034】

さらなる具体例によると、ヒトまたは動物の体内で使用するための微生物付着に耐性のある医療機器は、リネゾリドまたはその医薬上許容される塩を含む。機器におけるリネゾリドの濃度は変動する。典型的には、機器におけるリネゾリドの濃度は、医療機器に隣接するヒトまたは動物の体内におけるリネゾリドの濃度が、少なくともMICの約1/2または少なくともMICの約1/4であるようにするのに十分なレベルに設定される。

【0035】

感染症耐性の医療機器および方法を開発するために、我々は、ポリスチレン表面へのコアグラゼ-陽性および-陰性ブドウ球菌の付着におけるリネゾリドおよびバンコマイシンの効果を比較した。バンコマイシン、微生物細胞壁合成を阻害するグリコペプチドは、補綴機器の移植の際に予防剤として頻繁に使用されるため、比較剤として選択された。Christensenら, J. Clin. Microbiol. 22(6): 996-1006 (1985)に記載されるマイクロタイター-プレートアッセイの修飾されたバージョンを、付着の直接的基準として使用した。このアッセイの基本は、細菌細胞がポリマー材におよびお互いに付着し、マクロコロニーを形成し、その密度がクリスタルバイオレットによる染色後に分光的に測定されることである。このアッセイの信頼性は、粘着性および非粘着性のブドウ球菌参照株で評価され、走査型電子顕微鏡を用いるイメージ分析によって実証される。

20

毒性に対するサロゲートマーカーとしてのプラスチック付着の重要性はいくつかの臨床実験によって確証されている(Davenportら J. Infect. Dis. 153(2): 332-339 (1986); Deightonら, J. Clin. Microbiol. 28(11): 2442-2447 (1990)参照。)。生体材料に付着し、そこで増殖するブドウ球菌株は、非付着性株よりも頻繁に、深刻な感染症と関連していた。

30

【0036】

多くの異なる技術を使用し、微生物付着、バイオフィーム形成、および細胞-細胞伝達に対する抗微生物剤の効果を研究した。方法は、静的および動的の二群に広く分けられる。本明細書中に記載する付着アッセイは、ポリスチレンを基層として用いる静的モデルである。(動的アプローチは、工学材料を含むチャンネルを持つ灌流チャンバーを通る微生物懸濁液の層流を使用する。)この静的モデルでは、参照株RP62Aの走査型電子顕微鏡写真は、水に満ちた空間によって分離された枕状の構造を持つマルチセルマクロコロニーを呈した。図7A-D参照。これらの発見は、バイオフィームの存在を指し示す。静的モデルは、抗微生物剤のパネルに対するいくつかの臨床単離体の迅速なテストを許容する。

40

【0037】

このモデルにおいて、リネゾリドはブドウ球菌の付着およびサブ治療レベル(つまり最小阻止濃度(MIC)より低い濃度)でのコロニー化を防ぐのに驚くほど有効であることが分かった。下記の実施例は、MICより低濃度およびMICの1/4ぐらい低濃度のリネゾリドが、評価された全株における細胞付着に対する重要な阻害効果を及ぼすことを示している。対照的に、バンコマイシンのサブ治療レベルは、評価された5つの株のうち4つにおいてブドウ球菌の付着を阻害しなかった。

【0038】

50

リネゾリドの有効性と対照的に、他の研究者達は、また、バンコマイシンのサブ阻止濃度が、微生物付着に対して最小限の活性を持つか、あるいは全く活性を持たないと示してきた。(Carsenti-Etesseら, Antimicrob. Agents Chemother. 37(4): 921-923 (1993); Ruppら, J. Antimicrob. Chemother. 41:155-161 (1998); Schadowら, J. Infect. Dis. 157(1): 71-77 (1988); Wilcoxら, J. Antimicrob. Chemother. 27:577-587 (1991)参照。)

【0039】

もう1つの態様において、リネゾリドのごときオキサゾリジノンは、思いがけないことに、サブ-MICレベルでのポリスチレン表面へのコアグラゼ-陰性ブドウ球菌の付着を阻害するのに、長期間にわたる有効性を呈する。

10

次の実施例は、本発明の説明的な具体例を明示する：

【実施例】

【0040】

実施例1

微生物単離体

ブドウ球菌単離体を、カテーテル関連敗血症を持つ患者の血液から得た。単離体を、API STAPH同定システム(bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France)を用いて種分化し、その付着特性に基づいて選択した。参照株*S. epidermidis* RP62Aおよび*S. hominis* SP-2はAmerican Type Culture Collection (Manassas, Virginia)から得た。RP62Aは、多糖アドヘジンを生じ、合成ポリマーの表面に対して強い付着性を示す。SP-2は、非付着性の株であり、付着アッセイにおいて陰性対照として用いた。作用ストック培養(1ml アリコット)を、20%グリセロールを含むトリプティカーゼ大豆ブロス(TSB)に冷凍し、液状窒素の蒸気層中に保存した。各実験の前に、1アリコットを解凍し、24時間にわたり37℃で血液寒天板上にサブ培養した。

20

【0041】

実施例2

抗微生物剤

リネゾリド(Pharmacia Corp., Kalamazoo, Michigan)およびバンコマイシン(Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri)を、この研究において使用した。

30

リネゾリドおよびバンコマイシンを、20%ジメチルスルホキシド/水に溶解し、0.22µm膜フィルターを通する過によって滅菌し(Pall Gelman Laboratory, Ann Arbor, Michigan)、ならびに適した作用濃度までTSBで希釈した。DMSOの最終的な濃度は、全てのテストウェルにおいて0.1%未満であった。

【0042】

実施例3

最小阻止濃度の決定

各臨床単離体に対する最小阻止濃度(MIC)値は、付着が測定される状況を用いて、マイクロ希釈方法(NCCLS 2000)によって決定した。MICは、薬物-フリー培養液(増殖対照)と比較した時に、微生物増殖の>99.0%を阻害したリネゾリドまたはバンコマイシンの最も低い濃度として定義した。増殖阻害は、薬物を用いた18時間のインキュベーションの後、培養濁度の光学的密度の読みによって決定した。MIC終点の視覚的解釈は主観的であるため、培養濁度の分光学的測定は、薬物治療をわたり、および薬物治療においてMIC値の標準化された評価を許容した。MIC値、ならびにMICの半分(1/2 MIC)、および四分の一(1/4 MIC)に対する値を各株につき記述した。MICと等しい濃度の抗微生物剤は、これらの濃度が問題のある生物を阻害または殺すため、いずれの所与の生物の発病力も排除する。増殖を阻害するまたは生物を殺す用量を下回る濃度は、細胞付着といった毒性因子に対する抗微生物剤の効果を研究するのに使用されなければならない。

40

【0043】

50

実施例 4

付着アッセイ

ポリスチレンへのブドウ球菌の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンの効果を、クリステンセン(Christensen)らによって最初に記載された確立されたマイクロタイター - プレートアッセイを用いて測定した(Christensenら, J. Clin. Microbiol. 22(6): 996-1006 (1985))。手順に少し修飾を行った。簡単に述べると、接種物は、PromptTM Inoculation System (Becton Dickinson, Sparks, Maryland)を用いた直接的コロニー懸濁方法によって確立した。0.5 McFarland基準の濁度と同等である微生物懸濁液を、 1×10^6 コロニー形成単位 / ml (CFU/mL)濃度までTSBで希釈した。細胞懸濁液の100マイクロタイターを、100 μ mlのTSBを含有する平底ポリスチレンウェル(Corning Costar, Corning, NY)に、薬物の有り、無しにて加えた。1ウェル当たりの最終的な接種物濃度は、約 5×10^5 CFU / mLであった。プレートを、空気中の静的な状況下で37でインキュベートした。感染後18時間目に、微生物増殖の光学密度をマイクロタイタープレートリーダー(Vmax; Molecular Devices, Sunnyvale, CA)で595 nmの波長で測定した。付着微生物の定量的評価につき、培地を注意深く吸引し、各ウェルをリン酸緩衝生理食塩水で3回洗浄し、フリー - 浮揚「浮遊」細胞を除去した。付着性「定着」細胞を、その後、3.7% (v/v)ホルムアルデヒド / 2% (w/v)酢酸ナトリウムで固定し、0.1% (w/v)クリスタルバイオレットで染色した。過剰な株を、脱イオン水ですすぎ、プレートを4時間風乾した。微生物付着の光学密度を、550 nmの波長で決定した。予備実験を実施し、増殖濁度および染色された付着性細胞を測定するために、最適波長を決定した(データは示されず)。バックグラウンド吸光度を補うために、上記したように固定され染色された滅菌培地で処置されたウェルからの光学密度の読みを平均化し、その後、全てのテストおよび対照ウェルから差し引いた。付着または増殖の相対的な阻害は、次の式で表現された： $(\text{対照ウェルのOD} - \text{処置されたウェルのOD} / \text{対照ウェルのOD}) \times 100$ 、ここにODは2つの別々の実験からの六連ウェルの平均光学密度である(1実験につき三連)。対照を、感染した薬物 - フリー培養として定義した。

【0044】

実施例 5

統計学的方法

この研究で変化し得る主要な効果は、18時間の増殖後のポリスチレンへの微生物細胞の付着の測定値である。統計学的に有意な差異が、感染 - 非処置対照と比較して、処置群(MIC、1/2MIC、および1/4MIC)間に存在したかどうかを決定するために、Kruskal-Wallis片側偏差分析(ANOVA)を各臨床株につき適用した。統計学的有意性を、 $p\text{-値} \leq 0.05$ として定義した。アステリスク(*)を、特定の有意レベル未満またはそれと同等である全テスト値に付けた。

【0045】

実施例 6

走査型電子顕微鏡観察

ポリスチレンの表面への付着性生物の半定量的な評価を、走査型電子顕微鏡(SEM)によって確定した。S. aureus UC-20205およびS. epidermidis RP62Aの微生物培養液を、付着アッセイと同じ状況下で、Lab-Tek(登録商標)チャンバースライド(Nalge Nunc International, Naperville, Illinois)に設定した。培地を吸引し、各チャンバーをリン酸緩衝生理食塩水で3回洗浄し、浮遊細胞を除去した。ポリマー表面およびお互いに付着した定着細胞を、2時間、0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.3)中の3%グルタルアルデヒドで固定した。四酸化オスミウム溶液(1%)を第2の固定液として使用した。検体を、一連のエタノール水溶液(30% - 100%)で脱水し、続いてヘキサメチルジシラザンで臨界点乾燥した。スライドを一晩乾燥し、その後、Polaron E5200 SEM自動コーティングユニット(Polaron Instruments)を用いることによって、金でコーティングした。マイクロコロニーを、ISI DS 130走査型電子顕微鏡を用いて検査した。

【 0 0 4 6 】

実施例 7

最小阻止濃度 (M I C) 値

6 つの臨床単離体に対する M I C のデータを下の表 1 に要約した：

【 表 1 】

表 1

血管内カテーテル関連敗血症患者から回収されたブドウ球菌単離体に対する
リネゾリドおよびバンコマイシンのイン・ビトロ活性

種	株	MIC† (μg/ml)	
		リネゾリド	バンコマイシン
<i>S. aureus</i>	UC-20205	2	1
	UC-20206	4	1
<i>S. epidermidis</i>	UC-20207	2	2
	UC-20208	2	2
	RP62A	2	2
<i>S. hominis</i>	SP-2	2	1

† 最小阻止濃度

リネゾリドおよびバンコマイシンは共に、テストした全ての生物に対して強力な活性を示した。MIC 値は、バンコマイシン (1 μ g / m l) と比較してリネゾリド (4 μ g / m l) に対して若干高い値を示した 1 つの株 (*S. aureus* UC - 2 0 2 0 6) を除いては、2 つの抗微生物剤は似ていた。

【 0 0 4 7 】

実施例 8

付着に対するサブ阻止濃度の効果

S. aureus および *S. epidermidis* 株の付着に対するリネゾリドのサブ阻止濃度の効果に対する実験結果は、下の表 2 に示した：

10

20

30

【表 2】

表 2
コロニー化能を有する臨床単離体の細菌接着に対する
リネゾリドでの治療的およびサブ治療的処置の阻害効果

種	株	薬物 μg/ml	接着	
			平均 OD ₅₅₀ †	% 阻害
<i>S. aureus</i>	UC-20205	2.0†	0.001 ± 0.001*	99.7
		1.0	0.005 ± 0.007*	99.0
		0.5	0.013 ± 0.007*	97.6
		対照	0.531 ± 0.107	-
	UC-20206	4.0†	0.003 ± 0.003*	98.5
		2.0	0.002 ± 0.002*	99.3
		1.0	0.001 ± 0.002*	99.4
		対照	0.224 ± 0.027	-
<i>S. epidermidis</i>	UC-20207	2.0†	0.010 ± 0.005*	99.5
		1.0	0.007 ± 0.002*	99.7
		0.5	0.513 ± 0.227*	76.9
		対照	2.220 ± 0.310	-
	UC-20208	2.0†	0.000 ± 0.001*	100.0
		1.0	0.001 ± 0.002*	99.9
		0.5	1.342 ± 0.791	26.7
		対照	1.831 ± 0.208	-
	RP62A	2.0†	0.001 ± 0.001*	100.0
		1.0	0.002 ± 0.002*	99.9
		0.5	0.125 ± 0.133*	95.5
		対照	2.805 ± 0.294	-

* 感染-非処置対照培養とは有意に異なる。(P ≤ 0.05)

† 最小阻止濃度

‡ 値は、2つの別の実験からの六連ウェルの平均光学密度読み
(三連/実験) ± 標準偏差

【 0 0 4 8 】

S. aureus および *S. epidermidis* 株の接着に対するバンコマイシンのサブ阻止濃度の効果に対する実験結果を、下の表 3 に示した：

【表 3】

表 3
無生物表面にコロニー化する能力を有する
臨床的単離体の細菌接着に対するバンコマイシンでの
治療的またはサブ治療的処置の阻害効果

種	株	薬物 μg/ml	接着	
			平均 OD ₅₅₀ †	% 阻害
<i>S. aureus</i>	UC-20205	1.0†	0.000 ± 0.001*	100.0
		0.5	0.012 ± 0.013*	98.0
		0.25	0.730 ± 0.202	0.0
		対照	0.584 ± 0.098	-
	UC-20206	1.0†	0.000 ± 0.003*	99.9
		0.5	0.267 ± 0.044	0.0
		0.25	0.192 ± 0.020	12.5
		対照	0.219 ± 0.026	-
<i>S. epidermidis</i>	UC-20207	2.0†	0.001 ± 0.002*	100.0
		1.0	2.799 ± 0.120	0.0
		0.5	2.177 ± 0.424	0.0
		対照	2.129 ± 0.406	-
	UC-20208	2.0†	0.000 ± 0.001*	100.0
		1.0	2.716 ± 0.400	0.0
		0.5	2.165 ± 0.150	0.0
		対照	1.844 ± 0.138	-
	RP62A	2.0†	0.000 ± 0.002*	100.0
		1.0	1.728 ± 0.952	36.6
		0.5	2.816 ± 0.377	0.0
		対照	2.727 ± 0.257	-

* 感染-非処置対照培養とは有意に異なる。(P ≤ 0.05)

† 最小阻止濃度

‡ 値は、2つの別の実験からの六連ウェルの平均光学密度読み
(三連/実験) ± 標準偏差

【0049】

S. aureus および *S. epidermidis* 株の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止濃度の効果を示す上の表 2 および 3 で提示した実験結果を、図 1 から 5 に要約し、グラフで示した。具体的には、図 1 - 5 は、次のポリスチレンに対する *S. aureus* および *S. epidermidis* 株の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止濃度の効果を示すグラフである：(図 1) *S. aureus* UC-20205；(図 2) *S. aureus* UC-20206；(図 3) *S. epidermidis* UC-20207；(図 4) *S. epidermidis* UC-20208；および(図 5) *S. epidermidis* RP62A。

【0050】

表 2 および 図 1 - 5 で示すように、リネゾリドは、1/2 MIC レベルでポリスチレン表面への微生物の付着を抑制するのに非常に効果的であった。対照に対する付着のパーセ

ント阻害は、評価した全ての株において99.0%以上またはそれと同等であった。リネゾリド処置培養液からの付着光学密度読みは、感染 - 非処置培養液と比較すると、著しく低下していた ($p \leq 0.05$)。リネゾリドは、また、1つの株 (*S. epidermidis* UC-20208) 以外の全てにおいて、1/4 MICで付着を防ぐのに効果的であった。処置 - 対 - 非処置培養液に対する光学密度読みにおける統計学的差異は、また、評価された5つの株のうち4つにおいて記された。対称的に、表3および図1-5で示すように、バンコマイシンのサブ阻止濃度は、1/2 MICに暴露された1つの株 (*S. aureus* UC-20205) を除いて、微生物の付着に対する最小限の活性を示すか、あるいは全く活性を示さなかった。

【0051】

マイクロタイター - プレート付着アッセイの信頼性は、参照株 *S. hominis* SP2 (非付着性) および *S. epidermidis* RP62A (非常に付着性が強い) によって評価した。SP2およびRP62Aに対する中央値光学密度読みは、それぞれ、 0.059 ± 0.004 および 2.789 ± 0.266 であった。値は、SP2に対しては0.055ないし0.067であり、RP62Aに対しては2.466ないし3.234であった。本明細書中で報告されるデータは、1株当たり12連ウェルを示す。これらの結果は、公開された報告で立証されたものと似ており (Deightonら, J. Clin. Microbiol. 28(11): 2442-2447(1990) 参照)、付着を決定するためのマイクロタイター - プレートアッセイが信頼でき、再現可能であることを指す。リネゾリドもバンコマイシンも、非付着性株、SP2の付着を促進しなかった (データは示されず)。

【0052】

1/4 MICのリネゾリドおよびバンコマイシンに暴露した *S. aureus* UC-20205 および *S. epidermidis* RP62Aの走査型電子顕微鏡写真は、図6および7で示す。具体的には、図6A-Dは、ポリスチレン表面に付着する *S. aureus* UC-20205のマイクロコロニーを示す走査型電子顕微鏡写真である：(A) 非感染対照；(B) 感染 - 非処置対照；(C) 1/4 MICのリネゾリドで処置された感染培養液；および(D) 1/4 MICのバンコマイシンで処置した感染培養液。図7A-Dは、ポリスチレン表面に付着する *S. epidermidis* RP62Aのマイクロコロニーを示す走査電子顕微鏡写真である：(A) 非感染対照；(B) 感染 - 非処置対照；(C) 1/4 MICのリネゾリドで処置した感染培養液；および(D) 1/4 MICのバンコマイシンで処置した感染培養液。感染 - 非処置培養液において、付着蛋白質を、株UC-20205の細胞表面上で観察すると、RP62Aはポリマー表面ならびにお互いに付着する定着細胞の多層を示した。多細胞層における細胞凝集、「定着コミュニティ」は、バイオフィーム形成の指標である。不運なことに、検体を加工するのに用いる固定液および脱水剤は、足跡を残しながら、この細胞外基質を溶解した。リネゾリドまたはバンコマイシンのサブ阻止濃度で予防的に処置された培養液の顕微鏡写真は、マイクロタイター - プレートアッセイからの発見を支持する。ポリスチレン表面で観察された接着性細菌の数は、非処置培養と比較すると、リネゾリド処置培養で実質的に減少した。少数の単離されたマイクロコロニーだけが見受けられた。微生物付着に対する効果は、検査した2つのブドウ球菌株に対するバンコマイシン処置培養液において、全く認められなかった。

【0053】

実施例9

ブドウ球菌付着に対するリネゾリドの阻害効果 - 対 - 処置の時間

カテーテル関連血流感染症を持つ患者から回収した3つの *S. epidermidis* 単離体 (UC-20207、UC-20208、およびRP62A) に対するリネゾリドおよびバンコマイシンの抗 - 付着効果を研究した。

【0054】

下の表4で示すように、微生物懸濁液 (5×10^5 CFU/mL) を、ポリスチレンウェルに加え、リネゾリドまたはバンコマイシンの1/2ないし4 MICで、摂取後0、

10

20

30

40

50

2、4、または6時間目に、処置した。微生物付着に対する薬物の効果を、定量的分光学的アッセイを用いて、処置開始18時間後に測定した。

【表4】

表4
経時的接着アッセイ

処置群	接種とリネゾリドまたはバンコマイシンでの処置との間の時間 (時間)	リネゾリドまたはバンコマイシンでの処置と分光学的アッセイとの間の時間 (時間)	接種と分光学的アッセイとの間の時間 (時間)
1	0	18	18
2	2	18	20
3	4	18	22
4	6	18	24

10

付着の相対的阻害を、次の式で表した：（対照ウェルのOD - 処置ウェルのOD / 対照ウェルのOD）× 100、ここにODは2つの別々の実験からの六連ウェルの平均光学密度である（1実験につき三連）。対照を、感染した、薬物 - フリー培養液と定義した。

この研究で変化し得る主要な有効性は、増殖の18時間ないし24時間後のポリスチレン表面への微生物の付着の測定である。

20

【0055】

感染 - 非処置対照と比較して、処置（4 × MIC、2 × MIC、MIC、および1 / 2 MIC）の間に統計学的に有意な差異が存在したかどうかを決定するために、Dunnett 検定 (Montgomery, Design and Analysis of Experiments (1991)) による多数の比較を、各臨床株につき適用した。p < 0.05である時、差異は統計学的に有意であると考えた。

処置前の様々な時間の間隔につき、S. epidermidis 株に対するリネゾリドの治療的（≥ MIC）およびサブ治療的（1 / 2 MIC）処置の阻害効果についての実験結果を、下の表5に示した。対照と比較して、統計学的に有意な差異を有する値を、アステリスク（*）で示した。

【表 5】

表 5

処置に先立つ種々の時間間隔についての、*S. epidermidis* 株に対する
リネゾリドの治療的およびサブ治療的処置の阻害効果

株	リネゾリド μg/ml	薬物での遅延処置法					
		0 h†	2 h†	4 h†	6 h†		
		平均 OD _{550†}	%§	平均 OD _{550†}	%§	平均 OD _{550†}	%§
UC-20207	8.0	0.005 ± 0.002*	99.8	0.009 ± 0.003*	99.6	0.028 ± 0.020*	99.0
	4.0	0.009 ± 0.004*	99.6	0.007 ± 0.001*	99.7	0.022 ± 0.010*	99.2
	2.0¶	0.024 ± 0.005*	99.0	0.004 ± 0.002*	99.8	0.356 ± 0.418*	87.8
	1.0	0.084 ± 0.049*	96.5	0.064 ± 0.046*	97.5	0.921 ± 0.119	68.4
	対照	2.391 ± 0.214	-	2.530 ± 0.228	-	2.913 ± 0.285	-
UC-20208	8.0	0.000 ± 0.001*	100.0	0.004 ± 0.001*	99.7	0.000 ± 0.003*	100.0
	4.0	0.002 ± 0.001*	99.8	0.004 ± 0.001*	99.7	0.000 ± 0.001*	100.0
	2.0¶	0.001 ± 0.001*	99.9	0.003 ± 0.000*	99.8	0.000 ± 0.003*	100.0
	1.0	0.001 ± 0.002*	99.9	0.003 ± 0.001*	99.8	0.856 ± 0.472	22.1
	対照	1.161 ± 0.224	-	1.434 ± 0.108	-	1.099 ± 0.170	-
RP62A	8.0	0.002 ± 0.002*	99.9	0.003 ± 0.001*	99.8	0.000 ± 0.001*	100.0
	4.0	0.002 ± 0.002*	99.9	0.003 ± 0.002*	99.9	0.002 ± 0.004*	99.8
	2.0¶	0.004 ± 0.004*	99.8	0.001 ± 0.001*	99.9	0.003 ± 0.005*	99.8
	1.0	0.000 ± 0.002*	100.0	0.000 ± 0.000*	100.0	0.000 ± 0.001*	100.0
	対照	2.234 ± 0.223	-	1.915 ± 0.272	-	1.268 ± 0.179	-

* 感染—非処置対照培養とは有意に異なる (p<0.05)

† 感染後時間 (時間)

‡ 値は、2つの別々の実験 (三連/実験) からの六連ウェルの平均光学密度読みである

± 標準偏差

§ 対照に対する細菌接着のパーセント阻害 ([対照ウェルのOD—処置ウェルのOD] / 対象ウェルのOD) × 100)

¶ 最小阻止濃度 (MIC)

【0056】

処置前の様々な時間間隔に対する *S. epidermidis* 株に対するバンコマイシンの治療的 (\geq MIC) およびサブ治療的 (1 / 2 MIC) 処置の阻害効果の実験結果を、下の表 6 に示した。対照と比較して、統計学的に有意な差異を有する値はアステリスク (*) で示した。

【表 6】

表 6

処置に先立つ種々の時間間隔についての、*S. epidermidis*株に対する
バンコマイシンの治療的およびサブ治療的処置の阻害効果

		薬物での遅延処置法							
		0 h†		2 h†		4 h†		6 h†	
	バンコマイシン μg/ml	平均 OD ₅₅₀ ‡	%§	平均 OD ₅₅₀ ‡	%§	平均 OD ₅₅₀ ‡	%§	平均 OD ₅₅₀ ‡	%§
UC-20207	8.0	0.003 ± 0.002*	99.9	0.007 ± 0.003*	99.7	0.028 ± 0.014*	99.0	0.326 ± 0.046*	88.5
	4.0	0.003 ± 0.002*	99.9	0.006 ± 0.003*	99.8	0.033 ± 0.010*	98.8	3.050 ± 0.343	0.0
	2.0¶	0.005 ± 0.004*	99.8	0.014 ± 0.010*	99.4	2.693 ± 0.527	3.6	2.979 ± 0.168	0.0
	1.0	2.389 ± 0.175	0.0	2.723 ± 0.294	0.0	2.824 ± 0.153	0.0	2.959 ± 0.245	0.0
	対照	2.297 ± 0.180	-	2.542 ± 0.169	-	2.794 ± 0.224	-	2.839 ± 0.140	-
UC-20208	8.0	0.001 ± 0.001*	99.9	0.000 ± 0.001*	100.0	0.006 ± 0.002*	99.6	3.099 ± 0.351	0.0
	4.0	0.001 ± 0.001*	99.9	0.000 ± 0.001*	100.0	0.239 ± 0.261*	85.1	1.555 ± 0.206	0.0
	2.0¶	0.001 ± 0.000*	99.9	0.014 ± 0.036*	99.1	2.414 ± 0.558	0.0	1.281 ± 0.555	0.0
	1.0	1.865 ± 0.309	0.0	1.865 ± 0.435	0.0	1.752 ± 0.566	0.0	1.127 ± 0.463	0.0
	対照	1.171 ± 0.139	-	1.509 ± 0.155	-	1.606 ± 0.252	-	0.890 ± 0.374	-
RP62A	8.0	0.001 ± 0.001*	99.9	0.000 ± 0.001*	100.0	0.004 ± 0.004*	99.8	0.025 ± 0.030*	98.7
	4.0	0.002 ± 0.002*	99.9	0.000 ± 0.002*	100.0	0.003 ± 0.004*	99.8	1.562 ± 0.573	19.0
	2.0¶	0.002 ± 0.002*	99.9	0.000 ± 0.001*	100.0	1.312 ± 0.936	29.4	2.114 ± 0.439	0.0
	1.0	0.664 ± 0.632*	69.3	1.147 ± 0.527	41.4	2.311 ± 0.318	0.0	2.202 ± 0.238	0.0
	対照	2.159 ± 0.278	-	1.958 ± 0.310	-	1.858 ± 0.261	-	1.928 ± 0.266	-

* 感染 - 非処置対照培養とは有意に異なる (p < 0.05)

† 感染後時間 (時間)

‡ 値は、2つの別々の実験 (三連/実験) からの六連ウエルの平均光学密度読みである

± 標準偏差

§ 対照に対する細菌接着のパーセント阻害 ([対照ウエルのOD - 処置ウエルのOD] / 対照ウエルのOD) × 100)

¶ 最小阻止濃度 (MIC)

【00057】

リネゾリドの治療レベル ($> \text{MIC}$) は、2 - および 4 - 時間遅れた処置に続いて、強力な抗 - 付着活性を示した。表 5、図 8 および 9 参照。対照に対する付着のパーセント阻害は、87.8% ないし 100% であった。サブ治療的濃度 ($1/2 \text{MIC}$) でさえ、ブドウ球菌付着の抑制は、ほとんどの培養液において依然として明白であった；平均阻害効果は $99.1\% \pm 1.4$ (2 時間) および $63.5\% \pm 39.2$ (4 時間) であった。図 10 参照。 $4 \times \text{MIC}$ のリネゾリドは、また、6 - 時間の遅れで処置された培養液において有意な阻害効果 ($87.5\% \pm 11.7$) を生んだ。感染の 2 時間後に投与されたバンコマイシンの治療レベルは、同等に効果的であった。しかしながら、サブ治療的濃度は、細胞付着に対して最小限の活性、あるいは全く活性を見せなかった。表 6、図 8、9 および 11 参照。バンコマイシン処置が 4 ないし 6 時間遅れた時には、最も高濃度 ($> \text{MIC}$) のみが抗 - 付着活性を示した。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

結果は、リネゾリドのごときバンコマイシンが、移植された医療機器を有する患者における抗微生物予防法に対して重要な影響を持つことを示している。

次の詳細な記載は、明確な理解のためだけであり、本発明の範囲内で修飾が当業者に明らかになってもよく、そこから不必要な限定が理解されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 9 】

【図 1】図 1 は、ポリスチレン表面への *S. aureus* UC - 20205 の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止性濃度（最小阻止濃度未満）の効果を示すグラフである；

10

【図 2】図 2 は、ポリスチレン表面への *S. aureus* UC - 20206 の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止性濃度の効果を示すグラフである；

【図 3】図 3 は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* UC - 20207 の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止性濃度の効果を示すグラフである；

【図 4】図 4 は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* UC - 20208 の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止性濃度の効果を示すグラフである；

【図 5】図 5 は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* RP62A の付着に対するリネゾリドおよびバンコマイシンのサブ阻止性濃度の効果を示すグラフである；

20

【図 6 A - D】図 6 A - D は、ポリスチレン表面への *S. aureus* UC - 20205 付着のマイクロコロニーを示す走査型電子顕微鏡写真である：（A）非感染対照；（B）感染 - 非処置対照；（C）1 / 4 MIC のリネゾリドにより処置される感染培養物；

および（D）1 / 4 MIC のバンコマイシンによって処置される感染培養物；ならびに

【図 7 A - D】図 7 A - D は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* RP62A 付着のマイクロコロニーを示す走査型電子顕微鏡写真である：（A）非感染対照；（B）感染 - 非処置対照；（C）1 / 4 MIC でリネゾリドによって処置される感染培養物；および（D）1 / 4 MIC でバンコマイシンにより処置される感染培養物。

【図 8】図 8 は、表 4 に記載するように、ポリスチレン表面へのブドウ球菌の付着に対するリネゾリドまたはバンコマイシンの治療的（MIC と同等またはそれ以上）およびサブ治療的（1 / 2 MIC）濃度による予防的および遅発性処置の阻害性効果のグラフを示す。

30

【図 9】図 9 は、表 5 に記載するように、ポリスチレン表面へのブドウ球菌の付着に対する MIC およびサブ - MIC（1 / 2 MIC）レベルのリネゾリドまたはバンコマイシンによる予防的および遅発性処置の阻害性効果のグラフを示す。対照との有意な差異は、アステリスクにより示される（* = $p < 0.05$ ）。

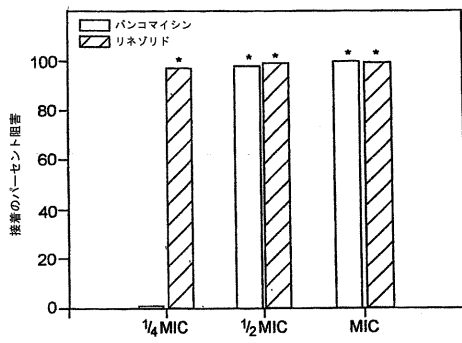
【図 10】図 10 は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* RP62A マイクロコロニーの付着に対する $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ のリネゾリド（1 / 2 MIC）による予防的（0 時間）および遅発性（2 時間、4 時間、および 6 時間）処置の効果を呈する走査型電子顕微鏡写真を示す。

40

【図 11】図 11 は、ポリスチレン表面への *S. epidermidis* RP62A マイクロコロニーの付着に対する $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ のバンコマイシン（1 / 2 MIC）による予防的（0 時間）および遅発性（2 時間、4 時間、および 6 時間）処置の効果を呈する走査型電子顕微鏡写真を示す。

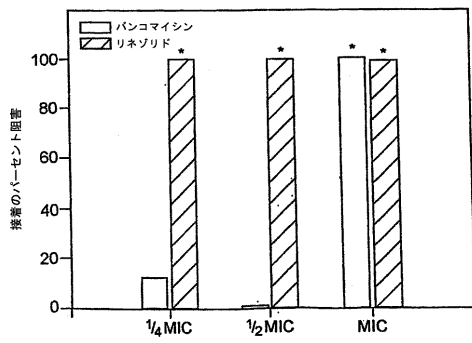
【 図 1 】

FIG. 1



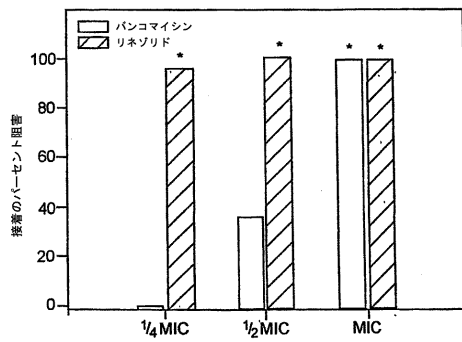
【 図 2 】

FIG. 2



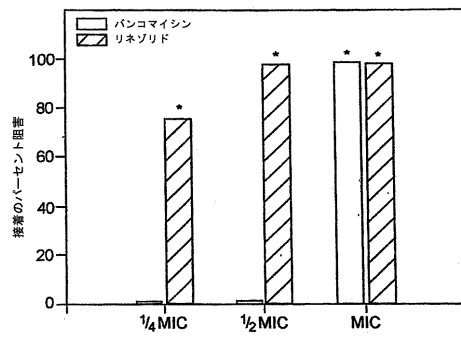
【 図 5 】

FIG. 5



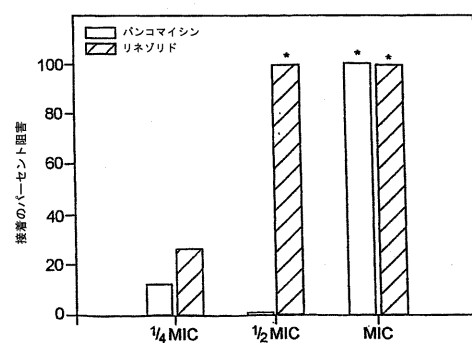
【 図 3 】

FIG. 3



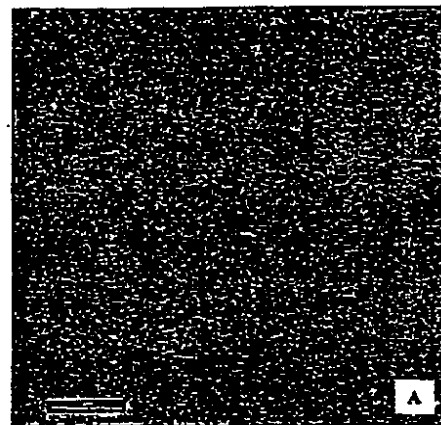
【 図 4 】

FIG. 4

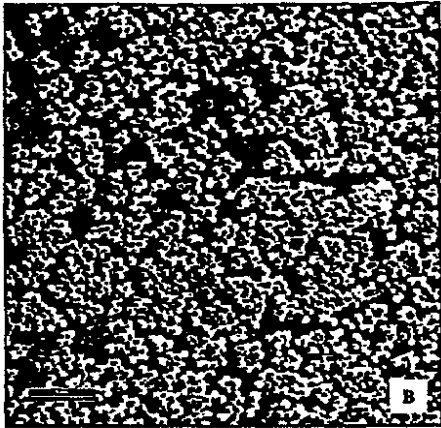


【 図 6 A 】

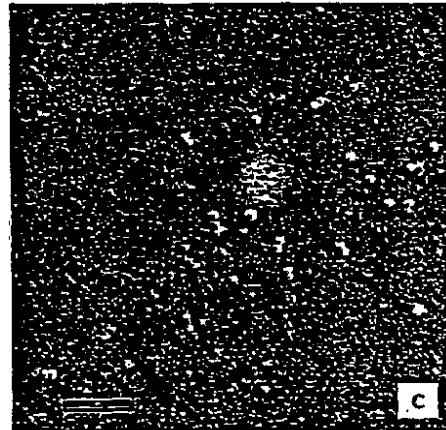
FIG. 6A



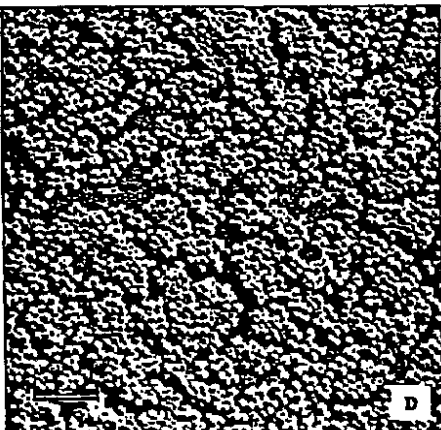
【図 6 B】

FIG. 6B

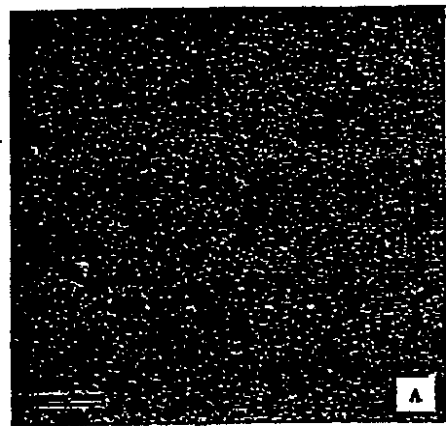
【図 6 C】

FIG. 6C

【図 6 D】

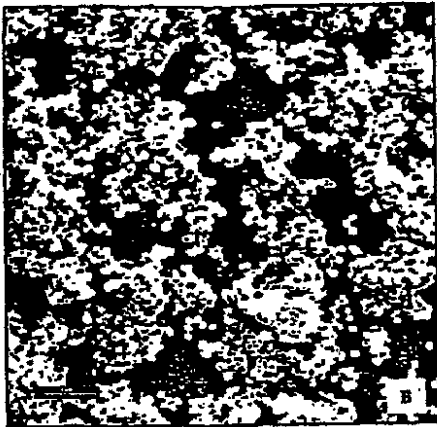
FIG. 6D

【図 7 A】

FIG. 7A

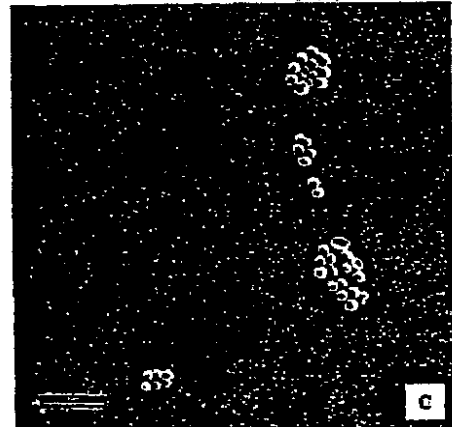
【図 7 B】

FIG. 7B



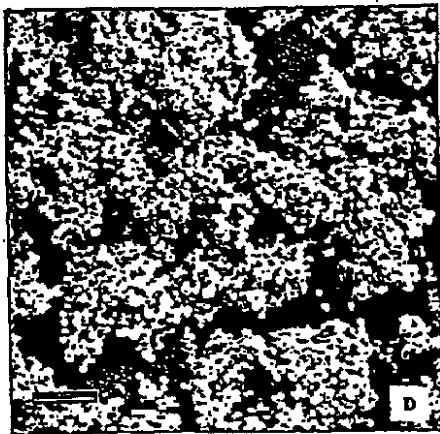
【図 7 C】

FIG. 7C



【図 7 D】

FIG. 7D



【図 8】

FIG. 8A

リネゾリド

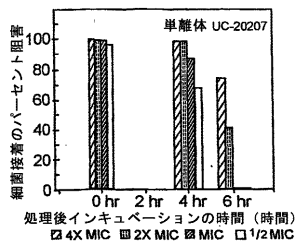


FIG. 8D

バンコマイシン

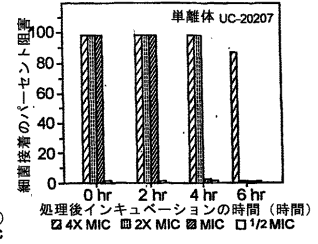


FIG. 8B

リネゾリド

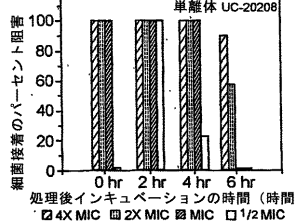


FIG. 8D

バンコマイシン

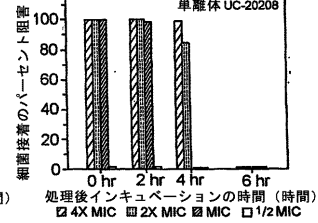


FIG. 8C

リネゾリド

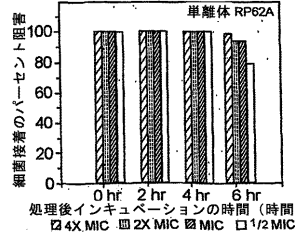
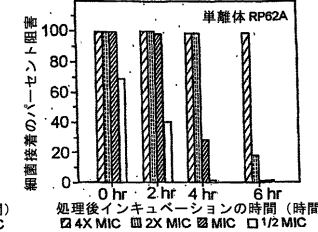
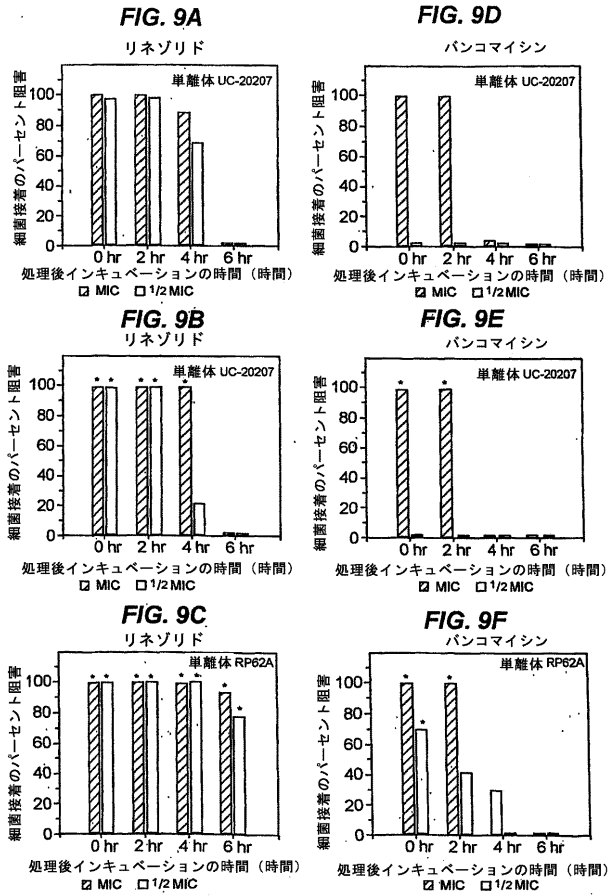


FIG. 8D

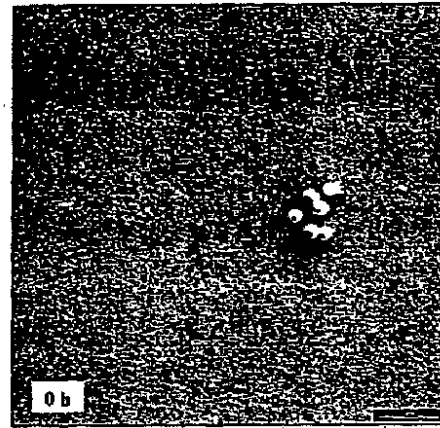
バンコマイシン



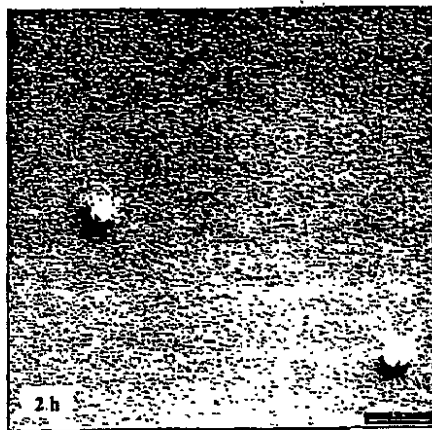
【図 9】



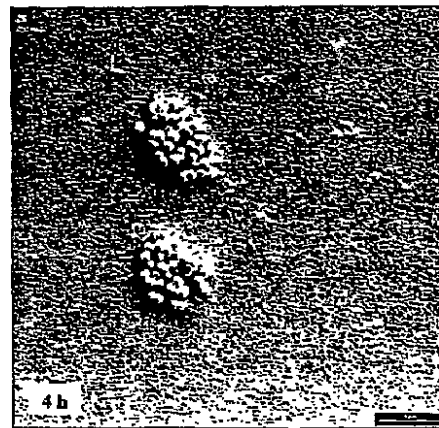
【図 10 A】

FIG. 10A

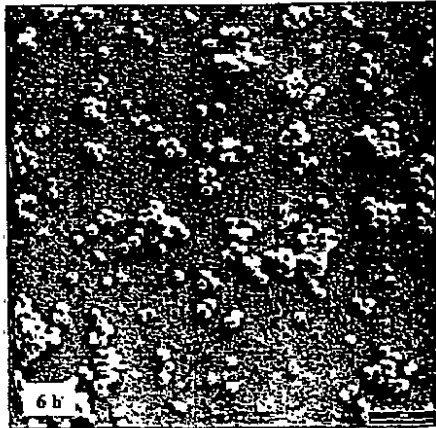
【図 10 B】

FIG. 10B

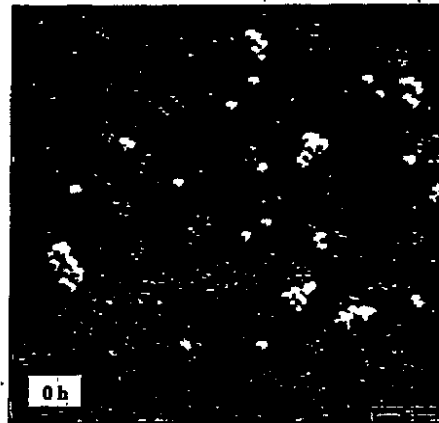
【図 10 C】

FIG. 10C

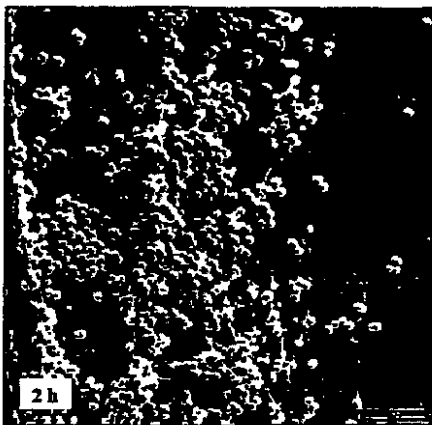
【図 10 D】

FIG. 10D

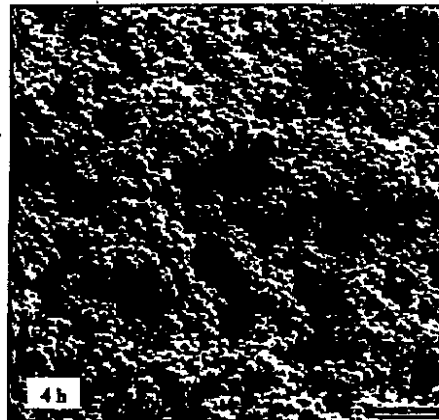
【図 11 A】

FIG. 11A

【図 11 B】

FIG. 11B

【図 11 C】

FIG. 11C

【図 11 D】

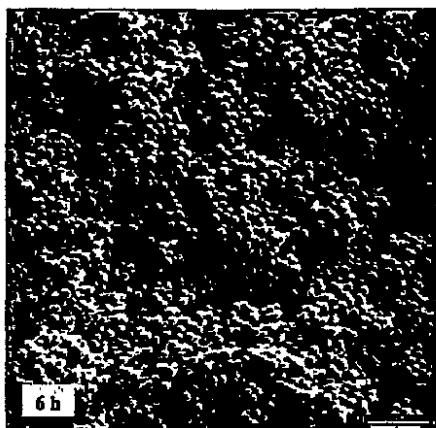


FIG. 11D

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 03/01710
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L2/16 A61L27/54 A61L29/16 A61L31/16 A61K31/42		
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) IPC 7 A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RAAD ISSAM ET AL: "Staphylococcus epidermidis: Emerging resistance and need for alternative agents." CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, vol. 26, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 1182-1187, XP009010183 ISSN: 1058-4838 the whole document	1-26
Y	WO 98 46287 A (DICOSMO FRANK ;DITIZIO VALERIO (CA); UNIV TORONTO (CA)) 22 October 1998 (1998-10-22) page 5, line 10 -page 6, line 10 page 24, line 1 - line 20 ----- -/-	1-10, 24-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 May 2003		Date of mailing of the international search report 19/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Romano-Götsch, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/US 03/01710

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 21636 A (LEPETIT SPA ; ROMANO GABRIELLA (IT); WILLIAMS ROSAMUND JEAN (IT); D) 17 August 1995 (1995-08-17) page 2, line 1 - line 20 page 11, line 9 -page 12, line 5 ----	1-10, 24-26
Y	"LINEZOLID. OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 21, no. 11, 1996, pages 1116-1123, XP000654643 ISSN: 0377-8282 page 1163, right-hand column -page 1120, right-hand column page 1122, left-hand column ----	1-26
Y	PARADISI FRANCO ET AL: "Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics." MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 85, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 1-17, XP009010170 ISSN: 0025-7125 the whole document ----	1-26
Y	ZERAH G ET AL: "PREVENTION OF INFECTION RELATED TO PACEMAKER IMPLANTATION USING LASER SURGERY AND PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN A SERIES OF 1184 PATIENTS" PACE - PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY, FUTURA PUBLISHING COMPANY, INC, US, vol. 20, no. 9, PART 2, 1 September 1997 (1997-09-01), page 2337 XP000704974 ISSN: 0147-8389 IMP. FOR INVENTION 3 the whole document ----	14-23
A	US 5 688 792 A (BARBACHYN MICHAEL R ET AL) 18 November 1997 (1997-11-18) cited in the application column 6, line 40 -column 7, line 58 -----	1-10, 24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/01710

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 01710

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 11-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: Application No

PCT/US 03/01710

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9846287	A	22-10-1998	US 6132765 A	17-10-2000
			AU 736584 B2	02-08-2001
			AU 7019898 A	11-11-1998
			WO 9846287 A2	22-10-1998
			EP 0984798 A2	15-03-2000
			JP 2001523124 T	20-11-2001
			US 6228393 B1	08-05-2001
			US 2002009485 A1	24-01-2002
			US 2002051812 A1	02-05-2002
WO 9521636	A	17-08-1995	AU 681761 B2	04-09-1997
			AU 1663695 A	29-08-1995
			CA 2181819 A1	17-08-1995
			WO 9521636 A1	17-08-1995
			EP 0744971 A1	04-12-1996
			HU 74669 A2	28-01-1997
			JP 10501428 T	10-02-1998
			US 5752941 A	19-05-1998
			ZA 9501132 A	17-10-1995
US 5688792	A	18-11-1997	US 5880118 A	09-03-1999
			AU 687866 B2	05-03-1998
			AU 7557094 A	27-03-1995
			CA 2168560 A1	16-03-1995
			DE 69421285 D1	25-11-1999
			DE 69421285 T2	24-02-2000
			DK 717738 T3	08-05-2000
			EP 0717738 A1	26-06-1996
			GR 3031809 T3	29-02-2000
			JP 3176630 B2	18-06-2001
			JP 9502436 T	11-03-1997
			NZ 271805 A	26-02-1998
			SI 717738 T1	29-02-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 M 25/00	A 6 1 M 25/00	3 0 6 Z
A 6 1 M 25/01	A 6 1 M 29/02	
A 6 1 M 29/02	A 6 1 M 25/00	4 5 0 B

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チャールズ・ダブリュー・フォード

アメリカ合衆国49902ミシガン州ポータージ、キャリッジ1306番

(72)発明者 ポール・ジェイ・パガーノ

アメリカ合衆国49024ミシガン州マッタワン、ビーコン・ヒル・テラス24394番

Fターム(参考) 4C058 AA12 AA14 AA16 AA17 BB04 DD02 DD04

4C097 AA03 AA14 AA15 AA27 BB01 CC01 CC03 DD01 FF03 FF04

FF17 MM04 MM05

4C167 AA01 AA28 AA50 BB06 CC07 CC08 GG02 GG16 HH10