

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-536768
(P2024-536768A)

(43)公表日 令和6年10月8日(2024.10.8)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16	4 C 0 7 6	
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08	Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	33/10 (2006.01)	A 6 1 K	33/10	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全189頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-516799(P2024-516799)				
(86)(22)出願日	令和4年9月16日(2022.9.16)				
(85)翻訳文提出日	令和6年5月15日(2024.5.15)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076560				
(87)国際公開番号	WO2023/044423				
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)				
(31)優先権主張番号	63/245,774				
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(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,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	519317011 ペプチロジックス, インク. アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベ ニア州 ビッツバーグ シドニー・ストリ ート 2 6 8 1 2 6 8 1 Sidney Street, Pittsburgh, Pennsy lvania 1 5 2 0 3, U. S. A. 110003797 弁理士法人清原国際特許事務所				
(74)代理人	ステックベック, ジョナサン ディー. アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベ ニア州 ビッツバーグ シドニー・ストリ ート 2 6 8 1				
(72)発明者	ビコーン, ブラッド エヌ. 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 操作された抗微生物ペプチドおよびその使用

(57)【要約】

本開示では、塩基性pHを有する抗微生物ペプチドを含む医薬製剤およびキットが提供され、抗微生物ペプチドは、炭酸水素ナトリウムと組み合わせられる。本明細書ではさらに、対象に投与する際に、抗微生物ペプチドと炭酸水素ナトリウムとを含む医薬製剤を投与することを含む、感染症を治療または予防する方法が提供され、炭酸水素ナトリウムは、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩との相乗効果をもたらす。

【選択図】 図 1 4

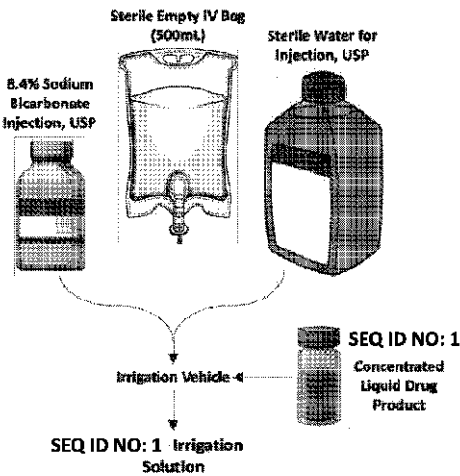


FIG. 14

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号1)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 15)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号: 16)、
 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号: 17)、
 Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Arg (配列番号: 18)
)、
 Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 19)、
 Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号: 20)、
 Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 21)、
 Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 22)、
 Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 23)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 24)
)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 25)
)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

(b) 炭酸水素ナトリウム水溶液とを含む、医薬製剤。

【請求項2】

(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg- 50

Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-
 Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号1)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-
 Arg-Arg (配列番号:15)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-
 Arg-Arg (配列番号:16)、
 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-
 Arg-Arg (配列番号:17)、
 Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-
 Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号:18) 10
)、
 Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-
 Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-
 Val-Val-Arg-Arg (配列番号:19)、
 Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp-
 Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-
 Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号:20)、
 Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-
 Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-
 Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val 20
 Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号:21)、
 Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-
 Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-
 Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-
 Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号:22)、
 Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-
 Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-
 Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-
 Arg-Arg (配列番号:23)、 30
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-
 Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-
 Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-
 Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-
 Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号:24)
)、
 Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-
 Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-
 Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-
 Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg- 40
 Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号:25)
)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列
 同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

(b) 炭酸水素ナトリウム水溶液と
 からなる、医薬製剤。

【請求項3】

約7から約11のpHを含む、請求項1または2に記載の医薬製剤。

【請求項4】

約8から約11のpHを含む、請求項3に記載の医薬製剤。

【請求項5】

約 7 から約 10 の pH を含む、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

少なくとも約 7.5 または少なくとも約 7.9 の pH を含む、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 0.1 mg/mL から約 100 mg/mL の濃度で存在する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL から約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 7 に記載の医薬製剤。 10

【請求項 9】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL、約 3 mg/mL、約 5 mg/mL、または約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 25 mM から約 300 mM の濃度で存在する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 150 mM の濃度で存在する、請求項 10 に記載の医薬製剤。 20

【請求項 12】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 5 mg/mL から約 50 mg/mL の濃度で存在する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 12.6 mg/mL の濃度で存在する、請求項 12 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 1 meq/L から約 200 meq/mL の濃度を有する、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の医薬製剤。 30

【請求項 15】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 50 meq/mL の濃度を有する、請求項 14 に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

少なくとも約 30 ミリオスモル/キログラム (mOsm/kg) から少なくとも約 800 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

約 50 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 14 に記載の医薬製剤。 40

【請求項 18】

約 200 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 14 に記載の医薬製剤。

【請求項 19】

前記ペプチドまたはその塩は、配列 Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号 1) のポリペプチドを含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 20】

前記ペプチドまたはその塩は、配列 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp 50

－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g（配列番号 17）のポリペプチドを含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 21】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩との相乗効果をもたらす、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 22】

前記相乗効果は、対象に（a）または（b）を単独で投与する場合と比較してより高い程度まで細菌負荷を軽減させること、対象の膿瘍の発生を減少させること、または対象の生存率を増加させることを含む、請求項 19 に記載の医薬製剤。

【請求項 23】

キットであって、

（i）A r g－A r g－T r p－V a l－A r g－A r g－V a l－A r g－A r g－V a l－T r p－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－T r p－V a l－A r g－A r g（配列番号 1）、

A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g（配列番号：15）、

A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－T r p－V a l－A r g－A r g（配列番号：16）、

A r g－T r p－T r p－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g（配列番号：17）、

T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g（配列番号：18）

）、
A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g（配列番号：19）、

A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g－T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g－T r p－T r p－A r g－A r g（配列番号：20）、

V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g（配列番号：21）、

V a l－A r g－A r g－V a l－T r p－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－T r p－V a l－A r g－A r g－V a l－A r g－A r g－V a l－T r p－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l（配列番号：22）、

A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g（配列番号：23）、

A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g（配列番号：24）

）、
A r g－V a l－V a l－A r g－V a l－V a l－A r g－A r g－T r p－V a l－A r g－A r g－V a l－A r g－A r g－V a l－T r p－A r g－A r g－V a l

10

20

30

40

50

－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Val－Arg－Arg
－Val－Arg－Arg－Val－Trp－Arg－Arg－Val－Val－Arg
－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Arg－Val－Val（配列番号：25）
）、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第1の容器と、

（ii）炭酸水素ナトリウム水溶液を含む第2の容器と
を含む、キット。

【請求項24】

（iii）水を含む第3の容器をさらに含む、請求項21に記載のキット。

【請求項25】

（iv）混合容器をさらに含む、請求項21または22に記載のキット。

【請求項26】

前記混合容器は、点滴静注バッグ、洗气瓶、または閥節灌流システムである、請求項21～23のいずれか一項に記載のキット。

【請求項27】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約0.1mg/mLから約100mg/mLの濃度で存在する、請求項21～24のいずれか一項に記載のキット。

【請求項28】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約15mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約70mg/mL、または約80mg/mLの濃度で存在する、請求項25に記載のキット。

【請求項29】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約3から約7のpHで存在する、請求項21～22のいずれか一項に記載のキット。

【請求項30】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約5のpHで存在する、請求項27に記載のキット。

【請求項31】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約25mMから約300mMの濃度で存在する、請求項21～28のいずれか一項に記載のキット。

【請求項32】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50mMから約200mMの濃度で存在する、請求項21～28のいずれか一項に記載のキット。

【請求項33】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、8.4%の炭酸水素ナトリウムである、請求項21～28のいずれか一項に記載のキット。

【請求項34】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約1meq/Lから約200meq/Lの濃度である、請求項21～33のいずれか一項に記載のキット。

【請求項35】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50meq/mLの濃度である、請求項34に記載のキット。

【請求項36】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg（配列番号1）のポリペプチドを含む、請求項21～35のいずれか一項に記載のキット。

【請求項37】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg－Trp－Trp－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg（配列番号17

10

20

30

40

50

) のポリペプチドを含む、請求項 21～35 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 38】

(i) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号 1)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：15)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：16)、

Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：17)、

Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Arg-Arg (配列番号：18)

)、
Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (配列番号：19)、

Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Arg-Arg (配列番号：20)、

Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：21)、

Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：22)、

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：23)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：24)

)、または

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号：25)

) のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70% の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第 1 の容器、

(ii) 炭酸水素ナトリウム水溶液を含む第 2 の容器、

(iii) 水を含む第 3 の容器、および

(iv) 混合容器

を含むキットから医薬製剤を作製する方法であって、

10

20

30

40

50

前記混合容器の中に前記第 1 の容器、前記第 2 の容器、および前記第 3 の容器を加えることを含み、それにより、前記医薬製剤が得られる、方法。

【請求項 39】

前記医薬製剤は、約 5 から約 11 の pH を含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 40】

前記医薬製剤は、約 7 から約 11 の pH を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 41】

前記医薬製剤は、約 7 から約 10 の pH を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 42】

前記医薬製剤は、少なくとも約 8 の pH を含む、請求項 34 に記載の方法。

10

【請求項 43】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL から約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 34～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL、約 3 mg/mL、約 5 mg/mL、または約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 34～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 25 mM から約 300 mM の濃度で存在する、請求項 34～40 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 46】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 50 mM から約 200 mM の濃度で存在する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 47】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 5 mg/mL から約 50 mg/mL の濃度で存在する、請求項 34～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 12.6 mg/mL の濃度で存在する、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 49】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 1 meq/L から約 200 meq/L の濃度で存在する、請求項 34～48 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 50】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 50 meq/mL の濃度で存在する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記医薬製剤は、少なくとも約 30 mOsm/kg から少なくとも約 800 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 32～50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記医薬製剤は、約 50 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 45 に記載の方法。

40

【請求項 53】

前記医薬製剤は、約 200 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 54】

前記ペプチドまたはその塩は、配列 Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号 1) のポリペプチドを含む、請求項 32～47 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 55】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号 17) のポリペプチドを含む、請求項 32～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

感染症を予防または治療する必要がある対象における感染症を予防または治療する方法であって、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、投与は、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、前記感染症を予防または治療し、前記医薬製剤は、

(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号 1)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：15)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：16)、

Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：17)、

Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：18)

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：19)、

Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：20)、

Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：21)、

Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：22)、

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：23)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：24)

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg

10

20

30

40

50

－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Arg－Val－Val（配列番号：25））、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

（b）前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩との相乗効果をもたらす水性担体と

を含み、

前記相乗効果は、（a）または（b）を単独で投与する場合と比較してより高い程度まで前記対象における細菌負荷を軽減させることを含む、方法。

【請求項57】

感染症を予防または治療する必要がある対象における感染症を予防または治療する方法であって、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、投与は、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、前記感染症を予防または治療し、前記医薬製剤は、

（a）Arg－Arg－Trp－Val－Arg－Arg－Val－Arg－Arg－Val－Trp－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Val－Arg－Arg（配列番号1）、

Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：15）、

Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Val－Arg－Arg（配列番号：16）、

Arg－Trp－Trp－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg（配列番号：17）、

Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg（配列番号：18））、

Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：19）、

Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg－Trp－Trp－Arg－Arg（配列番号：20）、

Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：21）、

Val－Arg－Arg－Val－Trp－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Trp－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：22）、

Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：23）、

Arg－Val－Val－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg－Val－Val－Arg－Arg（配列番号：24））、

10

20

30

40

50

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号：25)、またはそれらの組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

(b) 前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩との相乗効果をもたらす水性担体と

10

からなり、
前記相乗効果は、(a) または (b) を単独で投与する場合と比較してより高い程度まで前記対象における細菌負荷を軽減させることを含む、方法。

【請求項58】

前記水性担体は、炭酸水素ナトリウム、クロロシクロヘキシジン (chlorocyclohexidine)、グルコン酸クロルヘキシジン、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ポビドンヨード (PVP-I)、エタノール、酢酸、酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、またはそれらの任意の組合せを含む、請求項50または51に記載の方法。

【請求項59】

感染症を予防または治療する必要がある対象における感染症を予防または治療する方法であって、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、局所投与は、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、前記感染症を予防または治療し、前記医薬製剤は、

20

(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号1)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：15)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：16)、

30

Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：17)、

Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：18)、

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：19)、

Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：20)、

40

Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：21)、

Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：22)、

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val

50

-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg
-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg
-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val
-Arg-Arg (配列番号：23)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val
-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val
-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg
-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg
-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：24)
)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val
-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val
-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg
-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg
-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号：25)
)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列
同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

(b) 炭酸水素ナトリウム水溶液と
を含む、方法。

【請求項60】

感染症を予防または治療する必要がある対象における感染症を予防または治療する方法
であって、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、局所投与は、感染部位の洗浄
、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、前記感染症を予防
または治療し、前記医薬製剤は、

(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-
Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-
Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号1)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val
-Arg-Arg (配列番号：15)、

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val
-Arg-Arg (配列番号：16)、

Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp
-Arg-Arg (配列番号：17)、

Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg
-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：18)
)、

Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val
-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg
-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：19)、

Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Trp
-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg
-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号：20)、

Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg
-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg
-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val
-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号：21)、

Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg
-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg
-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val
-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号：22)、

10

20

30

40

50

Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-
-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-
-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-
-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-
-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号: 24)

(b) 炭酸水素ナトリウム水溶液と
からなる、方法。

前記感染症は、バイオフィルムをさらに含む、請求項 50～54 のいずれか一項に記載の方法。

バイオフィルムの形成を予防する、請求項50～53のいずれか一項に記載の方法。

前記医薬製剤の投与によって、少なくとも部分的にバイオフィルムに浸透するか、前記バイオフィルムの形成を阻害するか、または前記バイオフィルムを破壊する、請求項 50～53 のいずれか一項に記載の方法。

前記感染部位は、人工関節を含まない、請求項 50～56 のいずれか一項に記載の方法

前記感染部位は、前記対象に埋入される人工関節を含む、請求項 50～56 のいずれか一項に記載の方法。

前記感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せは、前記感染部位に埋入される前記人工関節で生じる、請求項 58 に記載の方法。

埋入される前記人工関節は、人工膝関節、人工肩関節、人工股関節、人工肘関節、人工足関節、人工手関節、または人工脊椎関節である、請求項58または59に記載の方法。

前記感染症は、人工関節周囲感染症（PJI）である、請求項50～60のいずれか一項に記載の方法。

人工関節周囲感染症は、第１段階の人工関節周囲感染症または第２段階の人工関節周囲感染症である、請求項６１に記載の方法。

前記感染症は、肩感染症、膝感染症、急性感染症、慢性感染症、またはそれらの任意の組合せである、請求項50～62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

人工膝関節全置換術の前、その間、またはその後に生じる、請求項 5 0 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

インプラント温存に向けてのデブリドマンと洗浄 (debridement, antibiotics, and implant retention; DAIR) 手順の前、その間、またはその後に生じる、請求項 5 8 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記感染症は、細菌感染症であり、細菌の種は、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス (*Staphylococcus lugdenensis*)、スタフィロコッカス・ヘモリティカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・シミュランス (*Staphylococcus simulans*)、スタフィロコッカス・ワーネリー (*Staphylococcus warnerii*)、スタフィロコッカス・カピティス (*Staphylococcus capitis*)、スタフィロコッカス・カブレ (*Staphylococcus caprae*)、スタフィロコッカス・ペテンコフェリ (*Staphylococcus pettenkoferi*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティアエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、C 群溶血性レンサ球菌 (*Group C streptococci*)、ストレプトコッカス・コンステラタス (*Streptococcus constellatus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、コリネバクテリウム・ジェイケイウム (*Corynebacterium jeikeium*)、ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・ノソコミアリス (*Acinetobacter nosocomialis*)、アシネトバクター・ピッティー (*Acinetobacter pittii*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・レイディオレジステンス (*Acinetobacter radioresistens*)、アシネトバクター・ウルシンギイ (*Acinetobacter ursingii*)、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、シトロバクター・コセリ (*Citrobacter koseri*)、シトロバクター・セドラキイ (*Citrobacter sedlakii*)、シトロバクター・ブラアキイ (*Citrobacter braakii*)、モーガネラ・モーガニイ (*Morganella morganii*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティイ (*Providencia stuartii*)、サルモネラ

10

20

30

40

50

・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、プロピオニバクテリウム・アクネス (*Propionibacterium acnes*)、クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*)、クロストリジオイデス・パーFRINGENS (*Clostridioides perfringens*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、プレボテラ・ビビア (*Prevotella bivia*)、エガセラ・レンタ (*Eggerthella lenta*)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*)、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 50～65 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 74】

前記医薬製剤は、約 7 から約 11 の pH を含む、請求項 50～66 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 75】

前記医薬製剤は、約 8 から約 11 の pH を含む、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 76】

前記医薬製剤は、約 7 から約 10 の pH を含む、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 77】

前記医薬製剤は、少なくとも約 7.5 または少なくとも約 7.9 の pH を含む、請求項 50～66 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 78】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 0.1 mg/mL から約 100 mg/mL の濃度で存在する、請求項 50～70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 79】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL から約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 80】

前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、前記医薬製剤中に約 1 mg/mL、約 3 mg/mL、約 5 mg/mL、または約 10 mg/mL の濃度で存在する、請求項 71 に記載の方法。

30

【請求項 81】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 25 mM から約 300 mM の濃度で存在する、請求項 50～73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 50 mM から約 200 mM の濃度で存在する、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 83】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 5 mg/mL から約 50 mg/mL の濃度で存在する、請求項 50～73 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 84】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、前記医薬製剤中に約 12.6 mg/mL の濃度で存在する、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 85】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 1 mEq/L から約 200 mEq/L の濃度である、請求項 50～84 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 86】

前記炭酸水素ナトリウム水溶液は、約 50 mEq/mL の濃度である、請求項 85 に記

50

載の方法。

【請求項 87】

前記医薬製剤は、少なくとも約 30 ミリオスモル／キログラム (mOsm/kg) から少なくとも約 800 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 50～86 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記医薬製剤は、約 50 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 89】

前記医薬製剤は、約 200 mOsm/kg から約 500 mOsm/kg のオスモル濃度を含む、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 90】

前記ペプチドまたはその塩は、配列 Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号 1) のポリペプチドを含む、請求項 50～80 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

前記ペプチドまたはその塩は、配列 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号 17) のポリペプチドを含む、請求項 50～80 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

前記医薬製剤は、1 回投与される、請求項 50～82 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記医薬製剤は、1 回より多く投与される、請求項 50～82 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記医薬製剤は、2 回以上投与される、請求項 50～82 のいずれか一項に記載の方法。

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021 年 9 月 17 日に出願された米国仮特許出願第 63/245,774 号の利益を主張するものであり、当該出願の全体が引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府により後援された研究であることについての表明

本開示は、米国保健社会福祉省によって与えられた BARDA 助成金番号 6 IDSEP160030 の下で政府の支援を受けてなされた。政府は、本開示に一定の権利を有する。

【発明の概要】

【0003】

本明細書では、(a) Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号 1)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号 16)、Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号 17)、Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号 18)

30

40

50

g-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg
g-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val
l-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg（配列番号22）、Arg-Arg
g-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg
g-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val
l-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val
l-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg
g（配列番号23）、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg
g-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg
g-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val
l-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val
l-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg
g（配列番号24）、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg
g-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg
g-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val
l-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val
l-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val
l（配列番号25）、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも
も約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、（b）炭酸
水素ナトリウム水溶液とからなる医薬製剤が記載される。いくつかの実施形態では、医薬
製剤は、約7から約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約8から
約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約7から約10のpHを含
む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約7.5または少なくとも約7.
9のpHを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は
、医薬製剤中に約0.1mg/mLから約100mg/mLの濃度で存在する。いくつか
の実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1mg/
mLから約10mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは
その薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1mg/mL、約3mg/mL、約5m/
mL、または約10mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナ
トリウム水溶液は、医薬製剤中に約25mMから約300mMの濃度で存在する。いくつ
かの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約150mMの濃度で存
在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約5mg
/mLから約50mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナト
リウム水溶液は、医薬製剤中に約12.6mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施
形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約1meq/Lから約200meq/mLの濃
度を有する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50meq/m
Lの濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約30ミリオスモ
ル/キログラム(mOsm/kg)から少なくとも約800mOsm/kgのオスモル濃
度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約50mOsm/kgから約500m
Osm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約200m
Osm/kgから約500mOsm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態で
は、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列 Arg Arg Trp Val
Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val V
al Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg（配列
番号1）のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に
許容可能な塩は、配列 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Ar
g-Trp-Trp-Arg-Arg（配列番号17）のポリペプチドを含む。いくつか
の実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な
塩との相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、相乗効果は、対象に（a）または
（b）を単独で投与する場合と比較してより高い程度まで細菌負荷を軽減させること、対

象の膿瘍の発生を減少させること、または対象の生存率を増加させることを含む。

【0005】

本明細書では、Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg (配列番号1)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg (配列番号15)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号16)、Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号18)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号19)、Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号20)、Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号21)、Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号22)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号23)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号24)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号25)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第1の容器と、(ii)炭酸水素ナトリウム水溶液を含む第2の容器とを含むキットが記載される。いくつかの実施形態では、キットは、(iii)水を含む第3の容器をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、(iv)混合容器をさらに含む。いくつかの実施形態では、混合容器は、点滴静注バッグ、洗气瓶、または関節灌流システムである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約0.1mg/mLから約100mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約15mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約70mg/mL、または約80mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約3から約7のpHで存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約5のpHで存在する。いくつか

の実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約25mMから約300mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50mMから約200mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、8.4%の炭酸水素ナトリウムである。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約1meq/Lから約200meq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50meq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列 Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号1) のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列 Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17) のポリペプチドを含む。

10

【0006】

本明細書では、Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号1)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号15)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号16)、Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17)、Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号18)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号19)、Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号20)、Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号21)、Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号22)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号23)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号24)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号25)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約7

20

30

40

50

0%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第1の容器、(i i)炭酸水素ナトリウム水溶液を含む第2の容器、(i i i)水を含む第3の容器、および(i v)混合容器を含むキットから医薬製剤を作製する方法が記載され、当該方法は、混合容器の中に第1の容器、第2の容器、および第3の容器を加えることを含み、それにより、医薬製剤が得られる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5から約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約7から約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約7から約10のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約8のpHを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1mg/mLから約10mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1mg/mL、約3mg/mL、約5mg/mL、または約10mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約25mMから約300mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約50mMから約200mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約5mg/mLから約50mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約12.6mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約1mEq/Lから約200mEq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50mEq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約30ミリオスモル/キログラム(mOsm/kg)から少なくとも約800mOsm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約50mOsm/kgから約500mOsm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約200mOsm/kgから約500mOsm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号1)のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17)のポリペプチドを含む。

10

20

30

【0007】

本明細書では、必要としている対象における感染症を予防または治療する方法が記載され、当該方法は、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、投与は、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、感染症を予防または治療し、医薬製剤は、Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号1)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号15)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg (配列番号16)、Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17)、Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号18)、Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号19)、Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号20)、Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号21)のポリペプチドを含む。

40

50

20

30

50

a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配 列 番 号 2 2) 、 A r g - A
 r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A
 r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V
 a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V
 a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A
 r g (配 列 番 号 2 3) 、 A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A
 r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A
 r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V
 a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V
 a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A
 r g (配 列 番 号 2 4) 、 A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A
 r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - T r p - A
 r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p - V
 a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V
 a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p - A r g - V a l - V
 a l (配 列 番 号 2 5) 、 またはそれらの組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約
 70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、(b)ペプチド
 またはその薬学的に許容可能な塩との相乗効果をもたらす水性担体とからなり、相乗効果
 は、(a)または(b)を単独で投与する場合と比較してより高い程度まで対象における
 細菌負荷を軽減させることを含む。いくつかの実施形態では、水性担体は、炭酸水素ナト
 リウム、クロロシクロヘキシジン (chlorocyclohexidine)、グルコ
 ン酸クロルヘキシジン、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ポビドンヨード (PVP-
 I)、エタノール、酢酸、酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリル硫酸ナトリ
 ウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【0009】

本明細書では、必要としている対象における感染症を予防または治療する方法が記載さ
 れ、当該方法は、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、局所投与は、感染部位
 の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、感染症を予
 防または治療し、医薬製剤は、A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a
 l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a
 l - V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配 列 番 号 1) 、 A r g
 - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
 - A r g (配 列 番 号 1 5) 、 A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
 - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配 列 番 号 1 6) 、 A r g - T r p - T r p
 - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g (配 列 番
 号 1 7) 、 T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p
 - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g (配 列 番
 号 1 8) 、 A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g
 - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
 - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g (配 列 番 号 1 9) 、 A r g - A r g - T r p
 - T r p - A r g - A r g - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g
 - T r p - T r p - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g
 - A r g (配 列 番 号 2 0) 、 V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g
 - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
 - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
 - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g (配 列 番
 号 2 1) 、 V a l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l
 - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a l
 - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l
 - V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配 列 番 号 2 2) 、 A r g

- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l
- V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g (配列番号23)、A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l
- V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g (配列番号24)、A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - T r p
- A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p
- V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p - A r g - V a l
- V a l (配列番号25)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少
なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、(b
)炭酸水素ナトリウム水溶液とを含む。

10

20

30

40

50

【0010】

本明細書では、必要としている対象における感染症を予防または治療する方法が記載さ
れ、当該方法は、感染部位に医薬製剤を局所投与することを含み、局所投与は、感染部位
の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、感染症を予
防または治療し、医薬製剤は、A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a
l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a
l - V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配列番号1)、A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g (配列番号15)、A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配列番号16)、A r g - T r p - T r p
- A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g (配列番
号17)、T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p
- A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g (配列番
号18)、A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g (配列番号19)、A r g - A r g - T r p
- T r p - A r g - A r g - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g
- T r p - T r p - A r g - T r p - T r p - A r g - A r g - T r p - T r p - A r g
- A r g (配列番号20)、V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g (配列番
号21)、V a l - A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g - V a l
- A r g - A r g - V a l - T r p - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l
- V a l - A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配列番号22)、A r g
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l
- V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g
- V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g (配列番号23)、A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g
- A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l - A r g - A r g - V a l - V a l
- A r g - A r g - V a l - V a l - A r g - V a l - V a l - A r g - A r g - V a l

Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg (配列番号24)、Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Val-Arg-Arg-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-Arg-Val-Val-Arg-Val-Val-Arg-Arg-Trp-Arg-Val-Val (配列番号25)、またはそれらの任意の組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、(b)炭酸水素ナトリウム水溶液とからなる。

10

【0011】

いくつかの実施形態では、感染症は、バイオフィルムをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、バイオフィルムの形成を予防する。いくつかの実施形態では、医薬製剤の投与によって、少なくとも部分的にバイオフィルムに浸透するか、バイオフィルムの形成を阻害するか、またはバイオフィルムを破壊する。いくつかの実施形態では、感染部位は、人工関節を含まない。いくつかの実施形態では、感染部位は、対象に埋入される人工関節を含む。いくつかの実施形態では、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せは、感染部位に埋入される人工関節で生じる。いくつかの実施形態では、埋入される人工関節は、人工膝関節、人口肩関節、人口股関節、人口肘関節、人口足関節、人口手関節、または人口脊椎関節である。いくつかの実施形態では、感染症は、人工関節周囲感染症(PJI)である。いくつかの実施形態では、人工関節周囲感染症は、第1段階の人工関節周囲感染症または第2段階の人工関節周囲感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は、肩感染症、膝感染症、急性感染症、慢性感染症、またはそれらの任意の組合せである。いくつかの実施形態では、方法は、人工膝関節全置換術の前、その間、またはその後生じる。いくつかの実施形態では、方法は、インプラント温存に向けてのデブリドマンと洗浄(debridement, antibiotics, and implant retention; DAIR)手順の前、その間、またはその後生じる。いくつかの実施形態では、感染症は、細菌感染症であり、細菌の種は、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス(*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス(*Staphylococcus lugdunensis*)、スタフィロコッカス・ヘモリティカス(*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス(*Staphylococcus hominis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・シミュランス(*Staphylococcus simulans*)、スタフィロコッカス・ワーネリー(*Staphylococcus warnerii*)、スタフィロコッカス・カピティス(*Staphylococcus capitis*)、スタフィロコッカス・カプレ(*Staphylococcus caprae*)、スタフィロコッカス・ペテンコフェリ(*Staphylococcus pettenkoferi*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティアエ(*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ(*Streptococcus pneumoniae*)、C群溶血性レンサ球菌(Group C streptococci)、ストレプトコッカス・コンステラタス(*Streptococcus constellatus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)、コリネバクテリウム・ジェイケイウム(*Corynebacterium jeikeium*)、ラクトバチルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)、リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)、エ

20

30

40

50

シェリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・ノソコミリス (*Acinetobacter nosocomialis*)、アシネトバクター・ピッティー (*Acinetobacter pittii*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・レイディオレジステン (*Acinetobacter radioresistens*)、アシネトバクター・ウルシンギ (*Acinetobacter ursingii*)、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、シトロバクター・コセリ (*Citrobacter koseri*)、シトロバクター・セドラキイ (*Citrobacter sedlakii*)、シトロバクター・ブラアキイ (*Citrobacter braakii*)、モーガネラ・モーガニイ (*Morganella morganii*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティイ (*Providencia stuartii*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、プロピオニバクテリウム・アクネス (*Propionibacterium acnes*)、クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*)、クロストリジオイデス・パーフリンジェンス (*Clostridioides perfringens*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、プレボテラ・ビビア (*Prevotella bivia*)、エガセラ・レンタ (*Eggerthella lenta*)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*)、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約7から約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約8から約11のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約7から約10のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約7.5または少なくとも約7.9のpHを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約0.1 mg/mLから約100 mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1 mg/mLから約10 mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬製剤中に約1 mg/mL、約3 mg/mL、約5 mg/mL、または約10 mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約25 mMから約300 mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約50 mMから約200 mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約5 mg/mLから約50 mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、医薬製剤中に約12.6 mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約1 mEq/Lから約200 mEq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、炭酸水素ナトリウム水溶液は、約50 mEq/Lの濃度である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約30 ミリオスモル/キログラム (mOsm/kg) から少なくとも約800 mOsm/kg のオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約50 mOsm/kg から約500 mOsm/kg のオ

10

20

30

40

50

スモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約200mOsm/kgから約500mOsm/kgのオスモル濃度を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg Arg Trp Val Arg Arg Val Arg Arg Val Trp Arg Arg Val Val Arg Val Val Arg Arg Trp Val Arg Arg (配列番号1)のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列Arg-Trp-Trp-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg (配列番号17)のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、1回投与される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、1回より多く投与される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、2回以上投与される。

10

【0012】

参照による引用

本明細書で挙げられるすべての刊行物、特許、および特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により具体的かつ個別に組み込まれるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれる刊行物、および特許、または特許出願が本明細書に含まれる開示に矛盾するという程度まで、本明細書は、そのような矛盾のある題材に取って代わるおよび／またはそれに優先するように意図されている。

【図面の簡単な説明】

【0013】

20

本開示の新規な特徴は、特に添付の特許請求の範囲に明記されている。本開示の特徴と利点についてのよりよい理解は、本開示の原則が用いられている例証的な実施形態と添付の図面を説明する以下の詳細な記載とを参照することによって得られる。

【図1A】配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは4 μg/mLであった。

【図1B】PBSにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは4 μg/mLであった。

【図1C】H₂Oにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは4 μg/mLであった。

30

【図1D】CAMHBにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは4 μg/mLであった。

【図2A】配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは8 μg/mLであった。

【図2B】PBSにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは8 μg/mLであった。

【図2C】H₂Oにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは8 μg/mLであった。

40

【図2D】CAMHBにおける配列番号1による経時的なS. アウレウスNRS382のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは8 μg/mLであった。

【図3A】配列番号1による経時的なS. エピデルミディスMMX8655のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図3B】PBSにおける配列番号1による経時的なS. エピデルミディスMMX8655のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

50

【図3C】H₂Oにおける配列番号1による経時的なS. エピデルミディスMMX8655のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図3D】CAMHBにおける配列番号1による経時的なS. エピデルミディスMMX8655のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図4A】配列番号1による経時的なE. コリCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図4B】PBSにおける配列番号1による経時的なE. コリCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

10

【図4C】H₂Oにおける配列番号1による経時的なE. コリCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図4D】CAMHBにおける配列番号1による経時的なE. コリCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは1 μg/mLであった。

【図5A】配列番号1による経時的なP. エルギノーザCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは16 μg/mLであった。

【図5B】PBSにおける配列番号1による経時的なP. エルギノーザCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは16 μg/mLであった。

20

【図5C】H₂Oにおける配列番号1による経時的なP. エルギノーザCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは16 μg/mLであった。

【図5D】CAMHBにおける配列番号1による経時的なP. エルギノーザCDC0451のLog-Kill (log₁₀ CFU/mL)を示す図である。MICは16 μg/mLであった。

【図6A】ビヒクルとしてPBSを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウスUSA100に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

【図6B】ビヒクルとしてPBSを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリCDC0451に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

30

【図7A】ビヒクルとして50 mMの炭酸水素を用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウスUSA100に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

【図7B】ビヒクルとして50 mMの炭酸水素を用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリCDC0451に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

【図8A】ビヒクルとして100 mMの炭酸水素を用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウスUSA100に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

40

【図8B】ビヒクルとして100 mMの炭酸水素を用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリCDC0451に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

【図9A】ビヒクルとして50 mMの炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウスUSA100に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

【図9B】ビヒクルとして50 mMの炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリCDC0451に対する配列番号1のTime-Kill活性を示す図である。

50

【図 9 C】ビヒクルとして 50 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ CDC 0515 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 10 A】ビヒクルとして 100 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA 100 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 10 B】ビヒクルとして 100 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 10 C】ビヒクルとして 100 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ CDC 0515 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 11 A】ビヒクルとして 150 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA 100 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 11 B】ビヒクルとして 150 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 11 C】ビヒクルとして 150 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ CDC 0515 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 12 A】ビヒクルとして 200 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA 100 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 12 B】ビヒクルとして 200 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 12 C】ビヒクルとして 200 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ CDC 0515 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性を示す図である。

【図 13 A】様々な濃度の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス NRS 382 に対する配列番号 1 での処理による Time-Kill 活性を示す図である。

【図 13 B】様々な濃度の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 での処理による Time-Kill 活性を示す図である。

【図 13 C】様々な濃度の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤー・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ CDC 0515 に対する配列番号 1 での処理による Time-Kill 活性を示す図である。

【図 14】本明細書に記載されるペプチドと炭酸水素ナトリウム水溶液と無菌注射用水と混合容器（点滴静注バッグ）とを含む、本明細書に記載される医薬組成物を製剤化するための例示的なキットを示す図である。

【図 15】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群の平均体重を示す図である。

【図 16】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群の平均体重変動を示す図である。

【図 17】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群の平均体温を示す図である。

【図 18】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群の平均体温変動を示す図である。

【図 19】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群のインプラントのコロニー形成単位の細菌負荷を示す図である。

【図 20】PJI ウサギモデルで試験した 3 つの群の骨のコロニー形成単位の細菌負荷を示す図である。

【図 2 1】 P J I ウサギモデルで試験した 3 つの群の全細菌負荷を示す図である。

【図 2 2】 P J I ウサギモデルで試験した 3 つの群の生存率を示す図である。

【図 2 3】 P J I ウサギモデルで試験した 3 つの群の赤血球沈降速度を示す図である。

【図 2 4】 P J I ウサギモデルで試験した 3 つの群の C 反応性タンパク質値を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

医薬製剤

本明細書では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤が記載されている。本明細書では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とからなる医薬製剤が記載されている。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とのみからなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、追加の賦形剤などもさらに含んでもよい。本明細書では、本明細書に開示のようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤を対象に投与することによって、疾患または疾病を処理する方法が記載される。本明細書では、本明細書に開示のようなペプチドと水性担体とからなる医薬製剤を対象に投与することによって、疾患または疾病を治療する方法が記載される。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、病原体からの感染症であり、本明細書に記載の医薬製剤の投与によって、感染症を軽減する。例えば、本明細書に記載されるようなペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤を抗微生物剤として投与して、細菌の細胞膜の構造の完全性を破壊することによって細菌などの病原体の増殖を少なくとも部分的に阻害してもよい。本明細書に記載のペプチドは、対象に投与されると汎用性のある、様々な病原体に対する広スペクトルの活性としてスクリーニングされてもよい。

【0015】

ペプチド

従来の抗微生物化合物に対して耐性を有する病原体の出現により、抗微生物剤の開発が最も重要になっている。本明細書では、対象に投与されると抗菌活性、抗ウイルス活性、抗真菌活性、または抗腫瘍活性を含むペプチドが開示される。本明細書に記載のペプチドを使用して、(a) 膜の陰性に帯電した表面に結合することによって、および／または (b) 膜と一体化することによって、膜の完全性を破壊してもよい。本明細書に開示のペプチドは、膜の陰性に帯電している表面に結合する能力および／または膜と一体化する能力により、膜の完全性を破壊することによって、陰性に帯電した表面を有する細胞に対して毒性剤として機能することができる。他の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、抗バクテリア性、抗真菌性 (anti-fungal)、抗真菌性 (anti-mycotic)、抗寄生虫性、抗原生動物性、抗ウイルス性、抗感染性 (anti-infectious)、抗感染性 (anti-infective)、ならびに／または、殺菌性、殺藻性、殺アメーバ性、殺細菌性、殺菌性、殺真菌性、殺寄生虫性、殺原生動物性 (protozoocidal) および／もしくは殺原虫性 (protozoicidal) の特性を有する。

【0016】

抗微生物ペプチドは、HIV-1 ウイルス分離株 HXB2R Env のアミノ酸 828 から 856 に対応する LLP-1 ペプチド親配列に由来してもよく、かつ、LLP-1 ペプチド親配列の類似体である (以下の表 1 を参照されたい)。他の LLP-1 ペプチドの類似体の抗微生物活性は、以前に記載されている (Tencza ら、1999 年、Journal of Antimicrobial Chemotherapy、44 巻: 33~41 頁; Montelaro らの米国特許第 5,714,577 号公報; および Montelaro らの米国特許第 5,945,507 号公報を参照されたい、当該文献の開示が参照により本明細書に組み込まれる)。抗微生物ペプチドは、(i) 両親媒性の最適

【表 1-1】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 21 を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 22 を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 23 を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 24 を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 25 を含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、配列番号 1 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 2 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 3 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 4 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 5 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 6 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 7 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 8 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 9 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 10 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 11 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 12 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 13 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 14 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 15 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 16 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 17 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 18 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 19 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 20 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 21 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 22 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 23 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、配列番号 24 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性、または配列番号 25 のポリペプチド配列に対して少なくとも約 70 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、表 1 に列挙されるポリペプチド配列に対して少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、または 99 %、およびそれらの間の任意の割増分の配列同一性を有する。

【0022】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の少なくとも 1 つのペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 1 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 2 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 3 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 4 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 5 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 6 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 7 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 8 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 9 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 10 以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 11 以上のペプチド

を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 12 以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 13 以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 14 以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載の 15 以上のペプチドを含む。

【0023】

本明細書に開示のペプチドは、その塩であってもよい。いくつかの実施形態では、「ペプチド」または「ポリペプチド」という句の記載は、明示的に詳述されていなくても、その塩を含むものと解釈されたい。いくつかの実施形態では、塩には、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソブチラート、ヘプタン酸塩、デカノアート、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カブロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコレート、 α -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸、フェニルアセテート、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸、安息香酸塩、クロロベンゾエート、安息香酸メチル、ヒドロキシベンゾアート、メトキシベンゾアート、ジニトロベンゾアート、 o -アセトキシベンゾアート、サリチル酸塩、パモ酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩、またはテレフタル酸塩）、ハロゲン化物塩（例えば、塩化物、臭化物、またはヨウ化物の塩）、スルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチルー、プロモー、もしくはクロロベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、1-もしくは2-ナフタレンスルホン酸塩、または1,5-ナフタレンジスルホン酸塩）、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸-水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、硝酸塩、クロム塩（例えば、オクタン酸）などが含まれてもよい。

【0024】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドのアミノ酸は、L-アミノ酸であってもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドのアミノ酸は、D-アミノ酸であってもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40のD-アミノ酸を有してもよく、ペプチド配列内の残りは、L-アミノ酸である。いくつかの実施形態では、ペプチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40のL-アミノ酸を有してもよく、ペプチド配列内の残りは、D-アミノ酸である。

【0025】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、1つ以上の薬学的に許容可能な塩と共に製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、Berg eら、J. Pharm. Sci (1977年)に記載の塩であってもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩には、ペプチドと鉱物、有機酸、または無機塩基との反応によって調製される塩が含まれてもよく、このような塩には、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フ

マル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシナー１，６－二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、１－ナフタレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルミン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオン酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、およびキシレンスルホン酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、酢酸塩である。

10

【００２６】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、切断可能なプロドラッグとして製剤化されてもよい。「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、対象に投与されて、その後吸収された後に、代謝経路による変換などのいくつかのプロセスを介して、活性な種またはより活性な種に変換され得る薬物前駆体を指してもよい。故に、この用語は、レシピエントに投与されるとペプチド、その薬学的に許容可能な塩、または代謝産物もしくは残基を直接または間接的にいずれかで提供可能な誘導体を包含してもよい。一部のプロドラッグは、活性を和らげたり、および／または、薬物に溶解度もしくは何らかの他の特性を与えたりする、プロドラッグに存在する化学基を有し得る。一旦、化学基がプロドラッグから切断および／または修飾されると、活性薬物が生成され得る。プロドラッグは、対象に投与されると（例えば、投与されたペプチドをより容易に吸収させることにより）ペプチドの生物学的利用能を増加させたり、生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）へのペプチドの送達を増強したりすることができるプロドラッグであり得る。

20

【００２７】

水性担体

いくつかの実施形態では、水性担体は、乳酸加リンゲル液、生理食塩水（０．９ w／v %）、または炭酸ナトリウム水溶液である。いくつかの実施形態では、水性担体は、炭酸水素ナトリウム、クロロシクロヘキシジン（chlorocyclohexidine）、グルコン酸クロロヘキシジン、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ポビドンヨード（PVP-I）、エタノール、酢酸、酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸、またはクエン酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、水性担体は、乳酸加リンゲル液である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理食塩水（０．９ w／v %）である。いくつかの実施形態では、水性担体は、炭酸水素ナトリウム水溶液である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に等張であるか、生理学的に低張であるか、または生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に等張である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に低張である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に低張であり（亜生理学的オスモル濃度またはオスモル濃度）、例えば、乳酸加リンゲル液、生理食塩水（０．９ w／v %）、または炭酸水素ナトリウム水溶液が水で希釈された変性型である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に高張である。

30

40

【００２８】

いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 25 mM から約 300 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 25 mM から約 300 mM、約 50 mM から約 300 mM、約 100 mM から約 300 mM、約 150 mM から約 300 mM、約 200 mM から約 300 mM、約 25 mM から約 250 mM、約 25 mM から約 200 mM、約 25 mM から約 150 mM、約 25 mM から約 100 mM、約 50 mM から約 250 mM、約 100 mM から約 200 mM、または約 100 mM から

50

約 250 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 25 mM、約 50 mM、約 100 mM、約 150 mM、約 200 mM、約 250 mM、または約 300 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 50 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 100 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 150 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 200 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 250 mM の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 300 mM の濃度で存在する。

【0029】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約 25 mM から約 300 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 25 mM から約 300 mM、約 50 mM から約 300 mM、約 100 mM から約 300 mM、約 150 mM から約 300 mM、約 200 mM から約 300 mM、約 25 mM から約 250 mM、約 25 mM から約 200 mM、約 25 mM から約 150 mM、約 25 mM から約 100 mM、約 50 mM から約 250 mM、約 100 mM から約 200 mM、または約 100 mM から約 250 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 25 mM、約 50 mM、約 100 mM、約 150 mM、約 200 mM、約 250 mM、または約 300 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 25 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 50 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 100 mM の濃度を有する。ある実施形態では、水性担体は、約 150 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 200 mM の濃度を有する。ある実施形態では、水性担体は、約 250 mM の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 300 mM の濃度を有する。

【0030】

いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 5 mg/mL から約 50 mg/mL の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 5 mg/mL から約 50 mg/mL、約 5 mg/mL から約 40 mg/mL、約 5 mg/mL から約 30 mg/mL、約 5 mg/mL から約 20 mg/mL、約 5 mg/mL から約 10 mg/mL、約 5 mg/mL から約 15 mg/mL、約 10 mg/mL から約 40 mg/mL、約 10 mg/mL から約 30 mg/mL、約 10 mg/mL から約 20 mg/mL、約 15 mg/mL から約 35 mg/mL、約 15 mg/mL から約 25 mg/mL の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、水性担体は、医薬製剤中に約 5 mg/mL、約 10 mg/mL、約 12.5 mg/mL、約 12.6 mg/mL、約 15 mg/mL、約 20 mg/mL、約 25 mg/mL、約 30 mg/mL、約 35 mg/mL、約 40 mg/mL、約 45 mg/mL、または約 50 mg/mL の濃度で存在する。

【0031】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約 5 mg/mL から約 50 mg/mL の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 5 mg/mL から約 50 mg/mL、約 5 mg/mL から約 40 mg/mL、約 5 mg/mL から約 30 mg/mL、約 5 mg/mL から約 20 mg/mL、約 5 mg/mL から約 10 mg/mL、約 5 mg/mL から約 15 mg/mL、約 10 mg/mL から約 40 mg/mL、約 10 mg/mL から約 30 mg/mL、約 10 mg/mL から約 20 mg/mL、約 15 mg/mL から約 35 mg/mL、約 15 mg/mL から約 25 mg/mL の濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約 5 mg/mL、約 10 mg/mL、約 12.5 mg/mL、約 12.6 mg/mL、約 15 mg/mL、約 20 mg/mL、約 25 mg/mL、約 30 mg/mL、約 35 mg/mL、約 40 mg/mL、約 45 mg/mL、または約 50 mg/mL の濃度を有する。

【0032】

いくつかの実施形態では、水性担体は、単なる炭酸水素ナトリウム水溶液である。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、医薬製剤は、本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、炭酸水素ナトリウム水溶液と、水とを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、本明細書に記載のペプチドと、炭酸水素ナトリウム水溶液と、水とからなり、追加の賦形剤を含まない。

【0033】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約1ミリオスモル／キログラム (mOsm/kg) から約5000mOsm/kgの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約30mOsm/kgから約800mOsm/kg、約50から約500mOsm/kg、200mOsm/kgから約500mOsm/kgの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1mOsm/kg、約50mOsm/kg、約100mOsm/kg、約150mOsm/kg、約200mOsm/kg、約250mOsm/kg、約300mOsm/kg、約350mOsm/kg、約400mOsm/kg、約450mOsm/kg、約500mOsm/kg、約800mOsm/kg、約1000mOsm/kg、約1500mOsm/kg、約2000mOsm/kg、約2500mOsm/kg、約3000mOsm/kg、約3500mOsm/kg、約4000mOsm/kg、約4500mOsm/kg、または約5000mOsm/kgの総オスモル濃度を有する。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約1ミリオスモル／リットル (mOsm/L) から約5,000mOsm/Lの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1mOsm/L、約50mOsm/L、約100mOsm/L、約150mOsm/L、約200mOsm/L、約250mOsm/L、約300mOsm/L、約350mOsm/L、約400mOsm/L、約450mOsm/L、約500mOsm/L、約1000mOsm/L、約1500mOsm/L、約2000mOsm/L、約2500mOsm/L、約3000mOsm/L、約3500mOsm/L、約4000mOsm/L、約4500mOsm/L、または約5000mOsm/Lの総オスモル濃度を有する。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.001モル (M) から1.0Mの範囲の総イオン強度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.001M、約0.01M、約0.015M、約0.02M、約0.025M、約0.03M、約0.035M、約0.04M、約0.05M、約0.055M、約0.06M、約0.065M、約0.07M、約0.075M、約0.08M、約0.085M、約0.09M、約0.1M、約0.12M、約0.14M、約0.15M、約0.16M、約0.18M、約0.2M、約0.22M、約0.24M、約0.25M、約0.26M、約0.28M、約0.3M、約0.35M、約0.4M、約0.45M、約0.5M、約0.55M、約0.6M、約0.65M、約0.7M、約0.75M、約0.8M、約0.85M、約0.9M、約0.95M、または約1.0Mの総イオン強度を有してもよい。

30

【0036】

いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.1mEq/Lから約200mEq/Lの範囲のミリ当量／リットル (mEq/L) で表した濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.1mEq/Lから約200mEq/L、1mEq/Lから約175mEq/L、約1mEq/Lから約150mEq/L、約1mEq/Lから約125mEq/L、約1mEq/Lから約100mEq/L、約1mEq/Lから約75mEq/L、約25mEq/Lから約200mEq/L、約50mEq/Lから約200mEq/L、約75mEq/Lから約200mEq/L、約100mEq/Lから約200mEq/L、約125mEq/Lから約200mEq/L、約25mEq/Lから約175mEq/L、約50mEq/Lから約150mEq/L、約25mEq/Lから約100mEq/L、または約25mEq/Lから約150mEq/Lの濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.1mEq/L、約1mEq/L、約25mEq/L

40

50

L、約50mEq/L、約75mEq/L、約100mEq/L、約125mEq/L、約150mEq/L、約175mEq/L、または約mEq/Lの濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約50mEq/Lの濃度を有する。

【0037】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、生理学的に等張であるか、生理学的に低張であるか、または生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、生理学的に等張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、生理学的に低張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、生理学的に高張である。

【0038】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも10オスモル/キログラム(Osm/kg)、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも50mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも40mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも30mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも20mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも10mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも900mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも800mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも700mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも600mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも500mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも400mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも300mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも200mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも100mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも500mOsm/kg、少なくとも1mOsm/kgから少なくとも30mOsm/kg、少なくとも30mOsm/kgから少なくとも400mOsm/kg、または少なくとも275mOsm/kgから少なくとも295mOsm/kgのオスモル濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも30mOsm/kgから少なくとも400mOsm/kgのオスモル濃度を有してもよい。

【0039】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1ミリオスモル/キログラム(mOsm/kg)から、5000mOsm/kgからの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1mOsm/kg、約50mOsm/kg、約100mOsm/kg、約150mOsm/kg、約200mOsm/kg、約250mOsm/kg、約300mOsm/kg、約350mOsm/kg、約400mOsm/kg、約450mOsm/kg、約500mOsm/kg、約1000mOsm/kg、約1500mOsm/kg、約2000mOsm/kg、約2500mOsm/kg、約3000mOsm/kg、約3500mOsm/kg、約4000mOsm/kg、約4500mOsm/kg、約5000mOsm/kg、またはそれらの間の任意の範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1mOsm/kgから約5000mOsm/kgの範囲の総オスモル濃度を有する。ある実施形態では、水性担体は、約30mOsm/kgから約800mOsm/kg、約50から約500mOsm/kg、200mOsm/kgから約500mOsm/kgの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1mOsm/kg、約50mOsm/kg、約100mOsm/kg、約150mOsm/kg、約200mOsm/kg、約250mOsm/kg、約300mOsm/kg、約350mOsm/kg、約400mOsm/kg、約450mOsm/kg、約500mOsm/kg、約800mOsm/kg、約1000mOsm/kg、約1500mOsm/kg、約2000mOsm/kg、約2500mOsm/kg、約3000mOsm/kg、約3500mOsm/kg、約4000mOsm/kg、約4500mOsm/kg、または約5000mOsm/kgの総オスモル濃度を有する。

【0040】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1mOsm/Lから約5,000mOsm/Lの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1mOsm/L、約50mOsm/L、約100mOsm/L、約150mOsm/L、約200mOsm/L、約250mOsm/L、約300mOsm/L、約350mOsm/L、約400mOsm/L、約450mOsm/L、約500mOsm/L、約1000mOsm/L、約1500mOsm/L、約2000mOsm/L、約2500mOsm/L、約3000mOsm/L、約3500mOsm/L、約4000mOsm/L、約4500mOsm/L、約5000mOsm/L、またはそれらの間の任意の範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1mOsm/Lから約5,000mOsm/Lの範囲の総オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1mOsm/L、約50mOsm/L、約100mOsm/L、約150mOsm/L、約200mOsm/L、約250mOsm/L、約300mOsm/L、約350mOsm/L、約400mOsm/L、約450mOsm/L、約500mOsm/L、約1000mOsm/L、約1500mOsm/L、約2000mOsm/L、約2500mOsm/L、約3000mOsm/L、約3500mOsm/L、約4000mOsm/L、約4500mOsm/L、または約5000mOsm/Lの総オスモル濃度を有する。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約0.001モル(M)から1.0Mの範囲の総イオン強度を有する。水性担体は、約0.001M、約0.01M、約0.015M、約0.02M、約0.025M、約0.03M、約0.035M、約0.04M、約0.05M、約0.055M、約0.06M、約0.065M、約0.07M、約0.075M、約0.08M、約0.085M、約0.09M、約0.1M、約0.12M、約0.14M、約0.15M、約0.16M、約0.18M、約0.2M、約0.22M、約0.24M、約0.25M、約0.26M、約0.28M、約0.3M、約0.35M、約0.4M、約0.45M、約0.5M、約0.55M、約0.6M、約0.65M、約0.7M、約0.75M、約0.8M、約0.85M、約0.9M、約0.95M、約1.0M、またはそれらの間の任意の範囲の総イオン強度を有してもよい。

20

【0042】

相乗作用

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ペプチドまたはその塩と水性担体との間の相乗効果を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドと水性担体とと一緒に含む医薬組成物の投与によって、相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、相乗効果は、本明細書に記載のペプチドを単独で投与した場合、または水性担体を単独で投与した場合と比較してより高い程度まで細菌負荷を軽減させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドと水性担体とを含む医薬製剤は、対象に投与されると、細菌負荷を軽減させる上で相乗効果を有してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドと炭酸水素ナトリウムとを含む医薬製剤は、対象に投与されると、細菌負荷を軽減させる上で相乗効果を有してもよい。

30

【0043】

いくつかの実施形態では、相乗効果には、膿瘍の発生率を減少させること含んでもよい。いくつかの実施形態では、相乗効果には、感染部位での膿瘍の発生率を減少させること含んでもよい。いくつかの実施形態では、相乗効果とは、患者の生存率を改善することである。

40

【0044】

pH

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、約7から約10、約8.0から約13、約5.5から約7.0、約7.0から約8.0、約7から約11、約8から約11、または約5.5から約13のpH値をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約7から約10のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は

50

、 8 . 0 から 1 3 までの p H 値を含んでもよく、これには、それらの間の増分、例えば、 8 . 0、 8 . 1、 8 . 2、 8 . 3、 8 . 4、 8 . 5、 8 . 6、 8 . 7、 8 . 8、 8 . 9、 9 . 0、 9 . 1、 9 . 2、 9 . 3、 9 . 4、 9 . 5、 9 . 6、 9 . 7、 9 . 8、 9 . 9、 1 0 . 0、 1 0 . 1、 1 0 . 2、 1 0 . 3、 1 0 . 4、 1 0 . 5、 1 0 . 6、 1 0 . 7、 1 0 . 8、 1 0 . 9、 1 1 . 0、 1 1 . 1、 1 1 . 2、 1 1 . 3、 1 1 . 4、 1 1 . 5、 1 1 . 6、 1 1 . 7、 1 1 . 8、 1 1 . 9、 1 2 . 0、 1 2 . 1、 1 2 . 2、 1 2 . 3、 1 2 . 4、 1 2 . 5、 1 2 . 6、 1 2 . 7、 1 2 . 8、 1 2 . 9、 1 3 . 0 が含まれる。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、 5 . 5 から 7 . 0 までの p H 値を含んでもよく、これには、それらの間の増分、例えば、 5 . 5、 5 . 6、 5 . 7、 5 . 8、 5 . 9、 6 . 0、 6 . 1、 6 . 2、 6 . 3、 6 . 4、 6 . 5、 6 . 6、 6 . 7、 6 . 8、 6 . 9、 7 . 0 が含まれる。

10

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 0 から約 8 . 0 までの p H 値を含んでもよく、これには、それらの間の増分、例えば、 7 . 0、 7 . 1、 7 . 2、 7 . 3、 7 . 4、 7 . 5、 7 . 6、 7 . 7、 7 . 8、 7 . 9、 8 . 0 が含まれる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 0 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 1 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 2 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 3 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 4 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 5 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 6 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 7 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 8 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 7 . 9 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 0 の p H を有する。

20

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 1 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 2 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 3 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 4 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 5 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 6 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 7 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 8 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 8 . 9 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 0 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 1 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 2 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 3 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 4 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 5 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 6 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 7 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 8 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 9 . 9 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 0 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 1 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 2 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 3 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 4 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 5 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 6 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 7 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 8 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 0 . 9 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 1 . 0 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 1 . 1 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 1 . 2 の p H を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 1 . 3 の p H

30

40

50

とも12.0から少なくとも13、少なくとも12.1から少なくとも13、少なくとも12.2から少なくとも13、少なくとも12.3から少なくとも13、少なくとも12.4から少なくとも13、少なくとも12.5から少なくとも13、少なくとも12.6から少なくとも13、少なくとも12.7から少なくとも13、少なくとも12.8から少なくとも13、または少なくとも12.9から少なくとも13のpH値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも5.5から少なくとも7.0、少なくとも5.6から少なくとも7.0、少なくとも5.7から少なくとも7.0、少なくとも5.8から少なくとも7.0、少なくとも5.9から少なくとも7.0、少なくとも6.0から少なくとも7.0、少なくとも6.1から少なくとも7.0、少なくとも6.2から少なくとも7.0、少なくとも6.3から少なくとも7.0、少なくとも6.4から少なくとも7.0、少なくとも6.5から少なくとも7.0、少なくとも6.6から少なくとも7.0、少なくとも6.7から少なくとも7.0、少なくとも6.8から少なくとも7.0、または少なくとも6.9から少なくとも7.0のpH値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも7.0から少なくとも8.0、少なくとも7.1から少なくとも8.0、少なくとも7.2から少なくとも8.0、少なくとも7.3から少なくとも8.0、少なくとも7.4から少なくとも8.0、少なくとも7.5から少なくとも8.0、少なくとも7.6から少なくとも8.0、少なくとも7.7から少なくとも8.0、少なくとも7.8から少なくとも8.0、または少なくとも7.9から少なくとも8.0のpH値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも8.0から少なくとも13.0、少なくとも8.0から少なくとも12.9、少なくとも8.0から少なくとも12.8、少なくとも8.0から少なくとも12.7、少なくとも8.0から少なくとも12.6、少なくとも8.0から少なくとも12.5、少なくとも8.0から少なくとも12.4、少なくとも8.0から少なくとも12.3、少なくとも8.0から少なくとも12.2、少なくとも8.0から少なくとも12.1、少なくとも8.0から少なくとも12.0、少なくとも8.0から少なくとも11.9、少なくとも8.0から少なくとも11.8、少なくとも8.0から少なくとも11.7、少なくとも8.0から少なくとも11.6、少なくとも8.0から少なくとも11.5、少なくとも8.0から少なくとも11.4、少なくとも8.0から少なくとも11.3、少なくとも8.0から少なくとも11.2、少なくとも8.0から少なくとも11.1、少なくとも8.0から少なくとも11.0、少なくとも8.0から少なくとも10.9、少なくとも8.0から少なくとも10.8、少なくとも8.0から少なくとも10.7、少なくとも8.0から少なくとも10.6、少なくとも8.0から少なくとも10.5、少なくとも8.0から少なくとも10.4、少なくとも8.0から少なくとも10.3、少なくとも8.0から少なくとも10.2、少なくとも8.0から少なくとも10.1、少なくとも8.0から少なくとも10.0、少なくとも8.0から少なくとも9.9、少なくとも8.0から少なくとも9.8、少なくとも8.0から少なくとも9.7、少なくとも8.0から少なくとも9.6、少なくとも8.0から少なくとも9.5、少なくとも8.0から少なくとも9.4、少なくとも8.0から少なくとも9.3、少なくとも8.0から少なくとも9.2、少なくとも8.0から少なくとも9.1、少なくとも8.0から少なくとも9.0、少なくとも8.0から少なくとも8.9、少なくとも8.0から少なくとも8.8、少なくとも8.0から少なくとも8.7、少なくとも8.0から少なくとも8.6、少なくとも8.0から少なくとも8.5、少なくとも8.0から少なくとも8.4、少なくとも8.0から少なくとも8.3、少なくとも8.0から少なくとも8.2、少なくとも8.0から少なくとも8.1のpH値におけるものである。

【0050】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも5.5から少なくとも7.0、少なくとも5.5から少なくとも6

10

20

30

40

50

． 9、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 8、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 7、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 6、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 5、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 4、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 3、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 2、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 1、少なくとも 5． 5 から少なくとも 6． 0、少なくとも 5． 5 から少なくとも 5． 9、少なくとも 5． 5 から少なくとも 5． 8、少なくとも 5． 5 から少なくとも 5． 7、少なくとも 5． 5 から 5． 6 の pH 値におけるものである。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも 7． 0 から少なくとも 8． 0、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 9、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 8、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 7、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 6、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 5、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 4、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 3、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 2、少なくとも 7． 0 から少なくとも 7． 1 の pH 値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも 8． 0 から少なくとも 13． 0、少なくとも 8． 1 から少なくとも 12． 9、少なくとも 8． 2 から少なくとも 12． 8、少なくとも 8． 3 から少なくとも 12． 7、少なくとも 8． 4 から少なくとも 12． 6、少なくとも 8． 5 から少なくとも 12． 5、少なくとも 8． 6 から少なくとも 12． 4、少なくとも 8． 7 から少なくとも 12． 3、少なくとも 8． 8 から少なくとも 12． 2、少なくとも 8． 9 から少なくとも 12． 1、少なくとも 9． 0 から少なくとも 12． 0、少なくとも 9． 1 から少なくとも 11． 9、少なくとも 9． 2 から少なくとも 11． 8、少なくとも 9． 3 から少なくとも 11． 7、少なくとも 9． 4 から少なくとも 11． 6、少なくとも 9． 5 から少なくとも 11． 5、少なくとも 9． 6 から少なくとも 11． 4、少なくとも 9． 7 から少なくとも 11． 3、少なくとも 9． 8 から少なくとも 11． 2、少なくとも 9． 9 から少なくとも 11． 1、少なくとも 10． 0 から少なくとも 11． 0、少なくとも 10． 1 から少なくとも 10． 9、少なくとも 10． 2 から 10． 8、少なくとも 10． 3 から 10． 7、少なくとも 10． 4 から 10． 6、少なくとも 10． 5 の pH 値におけるものである。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも 5． 5 から少なくとも 7． 0、少なくとも 5． 6 から少なくとも 6． 9、少なくとも 5． 7 から少なくとも 6． 8、少なくとも 5． 8 から少なくとも 6． 7、少なくとも 5． 9 から少なくとも 6． 6、少なくとも 6． 0 から少なくとも 6． 5、少なくとも 6． 1 から少なくとも 6． 4、少なくとも 6． 2 から少なくとも 6． 3 の pH 値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、少なくとも 7． 0 から少なくとも 8． 0、少なくとも 7． 1 から少なくとも 7． 9、少なくとも 7． 2 から少なくとも 7． 8、少なくとも 7． 3 から少なくとも 7． 7、少なくとも 7． 4 から少なくとも 7． 6、少なくとも 7． 5 の pH 値におけるものである。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で 8． 0 から最大で 13、最大で 8． 0 から最大で 13、最大で 8． 1 から最大で 13、最大で 8． 2 から最大で 13、最大で 8． 3 から最大で 13、最大で 8． 4 から最大で 13、最大で 8． 5 から最大で 13、最大で 8． 6 から最大で 13、最大で 8． 7 から最大で 13、最大で 8． 8 から最大で 13、最大で 8． 9 から最大で 13、最大で 9． 0 から最大で 13、最大で 9． 1 から最大で 13、最大で 9． 2 から最大で 13、最大で 9． 3 から最大で 13、最大で 9． 4 から最大で 13、最大で 9． 5 から最大で 13、最大で 9． 6 から最大で 13、最大で 9． 7 から最大で 13、最大で 9． 8 から最大で 13、最大で 9． 9 から最大で 13、最大で 10． 0 から最大で 13、最大で 10． 1

10

20

30

40

50

から最大で13、最大で10.2から最大で13、最大で10.3から最大で13、最大で10.4から最大で13、最大で10.5から最大で13、最大で10.6から最大で13、最大で10.7から最大で13、最大で10.8から最大で13、最大で10.9から最大で13、最大で11から最大で13、最大で11.1から最大で13、最大で11.2から最大で13、最大で11.3から最大で13、最大で11.4から最大で13、最大で11.5から最大で13、最大で11.6から最大で13、最大で11.7から最大で13、最大で11.8から最大で13、最大で11.9から最大で13、最大で12.0から最大で13、最大で12.1から最大で13、最大で12.2から最大で13、最大で12.3から最大で13、最大で12.4から最大で13、最大で12.5から最大で13、最大で12.6から最大で13、最大で12.7から最大で13、最大で12.8から最大で13、または最大で12.9から最大で13のpH値におけるものである。

10

【0054】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で5.5から最大で7.0、最大で5.6から最大で7.0、最大で5.7から最大で7.0、最大で5.8から最大で7.0、最大で5.9から最大で7.0、最大で6.0から最大で7.0、最大で6.1から最大で7.0、最大で6.2から最大で7.0、最大で6.3から最大で7.0、最大で6.4から最大で7.0、最大で6.5から最大で7.0、最大で6.6から最大で7.0、最大で6.7から最大で7.0、最大で6.8から最大で7.0、または最大で6.9から最大で7.0のpH値におけるものである。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で7.0から最大で8.0、最大で7.1から最大で8.0、最大で7.2から最大で8.0、最大で7.3から最大で8.0、最大で7.4から最大で8.0、最大で7.5から最大で8.0、最大で7.6から最大で8.0、最大で7.7から最大で8.0、最大で7.8から最大で8.0、または最大で7.9から最大で8.0のpH値におけるものである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、最大で8.0から最大で13、最大で8.0から最大で12.9、最大で8.0から最大で12.8、最大で8.0から最大で12.7、最大で8.0から最大で12.6、最大で8.0から最大で12.5、最大で8.0から最大で12.4、最大で8.0から最大で12.3、最大で8.0から最大で12.2、最大で8.0から最大で12.1、最大で8.0から最大で12.0、最大で8.0から最大で11.9、最大で8.0から最大で11.8、最大で8.0から最大で11.7、最大で8.0から最大で11.6、最大で8.0から最大で11.5、最大で8.0から最大で11.4、最大で8.0から最大で11.3、最大で8.0から最大で11.2、最大で8.0から最大で11.1、最大で8.0から最大で11.0、最大で8.0から最大で10.9、最大で8.0から最大で10.8、最大で8.0から最大で10.8、最大で8.0から最大で10.7、最大で8.0から最大で10.6、最大で8.0から最大で10.5、最大で8.0から最大で10.4、最大で8.0から最大で10.3、最大で8.0から最大で10.2、最大で8.0から最大で10.1、最大で8.0から最大で10.0、最大で8.0から最大で9.9、最大で8.0から最大で9.8、最大で8.0から最大で9.7、最大で8.0から最大で9.6、最大で8.0から最大で9.5、最大で8.0から最大で9.4、最大で8.0から最大で9.3、最大で8.0から最大で9.2、最大で8.0から最大で9.1、最大で8.0から最大で9.0、最大で8.0から最大で8.9、最大で8.0から最大で8.8、最大で8.0から最大で8.7、最大で8.0から最大で8.6、最大で8.0から最大で8.5、最大で8.0から最大で8.4、最大で8.0から最大で8.3、最大で8.0から最大で8.2、最大で8.0から最大で8.1のpH値におけるものである。

30

40

【0056】

50

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で5.5から最大で7.0、最大で5.5から最大で6.9、最大で5.5から最大で6.8、最大で5.5から最大で6.7、最大で5.5から最大で6.6、最大で5.5から最大で6.5、最大で5.5から最大で6.4、最大で5.5から最大で6.3、最大で5.5から最大で6.2、最大で5.5から最大で6.1、最大で5.5から最大で6.0、最大で5.5から最大で5.9、最大で5.5から最大で5.8、最大で5.5から最大で5.7、最大で5.5から最大で5.6のpH値におけるものである。

【0057】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、最大で7.0から最大で8.0、最大で7.0から最大で7.9、最大で7.0から最大で7.8、最大で7.0から最大で7.7、最大で7.0から最大で7.6、最大で7.0から最大で7.5、最大で7.0から最大で7.4、最大で7.0から最大で7.3、最大で7.0から最大で7.2、最大で7.0から最大で7.1のpH値におけるものである。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で8.0から最大で13.0、最大で8.1から最大で12.9、最大で8.2から最大で12.8、最大で8.3から最大で12.7、最大で8.4から最大で12.6、最大で8.5から最大で12.5、最大で8.6から最大で12.4、最大で8.7から最大で12.3、最大で8.8から最大で12.2、最大で8.9から最大で12.1、最大で9.0から最大で12.0、最大で9.1から最大で11.9、最大で9.2から最大で11.8、最大で9.3から最大で11.7、最大で9.4から最大で11.6、最大で9.5から最大で11.5、最大で9.6から最大で11.4、最大で9.7から最大で11.3、最大で9.8から最大で11.2、最大で9.9から最大で11.1、最大で10から最大で11、最大で10.1から最大で10.9、最大で10.2から10.8、最大で10.3から10.7、最大で10.4から10.6、最大で10.5のpH値におけるものである。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で5.5から最大で7.0、最大で5.6から最大で6.9、最大で5.7から最大で6.8、最大で5.8から最大で6.7、最大で5.9から最大で6.6、最大で6.0から最大で6.5、最大で6.1から最大で6.4、最大で6.2から最大で6.3のpH値におけるものである。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、最大で7.0から最大で8.0、最大で7.1から最大で7.9、最大で7.2から最大で7.8、最大で7.3から最大で7.7、最大で7.4から最大で7.6、最大で7.5のpH値におけるものである。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、水性担体に、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウムなどのpH調整剤、当業者に公知である他のpH調整剤、またはそれらの組合せをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、pH調整剤は、塩酸である。いくつかの実施形態では、pH調整剤は、水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、pH調整剤は、水酸化アンモニウムである。いくつかの実施形態では、pH調整剤は、塩酸、水酸化ナトリウム、またはそれらの任意の組合せである。

【0062】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、pH緩衝液またはpH緩衝剤をさらに含む。好適なpH緩衝液またはpH緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、酢酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、酒石

50

酸、酒石酸一ナトリウム、二塩基性酒石酸ナトリウム (sodium tartrate dibasic)、次亜塩素酸ナトリウム、ホウ酸、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、ピペラジン-N、N'-ビス(2-エタンスルホン酸) (PIPES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES)、1, 3-(ビス(トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ)プロパン (BTP)、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS)、3-[N, N'-ビス(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸 (DIPSO)、4-(N-モルホリノ)ブタンスルホン酸 (MOBS)、3-[N-トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ]-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸 (TAPSO)、HEPPSO (POPSO)、TEA、EPPS、トリシン、グリシルグリシン、ビシン、HEPBS、TAPS、AMPD、TAB、AMP SO、CHES、CAPSO、AMP、CAPS、CABS、デーキン溶液、希釈した漂白剤、当業者に公知である他のpH緩衝液、またはそれらの組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、クエン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、クエン酸を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、酢酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、酢酸を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸三ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、乳酸を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、乳酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、酒石酸一ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、二塩基性酒石酸ナトリウム (sodium tartrate dibasic) を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、ピペラジン-N、N'-ビス(2-エタンスルホン酸) (PIPES) を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES) を含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素カリウム、グリシン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、およびそれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸水素ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸二水素カリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、リン酸水素カリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、グリシンを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液またはpH緩衝剤は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む。いくつかの実施形態では、pH緩衝液は、リン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (dPBS) を含む。

10

20

30

40

【0063】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、pH緩衝剤またはpH緩衝液を含まなくてもよい。

【0064】

薬学的に許容可能な賦形剤

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、本明細書に記載のペプチド、水性担体を含み、また、少なくとも1つの賦形剤をさらに含んでもよい。「薬学的に許容可能な」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分と適合性がなければならず、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。「適合性のある」という用語は、本明細書で使用される場合、製剤の成分が、通常の使用状況下で製剤の薬学的効力を実質的に低下させるような相互作用がないように、対象化合物と互いに混和できることを意味する。

50

【0065】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、賦形剤を含んでもよい。賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986年)に記載の賦形剤であってもよい。

【0066】

好適な賦形剤の非限定的な例としては、防腐剤、安定剤、潤滑剤、キレート剤、分散向上剤、着色剤、等張化剤、および／または界面活性剤が挙げられてもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、1つ以上の追加の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。薬学的に許容可能な賦形剤の一覧については、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005年))を参照されたい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、好ましくは、治療の対象となる動物への投与、好ましくは、哺乳動物への投与に好適であるように十分に高い純度かつ十分に低い毒性のものである。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、防腐剤である。好適な防腐剤の非限定的な例としては、 α トコフェロールおよびアスコルビン酸などの抗酸化剤、ならびに、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールなどの抗菌剤が挙げられてもよい。さらに、抗酸化剤としては、限定されないが、EDTA、クエン酸、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、亜硫酸ナトリウム、*p*-アミノ安息香酸、グルタチオン、没食子酸プロピル、システイン、メチオニン、エタノール、およびN-アセチルシステインが挙げられてもよい。いくつかの実施形態では、防腐剤としては、バリダマイシンA、TL-3、オルトバナジン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、N-アートシル-Phe-クロロメチルケトン、N-アートシル-Lys-クロロメチルケトン、アプロチニン、フェニルメチルスルホニルフッ化物、ジイソプロピルフルオロホスファート、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、グランザイム阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞分裂阻害剤、細胞周期阻害剤、脂質シグナル伝達阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、還元剤、アルキル化剤、抗微生物剤、オキシダーゼ阻害剤、または他の阻害剤が挙げられてもよい。

20

30

【0068】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、潤滑剤を含んでもよい。好適な潤滑剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、水添植物油、stero tex、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、および軽油が挙げられてもよい。医薬製剤に使用可能な潤滑剤は、金属ステアリン酸塩(ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムなど)、脂肪酸エステル(フマル酸ステアリルナトリウムなど)、脂肪酸(ステアリン酸など)、脂肪族アルコール、ベヘン酸グリセリル、鉱油、パラフィン、水添植物油、ロイシン、ポリエチレングリコール(PEG)、金属ラウリル硫酸塩類(ラウリル硫酸ナトリウムなど、ラウリル硫酸マグネシウム)、およびタルク、またはそれらの組合せから選択されてもよい。

40

【0069】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、着色剤を含んでもよい。好適な着色剤の非限定的な例としては、食品、医薬品、および化粧品用の着色剤(FD&C)、医薬品および化粧品用の着色剤(D&C)、ならびに、外用医薬品および外用化粧品用の着色剤(Ext. D&C)が挙げられてもよい。着色料は、染料として使用されてもよい。

【0070】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、等張化剤を含んでもよい。例としては、限定されないが、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、乳酸ナトリウム、塩化銅、硫

50

酸銅、リン酸一カリウム、スクロース、デキストロース、またはグルコースが挙げられてもよい。いくつかの実施形態では、等張化剤は、塩化ナトリウムである。

【0071】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、キレート剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、キレート剤は、殺真菌性キレート剤であってもよい。例としては、限定されないが、エチレンジアミン-N, N, N', N'-四酢酸(EDTA)、EDTAの二ナトリウム、三ナトリウム、四ナトリウム、二カリウム、三カリウム、二リチウム、およびニアンモニウム塩、EDTAのバリウム、カルシウム、コバルト、銅、ジスプロシウム、ユウロピウム、鉄、インジウム、ランタン、マグネシウム、マンガン、ニッケル、サマリウム、ストロンチウム、または亜鉛キレート、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン-N, N, N', N'-四酢酸一水和物、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)グリシン、1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン-N, N, N', N'-四酢酸、1, 3-ジアミノプロパン-N, N, N', N'-四酢酸、エチレンジアミン-N, N'-二酢酸、エチレンジアミン-N, N'-ジプロピオン酸ジヒドロクロリド、エチレンジアミン-N, N'-ビス(メチレンホスホン酸)半水和物、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン-N, N', N'-三酢酸、エチレンジアミン-N, N, N', N'-テトラキス(メチレンホスホン酸)、O, O'-ビス(2-アミノエチル)エチレングリコール-N, N, N', N'-四酢酸、N, N-ビス(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン-N, N-二酢酸、1, 6-ヘキサメチレンジアミン-N, N, N', N'-四酢酸、N-(2-ヒドロキシエチル)イミノ二酢酸、イミノ二酢酸、1, 2-ジアミノプロパン-N, N, N', N'-四酢酸、ニトリロ三酢酸；ニトリロ三プロピオン酸、ニトリロトリス(メチレンホスホン酸)の三ナトリウム塩、7, 19, 30-トリオキサ-1, 4, 10, 13, 16, 22, 27, 33-オクタアザビシクロ[11, 11, 11]ペンタトリアコンタンヘキサヒドロプロミド)、またはトリエチレントトラミン-N, N, N', N'', N'', N''-六酢酸が挙げられてもよい。

【0072】

他の実施形態では、賦形剤は、界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は、限定されないが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ポリソルベート)、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ドキュセートナトリウム、第四級アンモニウム化合物、L-ロイシンなどのアミノ酸、脂肪酸の糖エステル、脂肪酸のグリセリド、またはそれらの組合せから選択されてもよい。

【0073】

医薬製剤中の賦形剤または賦形剤の組合せの重量分率は、医薬製剤の総重量と比較して、約80%、70%、60%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、または1%未満であってもよい。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005年))を参照されたい。

【0074】

治療方法

投与

本明細書に開示の医薬製剤は、様々な形態に製剤化され、多数の異なる手段によって投与されてもよい。

【0075】

ペプチドまたはその塩と水性担体とを含む医薬製剤は、疾患または疾病を少なくとも部分的に寛解するために対象に投与されてもよい。対象は、疾患または疾病の治療を必要していてもよい。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載される疾患または疾病と以前に診断されているか、および／または、本明細書に記載されるような疾患または疾

病を発症するリスクがある場合がある。

【0076】

本明細書では、感染症を予防または治療する方法が記載され、当該方法は、感染部位に本明細書に記載の医薬製剤を局所投与することを含み、投与は、感染部位の洗浄、灌流、創傷清拭、吸引、またはそれらの組合せを含み、それにより、感染症を予防または治療する。

【0077】

いくつかの実施形態では、記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、ペプチドまたは水性担体の単独での投与と比較してより高い程度まで感染症を予防または治療する。いくつかの実施形態では、医薬製剤の投与によって、細菌負荷を軽減させるか、患者の生存率を改善するか、感染症からの膿瘍の発生率を減少させるか、またはそれらの任意の組合せを引き起こす。いくつかの実施形態では、細菌負荷は、インプラントの細菌負荷、骨の細菌負荷、または両方（例えば、全細菌負荷）であってもよい。いくつかの実施形態では、細菌負荷は、インプラントの細菌負荷であってもよい。いくつかの実施形態では、細菌負荷は、骨の細菌負荷であってもよい。いくつかの実施形態では、細菌負荷は、コロニー形成単位分析によって1ミリリットル当たりのコロニー形成単位（CFU/mL）で測定される。

【0078】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤の投与は、外科手術の後、あるいは外科手術のケアレジメン（例えば、インプラント温存に向けてのデブリドマンと洗浄（debridement, antibiotics, and implant retention; DAIR））の前、その間、またはその後であってもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤の投与は、人工膝関節全置換術の前、その間、またはその後に生じる。

【0079】

いくつかの実施形態では、記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、洗浄システムで使用されてもよい。洗浄システムは、患者の創を灌流液（例えば、医薬製剤）で洗浄または灌流するために構成された灌流アクチュエータと、灌流液（例えば、医薬製剤）を含むリザーバとを含んでもよい。灌流アクチュエータとリザーバとは、互いに流体接続される。

【0080】

これに加えて、医薬製剤は、望まれるように従来より許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含む製剤において、経口、直腸、または非経口で投与され得る。用語「非経口」とは、本明細書で使用されるように、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、または胸骨内注射、および注入の技術を含み得る。投与は注射または注入を含み、これには、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、関節内、硬膜外および皮下、吸入、経皮、口腔粘膜、舌下、バツカルおよび局所（上皮、皮膚、浣腸、目薬、点耳液、鼻腔内、膣を含む）の投与が含まれる。いくつかの例示的な実施形態では、投与経路は、筋肉内、静脈内、皮下、または腹腔内の注射などの注射を介してでもよい。

【0081】

いくつかの実施形態では、記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、局所投与のために製剤で投与されてもよい。局所投与については、標的領域への直接塗布のために当技術分野で公知のように、活性剤が製剤化されてもよい。

【0082】

いくつかの実施形態では、投与方法は、少なくとも約1時間、5時間、12時間、24時間、48時間、72時間、4日、5日、1週、2週、3週、4週、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、20年、25年、30年、35

10

20

30

40

50

年、40年、45年、50年、55年、60年、65年、70年、75年、または80年の過程にわたって継続してもよい。

【0083】

ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の対象への投与は、対象における細菌感染症を少なくとも部分的に寛解するために使用されてもよい。ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、連日または非連日で、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100日の治療期間にわたって実施されてもよい。いくつかの実施形態では、治療期間は、約1から約30日、約2から約30日、約3から約30日、約4から約30日、約5から約30日、約6から約30日、約7から約30日、約8から約30日、約9から約30日、約10から約30日、約11から約30日、約12から約30日、約13から約30日、約14から約30日、約15から約30日、約16から約30日、約17から約30日、約18から約30日、約19から約30日、約20から約30日、約21から約30日、約22から約30日、約23から約30日、約24から約30日、約25から約30日、約26から約30日、約27から約30日、約28から約30日、または約29から約30日であってもよい。

10

20

【0084】

ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、少なくとも1日1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、または24回実施されてもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、少なくとも週1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、または21回実施されてもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、少なくとも月1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、26回、27回、28回、29回、30回、31回、32回、33回、34回、35回、36回、37回、38回、39回、40回、41回、42回、43回、44回、45回、46回、47回、48回、49回、50回、51回、52回、53回、54回、55回、56回、57回、58回、59回、60回、61回、62回、63回、64回、65回、66回、67回、68回、69回、70回、71回、72回、73回、74回、75回、76回、77回、78回、79回、80回、81回、82回、83回、84回、85回、86回、87回、88回、89回、または90回実施されてもよい。

30

40

【0085】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤の投与は、少なくとも約0.5分から少なくとも約1分、少なくとも約1分から少なくとも約2分、少なくとも約2分から少なくとも約3分、少なくとも約3分から少なくとも約4分、少なくとも約4分から少なくとも約5分、少なくとも約5分から少なくとも約6分、少なくとも約6分から少なくとも約7分、少なくとも約7分から少なくとも約8分、少なくとも約8分から少なくとも約9分、少なくとも約9分から少なくとも約10分、少なくとも約10分から少なくとも約11分、少なくとも約11分から少なくとも約12分、少なくとも約12分から少なくとも約13分、少なくとも約13分から少なく

50

とも約 14 分、少なくとも約 14 分から少なくとも約 15 分、少なくとも約 15 分から少なくとも約 16 分、少なくとも約 16 分から少なくとも約 17 分、少なくとも約 17 分から少なくとも約 18 分、少なくとも約 18 分から少なくとも約 19 分、少なくとも約 19 分から少なくとも約 20 分、少なくとも約 21 分から少なくとも約 22 分、少なくとも約 22 分から少なくとも約 23 分、少なくとも約 23 分から少なくとも約 24 分、少なくとも約 24 分から少なくとも約 25 分、少なくとも約 25 分から少なくとも約 26 分、少なくとも約 26 分から少なくとも約 27 分、少なくとも約 27 分から少なくとも約 28 分、少なくとも約 28 分から少なくとも約 29 分、または少なくとも約 29 分から少なくとも約 30 分の期間にわたって生じてよい。

【0086】

10

投与量

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、単位用量の形態である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、医薬製剤中に含まれるペプチドまたはその塩の薬物動態学／薬力学を最適化するために製剤化されてよい。

【0087】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に少なくとも約 $0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 $100 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に少なくとも約 $0.1 \text{ mg}/\text{mL}$ から少なくとも約 $5 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に少なくとも約 $0.5 \text{ mg}/\text{mL}$ から少なくとも約 $1 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に約 $1 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に約 $3 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約 $5 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の医薬製剤中に約 $10 \text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で存在する。

20

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドまたはその塩を含む医薬製剤は、約 1 mg から約 1000 mg 、約 5 mg から約 1000 mg 、約 10 mg から約 1000 mg 、約 15 mg から約 1000 mg 、約 20 mg から約 1000 mg 、約 25 mg から約 1000 mg 、約 30 mg から約 1000 mg 、約 35 mg から約 1000 mg 、約 40 mg から約 1000 mg 、約 45 mg から約 1000 mg 、約 50 mg から約 1000 mg 、約 55 mg から約 1000 mg 、約 60 mg から約 1000 mg 、約 65 mg から約 1000 mg 、約 70 mg から約 1000 mg 、約 75 mg から約 1000 mg 、約 80 mg から約 1000 mg 、約 85 mg から約 1000 mg 、約 90 mg から約 1000 mg 、約 95 mg から約 1000 mg 、約 100 mg から約 1000 mg 、約 150 mg から約 1000 mg 、約 200 mg から約 1000 mg 、約 250 mg から約 1000 mg 、約 300 mg から約 1000 mg 、約 350 mg から約 1000 mg 、約 400 mg から約 1000 mg 、約 450 mg から約 1000 mg 、約 500 mg から約 1000 mg 、約 550 mg から約 1000 mg 、約 600 mg から約 1000 mg 、約 650 mg から約 1000 mg 、約 700 mg から約 1000 mg 、約 750 mg から約 1000 mg 、約 800 mg から約 1000 mg 、約 850 mg から約 1000 mg 、約 900 mg から約 1000 mg 、または約 950 mg から約 1000 mg の用量で投与されてよく、ここで、用量とは、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の量を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチド、その薬学的に許容可能な塩、あるいは、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、

30

40

50

35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、184、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、または1000mgの用量で投与されてもよく、ここで、用量とは、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の量を指す。

10

20

30

40

50

【0089】

いくつかの実施形態では、感染症を治療または予防する上で有効な、本明細書に記載されるような医薬製剤中のペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の量は、少なくとも約0.01μg/mLから少なくとも約100mg/mLの濃度であってもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、少なくとも約0.1mg/mLから少なくとも約5mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、少なくとも約0.5mg/mLから少なくとも約1mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、約1mg/mLの濃度である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、約3mg/mLの濃度である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、約5mg/mLの濃度である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の有効量は、約10mg/mLの濃度である。

【0090】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも約0.01μg/mLから少なくとも約0.02μg/mL、少なくとも約0.02μg/mLから少なくとも約0.03μg/mL、少なくとも約0.03μg/mLから少なくとも約0.04μg/mL、少なくとも約0.04μg/mLから少なくとも約0.05μg/mL、少なくとも約0.05μg/mLから少なくとも約0.06μg/mL、少なくとも約0.06μg/mLから少なくとも約0.07μg/mL、少なくとも約0.07μg/mLから少なくとも約0.08μg/mL、少なくとも約0.08μg/mLから少なくとも約0.09μg/mL、少なくとも約0.09μg/mLから少なくとも約0.1μg/mL、少なくとも約0.1μg/mLから少なくとも約0.2μg/mL、少なくとも約0.2μg/mLから少なくとも約0.3μg/mL、少なくとも約0.3μg/mLから少なくとも約0.4μg/mL、少なくとも約

0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.1 mg/mL、少なくとも約 0.1 mg/mL から少なくとも約 0.2 mg/mL、少なくとも約 0.2 mg/mL から少なくとも約 0.3 mg/mL、少なくとも約 0.3 mg/mL から少なくとも約 0.4 mg/mL、少なくとも約 0.4 mg/mL から少なくとも約 0.5 mg/mL、少なくとも約 0.5 mg/mL から少なくとも約 0.6 mg/mL、少なくとも約 0.6 mg/mL から少なくとも約 0.7 mg/mL、少なくとも約 0.7 mg/mL から少なくとも約 0.8 mg/mL、少なくとも約 0.8 mg/mL から少なくとも約 0.9 mg/mL、少なくとも約 0.9 mg/mL から少なくとも約 1 mg/mL、少なくとも約 1 mg/mL から少なくとも約 2 mg/mL、少なくとも約 2 mg/mL から少なくとも約 3 mg/mL、少なくとも約 3 mg/mL から少なくとも約 4 mg/mL、少なくとも約 4 mg/mL から少なくとも約 5 mg/mL、少なくとも約 5 mg/mL から少なくとも約 6 mg/mL、少なくとも約 6 mg/mL から少なくとも約 7 mg/mL、少なくとも約 7 mg/mL から少なくとも約 8 mg/mL、少なくとも約 8 mg/mL から少なくとも約 9 mg/mL、少なくとも約 9 mg/mL から少なくとも約 10 mg/mL、少なくとも約 10 mg/mL から少なくとも約 20 mg/mL、少なくとも約 20 mg/mL から少なくとも約 30 mg/mL、少なくとも約 30 mg/mL から少なくとも約 40 mg/mL、少なくとも約 40 mg/mL から少なくとも約 50 mg/mL、少なくとも約 50 mg/mL から少なくとも約 60 mg/mL、少なくとも約 60 mg/mL から少なくとも約 70 mg/mL、少なくとも約 70 mg/mL から少なくとも約 80 mg/mL、少なくとも約 80 mg/mL から少なくとも約 90 mg/mL、または少なくとも約 90 mg/mL から少なくとも約 100 mg/mL の濃度で感染症に対して抗微生物活性を示すことができる。

【0091】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、少なくとも約 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約

0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から少なくとも約 0.1 mg/mL、少なくとも約 0.1 mg/mL から少なくとも約 0.2 mg/mL、少なくとも約 0.2 mg/mL から少なくとも約 0.3 mg/mL、少なくとも約 0.3 mg/mL から少なくとも約 0.4 mg/mL、少なくとも約 0.4 mg/mL から少なくとも約 0.5 mg/mL、少なくとも約 0.5 mg/mL から少なくとも約 0.6 mg/mL、少なくとも約 0.6 mg/mL から少なくとも約 0.7 mg/mL、少なくとも約 0.7 mg/mL から少なくとも約 0.8 mg/mL、少なくとも約 0.8 mg/mL から少なくとも約 0.9 mg/mL、少なくとも約 0.9 mg/mL から少なくとも約 1 mg/mL、少なくとも約 1 mg/mL から少なくとも約 2 mg/mL、少なくとも約 2 mg/mL から少なくとも約 3 mg/mL、少なくとも約 3 mg/mL から少なくとも約 4 mg/mL、少なくとも約 4 mg/mL から少なくとも約 5 mg/mL、少なくとも約 5 mg/mL から少なくとも約 6 mg/mL、少なくとも約 6 mg/mL から少なくとも約 7 mg/mL、少なくとも約 7 mg/mL から少なくとも約 8 mg/mL、少なくとも約 8 mg/mL から少なくとも約 9 mg/mL、少なくとも約 9 mg/mL から少なくとも約 10 mg/mL、少なくとも約 10 mg/mL から少なくとも約 20 mg/mL、少なくとも約 20 mg/mL から少なくとも約 30 mg/mL、少なくとも約 30 mg/mL から少なくとも約 40 mg/mL、少なくとも約 40 mg/mL から少なくとも約 50 mg/mL、少なくとも約 50 mg/mL から少なくとも約 60 mg/mL、少なくとも約 60 mg/mL から少なくとも約 70 mg/mL、少なくとも約 70 mg/mL から少なくとも約 80 mg/mL、少なくとも約 80 mg/mL から少なくとも約 90 mg/mL、または少なくとも約 90 mg/mL から少なくとも約 100 mg/mL の阻害濃度で微生物（例えば、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫）の増殖阻害を示すことができる。

10

20

30

40

50

【0092】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、微生物の増殖の少なくとも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、またはそれ以上を阻害することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、微生物の増殖の約 99%、約 98%、約 97%、約 96%、約 95%、約 94%、約 93%、約 92%、約 91%、約 90%、約 89%、約 88%、約 87%、約 86%、約 85%、約 80%、約 70%、約 60%、約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 10%、またはそれ以下を阻害することができる。微生物の増殖の阻害は、例えば、細菌分析、例えば、コロニー形成単位（CFU）計数法、寒天希釈法、液体希釈法、または他の方法を含む細菌分析によっ

て測定されてもよい。

【0093】

いくつかの実施形態では、感染症を治療または予防する上で有効な、本明細書に記載の医薬製剤中のペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の量は、少なくとも約0.01 μg/mLから少なくとも約0.02 μg/mL、少なくとも約0.02 μg/mLから少なくとも約0.03 μg/mL、少なくとも約0.03 μg/mLから少なくとも約0.04 μg/mL、少なくとも約0.04 μg/mLから少なくとも約0.05 μg/mL、少なくとも約0.05 μg/mLから少なくとも約0.06 μg/mL、少なくとも約0.06 μg/mLから少なくとも約0.07 μg/mL、少なくとも約0.07 μg/mLから少なくとも約0.08 μg/mL、少なくとも約0.08 μg/mLから少なくとも約0.09 μg/mL、少なくとも約0.09 μg/mLから少なくとも約0.1 μg/mL、少なくとも約0.1 μg/mLから少なくとも約0.2 μg/mL、少なくとも約0.2 μg/mLから少なくとも約0.3 μg/mL、少なくとも約0.3 μg/mLから少なくとも約0.4 μg/mL、少なくとも約0.4 μg/mLから少なくとも約0.5 μg/mL、少なくとも約0.5 μg/mLから少なくとも約0.6 μg/mL、少なくとも約0.6 μg/mLから少なくとも約0.7 μg/mL、少なくとも約0.7 μg/mLから少なくとも約0.8 μg/mL、少なくとも約0.8 μg/mLから少なくとも約0.9 μg/mL、少なくとも約0.9 μg/mLから少なくとも約1 μg/mL、少なくとも約1 μg/mLから少なくとも約2 μg/mL、少なくとも約2 μg/mLから少なくとも約3 μg/mL、少なくとも約3 μg/mLから少なくとも約4 μg/mL、少なくとも約4 μg/mLから少なくとも約5 μg/mL、少なくとも約5 μg/mLから少なくとも約6 μg/mL、少なくとも約6 μg/mLから少なくとも約7 μg/mL、少なくとも約7 μg/mLから少なくとも約8 μg/mL、少なくとも約8 μg/mLから少なくとも約9 μg/mL、少なくとも約9 μg/mLから少なくとも約10 μg/mL、少なくとも約10 μg/mLから少なくとも約20 μg/mL、少なくとも約20 μg/mLから少なくとも約30 μg/mL、少なくとも約30 μg/mLから少なくとも約40 μg/mL、少なくとも約40 μg/mLから少なくとも約50 μg/mL、少なくとも約50 μg/mLから少なくとも約60 μg/mL、少なくとも約60 μg/mLから少なくとも約70 μg/mL、少なくとも約70 μg/mLから少なくとも約80 μg/mL、少なくとも約80 μg/mLから少なくとも約90 μg/mL、少なくとも約90 μg/mLから少なくとも約0.1 mg/mL、少なくとも約0.1 mg/mLから少なくとも約0.2 mg/mL、少なくとも約0.2 mg/mLから少なくとも約0.3 mg/mL、少なくとも約0.3 mg/mLから少なくとも約0.4 mg/mL、少なくとも約0.4 mg/mLから少なくとも約0.5 mg/mL、少なくとも約0.5 mg/mLから少なくとも約0.6 mg/mL、少なくとも約0.6 mg/mLから少なくとも約0.7 mg/mL、少なくとも約0.7 mg/mLから少なくとも約0.8 mg/mL、少なくとも約0.8 mg/mLから少なくとも約0.9 mg/mL、少なくとも約0.9 mg/mLから少なくとも約1 mg/mL、少なくとも約1 mg/mLから少なくとも約2 mg/mL、少なくとも約2 mg/mLから少なくとも約3 mg/mL、少なくとも約3 mg/mLから少なくとも約4 mg/mL、少なくとも約4 mg/mLから少なくとも約5 mg/mL、少なくとも約5 mg/mLから少なくとも約6 mg/mL、少なくとも約6 mg/mLから少なくとも約7 mg/mL、少なくとも約7 mg/mLから少なくとも約8 mg/mL、少なくとも約8 mg/mLから少なくとも約9 mg/mL、少なくとも約9 mg/mLから少なくとも約10 mg/mL、少なくとも約10 mg/mLから少なくとも約20 mg/mL、少なくとも約20 mg/mLから少なくとも約30 mg/mL、少なくとも約30 mg/mLから少なくとも約40 mg/mL、少なくとも約40 mg/mLから少なくとも約50 mg/mL、少なくとも約50 mg/mLから少なくとも約60 mg/mL、少なくとも約60 mg/mLから少なくとも約70 mg/mL、少なくとも約70 mg/mLから少なくとも約80 mg/mL、少なくとも約80 mg/mLから少なくとも約90 mg/mL、または少なくとも約90 mg/mLから少なく

10

20

30

40

50

とも約100mg/mLの濃度であってもよい。

【0094】

いくつかの実施形態では、感染症を治療または予防する上で有効な、本明細書に記載の医薬製剤中のペプチドまたは薬学的に許容可能な塩の量は、少なくとも約1μLから少なくとも約2μL、少なくとも約2μLから少なくとも約3μL、少なくとも約3μLから少なくとも約4μL、少なくとも約4μLから少なくとも約5μL、少なくとも約5μLから少なくとも約6μL、少なくとも約6μLから少なくとも約7μL、少なくとも約7μLから少なくとも約8μL、少なくとも約8μLから少なくとも約9μL、少なくとも約9μLから少なくとも約10μL、少なくとも約10μLから少なくとも約20μL、少なくとも約20μLから少なくとも約30μL、少なくとも約30μLから少なくとも約40μL、少なくとも約40μLから少なくとも約50μL、少なくとも約50μLから少なくとも約60μL、少なくとも約60μLから少なくとも約70μL、少なくとも約70μLから少なくとも約80μL、少なくとも約80μLから少なくとも約90μL、少なくとも約90μLから少なくとも約100μL、少なくとも約100μLから少なくとも約200μL、少なくとも約200μLから少なくとも約300μL、少なくとも約300μLから少なくとも約400μL、少なくとも約400μLから少なくとも約500μL、少なくとも約500μLから少なくとも約600μL、少なくとも約600μLから少なくとも約700μL、少なくとも約700μLから少なくとも約800μL、少なくとも約800μLから少なくとも約900μL、少なくとも約900μLから少なくとも約1mL、少なくとも約1mLから少なくとも約2mL、少なくとも約2mLから少なくとも約3mL、少なくとも約3mLから少なくとも約4mL、少なくとも約4mLから少なくとも約5mL、少なくとも約5mLから少なくとも約6mL、少なくとも約6mLから少なくとも約7mL、少なくとも約7mLから少なくとも約8mL、少なくとも約8mLから少なくとも約9mL、少なくとも約9mLから少なくとも約10mL、少なくとも約10mLから少なくとも約20mL、少なくとも約20mLから少なくとも約30mL、少なくとも約30mLから少なくとも約40mL、少なくとも約40mLから少なくとも約50mL、少なくとも約50mLから少なくとも約60mL、少なくとも約60mLから少なくとも約70mL、少なくとも約70mLから少なくとも約80mL、少なくとも約80mLから少なくとも約90mL、少なくとも約90mLから少なくとも約100mL、少なくとも約100mLから少なくとも約200mL、少なくとも約200mLから少なくとも約300mL、少なくとも約300mLから少なくとも約400mL、少なくとも約400mLから少なくとも約500mL、少なくとも約500mLから少なくとも約600mL、少なくとも約600mLから少なくとも約700mL、少なくとも約700mLから少なくとも約800mL、少なくとも約800mLから少なくとも約900mL、少なくとも約900mLから少なくとも約1L、少なくとも約1Lから少なくとも約2L、少なくとも約2Lから少なくとも約3L、少なくとも約3Lから少なくとも約4L、少なくとも約4Lから少なくとも約5L、少なくとも約5Lから少なくとも約6L、少なくとも約6Lから少なくとも約7L、少なくとも約7Lから少なくとも約8L、少なくとも約8Lから少なくとも約9L、少なくとも約9Lから少なくとも約10L、少なくとも約10Lから少なくとも約20L、少なくとも約20Lから少なくとも約30L、少なくとも約30Lから少なくとも約40L、少なくとも約40Lから少なくとも約50L、少なくとも約50Lから少なくとも約60L、少なくとも約60Lから少なくとも約70L、少なくとも約70Lから少なくとも約80L、少なくとも約80Lから少なくとも約90L、少なくとも約90Lから少なくとも約100L、少なくとも約100Lから少なくとも約200L、少なくとも約200Lから少なくとも約300L、少なくとも約300Lから少なくとも約400L、少なくとも約400Lから少なくとも約500L、少なくとも約500Lから少なくとも約600L、少なくとも約600Lから少なくとも約700L、少なくとも約700Lから少なくとも約800L、少なくとも約800Lから少なくとも約900L、少なくとも約900Lから少なくとも約1kL、少なくとも約1kLから少なくとも約2kL、少なくとも約2kLから少なくとも約3kL、少な

10

20

30

40

50

くとも約 3 k L から少なくとも約 4 k L、少なくとも約 4 k L から少なくとも約 5 k L、少なくとも約 5 k L から少なくとも約 6 k L、少なくとも約 6 k L から少なくとも約 7 k L、少なくとも約 7 k L から少なくとも約 8 k L、少なくとも約 8 k L から少なくとも約 9 k L、または少なくとも約 9 k L から少なくとも約 10 k L であってもよい。

【0095】

併用投与

また、本明細書に記載の医薬製剤中の本明細書に開示の 1 つ以上のペプチドと、1 つ以上の抗微生物剤または抗真菌剤、例えば、アムホテリシン B、アムホテリシン B 脂質複合体 (A B C D)、リポソームアムホテリシン B (L - A M B) およびリポソームナスタチンなどのポリエン、アゾール、ならびに、ポリコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボザコナゾールなどのトリアゾール、カスポファンギン、ミカファンギン (F K 4 6 3) および V - エキノカンジン (L Y 3 0 3 3 6 6) などのグルカンシンターゼ阻害剤、グリセオフルビン、テルビナフィンなどのアリルアミン、本明細書に記載されるものを含むフルシトシンまたは他の抗真菌剤とを含む併用製品が企図される。

10

【0096】

これに加えて、ペプチドは、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トルナフタート、ウンデシレン酸、局所ナスタチン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、および他の局所薬剤などの局所抗真菌剤と組み合わせられてもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、追加の薬剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、医薬製剤中に治療上有効な量で存在してもよい。いくつかの実施形態では、追加の医薬製剤は、抗生物質製剤であってもよい。抗生物質製剤は、アミノグリコシド、アンサマイシン、カルバセフェム、カルバペネム、セファロスポリン (第 1 世代、第 2 世代、第 3 世代、第 4 世代、および第 5 世代のセファロスポリンを含む)、リンコサミド、マクロライド、モノバクタム、ニトロフラン、キノロン、ペニシリン、スルホンアミド、ポリペプチド、ならびにテトラサイクリンからなる群のものであってもよい。代わりに、またはこれに加えて、抗生物質製剤は、マイコバクテリウムに対して有効性を示してもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、硫酸ネチルマイシン、トブラマイシン、またはパロモマイシンなどのアミノグリコシドであってもよい。一実施形態に従い、抗生物質製剤は、ゲルダナマイシンおよびハービマイシンなどのアンサマイシンであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、ロラカルベフなどのカルバセフェムであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム / クリアスタチン、またはメロペネムなどのカルバペネムであってもよい。

20

30

【0097】

いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、βラクタム抗生物質またはその薬学的に許容可能な塩であってもよく、セファレキシン、セフラジン、セファドロキシム、セファゾリン、B - ラクタム抗生物質 C、セファロチン、セファピリン、セフロキシム、セフプロジル、ロラカルベフ、セフロキシム、セフォキシチン、セフォテタン、セファクロル、セファマンドール、セフトリアキソン、セフジニル、セフィキシム、セフポドキシム、セフジトレン、セフチブテン、セフトアジジム、セフトタキシム、セフトペラゾン、セフチゾキシム、セフェピム、セフィデロコル、セフピロム、セフトタロリン、ベンザチン、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、プロカインペニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、テモシリン、アモキシシリン、アンピシリン、メシリナム、ピペラシリン、カルベニシリン、チカルシリン、カルベニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、ピペラシリン、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、ファロペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、ラズペネム、テビペネム、チエナマイシン、アズトレオナム、チゲルモナム (T i g e r m o n a m)、ノカルジシン A、タプトキシニン β ラクタム、クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタム、またはアビバクタムが挙げられてもよ

40

50

いが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、セファドロキシ
シル、セファゾリン、セファレキシン、セファロチン（C e f a l o t i n）、もしくは
セファロチン（C e f a l o t h i n）などのセファロスポリン（第1世代）、または代
わりに、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、もしくはセ
フロキシムなどのセファロスポリン（第2世代）であってもよい。代わりに、抗生物質製
剤は、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セ
フポドキシム、セフチブテン、セフチゾキシム、およびセフトリアキソンなどのセファロ
スポリン（第3世代）、または、セフェピムおよびセフトビプロールなどのセファロスポ
リン（第4世代）であってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、クリンダ
マイシンおよびアジスロマイシンなどのリンコサミド、または、アジスロマイシン、クラ
リスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレア
ンドマイシン、テリスロマイシン、およびスペクチノマイシンなどのマクロライドであ
ってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、アズトレオナムなどのモノバクタ
ム、または、フラゾリドンもしくはニトロフラントインなどのニトロフランであってもよ
い。いくつかの実施形態では、抗生物質製剤は、アモキシシリン、アンピシリン、アズロ
シリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メ
ズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンGまたはV、ピペラシリン、テモシ
リン、およびチカルシリンなどのペニシリンであってもよい。いくつかの実施形態では、
抗生物質製剤は、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スル
ファダイアジン、スルファジアジン銀、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、ス
ルファニルアミド（S u l f a n i l i m i d e）、スルファサラジン、スルフイソキサ
ゾール、トリメトプリム、およびトリメトプリム－スルファメトキサゾール（コトリモキ
サゾール）（T M P - S M X）などのスルホンアミドであってもよい。いくつかの実施形
態では、抗生物質製剤は、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボ
フロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシ
ン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレバフロキサシン、スパルフロキサシン、
およびテマフロキサシンなどのキノロンであってもよい。いくつかの実施形態では、バシ
トラシン、コリスチン、およびポリミキシンBなどのポリペプチドであってもよい。いく
つかの実施形態では、抗生物質製剤は、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサ
イクリン、およびオキシテトラサイクリンなどのテトラサイクリンであってもよい。いく
つかの実施形態では、抗生物質製剤は、マイコバクテリウムに対して有効性を示してもよ
い。抗生物質製剤は、クロファジミン、ランプレン、ダブソン、カプレオマイシン、サイ
クロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピ
シン、リファブチン、リファベンチン、またはストレプトマイシンであってもよい。いく
つかの実施形態では、抗生物質製剤は、セフトビプロール、セフトロリン、クリンダマイ
シン、ダルババンシン、ダプトマイシン、リネゾリド、ムピロシン、オリタババンシン、テ
ジゾリド、テラバンシン、チゲサイクリン、バンコマイシン、アミノグリコシド、カルバ
ペネム、セフトジジム、セフェピム、セフトビプロール、フルオロキノロン、ピペラシリ
ン、チカルシリン、メチシリン、リネゾリド、ストレプトグラミン、チゲサイクリン、ダ
プトマイシン、これらのいずれかの塩、またはそれらの任意の組合せを含んでもよい。い
くつかの実施形態では、医薬製剤は、抗生物質をさらに含む。いくつかの実施形態では、
抗生物質は、セファゾリンである。

10

20

30

40

50

【0098】

いくつかの実施形態では、追加の医薬製剤は、本明細書に開示の抗微生物剤であっても
よい。いくつかの実施形態では、抗微生物剤は、システアミンまたはその塩であってもよ
い。システアミンは、典型的に、感染症由来でないシスチノーシスなどの疾病を治療す
るために使用することができるが、抗微生物化合物としてのシステアミンの使用は、有望で
あることが示された。例えば、国際公開第2010112848号には、シュードモナス
を含む幅広い範囲の菌株に対して、細菌バイオフィルム属、スタフィロコッカス属、ヘモ
フィルス属、バークホルデリア属、ストレプトコッカス属、プロピオニバクテリウム属を

含む広い範囲のバクテリア菌株に対してバイオフィルムの形成を阻害することができる抗微生物剤としてシステアミンを含有する製剤の使用について記載されている。

【0099】

いくつかの実施形態では、追加の医薬製剤は、抗ウイルス剤であってもよい。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、アシクロビル、プリブジン、シドフォビル、ドコサノール、ファムシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、リバビリン・アマンタジン、リマンタジン、ノイラミニダーゼ阻害剤、オセルタミビル、ザナミビル、それらの任意の塩、またはそれらの任意の組合せであってもよい。

10

【0100】

いくつかの実施形態では、追加の医薬製剤は、抗悪性腫瘍薬であってもよい。いくつかの実施形態では、抗悪性腫瘍薬は、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ドキシルビシン、プロカルバジン、プレドニゾロン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、エピルビシン、それらの任意の塩、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択されてもよい。

【0101】

いくつかの実施形態において、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含む医薬製剤は、抗ウイルス剤になりえる。

【0102】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と水性担体とを含有する医薬製剤は、本明細書に開示の抗生物質または追加の抗ウイルス剤との併用で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、抗生物質と共に、異なる回数および／または異なる投与経路で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、抗生物質と共に、同じ回数および／または同じ投与経路で投与される。

20

【0103】

感染症

本明細書では、ペプチドと水性担体とを含む医薬製剤、ならびに、当該医薬製剤を投与することを含む、疾患または疾病を予防する方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または疾患は、感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は、微生物感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は、細菌感染症、ウイルス感染、真菌感染症、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、細菌の種は、感染症に罹患している対象から単離される。いくつかの実施形態では、細菌負荷という用語は、細菌感染症からの細菌の量または微生物の量を指してもよい。本明細書に記載のペプチドと水性担体とを含む医薬組成物は、細菌感染症における細菌負荷を軽減させることができる。いくつかの実施形態では、感染症は、人工関節周囲感染症（PJI）である。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、細菌感染症は、スタフィロコッカス属（例えば、スタフィロコッカス・アウレウス NCTC 10442 およびスタフィロコッカス・アウレウス ATCC 25923）、スタフィロコッカス・エピデルミディス、クラミジア属（例えば、クラミジア・トラコマチス、肺炎クラミジア、オウム病クラミジア）、エンテロコッカス属（例えば、エンテロコッカス・フェカリス）、ストレプトコッカス・ピオゲネス、リステリア属、シュードモナス属、マイコバクテリウム属（例えば、結核菌複合体）、エンテロバクター属、カンピロバクター属、サルモネラ属、ストレプトコッカス属（例えば、A 群溶血性レンサ球菌、B 群溶血性レンサ球菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ）、ヘリコバクター属（例えば、ヘリコバクター・ピロリ、ヘリコバクター・フェリス）、ナイセリア属（例えば、淋菌、髄膜炎菌）、ボレリア・ブルグドルフェリ、シゲラ属（例えば、シゲラ・フレックスネリ）、エシェリキア・コリ（エシェリキア・コリ O157:H7 NCTC 12900）、ヘモフィルス属（例えば、ヘモフィルス・インフルエンザ）フ

40

50

ランシセラ・ツラレンシス、バチルス属（例えば、バチルス・アンシラシス）、クロストリジウム属（例えば、クロストリジウム・ボツリヌス、クロストリジウム・ディフィシル）、エルシニア属（例えば、エルシニア・ペスティス）、トレポネーマ属、バークホルデリア属（例えば、バークホルデリア・セパシア複合体、バークホルデリア・マレイ、バークホルデリア・シュードマレイ）、プロピオニバクテリウム属（例えば、プロピオニバクテリウム・アクネス）、アシネトバクター種、アクチノマイセス種、キャンピロバクター種、カンジダ種、コリネバクテリウム・ミヌティシマム、偽ジフテリア菌、コリネバクテリウム・ストラチウム（*Corynebacterium stratium*）、コリネバクテリア群 G1、コリネバクテリア群 G2、腸内細菌科細菌、エンテロコッカス種、クレブシエラ・ニューモニエ、モラクセラ種、非結核性抗酸菌種、ポルフィロモナス種、プレボテラ・メラニノゲニク（*Prevotella melaninogenicus*）、サルモネラ・ティフィムリウム、セラチア・マルセスセンス、ストレプトコッカス・アガラクティアエ、ストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・ミティス、ストレプトコッカス・サングイス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ビブリオ・コレラ、コクシジオイデス種、またはクリプトコックス種からなる群から選択される細菌の種に由来してもよいが、この群に限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、スタフィロコッカス・アウレウス、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、カルバペネム耐性の腸内細菌科細菌、スタフィロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・サリバリウス、コリネバクテリウム・ミヌティシマム、偽ジフテリア菌、コリネバクテリウム・ストラチウム（*Corynebacterium stratium*）、コリネバクテリア群 G1、コリネバクテリア群 G2、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ミティス、ストレプトコッカス・サングイス、エシェリキア・コリ、クレブシエラ・ニューモニエ、シュードモナス・エルギノーザ、シュードモナス・エルギノーザ、バークホルデリア・セパシア、セラチア・マルセスセンス、ヘモフィルス・インフルエンザ、モラクセラ属、髄膜炎菌、淋菌、サルモネラ・ティフィムリウム、アクチノマイセス属、ポルフィロモナス種、プレボテラ・メラニノジェニカス、ヘリコバクター・ピロリ、ヘリコバクター・フェリス、またはカンピロバクター・ジェジュニの少なくとも1つに対して細菌の感染症を減少させることができる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、スタフィロコッカス・エピデルミディス（*Staphylococcus epidermidis*）、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス（*Staphylococcus lugdenensis*）、スタフィロコッカス・ヘモリティカス（*Staphylococcus haemolyticus*）、スタフィロコッカス・ホミニス（*Staphylococcus hominis*）、スタフィロコッカス・サブロフィティカス（*Staphylococcus saprophyticus*）、スタフィロコッカス・シミュランス（*Staphylococcus simulans*）、スタフィロコッカス・ワーネリー（*Staphylococcus warnerii*）、スタフィロコッカス・カピティス（*Staphylococcus capitis*）、スタフィロコッカス・カプレ（*Staphylococcus caprae*）、スタフィロコッカス・ペテンコフェリ（*Staphylococcus pettenkoferi*）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）、ストレプトコッカス・アガラクティアエ（*Streptococcus agalactiae*）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）、C群溶血性レンサ球菌（Group C streptococci）、ストレプトコッカス・コンステラタス（*Streptococcus constellatus*）、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*）、エンテロコッカス・フェシウム（*Enterococcus faecium*）、コリネバクテリウム・ジェイケイウム（*Corynebacterium jeikeium*）、ラクトバチルス・アシドフィルス（*Lactobacillus*

10

20

30

40

50

acidophilus)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・ノソコミアリス (*Acinetobacter nosocomialis*)、アシネトバクター・ピッティ (*Acinetobacter pittii*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・レイディオレジステンス (*Acinetobacter radioresistens*)、アシネトバクター・ウルシンギ (*Acinetobacter ursingii*)、シュドモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、シトロバクター・コセリ (*Citrobacter koseri*)、シトロバクター・セドラキ (*Citrobacter sedlakii*)、シトロバクター・ブラアキ (*Citrobacter braakii*)、モーガネラ・モーガニ (*Morganella morganii*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティ (*Providencia stuartii*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、プロピオニバクテリウム・アクネス (*Propionibacterium acnes*)、クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*)、クロストリジオイデス・パーフリンジェンス (*Clostridioides perfringens*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、プレボテラ・ビビア (*Prevotella bivia*)、エガセラ・レンタ (*Eggerthella lenta*)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*)、およびそれらの任意の組合せの群から選択される細菌の種に由来してもよい。いくつかの実施形態では、細菌は、抗生物質耐性 (*antibiotic-tolerant*) または抗生物質耐性 (*antibiotics-resistant*) であってもよい。菌株はまた、本明細書に記載の抗生物質耐性の変異体または菌株であってもよい。いくつかの実施形態では、菌株は、本明細書に記載の抗生物質に対して耐性を有してもよい。いくつかの実施形態では、菌株は、セフトピプロール、セフトロリン、クリンダマイシン、ダルババンシン、ダプトマイシン、リネゾリド、ムピロシン、オリタババンシン、テジゾリド、テラバンシン、チゲサイクリン、バンコマイシン、アミノグリコシド、カルバペネム、セフトジジム、セフェピム、セフトピプロール、フルオロキノロン、ピペラシリン、チカルシリン、リネゾリド、ストレプトグラミン、チゲサイクリン、ダプトマイシン、またはそれらの任意の組合せなどの抗生物質に対して耐性を有してもよい。

【0105】

いくつかの実施形態では、細菌感染症は、創、外科手術、埋入された医療装置もしくは人工関節、生体移植、または当業者に公知である他の感染症の原因から生じ得る。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、埋入された医療装置または人工関節の場所において、埋入された医療装置または人工関節から生じる。いくつかの実施形態では、埋入された医療装置または人工関節は、人工関節周囲感染症 (PJI) につながり得る。いくつかの実施形態では、人工関節周囲感染症は、第1段階の人工関節周囲感染症または第2段階の人工関節周囲感染症である。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、人工関節周囲感染症

10

20

30

40

50

である。いくつかの実施形態では、人工関節は、人工膝関節、人工肩関節、人工股関節、人工肘関節、人工足関節、人工手関節、または人口脊椎関節である。いくつかの実施形態では、感染症は、肩感染症、膝感染症、急性感染症、慢性感染症、またはそれらの任意の組合せである。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、バイオフィームにつながり得る。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、抗生物質耐性の細菌によって生じる。

【0106】

いくつかの実施形態では、感染部位は、人工関節を含まない。

【0107】

生物学的バイオフィームとも称される微生物バイオフィームは、重合体物質の細胞外マトリックスに埋め込まれた微生物細胞のコミュニティーであり、生体表面または非生体表面に付着し得る。微生物（細菌、真菌、および／または原生動物、ならびに、関連するバクテリオファージおよび他のウイルス）の範囲は、これらのバイオフィームに見出すことができる。バイオフィームは、本質的に遍在しており、一般的に広範囲の環境に見出される。バイオフィームは、多くの感染症に関係し、特に感染症治療の反抗の寄与するため、科学業界および医学業界によってますます認識されてきている。バイオフィームは、哺乳動物中の多数の疾患状態に対する原因微生物であり、ヒトの感染症の80%に関係している。例としては、皮膚および創傷感染症、中耳感染症、胃腸管感染症、腹膜感染症、尿管感染症、口腔軟組織感染症、歯苔の形成、眼感染症（コンタクトレンズ汚染を含む）、心内膜炎、嚢胞性繊維症における感染症、ならびに、人工関節、歯科インプラント、カテーテル、および心臓インプラントなどの内在医療装置の感染症が挙げられてもよい。バイオフィーム中の微生物は、それらのプランクトン生物の相当物より著しく多くの抗菌治療への耐性を有し得る。バイオフィームの形成は、単に微生物が表面に付着する能力に限定されない。バイオフィーム中で増殖する微生物は、バイオフィームが最初に発達した実際の物理的な下層よりも互いの間で相互作用し得る。バイオフィームに関連する微生物が宿主の疾患を引き起こす、示唆された機構は、(i) バイオフィームマトリックスを介する抗菌剤の浸透の遅延、(ii) 内在医療装置のバイオフィームからの細胞または細胞凝集物の分離、(iii) 内毒素の産生、(iv) 宿主免疫系に対する耐性、(v) 抗菌耐性および／または毒性の決定遺伝子の水平な遺伝子導入を介した耐性のある生物体の生成のためのニッチの提供、ならびに (vi) 増殖速度の改善（すなわち、代謝の休眠）を含んでもよい。

【0108】

いくつかの実施形態では、細菌、真菌、および／または原生動物、ならびに、本明細書に記載の関連するバクテリオファージおよび他のウイルスは、バイオフィームを分泌し得る。いくつかの実施形態では、細菌、真菌、および／または原生動物、ならびに、本明細書に記載の関連するバクテリオファージおよび他のウイルスは、バイオフィームを形成し得る。少なくとも部分的に生物学的バイオフィームに浸透するか、生物学的バイオフィームの形成を阻害するか、または生物学的バイオフィームを破壊するために、本明細書に記載のペプチドまたはその塩と水性担体とを含む医薬製剤が投与されてもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的に生物学的バイオフィームの形成を阻害するか、または生物学的バイオフィームを破壊するために、追加の薬剤が添加されてもよい。

【0109】

いくつかの実施形態では、感染症は、ウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、ウイルスは、DNAウイルス、RNAウイルス、または逆転写酵素（レトロ）ウイルスであってもよい。ウイルスは、dsDNA（二本鎖DNA）ウイルス、ssDNA（一本鎖DNA）ウイルス、dsRNA（二本鎖RNA）ウイルス、+ssRNA（+鎖もしくはセンス一本鎖RNA）ウイルス、-ssRNA（-鎖もしくはアンチセンスRNA）ウイルス、ssRNA-RT（一本鎖RNA逆転写酵素）ウイルス、またはdsDNA-RT（二本鎖DNA逆転写酵素）ウイルスであってもよい。本明細書に記載されるように、本明細書に記載のペプチドは、外膜ウイルスのウイルスエンベロープの完全性を破壊するために操作されてもよい。そのような破壊は、ウイルスの生存能力を少なくとも部分的に

減少させ、それにより、ウイルスによって引き起こされた感染症を寛解することができる。ウイルスは、限定されないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、トガウイルス、コロナウイルス、C型肝炎、D型肝炎、オルソミクソウイルス、パピロマウイルス、ポリオマウイルス、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、小痘ウイルス、牛痘ウイルス、羊痘ウイルス、オルフウイルス、猿痘ウイルス、ワクシニアウイルス、パラミクソウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、ラブドウイルス、ブンヤウイルス、フィロウイルス、アルファウイルス、アレナウイルス、レンチウイルス、およびそれらの任意の組合せの群に由来してもよい。いくつかの実施形態では、ウイルスは、外膜ウイルスであってもよい。外膜ウイルスの例としては、ポックスウイルス、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、トガウイルス、コロナウイルス、C型肝炎、D型肝炎、オルソミクソウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、小痘ウイルス、牛痘ウイルス、羊痘ウイルス、オルフウイルス、猿痘ウイルス、ワクシニアウイルス、ラブドウイルス、ブンヤウイルス、フィロウイルス、アルファウイルス、アレナウイルス、レンチウイルスなどが挙げられてもよい。

10

【0110】

また、本明細書に記載のペプチドまたはその塩、あるいはペプチドまたはその塩を含む組成物の投与によって、真菌、原生動物、または他の寄生虫感染症の治療も想定される。いくつかの実施形態では、病原体は、薬剤耐性の真菌、原生動物、または他の寄生生物であってもよい。

20

【0111】

寄生性病原体は、限定されないが、トリパノソーマ属（クルーズ・トリパノソーマ、ブルース・トリパノソーマ）、リーシュマニア属、ジアルジア属、トリコモナス属、エンタメーバ属、ネグレリア属、アカントアメーバ属、住血吸虫属、マラリア原虫属、クリプトスポリジウム属、イソスポラ属、バランチジウム属、ロア糸状虫、回虫、イヌ糸状虫、およびトキソプラズマ属（例えば、トキソプラズマ・ゴンディ）からなる群から選択される寄生虫に由来してもよい。

【0112】

病原性真菌は、限定されないが、カンジダ属（例えば、カンジダ・アルビカンズ）、エピデルモフィトン属、エキソフィアラ属、ミクロスポルム属、トリコフィトン属（例えば、トリコフィトン・ルブルムおよびトリコフィトン・インテルジギターレ）、白癬属、アスペルギルス属、ブラストミセス属、ブラストシゾミセス属、コクシジオイデス属、クリプトコックス属（例えば、クリプトコックス・ネオフォルマンズ）、ヒストプラスマ属、パラコクシジオイデス属、スポロトリクス属、アブシディア属、クラドフィアロフォラ属、フォンセケア属、フィアロフォラ属、ラカジア属、アルスログラフィス（*Arthrgraphis*）属、アクレモニウム（*Acremonium*）属、アクチノマジュラ属、アポフィソミセス属、エモンシア属、バシジオボルス属、ボーベリア属、クリソスポリウム属、コニディオボラス属、カニングハメラ属、フザリウム属、ゲオトリクム属、グラフェン（*Graphium*）属、レプトスファエリア属、マラセチア属（例えば、マラセチア・フルフル）、ムーコル属、ネオテスツディナ属、ノカルジア属、ノカルジオプシス属、ペシロマイセス属、フォーマ属、ピエドライヤ属、ニューモシスチス（*Pneumocystis*）属、シュードアレシェリア属、ピレノカエタ属、リゾムーコル属、リゾプス属、ロドトルラ属、サッカロマイセス属、スケドスポリウム属、スコプラリオプシス属、スポロボロマイセス属、シンセファラストラム属、トリコデルマ属、トリコスボロン属、ウロクラディウム属、ウスチラゴ属、バーティシリウム属、およびワングエラ属から選択される真菌（酵母菌を含む）に由来してもよい。

30

40

【0113】

真菌、細菌、またはウイルス感染症は、全身、局所、皮下、皮膚、または粘膜の感染症であってもよい。爪および皮膚の局所の真菌感染症は、皮膚糸状菌（*dermatophytes*）によって一般的に引き起こされるが、酵母菌などの一部の非皮膚糸状菌も皮

50

膚感染を引き起こし得る。皮膚糸状菌感染症としては、白癬感染症、例えば、白癬性毛瘡（髭）、頭部白癬（頭部）、体部白癬（身体）、股部白癬（鼠径部）、顔面白癬（顔面）、手白癬（手）、足部白癬（足）、爪白癬（爪）、癬風（秕糠疹）、異型白癬、または黒色癬が挙げられてもよい。感染症は、エピデルモフィトン属、ミクロスポルム属、またはトリコフィトン属（例えば、トリコフィトン・ルブルムおよびトリコフィトン・インテルジギターレ）の真菌に由来し得る。例示的な皮膚糸状菌としては、エピデルモフィトン・フロッコーズム、ミクロスポルム・カニス、ミクロスポルム・オーズアニー、ミクロスポルム・ギブセム、ミクロスポルム・ナヌム、ミクロスポルム・フェルギネウム、ミクロスポルム・ジストルツム、ミクロスポルム・フルブム、トリコフィトン・ルブルム、トリコフィトン・メンタグロフィテス（*Trichophyton mentagrophytes*）・インタディジタル変種、トリコフィトン・メンタグロフィテス・ノジュラーレ変種、トリコフィトン・トンズランス、トリコフィトン・スーダネンセ、トリコフィトン・ピオラセウム、トリコフィトン・メグニニ、トリコフィトン・ショーンレニイ、トリコフィトン・ガリナエ、トリコフィトン・クラジェニイ、トリコフィトン・ヤウンデイ、トリコフィトン・エキナム、トリコフィトン・エリナセイ、およびトリコフィトン・ベルコースムが挙げられてもよい。いくつかの実施形態では、皮膚糸状菌感染症は、爪真菌症であってもよい。「爪真菌症」という用語には、限定されないが、爪真菌症および爪白癬の遠位白色爪甲下、表面白色爪甲下、近位白色爪甲下、2型ジストロフィー性、1型ジストロフィー性、全層性、カンジダ性（例えば、爪甲剥離症および慢性粘膜皮膚疾患）の型が含まれてもよい。爪真菌症に関連付けられる非皮膚糸状菌の真菌としては、アスペルギルス属、セファロスポリウム属、フザリウム・オキシスポラム、スコブラリス・プレビカウリス、およびスキタリジウム属が挙げられてもよい。

10

20

【0114】

いくつかの実施形態では、微生物膜を治療するための本明細書に開示の医薬組成物は、細菌負荷を少なくとも約10%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約20%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約30%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約40%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約50%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約60%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約70%軽減させること、または細菌負荷を少なくとも約80%軽減させること、およびそれらの間の増分軽減させることにつなげることができる。いくつかの実施形態では、微生物膜を治療するための本明細書に開示の抗生物質は、細菌負荷を少なくとも約10%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約20%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約30%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約40%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約50%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約60%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約70%軽減させること、または細菌負荷を少なくとも約80%軽減させること、およびそれらの間の増分軽減させることにつなげることができる。いくつかの実施形態では、微生物膜を治療する方法のために抗生物質と共に投与される本明細書に開示のペプチドを含む医薬組成物は、細菌負荷を少なくとも約10%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約20%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約30%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約40%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約50%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約60%軽減させること、細菌負荷を少なくとも約70%軽減させること、または細菌負荷を少なくとも約80%軽減させること、およびそれらの間の増分軽減させることにつなげることができる。いくつかの実施形態では、微生物膜を治療するための本明細書に開示の抗生物質は、細菌負荷を少なくとも約1 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約2 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約3 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約4 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約5 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約6 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約7 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約8 log 軽減させること、細菌負荷を少なくとも約9 log 軽減させること、または細菌負荷を少なくとも約10 log 軽減させることにつなげることができる。いくつかの実施形態では、細菌負荷は、コロニー形成単位（CFU）

30

40

50

分析によって測定されてもよく、この分析には、微生物膜からサンプルを採取し、サンプルを希釈し、所定の時間量にわたってペトリ皿でサンプルの細胞培養を増殖させ、形成されたコロニー数を計測することが含まれてもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドを含む、微生物膜を治療するための本明細書に開示の医薬組成物は、微生物膜の部分的な破碎または破壊につながり得る。微生物膜を治療するための本明細書に開示の抗生物質は、微生物膜の部分的な破碎または破壊につながり得る。いくつかの実施形態では、微生物膜を治療するための本明細書に開示の医薬組成物は、微生物バイオフィルムの部分的な破碎または破壊につながり得る。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、微生物バイオフィルムの質量を減少させることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、質量を少なくとも約0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12.5%、15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%、30%、32.5%、35%、37.5%、40%、42.5%、45%、47.5%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%、およびそれらの間の任意の割増分減少させることにつなげることができる。

【0116】

キット

本明細書では、キットが開示される。キットは、ある容器内に本明細書に記載されるようなペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、第2の容器内に水性担体とを含んでもよい。いくつかの実施形態では、キット内の水性担体は、炭酸水素ナトリウムである。いくつかの実施形態では、キットは、水を含む第3の容器をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、混合容器をさらに含む。いくつかの実施形態では、混合容器は、点滴静注（IV）バッグ、洗气瓶、または関節灌流システムである。いくつかの実施形態では、容器内のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約0.1mg/mLから約100mg/mLの濃度である。いくつかの実施形態では、容器内のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約15mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約70mg/mL、または約80mg/mLの濃度である。いくつかの実施形態では、容器内のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約3から約7のpHを有する。いくつかの実施形態では、容器内のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、約5のpHを有する。いくつかの態様では、キットは、医薬製剤を単位用量で対象に投与することを指示する説明書をさらに含んでもよい。いくつかの態様では、キットは、その使用に関する説明書を含んでもよい。

【0117】

キットを製造する方法は、第1の容器内にペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩を入れることと、第2の容器内に水性担体（例えば、炭酸水素ナトリウム）を入れることと、第3の容器内に水を入れることと、混合容器を含むこととを含んでもよい。いくつかの実施形態では、方法は、混合容器の中に第1の容器、第2の容器、および第3の容器を加えることをさらに含み、それにより、医薬製剤が得られる。方法は、使用に関する説明書を含むことをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、使用に関する説明書は、医薬製剤を単位用量で対象に投与することを指示してもよい。

【0118】

用語

本出願に明記される様々な範囲の数値の使用は、特に明確に示さない限り、記述された範囲内の最小値および最大値が両方とも「約」という単語に続くかのように近似値として記述される。このようにして、記述された範囲の上下のわずかな変動を用いて、これらの範囲内の数値と実質的に同じ結果を達成することができる。同様に、特に明確に示さない限り、これらの範囲の開示は、最小値と最大値との間のあらゆる値を含む連続範囲である

ことが意図されている。本明細書で示される定義について、それらの定義は、それらの単語または句の語形、同根形、文法的な変化形も指す。

【0119】

本明細書で使用される場合、「バイオフィルム」、「微生物膜」「微生物バイオフィルム」、「細菌膜」という用語は、微生物群やその排泄物を含む任意の膜を指す。

【0120】

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」、「含む (comprise)」、または「含まれる (comprised)」という用語、およびその変化形は、ある製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などの構成要素に関連する場合、非限定であることが意図されており、その製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などがそれらの構成要素を含むが、ほかの構成要素も含んでもよく、それでも依然として、記載の製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などの範囲／定義内に含まれ得る。本明細書で使用される場合、「1つの (「a」または「an」)」は、1つ以上を意味する。本明細書で使用される場合、「別の」は、少なくとも1つ以上の他のものを意味してもよい。

【0121】

本明細書で使用される場合、「物体」という用語は、表面を有する任意の物体を指す。本開示のいくつかの実施形態は、微生物バイオフィルムを予防または治療するために、物体の表面に適用されてもよい。いくつかの実施形態では、物体は、固形状の物体、液体状の物体、硬質の物体、軟質の物体、金属製の物体、共重合体製の物体、セラミック製の物体、複合物製の物体、生体、動物界のメンバー、ヒト、生体移植体、関節置換物、または本開示の方法または製剤の一部を適用することができる表面を有する任意の他の物体であってもよい。

【0122】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、概して、疾患状態（例えば、細菌感染症）を有しているか、疾患状態を有し得るか、または疾患状態を有する疑いがあり得る任意の個体を指す。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、外科手術、物理的な創などによって生じ得る。対象は、動物であってもよい。動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウスもしくはラットなどのげっ歯類、イヌ、ネコ、ブタ、ヒツジ、またはウサギなどの哺乳類であってもよい。動物は、魚類、爬虫類、またはその他であってもよい。動物は、新生児期、乳児期、青年期、または成体期の動物であってもよい。対象は、生体であってもよい。対象は、ヒトであってもよい。ヒトは、1歳、2歳、5歳、10歳、20歳、30歳、40歳、50歳、60歳、65歳、70歳、75歳、または80歳以上であってもよい。ヒトは、約18歳から約90歳であってもよい。ヒトは、約18歳から約30歳であってもよい。ヒトは、約30歳から約50歳であってもよい。ヒトは、約50歳から約90歳であってもよい。対象は、ある疾病の1つ以上の危険因子を有するが、症状がなくてもよい。対象は、疾病の症状がなくてもよい。対象は、ある疾病の1つ以上の危険因子を有してもよい。対象は、疾病の症状があってもよい。対象は、ある疾病の症状があり、その疾病の1つ以上の危険因子を有してもよい。対象は、感染症などの疾患を有し得るか、疾患を有する疑いがあり得る。対象は、感染症などの疾患について治療を受ける患者であってもよい。対象は、細菌感染症などの疾患発症リスクの素因を有し得る。対象は、細菌感染症などの疾患の寛解状態にあってもよい。対象は、細菌感染症を有しなくてもよい。対象は、健常であってもよい。

【0123】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「水性担体」または「薬学的に許容可能な水性担体」は、生理的に適合している、当業者に公知の溶媒または分散媒体などを指す。薬学的に許容可能な担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの1つ以上ならびにそれらの組合せが挙げられる。さらに、薬学的に許容可能な担体は、活性剤の保存期間または有効性を高める、湿潤剤または乳化剤、保存剤、または緩衝剤などの補助物質を少量含んでも

よい。

【0124】

本明細書で使用される場合、活性剤の「有効量」は、所望の結果を達成するのに有効な量を指してもよい。所与の活性剤の有効量は、治療の対象となる障害または疾患の種類および重症度、ならびに、患者の年齢、性別、および体重などの要因に対して変動し得る。

【0125】

「相同性」という用語は、基準ポリペプチドのポリペプチドの同一性%を指し得る。実際問題として、特定のポリペプチドが、（本明細書に記載された特定の核酸配列に相当し得る）本明細書に記載のポリペプチドの任意の参照アミノ酸配列に対し少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であろうとなかろうと、そのような特定のポリペプチド配列は従来、ベストフィットプログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711）などの既知のコンピュータプログラムを用いて判定可能である。特定の配列が本発明に従って参照配列に対して例えば95%同一であるか否かを判定するためにベストフィットまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用すると、パラメータは、同一性のパーセンテージが参照アミノ酸配列の全長にわたって算出されるように、かつ、参照配列におけるアミノ酸残基の総数の最大5%の相同性のギャップが許容されるように設定可能である。

【0126】

例えば、特定の実施形態において、全体配列アラインメントとも称される、参照配列（クエリ配列、即ち、本発明の配列）と被験体配列との間の同一性は、Brutlagらのアルゴリズムに基づいてFASTDBコンピュータプログラムを使用して判定され得る（Comp. App. Biosci. 6:237-245 (1990)）。いくつかの実施形態では、FASTDBアミノ酸アライメントに使用される、同一性が厳密に解釈される特定の実施形態のためのパラメータとしては、スコアリングスキーム=PAM (Percent Accepted Mutation) 0、k-tuple=2、ミスマッチペナルティ=1、結合ペナルティ=20、無作為化群の長さ=0、カットオフスコア=1、ウィンドウサイズ=配列長さ、ギャップペナルティ=5、ギャップサイズペナルティ=0.05、ウィンドウサイズ=500または被験体アミノ酸配列の長さ、いずれか短い方が挙げられてもよい。この実施形態に従い、内部欠失ではなく、N末端またはC末端欠失により被験体配列がクエリ配列よりも短い場合、手動補正が、全体のパーセント同一性を算出するときにFASTDBプログラムが被験体配列のN末端およびC末端のランケーションを考慮しないという事実を考慮に入れるために、その結果になされ得る。クエリ配列に対して、N末端およびC末端にランケートされた対象配列に関して、同一性パーセントは、クエリ配列の総塩基の1パーセントとして、対応する被験体残基に一致しない／該残基と位置合わせされない被験体配列のN末端およびC末端の側方にある、クエリ配列の残基の数の算出によって調整することができる。残基が一致する／位置合わせされるかどうかの判定は、FASTDB配列アラインメントの結果によって判定可能である。その後、このパーセンテージは、最終的の同一性パーセントスコアに到達するために、特定のパラメータを使用してFASTDBプログラムによって算出される同一性パーセントから控除され得る。この最終的な同一性パーセントスコアは、この実施形態のために使用することができる。いくつかの実施形態において、クエリ配列に一致しない／クエリ配列と位置合わせされない、対象配列のN末端およびC末端に対する残基のみが、同一性パーセントスコアを手作業で調整するために考慮される。すなわち、対象配列の最も遠くにあるN末端およびC末端の外側のクエリ残基の位置だけが、この手動補正のために考慮される。例えば、対象配列の90のアミノ酸残基は、同一性パーセントを判定するためにクエリ配列の100の残基と位置合わせされる。欠失は被験体配列のN末端に生じ、それゆえ、FASTDBアライメントはN末端にて最初の10の残基の一致／アライメントを示さない

。10の対になっていない残基は、配列の10%（一致しないN末端およびC末端の残基の数／クエリ配列における残基の総数）を表し、そのため、10%はFASTDBプログラムによって算出されたパーセント同一性スコアから控除される。残りの90の残基が完全に一致した場合、最終的な同一性パーセントは90%になる。別の例において、対象配列の90の残基はクエリ配列の100の残基と比較される。この時、欠失は内部欠失であり、従って、クエリと一致しない／位置合わせされない対象配列のN末端またはC末端に残基は存在しない。この場合、FASTDBによって算出された同一性パーセントは手作業で補正されない。クエリと一致しない／位置合わせされない、FASTDBアライメントに表示されるような対象配列のN末端およびC末端の端部の外側の残基の位置のみが、手作業で補正される。

10

【0127】

本明細書で使用される場合、「同時投与」、「～との併用で投与される」という用語、またはその文法上の同等物などは、選択された治療薬を対象に投与することを包含し、かつ、同じまたは異なる投与経路、あるいは同じまたは異なる時間で薬剤が投与される治療レジメンを含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、他の薬剤と同時に投与される。これらの用語は、薬剤および／またはその代謝物質の両方が同時に対象の中に存在するように、2つ以上の薬剤を対象に投与することを包含する。これらの用語は、同時に投与すること、異なる時点で投与すること、および／または、両方の薬剤が存在する組成物で投与することを含む。それゆえ、いくつかの実施形態では、ペプチドおよび追加の薬剤は、単一の組成物で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび追加の薬剤は、組成物で混合されてもよい。いくつかの実施形態では、同じペプチドまたは薬剤は、異なる投与経路の組合せを介して投与されてもよい。いくつかの実施形態では、投与される各薬剤は、治療上有効な量であってもよい。

20

【0128】

本明細書で使用される場合、「室温」または「モニタリングされた室温」という用語は、約20℃から約22℃と定義され得る。

【実施例】

【0129】

以下の実施例は、本開示のいくつかの実施形態をさらに説明するために示されており、開示の範囲を限定することを意図するものではない。それらの例示的な性質により、当業者に知られている他の手順、方法論または技術を代替的に使用してもよいことが理解されるであろう。

30

【0130】

実施例1：人工関節周囲感染症（PJI）において一般的に見出される分離株に対するペプチド製剤の活性

104種のスタフィロコッカス・エピデルミディスの分離株、53種の他のコアグラゼ陰性ブドウ球菌（CONS）、3種のS. アウレウス、ならびに、腸内細菌、シュードモナス・エルギノーザ、およびアシネトバクター・バウマニからなる66種のグラム陰性分離株に対して、ペプチド配列番号1の製剤を微量液体希釈によって評価した。

【0131】

対照薬として、イミペネム、レボフロキサシン、チゲサイクリン、リネゾリド、バンコマイシン、オキサシリン、セフトジジム、コリスチン、およびアミカシンを試験した。試験は、米国臨床検査標準協議会（Clinical and Laboratory Standards Institute；CLSI）（M7およびM100）のガイドラインに従って行った。供試生物には、米国培養細胞系統保存機関（American Type Culture Collection）、米国疾病管理センター（Centers for Disease Control）Antibiotic Reference Bankから得た参照株と、Micromyxリポジトリから得た臨床分離株とを含めた。すべての生物について、微量液体希釈MICアッセイで試験するために用いた培地は、カチオン調整ミューラーヒントンブロスとし、配列番号1の製剤には、0.002

40

50

% P - 8 0 添加 R P M I - 1 6 4 0 培地のみを含めた。

【 0 1 3 2 】

【 表 2 】

表 2. C o N S および耐性グラム陰性*病原体に対する R P M I での配列番号 1

	M I C ₅₀ (μ g / m L)	M I C ₉₀ (μ g / m L)
全 S. エピデルミディス (N = 1 0 4)	0.12	0.12
M S S E (N = 4 6)	0.12	0.12
M R S E (N = 5 8)	0.12	0.12
エピデルミディスではない C o N S (N = 5 3)	0.06	0.06
S. アウレウス (N = 3)	0.12	0.12
腸内細菌 (N = 2 2)	0.5	0.5
P. エルギノーザ (N = 2 0)	1	1
A. バウマニ (N = 2 4)	0.25	0.25

【 0 1 3 3 】

略語： M S S E 、メチシリン感受性スタフィロкокカス・エピデルミディス； M R S E 、メチシリン耐性スタフィロкокカス・エピデルミディス。

【 0 1 3 4 】

* 試験したグラム陰性分離株のおよそ 9 0 % は、カルバペネム耐性であった。

【 0 1 3 5 】

配列番号 1 の製剤は、 R P M I で、複数の薬物耐性を有する分離株を含む S. エピデルミディス、エピデルミディス属ではない C o N S 、 S. アウレウス、腸内細菌、 P. エルギノーザ、および A. バウマニに対して評価したところ、強力な抗微生物活性を有していることが判明した。

【 0 1 3 6 】

実施例 2 ：ペプチド製剤のオスモル濃度分析

炭酸水素ナトリウム溶液を含む、配列番号 1 に対応するペプチドの製剤を、オスモル濃度について試験した。試験した製剤は、強度（製剤中のペプチドの濃度）ならびに炭酸水素ナトリウムの濃度に基づいて変動する。製剤およびそれに対応する測定した m O s m o l / k g 単位のオスモル濃度を、表 3 に列記する。

【 0 1 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 炭酸水素ナトリウムでの配列番号 1 の製剤のオスモル濃度

説明	強度	mOsmol/kg
配列番号 1 10mg と 200mMのNaHCO ₃	3mL中10mg/mL	373
配列番号 1 10mg と 150mMのNaHCO ₃	3mL中10mg/mL	299
配列番号 1 10mg と 100mMのNaHCO ₃	3mL中10mg/mL	207
配列番号 1 10mg と 50mMのNaHCO ₃	3mL中10mg/mL	123
配列番号 1 3mg と 200mMのNaHCO ₃	3mL中3mg/mL	350
配列番号 1 3mg と 150mMのNaHCO ₃	3mL中3mg/mL	277
配列番号 1 3mg と 100mMのNaHCO ₃	3mL中3mg/mL	188
配列番号 1 3mg と 50mMのNaHCO ₃	3mL中3mg/mL	115
配列番号 1 10mg と 200mMのNaHCO ₃	3mL中1mg/mL	345
配列番号 1 10mg と 150mMのNaHCO ₃	3mL中1mg/mL	269
配列番号 1 10mg と 100mMのNaHCO ₃	3mL中1mg/mL	181
配列番号 1 10mg と 50mMのNaHCO ₃	3mL中1mg/mL	92
配列番号 1 10mg と 200mMのNaHCO ₃	3mL中0mg/mL	338
配列番号 1 10mg と 150mMのNaHCO ₃	3mL中0mg/mL	267
配列番号 1 10mg と 100mMのNaHCO ₃	3mL中0mg/mL	177
配列番号 1 10mg と 50mMのNaHCO ₃	3mL中0mg/mL	104

【0138】

実施例 3. 配列番号 1 と水性担体との間の相乗効果

試験 1. 本試験では、配列番号 1 および炭酸水素ナトリウムを、最初に単独で、カチオン調整ミューラーヒントンブロス (CAMHB) 培地とロズウェルパーク記念研究所 (RPMI-1640) 培地の両方で微量希釈 MIC 試験によって評価した。これに加えて、配列番号 1 および炭酸水素ナトリウムの単独および併用での活性を、チェッカーボードアッセイで部分阻害濃度 (Fractional Inhibitory Concentration; FIC) を判定することによって評価した。FIC 指数 (FICI) 値に基づいて、配列番号 1 と炭酸水素ナトリウムとの間に相乗的な相互作用が存在するか、相反

的な相互作用が存在するか、無関係な相互作用が存在するかを判定した。

【0139】

材料および方法。

【0140】

【表4】

表4. 試験薬剤、希釈剤、および試験濃度

薬剤	溶媒／希釈剤	試験濃度範囲 (MIC)	試験濃度範囲 (FIC)
配列番号1	水 (pH5、1%の氷AcOHで調整済)／生理食塩水 0.0025 P-80	0.03～32 μg／mL	0.015～16 μg／mL (CAMHB) 0.004～4 μg／mL (RPMI)
NaCHO ₃ (炭酸水素ナトリウム)	試験培地	2～200 mM	1.5～100 mM (全種類の培地)

【0141】

1%の氷酢酸を用いてpH5.0に調節した水で5.12mg／mLとなるように配列番号1の原液を製造した。配列番号1の原液を20倍に希釈し、MIC試験およびFIC試験における最高試験濃度とした。炭酸水素ナトリウムは、示した最高濃度の試験培地に直接溶解し、MIC試験およびFIC試験において必要に応じて、試験培地で希釈した。

【0142】

生物

【0143】

供試生物(表7)は、Micromyx (MMX) リポジトリから得た臨床分離株、米国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection; ATCC、バージニア州マナサス) および米国疾病管理センター (Centers for Disease Control; CDC、ジョージア州アトランタ) から得た参照分離株からなるものとした。最初の受け取りの際、分離株は、各生物に適した寒天培地上に好適な条件下で画線した。生物は、35℃、周囲雰囲気中で18～24時間インキュベートした。これらの増殖プレートから回収したコロニーを、凍結保護物質を含む適切な培地で再懸濁した。次いで、各懸濁液のアリコートをして-80℃で凍結貯蔵した。試験前に、すべての生物を、5%ヒツジ血液を含むトリプチケースイ寒天上で培養した。上述のように、寒天プレートをインキュベートした。

【0144】

試験培地。

【0145】

MIC試験およびFIC試験において使用する試験培地は、カチオン調整ミューラーヒントンス (CAMHB) およびロズウェルパーク記念研究所 (RPMI-1640) とし、3-(N-モルホリノ) プロパンスルホン酸 (MOPS) を用いて緩衝した。試験の前に、各試験培地に0.002% Tween-80 (P-80) を添加した。

【0146】

炭酸水素ナトリウムは、最高試験濃度でCAMHBおよびRPMIに溶解し、NaOH

を用いてpHを7.0に調節した。炭酸水素ナトリウムを含む培地は、他の試験濃度を達成するために無菌培地でさらに希釈した。

【0147】

MICアッセイ方法論。

【0148】

米国臨床検査標準協議会(CLSI)のガイドラインに従って微量液体希釈を行うためにMICアッセイプレート調製し、自動液体ハンドラー(Bioek 3000およびBioek FX)ならびに多重チャネルピペットを使用して連続希釈および液体移動を行った。MICアッセイプレートは、娘プレートのレイアウトを模倣した96穴ディープウェル微量希釈プレートを使用して調製した。Bioek FXを使用して、試験培地(炭酸水素ナトリウム添加ありと添加なしのCAMHBおよびRPMI) 85 μ Lを各ウェルに分配した。

10

【0149】

母プレートについては、標準的な96ウェル微量希釈プレート全体のウェルの縦列2から12に、0.002% P-80添加無菌生理食塩水150 μ Lを充填した。試験対象であるMIC範囲の最高最終濃度の20倍のアリコート300 μ Lを、プレートの縦列1の対応するウェルに添加した。Bioek 3000を使用して、縦列2から11のプレートの各横列全体に水平に11の2倍連続希釈を作製した。次いで、Bioek FXを使用して、5 μ Lの配列番号1および生理食塩水0.002% P-80を娘プレートに移した。意図する活性薬剤はすでに培地に溶解しているので、炭酸水素ナトリウムを含む横列については、薬物の代わりに生理食塩水0.002% P-80を使用した。

20

【0150】

各生物の規格化された接種物をCLSI法に従って調製した。懸濁液を、0.5マックファランド標準液と同等のものに調製し、続いて、1:10に希釈して試験培地とした。接種物を、縦に区切られた無菌リザーバに分注し、Bioek 3000を使用して、プレートに接種した。娘プレートをBioek 3000の作業表面に逆配置で置き、低薬物濃度から高薬物濃度に接種を行えるようにした。Bioek 3000によって、希釈した懸濁液10 μ Lを各ウェルに移した。この接種によって、娘プレートの各ウェルでおおよそ 5×10^5 CFU/mLの最終細胞密度が得られた。プレートを35°Cで16~20時間インキュベートした。プレートビューアーを使用して、マイクロプレートを底部から観察し、生物の目に見える増殖を阻害する薬物の最低濃度として、MICを記録した。また、未接種の溶解度対照プレートを観察して、薬物の沈澱の証拠とした。

30

【0151】

FICチェッカーボードアッセイ手順。

【0152】

FIC試験範囲は、微量液体希釈MIC試験データに基づいて設定した。FICアッセイプレートは、微量液体希釈感受性試験を行うためにCLSIガイドラインに従って調製し、自動液体ハンドラーおよび多重チャネルピペットを使用して、連続希釈および液体移動を行った。

【0153】

配列番号1は、試験培地に応じて2つの濃度範囲で試験した。0.002% P-80添加CAMHBで試験したすべての生物は、0.015~16 μ g/mLで試験した。0.002% P-80添加RPMIで試験する際は、試験する範囲は、0.004~4 μ g/mLとした。配列番号1の各母プレートについては、標準的な96ウェル微量希釈プレート全体のウェルの縦列2から12に、0.002% P-80添加無菌生理食塩水150 μ Lを充填した。試験対象である各希釈範囲の最高最終濃度の20倍のアリコート300 μ Lを、プレートの縦列1の各ウェルに添加した。Bioek 3000を使用して、縦列2から11のプレートの各横列全体に水平に11の2倍連続希釈を作製した。これによって、CAMHBおよびRPMIの2つの配列番号1の母プレートを得た。

40

【0154】

50

炭酸水素ナトリウムについては、大量の培地で2倍連続希釈系列を調製し、最終FIC量（100 μ L）によって、プレートの縦列の上から下に、100 mMから1.5 mMが得られた。96穴ディープウェルプレートのウェルは、横列AからGに、炭酸水素ナトリウムの連続希釈セット1.8 mLを充填し、横列Hに、通常の培地を充填した。炭酸水素ナトリウムを添加した培地を含む娘ウェルプレートは、Biomek FXで、ディープウェルから96ウェル微量定量プレートに移した培地85 μ Lを使用して調製した。次いで、娘プレートは、Biomek FXを使用して、配列番号1の母プレートの各ウェルから各娘プレートの対応するウェルに薬物溶液5 μ Lを1回の工程で移して完成させた。MICを判定するために、チェッカーボードパネルの横列Hと縦列12のそれぞれに、連続希釈の配列番号1および炭酸水素ナトリウムを単独でそれぞれ含めた。娘プレートは、各培地の種類について調製を行い、両培地の種類ですべての生物を試験するために、合計2回調製した。

10

【0155】

各生物について、標準的な接種物をCLSI法に従って調製した。コロニーを主プレートから回収して、懸濁液を0.5マクファースランド濁度標準液と同等のものに調製した。懸濁液を適切なブロスで1:10にさらに希釈した。Biomek 3000を使用して、規格化された接種物10 μ Lを各ウェルに、低濃度から高濃度に移した。この接種によって、娘プレートの各ウェルでおおよそ 5×10^5 CFU/mLの最終細胞密度が得られた。試験形式によって、各薬剤を薬物濃度の変動率で、単独（縦列12と横列H）および併用で試験する8×12チェックボードを作成した。例示的なチェックボードパネルは、表5および表6に示す。プレートを35℃で16～20時間インキュベートした。

20

【0156】

【表5】

表5. 配列番号1および炭酸水素ナトリウムのためのCAMHBのチェックボードパネル

CAMHB		配列番号1											
NaCHO ₃ (mM)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	A	16/100	8/100	4/100	2/100	1/100	0.5/100	0.25/100	0.12/100	0.06/100	0.03/100	0.015/100	0/100
	B	16/50	8/50	4/50	2/50	1/50	0.5/50	0.25/50	0.12/50	0.06/50	0.03/50	0.015/50	0/50
	C	16/25	8/25	4/25	2/25	1/25	0.5/25	0.25/25	0.12/25	0.06/25	0.03/25	0.015/25	0/25
	D	16/12.5	8/12.5	4/12.5	2/12.5	1/12.5	0.5/12.5	0.25/12.5	0.12/12.5	0.06/12.5	0.03/12.5	0.015/12.5	0/12.5
	E	16/6.25	8/6.25	4/6.25	2/6.25	1/6.25	0.5/6.25	0.25/6.25	0.12/6.25	0.06/6.25	0.03/6.25	0.015/6.25	0/6.25
	F	16/3.12	8/3.12	4/3.12	2/3.12	1/3.12	0.5/3.12	0.25/3.12	0.12/3.12	0.06/3.12	0.03/3.12	0.015/3.12	0/3.12
	G	16/1.56	8/1.56	4/1.56	2/1.56	1/1.56	0.5/1.56	0.25/1.56	0.12/1.56	0.06/1.56	0.03/1.56	0.015/1.56	0/1.56
	H	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0	0.25/0	0.12/0	0.06/0	0.03/0	0.015/0	0/0

30

【0157】

【表6】

表6. 配列番号1および炭酸水素ナトリウムのためのRPMIのチェックボードパネル

RPMI		配列番号1											
NaCHO ₃ (mM)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	A	4/100	2/100	1/100	0.5/100	0.25/100	0.12/100	0.06/100	0.03/100	0.015/100	0.008/100	0.004/100	0/100
	B	4/50	2/50	1/50	0.5/50	0.25/50	0.12/50	0.06/50	0.03/50	0.015/50	0.008/50	0.004/50	0/50
	C	4/25	2/25	1/25	0.5/25	0.25/25	0.12/25	0.06/25	0.03/25	0.015/25	0.008/25	0.004/25	0/25
	D	4/12.5	2/12.5	1/12.5	0.5/12.5	0.25/12.5	0.12/12.5	0.06/12.5	0.03/12.5	0.015/12.5	0.008/12.5	0.004/12.5	0/12.5
	E	4/6.25	2/6.25	1/6.25	0.5/6.25	0.25/6.25	0.12/6.25	0.06/6.25	0.03/6.25	0.015/6.25	0.008/6.25	0.004/6.25	0/6.25
	F	4/3.12	2/3.12	1/3.12	0.5/3.12	0.25/3.12	0.12/3.12	0.06/3.12	0.03/3.12	0.015/3.12	0.008/3.12	0.004/3.12	0/3.12
	G	4/1.56	2/1.56	1/1.56	0.5/1.56	0.25/1.56	0.12/1.56	0.06/1.56	0.03/1.56	0.015/1.56	0.008/1.56	0.004/1.56	0/1.56
	H	4/0	2/0	1/0	0.5/0	0.25/0	0.12/0	0.06/0	0.03/0	0.015/0	0.008/0	0.004/0	0/0

40

【0158】

水平薬剤（横列H）のMICと垂直薬剤（縦列12）のMICとを記録し、変動率で併

50

用する複数の薬剤を含むウェルの増殖有・増殖無インターフェイス (growth-no growth interface) のウェルを横列毎に記録した。FICを読み取り、薬剤を併用で試験する (横列AからGの) 横列毎に生物の増殖が見られない最低濃度として記録した。ピンポイントトレイリング (Pinpoint trailing) は、増殖とは解釈しなかった。

【0159】

FIC / FIC 計算。

【0160】

FIC値は、実質的に、Eliopoulos G and Moellering R. 1991. Antimicrobial combinations. In Antimicrobial in Laboratory Medicine, Third edition, edited by V Lorian. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 432~492に記載されているように計算した。

10

【0161】

パネルの関連する各横列については、FICIを次のように計算した。

$$FIC_{\text{薬物A}} / MIC_{\text{薬物A}} + FIC_{\text{薬物B}} / MIC_{\text{薬物B}} = FICI$$

【0162】

試験する各組合せについて、チェッカーボードアッセイの横列で観察されるFICI値を平均して平均FICI値を判定した (表9を参照されたい。例えば、B~GについてFICI値がある場合は、そのFICI値を合算して、FICI値の横列の数、この場合は6で除し、その組合せの平均FICI値を得た)。

20

【0163】

試験薬剤のうち1つのMICが限界を超えている (評価する最高濃度を超えている) (例えば、 $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超えている) 場合は、 $MIC 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ に基づいてFICを計算した。MICが試験する最低濃度以下である (例えば、 $0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である) 場合は、MICを、最低試験濃度に設定した (例えば、MICが $0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である場合は、 $MIC 0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ に基づいてFICを計算した)。

【0164】

Odds FC. 2003. Synergy, antagonism, and what the chequerboard puts between them. J Antimicrob Chemother 52 (1): 1に記載されている基準を使用して、その組合せの平均FICIを、0.5以下=相乗、0.5超~4=相加/無関係、および4超=相反として解釈した。相乗作用という解釈は、いずれの薬剤の単独でのMICをも著しく下回る (4倍超の) 濃度の併用によって生物の増殖を阻害し、結果、FICI値 (0.5以下) が低くなることと一致している。無関係という解釈は、個々の薬剤の単独でのMICの濃度またはMICをわずかに下回る/上回る濃度で増殖を阻害し、結果、FICI値が0.5を超えるが4以下となることと一致している。相反という解釈は、生物の増殖を阻害するのに必要な併用での化合物の濃度が、個別での薬剤の濃度を大幅に上回り (4倍を超える)、結果、FICI値が4を超える場合になされる。

30

40

【0165】

結果および考察。

【0166】

CAMHBおよびRPMIでの配列番号1および炭酸水素ナトリウムの活性の全体的な要約を表7に示す。

【0167】

【表 7】

表 7. C AMHB 培地およびR PMI 培地での最初のM I C 試験中に観察された、配列番号 1 単独および炭酸水素ナトリウム単独での活性

生物	種類	分離株	MIC			
			CAMHB		RPMI	
			配列番号 1 (μg/mL)	NaCHO ₃ (mM)	配列番号 1 (μg/mL)	NaCHO ₃ (mM)
S. アウレウス	QC; MSSA	ATCC 29213	4	>200	0.5	200
	USA 300 CA-MRSA	NRS 384	4	200	0.5	200
	USA 100 HA-MRSA	NRS 382	4	200	0.5	200
S. エピデルミディス	MSSE	MMX 8655	0.5	200	0.12	200
	MRSE	MMX 5129	1	200	0.12	200
	MRSE	MMX 3628	0.25	100	0.12	200
E. コリ	QC; 非 ESBL	ATCC 25922	4	200	0.5	200
	KPC	CDC 0451	2	100	0.5	200
	NDM-1	ATCC BAA-2469	4	200	0.5	200
P. エルギノーザ	QC	ATCC 27853	8	200	2	200
	PDC-8; VIM-2	CDC 0509	8	200	4	200
	FOX-14; PDC-1	CDC 0515	8	200	1	200

QC : 品質管理、CA : 市中感染、HA : 院内感染、MSSA / MSSE : メチシリン感受性 S. アウレウス / S. エピデルミディス、MRSA / MRSE : メチシリン耐性 S. アウレウス / S. エピデルミディス、ESBL : 基質特異性拡張型ペータラクタマーゼ、KPC : K. ニューモニエカルバペネマーゼ、NDM-1 : ニューデリー・メタロペータラクタマーゼ

【 0 1 6 8 】

【表 8】

表 8. CAMHB および RPMI での標的病原菌に対する配列番号 1 および炭酸水素ナトリウムのチェッカーボードアッセイの FICI データの要約

生物	種類	番号	MIC	
			CAMHB	RPMI
S. アウレウス	QC; MSSA	ATCC 29213	0.52*	0.89
	USA 300 CA-MRSA	NRS 384	0.60*	0.93
	USA 100 HA-MRSA	NRS 382	0.46**	0.96
S. エピデルミディス	MSSE	MMX 8655	0.76*	1.14
	MRSE	MMX 5129	0.59*	1.14
	MRSE	MMX 3628	0.78*	1.57
E. コリ	QC; 非 ESBL	ATCC 25922	0.34**	1.07
	KPC	CDC 0451	0.55**	1.28
	NDM-1	ATCC BAA-2469	1.07	1.14
P. エルギノーザ	QC	ATCC 27853	1.07	1.28
	PDC-8; VIM-2	CDC 0509	10.7	1.07
	FOX-14; PDC-1	CDC 0515	0.64	1.43

QC : 品質管理、CA : 市中感染、HA : 院内感染、MSSA / MSSE : メチシリン感受性 S. アウレウス / S. エピデルミディス、MRSA / MRSE : メチシリン耐性 S. アウレウス / S. エピデルミディス、ESBL : 基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ、KPC : K. ニューモニエカルバペネマーゼ、NDM-1 : ニューデリー・メタロベータラクタマーゼ

*細胞は、チェッカーボードパネルの少なくとも横列 1 列で、相乗作用を示す FICI 値を有する

**細胞は、相乗作用を示す平均 FICI 値を有する

【0169】

CAMHB および RPMI での配列番号 1 の MIC は、CAMHB と比べて RPMI で配列番号 1 が数倍より活性であることと一致した。CAMHB では、 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ で明らかな沈澱があり、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ で痕跡程度の沈澱があったものの、RPMI では、配列番号 1 の沈澱が認められなかった。炭酸水素ナトリウムについては、RPMI と CAMHB の両方で、 200mM で明らかな沈澱が認められ、CAMHB では、 50mM および 100mM の炭酸水素ナトリウムで痕跡程度の沈澱が認められた。

【0170】

CAMHB および RPMI で観察された平均 FICI 値を表 8 に要約する。チェッカーボードのローデータを表 9A ~ 表 9X に示す。

表 9A ~ 表 9X。チェッカーボードパネルから得た MIC、FIC、FICI のデータ。

【 0 1 7 1 】
【 表 9 - 1 】

表 9 A. CAMHB

生物：S. アウレウス ATCC 29213 FICI (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 3.65
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 4 合計FICI : 0.52

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.03	0.53
B	50 ^a	0.25 ^a	0.5 ^a	0.125 ^a	0.375 ^a
C	25 ^a	0.125 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.375 ^a
D	12.5 ^a	0.063 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.313 ^a
E	6.25	0.031	2	0.5	0.531
F	3.12	0.016	2	0.5	0.516
G	1.56	0.008	4	1	1.008
H					

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【 0 1 7 2 】
【 表 9 - 2 】

表 9 B. CAMHB

生物：S. アウレウス NRS 384 FICI (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 4.21
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 4 合計FICI : 0.60

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.03	0.53
B	50 ^a	0.25 ^a	0.25 ^a	0.063 ^a	0.313 ^a
C	25 ^a	0.125 ^a	0.5 ^a	0.125 ^a	0.25 ^a
D	12.5	0.063	2	0.5	0.563
E	6.25	0.031	4	1	1.031
F	3.12	0.016	2	0.5	0.516
G	1.56	0.008	4	1	1.008
H					

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【 0 1 7 3 】

【表 9 - 3】

表 9 C. CAMHB

生物：S. アウレウス NRS 382

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 3.21

薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 4 合計FICI : 0.46^a

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.03	0.53
B	50 ^a	0.25 ^a	0.25 ^a	0.063 ^a	0.313 ^a
C	25 ^a	0.125 ^a	0.5 ^a	0.125 ^a	0.25 ^a
D	12.5 ^a	0.063 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.313 ^a
E	6.25 ^a	0.031 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.281 ^a
F	3.12	0.016	2	0.5	0.516
G	1.56	0.008	4	1	1.008
H					

10

20

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【0174】

【表 9 - 4】

表 9 D. CAMHB

生物：S. エピデルミディス MMX 8655

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 5.35

薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 0.5 合計FICI : 0.76

30

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.06	0.12	0.62
B	50 ^a	0.25 ^a	0.12 ^a	0.24 ^a	0.49 ^a
C	25	0.125	0.25	0.5	0.625
D	12.5	0.063	0.25	0.5	0.563
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

40

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【0175】

50

【表 9 - 5】

表 9 E. CAMHB

生物：S. エピデルミデイス MMX 5 1 2 9 F I C I (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 1 0 0 合計F I C I : 4. 1 1
薬剤B：配列番号 1 薬剤BのMIC : 1 合計F I C I : 0. 5 9

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.12	0.62
B	50 ^a	0.25 ^a	0.25 ^a	0.25 ^a	0.5 ^a
C	25 ^a	0.125 ^a	0.25 ^a	0.25 ^a	0.375 ^a
D	12.5	0.063	0.5	0.5	0.563
E	6.25	0.031	0.5	0.5	0.531
F	3.12	0.016	0.5	0.5	0.516
G	1.56	0.008	1	1	1.008
H					

^a細胞は、相乗作用を示すF I C I 値を有する

【 0 1 7 6】

【表 9 - 6】

表 9 F. CAMHB

生物：S. エピデルミデイス MMX 3 6 2 8 F I C I (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 1 0 0 合計F I C I : 5. 4 7
薬剤B：配列番号 1 薬剤BのMIC : 0. 5 合計F I C I : 0. 7 8

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.24	0.74
B	50 ^a	0.25 ^a	0.12 ^a	0.24 ^a	0.49 ^a
C	25	0.125	0.25	0.5	0.625
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.25	0.5	0.531
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

^a細胞は、相乗作用を示すF I C I 値を有する

【 0 1 7 7】

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

表 9 G. CAMHB

生物：E. コリ ATCC 25922

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 2.38

薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 8 合計FICI : 0.34^a

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.015	0.515
B	50 ^a	0.25 ^a	0.5 ^a	0.0625 ^a	0.3125 ^a
C	25 ^a	0.125 ^a	0.5 ^a	0.0625 ^a	0.1875 ^a
D	12.5 ^a	0.063 ^a	1 ^a	0.125 ^a	0.188 ^a
E	6.25 ^a	0.031 ^a	1 ^a	0.125 ^a	0.156 ^a
F	3.12	0.016	4	0.5	0.516
G	1.56	0.008	4	0.5	0.508
H					

10

20

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【0178】

【表 9 - 8】

表 9 H. CAMHB

生物：E. コリ CDC 0451

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : > 100 合計FICI : 3.52

薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 4 合計FICI : 0.50^a

30

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.03	0.53
B	50 ^a	0.25 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.5 ^a
C	25	0.125	2	0.5	0.625
D	12.5	0.063	2	0.5	0.563
E	6.25 ^a	0.031 ^a	1 ^a	0.25 ^a	0.281 ^a
F	3.12	0.016	2	0.5	0.516
G	1.56	0.008	2	0.5	0.508
H					

40

^a細胞は、相乗作用を示すFICI値を有する

【0179】

50

【表 9 - 9】

表 9 I. CAMHB

生物：E. コリ ATCC BAA-2496

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : >100

合計FICI : 7.52

薬剤B：配列番号1

薬剤BのMIC : 4

合計FICI : 1.07

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.03	0.53
B	50	0.25	2	0.5	0.75
C	25	0.125	4	1	1.125
D	12.5	0.063	4	1	1.063
E	6.25	0.031	8	2	1.063
F	3.12	0.016	4	1	2.031
G	1.56	0.008	4	1	1.008
H					

10

20

【0180】

【表 9 - 10】

表 9 J. CAMHB

生物：P. エルギノーザ ATCC 27853

FICI (N) : 7

薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : >100

合計FICI : 7.49

薬剤B：配列番号1

薬剤BのMIC : 8

合計FICI : 1.07

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	4	0.5	1
B	50	0.25	8	1	1.25
C	25	0.125	8	1	1.125
D	12.5	0.063	8	1	1.063
E	6.25	0.031	8	1	1.031
F	3.12	0.016	8	1	1.016
G	1.56	0.008	8	1	1.008
H					

30

40

【0181】

50

【表 9 - 1 1】

表 9 K. CAMHB

生物：P. エルギノーザ CDC 0509 FICI (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : >100 合計FICI : 7.49
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 8 合計FICI : 1.07

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	4	0.5	1
B	50	0.25	8	1	1.25
C	25	0.125	8	1	1.125
D	12.5	0.063	8	1	1.063
E	6.25	0.031	8	1	1.031
F	3.12	0.016	8	1	1.016
G	1.56	0.008	8	1	1.008
H					

10

20

【0182】

【表 9 - 1 2】

表 9 L. CAMHB

生物：P. エルギノーザ CDC 0515 FICI (N) : 7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC : >100 合計FICI : 4.49
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC : 8 合計FICI : 0.64

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	4	0.5	1
B	50	0.25	4	0.5	0.75
C	25	0.125	4	0.5	0.625
D	12.5	0.063	4	0.5	0.563
E	6.25	0.031	4	0.5	0.531
F	3.12	0.016	4	0.5	0.516
G	1.56	0.008	4	0.5	0.508
H					

30

40

【0183】

50

【表 9 - 1 3】

表 9M. R P M I

生物：S. アウレウス ATCC 29213 F I C I (N)：7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC：>100 合計F I C I：6.23
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC：0.5 合計F I C I：0.89

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	0.24	0.74
B	50	0.25	0.25	0.5	0.75
C	25	0.125	0.25	0.5	0.625
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

10

20

【0184】

【表 9 - 1 4】

表 9N. R P M I

生物：S. アウレウス NRS 384 F I C I (N)：7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC：>100 合計F I C I：6.49
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC：0.5 合計F I C I：0.93

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.25	0.5	1
B	50	0.25	0.25	0.5	0.75
C	25	0.125	0.25	0.5	0.625
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

30

40

【0185】

50

【表 9 - 1 7】

表 9 Q. R P M I

生物：S. エピデルミディス MMX 5 1 2 9 F I C I (N) : 7

薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 7. 9 9

薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 0. 1 2 合計 F I C I : 1. 1 4

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	1	1.5
B	50	0.25	0.12	1	1.25
C	25	0.125	0.12	1	1.125
D	12.5	0.063	0.12	1	1.063
E	6.25	0.031	0.12	1	1.031
F	3.12	0.016	0.12	1	1.016
G	1.56	0.008	0.12	1	1.008
H					

10

20

【 0 1 8 8 】

【表 9 - 1 8】

表 9 R. R P M I

生物：S. エピデルミディス MMX 3 6 2 8 F I C I (N) : 7

薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 1 0. 9 9

薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 0. 0 6 合計 F I C I : 1. 5 7

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.12	2	2.5
B	50	0.25	0.06	1	1.25
C	25	0.125	0.06	1	1.125
D	12.5	0.063	0.06	1	1.063
E	6.25	0.031	0.12	2	2.031
F	3.12	0.016	0.06	1	1.016
G	1.56	0.008	0.12	2	2.008
H					

30

40

【 0 1 8 9 】

50

【表 9 - 1 9】

表 9 S. R P M I

生物：E. コリ A T C C 2 5 9 2 2 F I C I (N) : 7
薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 7. 4 9
薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 0. 5 合計 F I C I : 1. 0 7

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.5	0.5	1
B	50	0.25	0.25	1	1.25
C	25	0.125	0.125	1	1.125
D	12.5	0.063	0.063	1	1.063
E	6.25	0.031	0.031	1	1.031
F	3.12	0.016	0.016	1	1.016
G	1.56	0.008	0.008	1	1.008
H					

10

20

【 0 1 9 0】

【表 9 - 2 0】

表 9 T. R P M I

生物：E. コリ C D C 0 4 5 1 F I C I (N) : 7
薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 8. 9 9
薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 0. 5 合計 F I C I : 1. 2 8

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	1	0.5	2
B	50	0.25	0.5	1	1.25
C	25	0.125	0.5	1	1.125
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

30

40

【 0 1 9 1】

50

【表 9 - 2 1】

表 9 U. R P M I

生物：E. コリ ATCC BAA-2496 F I C I (N)：7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC：>100 合計F I C I：7.99
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC：0.5 合計F I C I：1.14

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	0.5	1	1.5
B	50	0.25	0.5	1	1.25
C	25	0.125	0.5	1	1.125
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

10

20

【0192】

【表 9 - 2 2】

表 9 V. R P M I

生物：P. エルギノーザ ATCC 27853 F I C I (N)：7
薬剤A：炭酸水素ナトリウム 薬剤AのMIC：>100 合計F I C I：8.99
薬剤B：配列番号1 薬剤BのMIC：1 合計F I C I：1.28

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	2	2	1.5
B	50	0.25	1	1	1.25
C	25	0.125	1	1	1.125
D	12.5	0.063	1	1	1.063
E	6.25	0.031	1	1	1.031
F	3.12	0.016	1	1	1.016
G	1.56	0.008	1	1	1.008
H					

30

40

【0193】

50

【表 9 - 2 3】

表 9 W. R P M I

生物：P. エルギノーザ CDC 0509 F I C I (N) : 7
薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 7. 4 7
薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 4 合計 F I C I : 1. 0 7

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	4	1	1.5
B	50	0.25	2	0.5	0.75
C	25	0.125	4	1	1.125
D	12.5	0.063	4	1	1.063
E	6.25	0.031	4	1	1.031
F	3.12	0.016	4	1	1.016
G	1.56	0.008	4	1	1.008
H					

10

20

【0194】

【表 9 - 2 4】

表 9 X. R P M I

生物：P. エルギノーザ CDC 0515 F I C I (N) : 7
薬剤 A：炭酸水素ナトリウム 薬剤 A の M I C : > 1 0 0 合計 F I C I : 9. 9 9
薬剤 B：配列番号 1 薬剤 B の M I C : 0. 5 合計 F I C I : 1. 4 3

横列	MIC _A	FIC _A	MIC _B	FIC _B	FICI
A	100	0.5	1	2	2.5
B	50	0.25	1	2	2.25
C	25	0.125	0.5	1	1.125
D	12.5	0.063	0.5	1	1.063
E	6.25	0.031	0.5	1	1.031
F	3.12	0.016	0.5	1	1.016
G	1.56	0.008	0.5	1	1.008
H					

30

40

【0195】

R P M I で試験した際は、配列番号 1 と炭酸水素ナトリウムとの間に明らかな相互作用は存在せず、平均 F I C I 値は、無関係であることを示し、チェッカーボード上の個々の F I C I 値は、相乗作用も相反もいずれも示さなかった（表 8）。これに対して、C A M H B で試験した際は、相互作用が無関係である E. コリの分離株のうちの 1 種（A T C C B A A - 2 4 6 9）および P. エルギノーザの 3 種すべてを除き、配列番号 1 と炭酸水素ナトリウムとの間に相乗作用が観察された事例がいくつか存在していた（表 8）。E. コ

50

りの残りの2種、および評価したS. アウレウスのうちの1種 (NRS382) については、相乗作用を示す平均FICIが観察された。残りのS. アウレウスおよびS. エピデルミディスについては、チェッカーボードパネル上の横列のうちの少なくとも1列が、相乗作用を示すFICIを有していた。P. エルギノーザ、およびE. コリの分離株の1種ATCC BAA-2469を除きすべての場合で、50mMの炭酸水素ナトリウムを添加したCAMHBで試験をすると、配列番号1のMICが少なくとも4倍減少した。

【0196】

要約すると、CAMHBでP. エルギノーザに対してではなく、S. アウレウス、S. エピデルミディス、およびE. コリに対して試験を行った際は、配列番号1と炭酸水素ナトリウムとの間に相乗作用の証拠が存在していた。RPMIで試験した際は、この相乗作用は明らかではなかった。注目すべきことに、CAMHBで観察された配列番号1と炭酸水素ナトリウムとの間の相乗作用によって、RPMIで配列番号1を単独で試験した際に見られるレベルまで、配列番号1のMIC値が減少した。

10

【0197】

試験2。本試験では、50mMの炭酸水素ナトリウム添加ありと添加なしとのPBS、水、およびCAMHBでの配列番号1 (薬物) による5種の試験分離株 (スタフィロコッカス・アウレウスNRS382およびNRS384、スタフィロコッカス・エピデルミディスMMX8655、エシェリキア・コリCDC0451、およびシュドモナス・エルギノーザCDC0509) の死滅を評価した。配列番号1は、3つの試験濃度 (MICの0.25倍、0.5倍、および1倍) で試験し、生細胞は、0分、2.5分、5分、10分、15分、および30分で数え上げた。2倍D/EブロスがPBSで配列番号1を中和することができることを、試験の前に確認した。

20

【0198】

配列番号1は、試験の前に-20℃で貯蔵した。溶媒は水とし、溶液を、1.0%の氷酢酸を用いてpH5に調節するか、あるいは希釈液は、pH7.4のPBSとした。

【0199】

試験生物は、アメリカ培養細胞系統保存機関、米国疾病管理センターAntibiotic Resistance Bank、the Network on Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureusから得た参照株、またはMicromyx collectionから得た臨床分離株のいずれかとした。Micromyxで受け取りの際に、分離株は、各生物に適した寒天培地上に好適な条件下で画線し、35℃で18~24時間インキュベートした。

30

【0200】

これらの増殖プレートから回収したコロニーを、凍結保護物質を含む適切な培地で再懸濁した。次いで、各懸濁液のアリコートをして-80℃で凍結した。

【0201】

試験の前に、分離物を、5%ヒツジ血液を含むトリプチケースソイ寒天で継代培養し、増殖最適条件下でインキュベートした。

【0202】

試験培地。

40

【0203】

TKアッセイ用の基準試験培地は、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、水、およびカチオン調整ミューラーヒントンプロス (CAMHB) とし、すべて、水酸化ナトリウム (NaOH) または塩酸 (HCl) を用いてpH7.4に調整し、次いで、濾過滅菌した。各基準培地は、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 添加ありと添加なしとで、NaHCO₃を所望の最終濃度50mMの1.12倍で各培地に直接溶解して評価し、その後、NaOHまたはHClを用いてpH7.4に調整した。

【0204】

TKアッセイの各時点でCFU/mLを判定する際に、希釈の中和剤や播種として2倍強度 (2倍) Dey/Engley中和ブロス (D/E) を使用した。スタフィロコッカ

50

ス・アウレウス NRS 382 については T S A B に、また、他のすべての生物についてはヒツジ血液を含まない T S A に画線播種を行った。T S A は、細菌に対する D / E の毒性および D / E の配列番号 1 中和を試験するパイロット試験中に C F U / m L のスプレッドプレATING (s p r e a d p l a t e) を数え上げるために使用した。

【0205】

微量液体希釈 M I C アッセイ

【0206】

関連する A T C C 参照分離株に対する配列番号 1 の原液の活性は、米国臨床検査標準協議会が記載したガイドラインに従って Q C 目的のために微量液体希釈によって判定した。

【0207】

標準的な 96 ウェル微量希釈プレートの縦列 2 ~ 12 のウェルに、0.002 % P - 80 添加 P B S 150 μ L を充填した。薬物（試験プレートで所望の最高濃度の 101 倍で 300 μ L）を縦列 1 に添加した。縦列 11 まで 2 倍連続希釈を行った。縦列 12 のウェルは薬物を含んでおらず、生物増殖対照ウェルとして機能した。これを「母」プレートとし、これから「娘」プレートまたは試験プレートを調製する。娘プレートに、手作業でのピペティングによって、0.002 % のポリソルベート 80（P - 80）を含んだ C A M H B または 0.002 % の P - 80 を含んだ R P M I を 190 μ L 入れた。多重チャンネルピペットを使用して、娘プレートに、母プレートの各ウェルからの 101 倍の薬物溶液 2 μ L を手作業で移すことによって入れた。

【0208】

評価する各生物の規格化された接種物を C L S I 法に従って調製した。寒天プレートからの増殖を使用して、各生物について生理食塩水中で 0.5 マクファーランド懸濁液を調製した。0.5 マクファーランド懸濁液を生理食塩水で 1 : 20 に希釈し、希釈した懸濁液を試験接種物として使用した。次いで、規格化された接種物 10 μ L を娘プレートの各ウェルに運んで、接種物を娘プレートに移すと、各ウェル当たり 2.5 $\times$ 10⁵ から 5 $\times$ 10⁵ C F U / m L の範囲の最終濃度がもたらされた。

【0209】

プレートを積み重ね、最上部のプレートを蓋で覆い、プラスチック袋に入れ、周囲空气中、35 ° C で 16 ~ 20 時間インキュベートした。プレートビューアーを使用して、マイクロプレートでの増殖を底部から観察した。未接種の溶解度対照を観察して、薬物（配列番号 1）沈殿の証拠とし、培地無菌性を評価した。M I C を読み取り、生物の目に見える増殖を阻害する薬物（配列番号 1）の最低濃度として記録した。

【0210】

D / E による配列番号 1 の中和および D / E の毒性

【0211】

D / E による配列番号 1 の中和能力と、最大 15 分間さらした細菌に対する D / E の毒性は、T K アッセイを行う前にスタフィロコッカス・アウレウス NRS 382 を用いて判定した。以下で利用した P B S はすべて p H 7.4 とした。

【0212】

96 ウェル微量定量プレートの最初の横列 3 列（横列 A ~ C）は、各横列が試験する各条件の技術的複製を表すように、試験培地を用いて調製した。D / E での細菌の生存と配列番号 1 の迅速な殺菌活性の中和とを 0 分（縦列 1 ~ 4）、5 分（縦列 5 ~ 8）、および 15 分（縦列 9 ~ 12）で評価した。縦列 1、5、および 9 には P B S 0.250 m L を充填した。縦列 2、6、および 10 には P B S 0.125 m L および 2 倍 D / E 0.125 m L を充填した。縦列 3 および 4、7 および 8、ならびに 11 および 12 には、アッセイ開始前に 2 倍 D / E 0.125 m L のみを充填した。

【0213】

P B S 中で 0.5 マクファーランド標準液の濁度（およそ 1.5 $\times$ 10⁸ C F U / m l）と同等の新鮮な画線プレートの増殖から細胞懸濁液を調製し、同 P B S 中で 1 : 20、000 に希釈した。各試験条件について各試験複製の接種を行う直前に、適切なウェル

10

20

30

40

50

(P B S 中 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の縦列 3、7、および 11、ならびに、P B S 中 $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ の縦列 4、8、および 12) に薬物 0.125 mL を添加した。希釈した細胞懸濁液は接種物として機能し、適切なウェルに薬物を添加した直後に、適切な試験ウェルにこれを $10 \mu\text{L}$ 添加した。接種用標的細胞量は $100 \text{ CFU}/\text{ウェル}$ 未満とした。各複製の開始時間は、次のスプレッドプレーティング (spread plating) を行う時間を取ることができるようにずらした。

【0214】

指定されたインキュベート時間の後に生細胞を数え上げるために、アッセイ微量定量プレートから $100 \mu\text{L}$ を移し、各試験条件および各技術的複製について、適切な時点でおよそ 10 個の 2 mm 無菌ガラスビーズを充填した寒天プレートを複製した。プレートを激しく回転振とうして、サンプルを寒天の表面全体に均等に分布し、液体が寒天に吸収されてから、ガラスビーズを取り出した。また、培地無菌性を評価するために、D/E および P B S を単独で播種した。プレートを裏返し、 35°C で一晩インキュベートし、各複製プレート上の CFU を計数した。D/E または薬物のいずれかを含む条件からの CFU を適切な対照の生細胞数と直接比較し、D/E の薬物中和能力と細胞に対する D/E の条件毒性を評価した。D/E の中和効力や毒性欠如を実証するために、P B S 対照と比べて D/E にさらした細胞および薬物にさらした細胞の生存率 80% 以上をカットオフ値として使用した。

10

【0215】

試験 2 巡目も行って、D/E が中間濃度の配列番号 1 を中和する能力を評価した。上記の手順に従って、D/E による P B S 中 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の中和を評価した。D/E の毒性評価においては、D/E のみを含む対照は省略した。

20

【0216】

Time-Kill (TK) アッセイ。

【0217】

試験 1 の C A M H B で微量液体希釈によって試験する際は、試験する薬物濃度は、配列番号 1 について判定された MIC 値の 1 倍、0.5 倍、および 0.25 倍とした。pH 5 の水中 $5120 \mu\text{g}/\text{mL}$ の薬物原液を、pH 7.4 の P B S で希釈し、各 TK アッセイで所望の最終濃度の 100 倍にし、使用するまで -20°C で凍結した。

【0218】

TK 試験プレートは、96 穴ディープウェルプレートで調製し、適切なウェルに各試験培地 $890 \mu\text{L}$ および 100 倍の薬物原液 $10 \mu\text{L}$ を添加した。薬物を含まない増殖対照は、インキュベートし、薬物の代わりに P B S (pH 7.4) $10 \mu\text{L}$ を添加した。

30

【0219】

P B S 中で 0.5 マックファーランド標準液 (pH 7.4) の濁度と同等の新鮮な画線プレートの増殖から細胞懸濁液を調製した。上記のように調製したディープウェル試験パネルに 0.5 マックファーランド細胞懸濁液 $100 \mu\text{L}$ を接種し、およそ 1 から $2 \times 10^7 \text{ CFU}/\text{mL}$ の最終接種物を目標とした。TK アッセイ中に、96 穴ディープウェルプレートをベンチトップに室温で放置した。

【0220】

アリコート $100 \mu\text{L}$ をただちに (0 分) ならびに 2.5 分、5 分、10 分、15 分および 30 分で試験パネルから取り出し、2 倍 D/E $100 \mu\text{L}$ と混合して、配列番号 1 の迅速な殺菌活性を中和した。次いで、細胞を 2 倍の Dey/Engley プロスで 20 倍に 4 回連続希釈し、2 から 2×10^{-4} の範囲の希釈系列を得た。希釈系列の各段階から 10 マイクロリットルを TSA 上に複製で画線播種 (track-plate) して、生細胞数 (CFU/mL) を数え上げた。次いで、プレートを 35°C で一晩インキュベートした。

40

【0221】

得られたコロニーを計数し、複製プレートの平均数から生細胞数 (CFU/mL) を判定した。アッセイの検出限界 (LOD) は、 $100 \text{ CFU}/\text{mL}$ であった。 $10 \mu\text{L}$ を播

50

種した2つの画線播種複製間の最小希釈サンプル ($DF = 2$) から1つのコロニーしか増殖しない場合は、 LOD は平均 CFU/mL を反映している。次いで、対数変数した生細胞数 ($\log_{10} CFU/mL$) を対時間としてプロットした。

【0222】

結果。

【0223】

炭酸水素ナトリウムの存在下と非存在化の両方での3つの異なる種類の培地 (PBS、 H_2O 、CAMHB) で様々な濃度の配列番号1を接種させた5つの抗生物質耐性分離株にTime-Kill (TK) 分析を行った。評価する株は、S. アウレウス NRS 382 (院内感染によるメチシリン耐性S. アウレウス; USA 100)、S. アウレウス NRS 384 (集団感染によるメチシリン耐性S. アウレウス; USA 300)、S. エピデルミディス MMX 8655 (メチシリン耐性S. エピデルミディス)、E. コリ CDC 0451 (KPC; MDR、複数の薬物耐性)、およびP. エルギノーザ CDC 0509 (VIM、MDR) とした。CAMHBで懸濁した配列番号1のQC評価中に、 $8 \mu g/mL$ を超えたところで沈澱が観察されたが、この沈澱は、MIC判定能力に支障をきたすものではなかった。また、沈澱は、中和のパイロット試験の際にD/Eに懸濁した $500 \mu g/mL$ の配列番号1で明らかであった。本試験では、他の溶解度の課題はなかった。QC評価中にCAMHBおよびRPMIで観察された配列番号1のMIC値 (表12) は、試験1の試験したQC分離株に匹敵するものであった。

【0224】

配列番号1パイロットのDey-Engleyの毒性および中和

【0225】

PBSと比較してD/EでのS. アウレウス NRS 382の細胞生存率は、最大15分間にわたって80%以上であり、D/Eは、これらの条件にある本株に対して毒性がないことが示された。 $50 \mu g/mL$ 以下の濃度の配列番号1は、最大15分間にわたってD/Eによって中和され、それによって、TK評価を行うために最大 $50 \mu g/mL$ の配列番号1の中和を検証された。Dey-Engleyの毒性および配列番号1の中和のデータは、表13Aおよび表13Bで確認することができる。

【0226】

TK分析

【0227】

最初の接種物 (対応する培地で0分での生菌数) と比べた配列番号1による5種の試験分離株の死滅の要約を表10A~Eに示す。各時点で炭酸水素ナトリウムを含まない基準培地と比べた $50 mM$ の炭酸水素ナトリウムを含む同基準培地での CFU の対数差を表11A~Dに要約する。図1~図5に、生細胞数を試験分離株毎に経時的にプロットした。対応するTK分析データを表14A~Eに示す。

【0228】

配列番号1のMICの1倍および0.5倍のPBSおよび H_2O で評価するすべての生物において、2.5分で死滅が $1 \log$ を超えることは明らかであった (表10A~E、図1~図5)。概して、炭酸水素ナトリウムを添加しても、配列番号1の $\log$ -killに顕著な影響を及ぼさなかった (表11A~E)。試験した他の条件と比較して、CAMHBで試験した際は、配列番号1が、評価した生物をわずかしき死滅させないことが実証された。したがって、試験1では、炭酸水素ナトリウムおよび配列番号1は、CAMHBでMICによって相乗的であったが、30分間のアッセイの短い経過では、相乗的な死滅は観察されなかった。配列番号1に16時間さらした後にMIC値を読み取ると、恐らく、TKアッセイでより長い間さらす方がより良好な比較をもたらし得る。

【0229】

各生物および各試験培地について死滅の動態が変動した。P. エルギノーザ CDC 0509に対して配列番号1を試験した際に、最も迅速な死滅が観察され、炭酸水素ナトリウムの有無にかかわらず、 H_2O およびPBS中のすべての濃度の配列番号1について、2

．5分までに $\log - k i l l$ は3 $\log$ 閾値またはその付近となった。興味深いことに、この2.5分の時点で、PBSおよびH₂OのTKサンプルのほとんどは、検出限界（LOD）にあった。迅速な死滅によって、炭酸水素ナトリウムの寄与を評価するのが困難になり得る。

【0230】

配列番号1は、2種のS. アウレウス分離株に対して試験した際は、水でより大きい死滅を有した。S. アウレウスNRS384については、配列番号1をH₂OでMICの0.5倍および1倍で試験した際は、炭酸水素ナトリウムの非存在下では0分で、炭酸水素ナトリウムの存在下では2.5分までに、3以上の $\log - k i l l$ を達成した。これに対して、PBS+／炭酸水素ナトリウムでのMICの1倍の配列番号1によるS. アウレウスNRS384の死滅は若干遅く、 $\log - k i l l$ は、2.5分後に3 $\log$ 閾値またはその付近となり、生細胞は、アッセイの残りを通して一定のままであり、LODに到達することはなかった。S. アウレウスNRS382についても、PBSとH₂Oとの間で同様の違いが観察され、MICの1倍で試験した配列番号1による $\log - k i l l$ は、H₂Oで10分までにLODに到達したものの、配列番号1をMICの1倍とした際は、炭酸水素ナトリウムを添加したPBSでしか30分でLOD以上の死滅に到達しなかった。

10

【0231】

S. エピデルミディスMMX8655およびE. コリCDC0451についても、両方ともPBSおよびH₂Oで同様の死滅動態を示した。S. エピデルミディスMMX8655については、配列番号1をMICの1倍で試験した際は、2.5分までに、 $\log - k i l l$ は3 $\log$ 閾値またはその付近となり、その後、アッセイの経過にわたって生細胞が比較的一定のままでLODに到達しなかった。E. コリCDC0451については、炭酸水素ナトリウム添加なし、配列番号1をMICの1倍とした際は、死滅は、H₂Oで試験した場合は2.5分でLOD以上であり、PBSで試験した場合は2.5分で3を超えた。

20

【0232】

配列番号1の死滅に対する炭酸水素ナトリウムの効果の評価

【0233】

動態的な違いがいくつか観察されたものの（表11A～E）、炭酸水素ナトリウムは、炭酸水素が含まれていないもので観察されたのに比べて、30分のアッセイの経過を耐える配列番号1の殺菌活性に対して強い影響を及ぼさなかった。炭酸水素ナトリウムを含む培地と炭酸水素ナトリウムを含まない培地との間の $\log - C F U$ の違いは、いくつかの例外を除いて、評価した生物全体において通常1 $\log$ 未満であった。

30

【0234】

配列番号1がMICの0.5倍および1倍であるH₂OでのS. アウレウスNRS382およびS. アウレウスNRS384について、炭酸水素ナトリウムを含むものの $\log - C F U$ と、炭酸水素ナトリウムを含まないものの $\log - C F U$ との間で個々のデータポイントに違いがあったものの、顕著な傾向は観察されなかった。配列番号1がMICの0.25倍であるPBSでのS. アウレウスNRS382については、炭酸水素ナトリウムを含まない $\log - C F U$ と比べた際の炭酸水素ナトリウムを含む $\log - C F U$ の違いは、2.5分および5分で2以上だったが、 $\log - C F U$ の違いは、10分までに1まで減少し、アッセイの経過にわたって持続するものではなかった（表11A）。炭酸水素ナトリウムを含む条件と含まない条件との間の $\log - C F U$ の違いは、MICの1倍での配列番号1を含むH₂OでのE. コリCDC0451については、2.5分で-2以下となり、0.25倍および0.5倍での配列番号1を含むH₂OでのP. エルギノーザCDC0509については、それぞれ-2.00および-2.04となった（表11E）が、これらの違いは、アッセイの過程にわたって持続するものではなかった。アッセイの過程にわたって配列番号1の活性を増強する炭酸水素ナトリウムの1つの傾向は、炭酸水素ナトリウムを含むCAMHBでのS. エピデルミディスMMX8655については観察

40

50

されたが、炭酸水素ナトリウムを含むものの $\log - \text{CFU}$ と、炭酸水素ナトリウムの非存在での $\log - \text{CFU}$ との違いは、時間とともにいくぶんしか増加しなかった（30分で $\log - \text{CFU}$ の変化が 1.81）。

【0235】

要約すると、配列番号1は、PBSおよびH₂Oではすべての分離株に対する迅速な殺菌活性が実証されたが、CAMHBではわずから全く死滅を示さなかった。試験1のチェッカーボードパネルでP. エルギノーザCDC0509を除く、検査した分離株すべてにおいて、配列番号1に炭酸水素ナトリウムを添加すると、一晩さらした後に、炭酸水素ナトリウムの非存在下で観察されるものと比べてMIC値が低下したが、本試験では、30分さらすTK評価中に観察されたような死滅速度に対する相乗効果は存在しなかった。

【0236】

【表10-1】

表10A. 様々な条件での経時的な配列番号1によるS. アウレウスNRS382の死滅の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	0分での基準培地と比べた $\log \text{ kill } (\log_{10} \text{ CFU}/\text{mL})$					
			0分	2.5分	5分	10分	15分	30分
4	1X	PBS	0.34	2.47	3.11 ^A	3.84 ^A	4.44 ^A	4.44 ^A
2	0.5X		0.27	1.90	2.87	1.64	3.96 ^A	3.93 ^A
1	0.25X		0.14	-0.07	-0.07	2.14	2.40	2.51
4	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	1.35	3.78 ^A	2.70	4.60 ^A	4.46 ^A	25.30 ^B
2	0.5X		0.81	3.22 ^A	2.52	3.46 ^A	3.76 ^A	4.40 ^A
1	0.25X		0.82	2.19	2.82	3.40 ^A	2.46	2.98
4	1X	H ₂ O	1.30	3.51 ^A	2.84	24.90 ^B	24.90 ^B	24.90 ^B
2	0.5X		0.36	2.43	2.36	3.79 ^A	24.90 ^B	24.90 ^B
1	0.25X		0.37	1.67	2.00	2.82	2.30	3.37 ^A
4	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	1.84	2.26	4.56 ^A	25.04 ^B	25.04 ^B	25.04 ^B
2	0.5X		1.00	2.87	3.29 ^A	3.26 ^A	3.20 ^A	25.04 ^B
1	0.25X		0.09	2.79	1.81	3.20 ^A	2.87	3.42 ^A
4	1X	CAMHB	0.05	-0.25	-0.13	0.05	-0.07	0.05
2	0.5X		0.03	0.03	-0.07	-0.09	0.05	0.08
1	0.25X		0.28	-0.17	0.00	-0.22	0.12	-0.20
4	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	-0.18	-0.15	0.24	0.24	0.39	-0.02
2	0.5X		-0.02	-0.02	-0.10	-0.08	0.50	0.38
1	0.25X		0.50	-0.02	0.10	-0.17	0.20	0.07

¹ CAMHBでの微量液体希釈による配列番号1のMIC | 配列番号1、MIC = 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^A 99.9% (3 log) の死滅に到達した場合

^B 死滅がアッセイの検出限界 (LOD) またはそれを上回る場合

【0237】

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

表 1 0 B. 様々な条件での経時的な配列番号 1 による S. アウレウス N R S 3 8 4 の死滅の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	0 分での基準培地と比べた log kill (log ₁₀ CFU/mL)					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
8	1X	PBS	1.60	2.48	2.88	3.05 ^A	3.25 ^A	3.38 ^A
4	0.5X		1.51	2.03	2.14	2.78	3.08 ^A	2.92
2	0.25X		0.88	1.64	2.08	2.40	2.32	2.57
8	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	1.83	3.14 ^A	3.43 ^A	3.60 ^A	3.60 ^A	3.49 ^A
4	0.5X		1.54	2.72	2.88	2.98	3.03 ^A	2.98
2	0.25X		1.05	2.11	2.61	2.61	2.68	2.49
8	1X	H ₂ O	3.60 ^A	25.64 ^B	25.64 ^B	5.34 ^A	25.64 ^B	25.64 ^B
4	0.5X		3.01 ^A	25.64 ^B	25.64 ^B	25.64 ^B	25.64 ^B	25.64 ^B
2	0.25X		1.17	4.74 ^A	4.80 ^A	25.64 ^B	5.17 ^A	25.64 ^B
8	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	2.29	4.70 ^A	5.35 ^A	25.65 ^B	25.65 ^B	5.35 ^A
4	0.5X		2.70	4.81 ^A	4.65 ^A	25.65 ^B	25.65 ^B	5.35 ^A
2	0.25X		1.60	3.84 ^A	4.45 ^A	4.95 ^A	5.35 ^A	5.35 ^A
8	1X	CAMHB	-0.05	0.19	0.44	0.71	0.99	1.65
4	0.5X		-0.12	0.12	0.07	0.37	0.12	0.51
2	0.25X		0.19	-0.04	0.06	0.24	0.08	0.34
8	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	-0.05	0.44	0.84	1.09	1.50	1.92
4	0.5X		0.04	0.18	0.41	0.64	0.72	1.17
2	0.25X		0.02	0.07	0.23	0.36	0.33	0.97

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC | 配列番号 1、MIC = 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^A 99. 9% (3 log) の死滅に到達した場合

^B 死滅がアッセイの検出限界 (LOD) またはそれを上回る場合

【 0 2 3 8 】

【表 1 0 - 3】

表 1 0 C. 様々な条件での経時的な配列番号 1 による S. エピデルミデイスMMX 8 6 5
5 の死滅の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	0 分での基準培地と比べた log kill (log10 CFU/mL)					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
1	1X	PBS	1.34	3.61 ^A	3.60 ^A	3.91 ^A	4.07 ^A	4.41 ^A
0.5	0.5X		0.56	2.41	2.91	3.28 ^A	3.24 ^A	3.11 ^A
0.25	0.25X		0.00	1.12	1.33	1.25	1.35	1.31
1	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	1.09	3.18 ^A	3.66 ^A	3.18 ^A	3.64 ^A	3.66 ^A
0.5	0.5X		0.13	1.56	2.77	3.19 ^A	3.01 ^A	3.16 ^A
0.25	0.25X		0.04	2.04	2.16	1.64	1.66	1.74
1	1X	H2O	1.49	3.41 ^A	3.52 ^A	3.59 ^A	3.57 ^A	4.27 ^A
0.5	0.5X		0.38	2.32	2.31	2.79	3.07 ^A	3.20 ^A
0.25	0.25X		-0.03	0.83	1.16	1.51	1.94	1.95
1	1X	H2O + 50 mM NaCHO ₃	1.18	2.50	3.49 ^A	3.89 ^A	3.73 ^A	3.89 ^A
0.5	0.5X		0.32	3.27 ^A	3.28 ^A	3.30 ^A	3.52 ^A	3.48 ^A
0.25	0.25X		-0.01	1.65	1.61	2.11	2.40	1.86
1	1X	CAMHB	0.11	0.24	-0.08	0.09	0.12	0.38
0.5	0.5X		0.25	0.23	0.32	0.00	0.03	0.17
0.25	0.25X		0.17	-0.03	-0.08	-0.18	0.32	0.18
1	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0.03	0.35	0.32	0.42	1.13	2.19
0.5	0.5X		0.21	0.12	0.37	0.17	0.35	0.92
0.25	0.25X		0.10	0.15	-0.22	0.18	0.03	0.39

¹CAMHBでの微量液体希釈による配列番号 1 のMIC | 配列番号 1、MIC = 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
^A99.9% (3 log) の死滅に到達した場合

【0 2 3 9】

【表 1 0 - 4】

表 1 0 D. 様々な条件での経時的な配列番号 1 による E. コリ CDC 0 4 5 1 の死滅の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	0 分での基準培地と比べた log kill (log 10 CFU/mL)					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
1	1X	PBS	0.48	3.32 ^A	3.38 ^A	4.60 ^A	4.90 ^A	$\geq 5.20^B$
0.5	0.5X		0.18	2.97	2.84	2.95	2.74	2.55
0.25	0.25X		-0.14	-0.12	0.21	0.00	0.16	0.30
1	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	-0.08	2.78	3.54 ^A	4.67 ^A	4.54 ^A	4.85 ^A
0.5	0.5X		-0.11	2.28	3.10 ^A	3.03 ^A	2.77	2.60
0.25	0.25X		-0.13	-0.23	0.03	0.07	0.27	-0.13
1	1X	H ₂ O	0.50	$\geq 5.08^B$	$\geq 5.08^B$	$\geq 5.08^B$	$\geq 5.08^B$	$\geq 5.08^B$
0.5	0.5X		0.07	3.28 ^A	3.27 ^A	3.32 ^A	3.16 ^A	3.11 ^A
0.25	0.25X		-0.17	0.21	0.33	0.70	1.13	0.88
1	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0.34	2.57	3.84 ^A	4.26 ^A	5.00 ^A	$\geq 5.30^B$
0.5	0.5X		-0.04	2.35	3.21 ^A	3.73 ^A	3.39 ^A	3.07 ^A
0.25	0.25X		0.26	0.55	0.89	1.26	1.15	1.19
1	1X	CAMHB	0.10	0.10	0.27	0.40	0.24	0.27
0.5	0.5X		0.20	0.23	0.20	0.28	0.10	0.38
0.25	0.25X		0.10	0.10	0.02	0.28	0.36	0.28
1	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0.25	0.26	0.11	0.21	0.11	0.14
0.5	0.5X		0.26	-0.07	-0.07	0.14	0.05	0.30
0.25	0.25X		0.21	0.05	0.34	-0.09	0.18	0.00

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC | 配列番号 1、MIC = 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^A 99.9% (3 log) の死滅に到達した場合

^B 死滅がアッセイの検出限界 (LOD) またはそれを上回る場合

【 0 2 4 0 】

【表 10-5】

表 10 E. 様々な条件での経時的な配列番号 1 による P. エルギノーザ CDC 0509 の死滅の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	0 分での基準培地と比べた log kill (log10 CFU/mL)					
			0 分	2.5 分	5 分	10 分	15 分	30 分
16	1X	PBS	2.03	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B
8	0.5X		1.62	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B
4	0.25X		0.75	4.81 ^A	25.41 ^B	25.41 ^B	25.41 ^B	5.11 ^A
16	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	0.84	4.58 ^A	25.36 ^B	25.36 ^B	25.36 ^B	25.36 ^B
8	0.5X		0.61	3.36 ^A	4.76 ^A	25.36 ^B	25.36 ^B	25.36 ^B
4	0.25X		0.43	2.72	3.50 ^A	5.06 ^A	25.36 ^B	25.36 ^B
16	1X	H ₂ O	2.95	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B
8	0.5X		2.37	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B
4	0.25X		1.03	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B	25.20 ^B
16	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	1.48	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B
8	0.5X		1.12	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B
4	0.25X		0.50	4.85 ^A	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B	25.15 ^B
16	1X	CAMHB	-0.16	0.10	0.24	0.33	0.29	0.64
8	0.5X		-0.19	0.03	0.50	0.38	0.36	0.30
4	0.25X		-0.16	0.36	0.12	0.29	0.38	0.49
16	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	-0.19	0.10	0.27	0.18	0.26	0.31
8	0.5X		0.02	0.08	0.16	0.26	0.33	0.35
4	0.25X		-0.35	-0.43	0.02	0.12	0.09	0.37

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC | 配列番号 1、MIC = 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^A 99.9% (3 log) の死滅に到達した場合

^B 死滅がアッセイの検出限界 (LOD) またはそれを上回る場合

【0241】

【表 1 1 - 1】

表 1 1 A. 炭酸水素ナトリウムを含まない対応培地と比べた炭酸水素での S. アウレウス NRS 382 の log-CFU の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	NaCHO ₃ を含まない培地と比べた CFU (log 10 CFU/ml) の変化					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
4	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	0.74	1.05 ^A	-0.67	0.51	-0.24	0.60
2	0.5X		0.28	1.07 ^A	-0.60	1.55 ^A	-0.46	0.21
1	0.25X		0.43	2.00 ^B	2.64 ^B	1.00 ^A	-0.20	0.21
0	NA		-0.26	-0.02	0.11	-0.04	-0.07	0.04
4	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0.40	-1.38 ^C	1.59 ^A	0.00	0.00	0.00
2	0.5X		0.50	0.30	0.79	-0.66	-1.85 ^C	0.00
1	0.25X		-0.42	0.98	-0.33	0.23	0.43	-0.09
0	NA		-0.14	-0.22	0.14	0.02	0.00	0.04
4	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	-0.29	0.05	0.32	0.13	0.41	-0.12
2	0.5X		-0.10	-0.10	-0.08	-0.04	0.40	0.24
1	0.25X		0.18	0.10	0.05	0.00	0.03	0.23
0	NA		-0.05	0.05	-0.11	0.00	-0.32	-0.23

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC

^A 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が 1 から 2 の範囲であった場合

^B 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が 2 を超えた場合

^C 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -1 から -2 の範囲であった場合

【0 2 4 2】

【表 1 1 - 2】

表 1 1 B. 炭酸水素ナトリウムを含まない対応培地と比べた炭酸水素での S. アウレウス NRS 384 の log-CFU の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	NaCHO ₃ を含まない培地と比べた CFU (log 10 CFU/ml) の変化					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
8	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	0.31	0.74	0.63	0.63	0.43	0.19
4	0.5X		0.11	0.77	0.82	0.27	0.03	0.14
2	0.25X		0.25	0.55	0.61	0.28	0.44	0.00
0	NA		0.08	-0.01	0.14	0.19	-0.04	-0.15
8	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	-1.32 ^C	-0.95	-0.30	0.30	0.00	-0.30
4	0.5X		-0.32	-0.85	-1.00 ^C	0.00	0.00	-0.30
2	0.25X		0.43	-0.91	-0.36	-0.70	0.18	-0.30
0	NA		-0.01	0.20	0.12	0.04	0.29	0.20
8	1X	CAMHB +	0.01	0.26	0.41	0.40	0.52	0.28
4	0.5X		0.18	0.07	0.35	0.29	0.61	0.67
2	0.25X		-0.16	0.12	0.19	0.12	0.27	0.64
0	NA		0.01	-0.25	0.09	0.17	0.03	-0.01

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC

^C 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -1 から -2 の範囲であった場合

【0 2 4 3】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

表 1 1 C. 炭酸水素ナトリウムを含まない対応培地と比べた炭酸水素での S. エピデルミディス MMX 8 6 5 5 の log-CFU の要約

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	NaCHO ₃ を含まない培地と比べた CFU (log 10 CFU/mL) の変化					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
1	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	-0.06	-0.24	0.26	-0.54	-0.24	-0.56
0.5	0.5X		-0.24	-0.65	0.06	0.11	-0.04	0.24
0.25	0.25X		0.23	1.11 ^A	1.03 ^A	0.58	0.51	0.63
0	NA		0.19	-0.23	0.06	0.09	-0.01	-0.24
1	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	-0.35	-0.95	-0.07	0.27	0.12	-0.41
0.5	0.5X		-0.10	0.91	0.94	0.47	0.41	0.24
0.25	0.25X		-0.02	0.78	0.41	0.56	0.41	-0.13
0	NA		-0.04	-0.22	0.00	-0.12	0.23	0.29
1	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	-0.08	0.11	0.40	0.33	1.01 ^A	1.81 ^A
0.5	0.5X		-0.05	-0.11	0.05	0.17	0.31	0.74
0.25	0.25X		-0.06	0.18	-0.13	0.35	-0.29	0.21
0	NA		0.00	-0.08	0.16	0.25	0.00	-0.23

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC

^A 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が 1 から 2 の範囲であった場合

【0 2 4 4】

【表 1 1 - 4】

表 1 1 D. 炭酸水素ナトリウムを含まない対応培地と比べた炭酸水素での E. コリ CDC 0 4 5 1 の log-CFU の要約

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	NaCHO ₃ を含まない培地と比べた CFU (log 10 CFU/mL) の変化					
			0 分	2. 5 分	5 分	1 0 分	1 5 分	3 0 分
1	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	-0.51	-0.48	0.22	0.12	-0.30	-0.30
0.5	0.5X		-0.23	-0.63	0.32	0.14	0.08	0.11
0.25	0.25X		0.06	-0.06	-0.12	0.13	0.16	-0.38
0	NA		0.06	-0.02	0.11	-0.03	-0.08	0.15
1	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	-0.38	-2.73 ^D	-1.46 ^C	-1.04 ^C	-0.30	0.00
0.5	0.5X		-0.33	-1.15 ^C	-0.28	0.20	0.02	-0.25
0.25	0.25X		0.21	0.12	0.34	0.34	-0.19	0.09
0	NA		-0.22	0.00	0.04	-0.18	-0.26	-0.21
1	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0.17	0.18	-0.14	-0.16	-0.10	-0.11
0.5	0.5X		0.08	-0.27	-0.24	-0.11	-0.03	-0.05
0.25	0.25X		0.13	-0.03	0.34	-0.34	-0.16	-0.26
0	NA		0.02	0.15	-0.21	-0.27	0.03	0.03

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC

^C 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -1 から -2 の範囲であった場合

^D 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -2 未満だった場合

【0 2 4 5】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

表 1 1 E. 炭酸水素ナトリウムを含まない対応培地と比べた炭酸水素での P. エルギノーザ CDC 0509 の log-CFU の要約

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ¹ の倍数	培地	NaCHO ₃ を含まない培地と比べた CFU (log CFU/ml) の変化					
			0分	2.5分	5分	10分	15分	30分
16	1X	PBS + 50 mM NaCHO ₃	-1.14 ^C	-0.78	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.5X		-0.96	-2.00 ^D	-0.60	0.00	0.00	0.00
4	0.25X		-0.27	-2.04 ^D	-1.86 ^C	-0.30	0.00	0.30
0	NA		0.05	0.25	-0.03	-0.12	-0.06	0.11
16	1X	H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	-1.41 ^C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.5X		-1.18 ^C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.25X		-0.47	-0.30	0.00	0.00	0.00	0.00
0	NA		0.06	0.15	-0.17	-0.05	-0.09	-0.13
16	1X	CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0.08	0.11	0.15	-0.03	0.08	-0.21
8	0.5X		0.32	0.17	-0.22	0.00	0.08	0.16
4	0.25X		-0.07	-0.67	0.01	-0.05	-0.18	0.00
0	NA		0.11	-0.18	-0.35	-0.08	-0.09	0.00

¹ CAMHB での微量液体希釈による配列番号 1 の MIC^C 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -1 から -2 の範囲であった場合^D 炭酸水素ナトリウム (NaCHO₃) を含まないものの log-CFU と比べた NaCHO₃ を含むものの log-CFU の差が -2 未満だった場合

【0 2 4 6】

【表 1 2】

表 1 2. 使用した配列番号 1 原液の品質管理

生物	培地の種類	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
スタフィロコッカス・アウレウス ATCC 29213	CAMHB + 0.002% P-80	4
エシェリキア・コリ ATCC 25922		2
シュードモナス・エルギノーザ ATCC 27853		4
スタフィロコッカス・アウレウス ATCC 29213	RPMI + 0.002% P-80	0.12
エシェリキア・コリ ATCC 25922		0.5
シュードモナス・エルギノーザ ATCC 27853		0.5

【0 2 4 7】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 1 3 A. D e y - E n g l e y ブロスによる配列番号 1 の中和

D / E の毒性および D / E による配列番号 1 の中和							
分	培地	配列番号 1	平均 C F U			平均 C F U	対照に対する C F U %
			複製番号 1	複製番号 2	複製番号 3		
0	PBS	0	37	33	47	39	NA
	D/E	0	45	31	29	35	90 ^A
		8	39	28	30	32	93 ^A
		500	15	17	17	16	47 ^B
5	PBS	0	34	44	33	37	NA
	D/E	0	32	28	33	31	84 ^A
		8	37	31	33	34	109 ^A
		500	3	9	5	5	17 ^B
15	PBS	0	37	38	45	40	NA
	D/E	0	39	40	30	36	90 ^A
		8	48	35	36	40	109 ^A
		500	1	4	1	2	5 ^B

^A対照に対する C F U % が 8 0 以上である場合を指す^B対照に対する C F U % が 8 0 以下である場合を指す

【 0 2 4 8】

【表 1 3 - 2】

表 1 3 B. D e y - E n g l e y ブロスによる配列番号 1 の中和

D / E の毒性および D / E による配列番号 1 の中和							
分	培地	配列番号 1 (μ g / m L)	平均 C F U			平均 C F U	対照に対する C F U %
			複製番号 1	複製番号 2	複製番号 3		
0	PBS	0	14	14	11	13	NA
	D/E	25	12	21	17	17	127 ^A
		50	21	25	21	22	172 ^A
5	PBS	0	12	24	18	18	NA
	D/E	25	17	16	20	18	99 ^A
		50	23	23	23	23	130 ^A
15	PBS	0	17	21	17	18	NA
	D/E	25	17	16	18	17	91 ^A
		50	18	14	18	16	90 ^A

^A対照に対する C F U % が 8 0 以上である場合を指す

【 0 2 4 9】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 1 4 A. 配列番号 1 を用いた t i m e - k i l l 試験のデータ。分離株：スタフィロコッカス・アウレウス N R S 3 8 2 (H A - M R S A)。

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	log 10 CFU/ ml	0 分での薬物を含 まない基準培地と 比べた Log kill (log 10 CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた Log-CFU (log 10 CFU/ml)
PBS	0	4	7	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	-	-
	2.5	12	10	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.30	-
	5	15	16	2000000	15.5	3.1E+07	7.49	-0.45	-
	10	12	10	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.30	-
	15	9	13	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.30	-
	30	10	11	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.28	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃	0	11	9	2000000	10	2.0E+07	7.30	-	-0.26
	2.5	17	6	2000000	11.5	2.3E+07	7.36	-0.06	-0.02
	5	13	11	2000000	12	2.4E+07	7.38	-0.08	0.11
	10	14	10	2000000	12	2.4E+07	7.38	-0.08	-0.04
	15	13	13	2000000	13	2.6E+07	7.41	-0.11	-0.07
	30	11	8	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.02	0.04
H ₂ O	0	5	3	2000000	4	8.0E+06	6.90	-	-
	2.5	13	13	2000000	13	2.6E+07	7.41	-0.51	-
	5	21	16	2000000	18.5	3.7E+07	7.57	-0.67	-
	10	7	11	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.35	-
	15	7	6	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	-0.21	-
	30	18	17	2000000	17.5	3.5E+07	7.54	-0.64	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0	5	6	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	-	-0.14
	2.5	15	28	2000000	21.5	4.3E+07	7.63	-0.59	-0.22
	5	11	16	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	-0.39	0.14
	10	6	11	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.19	0.02
	15	6	7	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	-0.07	0.00
	30	14	18	2000000	16	3.2E+07	7.51	-0.46	0.04
CAMHB	0	9	8	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-	-
	2.5	17	19	2000000	18	3.6E+07	7.56	-0.33	-
	5	21	24	2000000	22.5	4.5E+07	7.65	-0.42	-
	10	18	9	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	-0.20	-
	15	2	7	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	0.28	-
	30	28	20	2000000	24	4.8E+07	7.68	-0.45	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0	10	9	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-	-0.05
	2.5	15	17	2000000	16	3.2E+07	7.51	-0.23	0.05
	5	42	16	2000000	29	5.8E+07	7.76	-0.48	-0.11
	10	7	20	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	-0.15	0.00
	15	12	7	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.00	-0.32
	30	37	45	2000000	41	8.2E+07	7.91	-0.64	-0.23
PBS 0.25X MIC	0	1	7	2000000	4	8.0E+06	6.90	0.14	-
	2.5	6	7	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	-0.07	-
	5	7	6	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	-0.07	-
	10	4	4	20000	4	8.0E+04	4.90	2.14	-
	15	23	21	2000	22	4.4E+04	4.64	2.40	-

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

	30	23	11	2000	17	3.4E+04	4.53	2.51	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	2	1	2000000	1.5	3.0E+06	6.48	0.82	0.43
	2.5	7	6	20000	6.5	1.3E+05	5.11	2.19	2.00
	5	13	17	2000	15	3.0E+04	4.48	2.82	2.64
	10	4	4	2000	4	8.0E+03	3.90	3.40	1.00
	15	4	3	20000	3.5	7.0E+04	4.85	2.46	-0.20
	30	9	12	2000	10.5	2.1E+04	4.32	2.98	0.21
H ₂ O 0.25X MIC	0	19	15	200000	17	3.4E+06	6.53	0.37	-
	2.5	7	10	20000	8.5	1.7E+05	5.23	1.67	-
	5	3	5	20000	4	8.0E+04	4.90	2.00	-
	10	9	3	2000	6	1.2E+04	4.08	2.82	-
	15	3	1	20000	2	4.0E+04	4.60	2.30	-
	30	14	20	200	17	3.4E+03	3.53	3.37	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	4	5	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	0.09	-0.42
	2.5	3	15	2000	9	1.8E+04	4.26	2.79	0.98
	5	7	10	20000	8.5	1.7E+05	5.23	1.81	-0.33
	10	4	3	2000	3.5	7.0E+03	3.85	3.20	0.23
	15	10	5	2000	7.5	1.5E+04	4.18	2.87	0.43
	30	22	20	200	21	4.2E+03	3.62	3.42	-0.09
CAMHB 0.25X MIC	0	4	5	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	0.28	-
	2.5	12	13	2000000	12.5	2.5E+07	7.40	-0.17	-
	5	11	6	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	0.00	-
	10	9	19	2000000	14	2.8E+07	7.45	-0.22	-
	15	4	9	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.12	-
	30	13	14	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	-0.20	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	4	2	2000000	3	6.0E+06	6.78	0.50	0.18
	2.5	9	11	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.02	0.10
	5	7	8	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	0.05
	10	18	10	2000000	14	2.8E+07	7.45	-0.17	0.00
	15	7	5	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.20	0.03
	30	5	11	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.07	0.23
PBS 0.5X MIC	0	25	34	200000	29.5	5.9E+06	6.77	0.27	-
	2.5	6	8	20000	7	1.4E+05	5.15	1.90	-
	5	8	7	2000	7.5	1.5E+04	4.18	2.87	-
	10	15	10	20000	12.5	2.5E+05	5.40	1.64	-
	15	4	8	200	6	1.2E+03	3.08	3.96	-
	30	8	5	200	6.5	1.3E+03	3.11	3.93	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	19	12	200000	15.5	3.1E+06	6.49	0.81	0.28
	2.5	6	6	2000	6	1.2E+04	4.08	3.22	1.07
	5	3	3	20000	3	6.0E+04	4.78	2.52	-0.60
	10	3	4	2000	3.5	7.0E+03	3.85	3.46	1.55
	15	27	8	200	17.5	3.5E+03	3.54	3.76	-0.46
	30	4	4	200	4	8.0E+02	2.90	4.40	0.21
H ₂ O	0	17	18	200000	17.5	3.5E+06	6.54	0.36	-

【 0 2 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

0.5X MIC	2.5	2	1	20000	1.5	3.0E+04	4.48	2.43	-
	5	5	30	2000	17.5	3.5E+04	4.54	2.36	-
	10	3	10	200	6.5	1.3E+03	3.11	3.79	-
	15	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>4.90	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>4.90	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	5	6	200000	5.5	1.1E+06	6.04	1.00	0.50
	2.5	8	7	2000	7.5	1.5E+04	4.18	2.87	0.30
	5	38	19	200	28.5	5.7E+03	3.76	3.29	0.79
	10	4	2	2000	3	6.0E+03	3.78	3.26	-0.66
	15	3	4	2000	3.5	7.0E+03	3.85	3.20	-1.85
CAMHB 0.5X MIC	30	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.04	0.00
	0	5	11	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.03	-
	2.5	10	6	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.03	-
	5	10	10	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.07	-
	10	10	11	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.09	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	15	12	3	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.05	-
	30	9	5	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.08	-
	0	7	13	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.02	-0.10
	2.5	11	9	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.02	-0.10
	5	12	12	2000000	12	2.4E+07	7.38	-0.10	-0.08
PBS 1X MIC	10	15	8	2000000	11.5	2.3E+07	7.36	-0.08	-0.04
	15	1	5	2000000	3	6.0E+06	6.78	0.50	0.40
	30	3	5	2000000	4	8.0E+06	6.90	0.38	0.24
	0	3	2	2000000	2.5	5.0E+06	6.70	0.34	-
	2.5	15	22	2000	18.5	3.7E+04	4.57	2.47	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	5	37	49	200	43	8.6E+03	3.93	3.11	-
	10	8	8	200	8	1.6E+03	3.20	3.84	-
	15	1	3	200	2	4.0E+02	2.60	4.44	-
	30	2	2	200	2	4.0E+02	2.60	4.44	-
	0	4	5	200000	4.5	9.0E+05	5.95	1.35	0.74
H ₂ O 1X MIC	2.5	16	17	200	16.5	3.3E+03	3.52	3.78	1.05
	5	1	3	20000	2	4.0E+04	4.60	2.70	-0.67
	10	3	2	200	2.5	5.0E+02	2.70	4.60	0.51
	15	6	1	200	3.5	7.0E+02	2.85	4.46	-0.24
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.30	0.60
H ₂ O + 50 mM	0	2	2	200000	2	4.0E+05	5.60	1.30	-
	2.5	13	12	200	12.5	2.5E+03	3.40	3.51	-
	5	79	37	200	58	1.2E+04	4.06	2.84	-
	10	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>4.90	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>4.90	-
H ₂ O + 50 mM	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>4.90	-
	0	11	5	20000	8	1.6E+05	5.20	1.84	0.40
	2.5	2	4	20000	3	6.0E+04	4.78	2.26	-1.38
	5	1	2	200	1.5	3.0E+02	2.48	4.56	1.59

10

20

30

40

【 0 2 5 2 】

50

【表 1 4 - 4】

NaCHO3 1X MIC	10	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.04	0.00
	15	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.04	0.00
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.04	0.00
CAMHB 1X MIC	0	12	3	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.05	-
	2.5	18	12	2000000	15	3.0E+07	7.48	-0.25	-
	5	9	14	2000000	11.5	2.3E+07	7.36	-0.13	-
	10	7	8	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.05	-
	15	15	5	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.07	-
	30	8	7	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.05	-
CAMHB + 50 mM NaCHO3 1X MIC	0	17	12	2000000	14.5	2.9E+07	7.46	-0.18	-0.29
	2.5	11	16	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	-0.15	0.05
	5	5	6	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.24	0.32
	10	5	6	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.24	0.13
	15	35	42	200000	38.5	7.7E+06	6.89	0.39	0.41
	30	3	17	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.02	-0.12

【 0 2 5 3 】

【表 1 4 - 5】

表 1 4 B. 配列番号 1 を用いた $t i m e - k i l l$ 試験のデータ。分離株：スタフィロコッカス・アウレウス NRS 3 8 2 (C A - M R S A)。

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log 10$ CFU/ ml	0 分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log 10$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log 10$ CFU/ml)
PBS	0	21	27	2000000	24	4.8E+07	7.68	-	-
	2.5	17	22	2000000	19.5	3.9E+07	7.59	0.09	-
	5	23	28	2000000	25.5	5.1E+07	7.71	-0.03	-
	10	22	21	2000000	21.5	4.3E+07	7.63	0.05	-
	15	21	24	2000000	22.5	4.5E+07	7.65	0.03	-
	30	17	13	2000000	15	3.0E+07	7.48	0.20	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃	0	20	20	2000000	20	4.0E+07	7.60	-	0.08
	2.5	23	17	2000000	20	4.0E+07	7.60	0.00	-0.01
	5	18	19	2000000	18.5	3.7E+07	7.57	0.03	0.14
	10	16	12	2000000	14	2.8E+07	7.45	0.15	0.19
	15	21	28	2000000	24.5	4.9E+07	7.69	-0.09	-0.04
	30	19	23	2000000	21	4.2E+07	7.62	-0.02	-0.15
H ₂ O	0	18	26	2000000	22	4.4E+07	7.64	-	-
	2.5	18	22	2000000	20	4.0E+07	7.60	0.04	-
	5	24	25	2000000	24.5	4.9E+07	7.69	-0.05	-
	10	14	22	2000000	18	3.6E+07	7.56	0.09	-
	15	24	11	2000000	17.5	3.5E+07	7.54	0.10	-
	30	20	10	2000000	15	3.0E+07	7.48	0.17	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0	20	25	2000000	22.5	4.5E+07	7.65	-	-0.01
	2.5	15	10	2000000	12.5	2.5E+07	7.40	0.26	0.20
	5	20	17	2000000	18.5	3.7E+07	7.57	0.09	0.12
	10	15	18	2000000	16.5	3.3E+07	7.52	0.13	0.04

【 0 2 5 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log 10$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log 10$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log 10$ CFU/ml)
	15	7	11	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.40	0.29
	30	10	9	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.37	0.20
CAMHB	0	15	27	2000000	21	4.2E+07	7.62	-	-
	2.5	12	12	2000000	12	2.4E+07	7.38	0.24	-
	5	17	19	2000000	18	3.6E+07	7.56	0.07	-
	10	27	16	2000000	21.5	4.3E+07	7.63	-0.01	-
	15	31	23	2000000	27	5.4E+07	7.73	-0.11	-
	30	25	15	2000000	20	4.0E+07	7.60	0.02	-
	0	27	14	2000000	20.5	4.1E+07	7.61	-	0.01
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	2.5	22	21	2000000	21.5	4.3E+07	7.63	-0.02	-0.25
	5	12	17	2000000	14.5	2.9E+07	7.46	0.15	0.09
	10	12	17	2000000	14.5	2.9E+07	7.46	0.15	0.17
	15	18	32	2000000	25	5.0E+07	7.70	-0.09	0.03
	30	20	21	2000000	20.5	4.1E+07	7.61	0.00	-0.01
	0	34	30	200000	32	6.4E+06	6.81	0.88	-
PBS 0.25X MIC	2.5	7	4	200000	5.5	1.1E+06	6.04	1.64	-
	5	17	23	20000	20	4.0E+05	5.60	2.08	-
	10	11	8	20000	9.5	1.9E+05	5.28	2.40	-
	15	11	12	20000	11.5	2.3E+05	5.36	2.32	-
	30	5	8	20000	6.5	1.3E+05	5.11	2.57	-
	0	15	21	200000	18	3.6E+06	6.56	1.05	0.25
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	2.5	16	15	20000	15.5	3.1E+05	5.49	2.11	0.55
	5	50	48	2000	49	9.8E+04	4.99	2.61	0.61
	10	51	48	2000	49.5	9.9E+04	5.00	2.61	0.28
	15	38	45	2000	41.5	8.3E+04	4.92	2.68	0.44
	30	5	8	20000	6.5	1.3E+05	5.11	2.49	0.00
	0	15	15	200000	15	3.0E+06	6.48	1.17	-
H ₂ O 0.25X MIC	2.5	4	4	200	4	8.0E+02	2.90	4.74	-
	5	7	0	200	3.5	7.0E+02	2.85	4.80	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	15	2	1	200	1.5	3.0E+02	2.48	5.17	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	0	52	60	20000	56	1.1E+06	6.05	1.60	0.43
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	2.5	29	36	200	32.5	6.5E+03	3.81	3.84	-0.91
	5	6	10	200	8	1.6E+03	3.20	4.45	-0.36
	10	3	2	200	2.5	5.0E+02	2.70	4.95	-0.70
	15	1	1	200	1	2.0E+02	2.30	5.35	0.18
	30	0	2	200	1	2.0E+02	2.30	5.35	-0.30
	0	17	10	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	0.19	-
CAMHB 0.25X MIC	2.5	25	21	2000000	23	4.6E+07	7.66	-0.04	-
	5	15	22	2000000	18.5	3.7E+07	7.57	0.06	-

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	log 10 CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた Log kill (log 10 CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた Log-CFU (log 10 CFU/ml)
	10	5	19	2000000	12	2.4E+07	7.38	0.24	-
	15	16	19	2000000	17.5	3.5E+07	7.54	0.08	-
	30	11	8	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.34	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	21	18	2000000	19.5	3.9E+07	7.59	0.02	-0.16
	2.5	20	15	2000000	17.5	3.5E+07	7.54	0.07	0.12
	5	10	14	2000000	12	2.4E+07	7.38	0.23	0.19
	10	4	14	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.36	0.12
	15	9	10	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.33	0.27
	30	21	23	200000	22	4.4E+06	6.64	0.97	0.64
PBS 0.5X MIC	0	9	6	200000	7.5	1.5E+06	6.18	1.51	-
	2.5	26	19	20000	22.5	4.5E+05	5.65	2.03	-
	5	21	14	20000	17.5	3.5E+05	5.54	2.14	-
	10	42	37	2000	39.5	7.9E+04	4.90	2.78	-
	15	13	27	2000	20	4.0E+04	4.60	3.08	-
	30	24	34	2000	29	5.8E+04	4.76	2.92	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	51	65	20000	58	1.2E+06	6.06	1.54	0.11
	2.5	40	36	2000	38	7.6E+04	4.88	2.72	0.77
	5	27	26	2000	26.5	5.3E+04	4.72	2.88	0.82
	10	22	20	2000	21	4.2E+04	4.62	2.98	0.27
	15	23	14	2000	18.5	3.7E+04	4.57	3.03	0.03
	30	17	25	2000	21	4.2E+04	4.62	2.98	0.14
H ₂ O 0.5X MIC	0	26	17	2000	21.5	4.3E+04	4.63	3.01	-
	2.5	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.64	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	41	48	2000	44.5	8.9E+04	4.95	2.70	-0.32
	2.5	6	1	200	3.5	7.0E+02	2.85	4.81	-0.85
	5	6	4	200	5	1.0E+03	3.00	4.65	-1.00
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.65	0.00
	15	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.65	0.00
	30	0	2	200	1	2.0E+02	2.30	5.35	-0.30
CAMHB 0.5X MIC	0	25	31	2000000	28	5.6E+07	7.75	-0.12	-
	2.5	16	16	2000000	16	3.2E+07	7.51	0.12	-
	5	20	16	2000000	18	3.6E+07	7.56	0.07	-
	10	9	9	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.37	-
	15	18	14	2000000	16	3.2E+07	7.51	0.12	-
	30	5	8	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.51	-
	0	19	18	2000000	18.5	3.7E+07	7.57	0.04	0.18

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 8】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	log 10 CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた Log kill (log 10 CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた Log-CFU (log 10 CFU/ml)
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	2.5	13	14	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	0.18	0.07
	5	6	10	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.41	0.35
	10	58	35	200000	46.5	9.3E+06	6.97	0.64	0.29
	15	34	45	200000	39.5	7.9E+06	6.90	0.72	0.61
	30	18	10	200000	14	2.8E+06	6.45	1.17	0.67
PBS 1X MIC	0	60	60	20000	60	1.2E+06	6.08	1.60	-
	2.5	8	8	20000	8	1.6E+05	5.20	2.48	-
	5	29	35	2000	32	6.4E+04	4.81	2.88	-
	10	25	18	2000	21.5	4.3E+04	4.63	3.05	-
	15	12	15	2000	13.5	2.7E+04	4.43	3.25	-
	30	8	12	2000	10	2.0E+04	4.30	3.38	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	32	27	20000	29.5	5.9E+05	5.77	1.83	0.31
	2.5	9	20	2000	14.5	2.9E+04	4.46	3.14	0.74
	5	7	8	2000	7.5	1.5E+04	4.18	3.43	0.63
	10	6	4	2000	5	1.0E+04	4.00	3.60	0.63
	15	3	7	2000	5	1.0E+04	4.00	3.60	0.43
	30	8	5	2000	6.5	1.3E+04	4.11	3.49	0.19
H ₂ O 1X MIC	0	52	59	200	55.5	1.1E+04	4.05	3.60	-
	2.5	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.64	-
	5	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.64	-
	10	1	1	200	1	2.0E+02	2.30	5.34	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.64	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	15	8	20000	11.5	2.3E+05	5.36	2.29	-1.32
	2.5	5	4	200	4.5	9.0E+02	2.95	4.70	-0.95
	5	1	1	200	1	2.0E+02	2.30	5.35	-0.30
	10	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.65	0.30
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.65	0.00
	30	2	0	200	1	2.0E+02	2.30	5.35	-0.30
CAMHB 1X MIC	0	24	23	2000000	23.5	4.7E+07	7.67	-0.05	-
	2.5	15	12	2000000	13.5	2.7E+07	7.43	0.19	-
	5	79	73	200000	76	1.5E+07	7.18	0.44	-
	10	41	41	200000	41	8.2E+06	6.91	0.71	-
	15	19	24	200000	21.5	4.3E+06	6.63	0.99	-
	30	45	48	20000	46.5	9.3E+05	5.97	1.65	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	20	26	2000000	23	4.6E+07	7.66	-0.05	0.01
	2.5	8	7	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.44	0.26
	5	26	33	200000	29.5	5.9E+06	6.77	0.84	0.41
	10	18	15	200000	16.5	3.3E+06	6.52	1.09	0.40
	15	5	8	200000	6.5	1.3E+06	6.11	1.50	0.52

【0 2 5 7】

【表 1 4 - 9】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	log 10 CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた Log kill (log 10 CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた Log-CFU (log 10 CFU/ml)
	30	25	24	20000	24.5	4.9E+05	5.69	1.92	0.28

10

20

30

40

50

【 0 2 5 8 】

【 表 1 4 - 1 0 】

表 1 4 C. 配列番号 1 を用いた $t i m e - k i l l$ 試験のデータ。分離株：スタフィロコッカス・エピデルミディス MMX 8 6 5 5 (MRSE)。

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0 分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ $k i l l$ ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log - C F U$ ($\log_{10}$ CFU/ml)
PBS	0	8	5	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	-	-
	2.5	31	40	200000	35.5	7.1E+06	6.85	0.26	-
	5	4	7	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.07	-
	10	5	10	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.06	-
	15	35	44	200000	39.5	7.9E+06	6.90	0.22	-
	30	45	35	200000	40	8.0E+06	6.90	0.21	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃	0	48	35	200000	41.5	8.3E+06	6.92	-	0.19
	2.5	6	6	2000000	6	1.2E+07	7.08	-0.16	-0.23
	5	42	54	200000	48	9.6E+06	6.98	-0.06	0.06
	10	49	72	200000	60.5	1.2E+07	7.08	-0.16	0.09
	15	40	41	200000	40.5	8.1E+06	6.91	0.01	-0.01
	30	7	7	2000000	7	1.4E+07	7.15	-0.23	-0.24
H ₂ O	0	45	48	200000	46.5	9.3E+06	6.97	-	-
	2.5	38	34	200000	36	7.2E+06	6.86	0.11	-
	5	10	5	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.21	-
	10	4	5	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	0.01	-
	15	9	6	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.21	-
	30	9	8	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.26	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0	49	53	200000	51	1.0E+07	7.01	-	-0.04
	2.5	8	4	2000000	6	1.2E+07	7.08	-0.07	-0.22
	5	8	7	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.17	0.00
	10	6	6	2000000	6	1.2E+07	7.08	-0.07	-0.12
	15	47	41	200000	44	8.8E+06	6.94	0.06	0.23
	30	43	45	200000	44	8.8E+06	6.94	0.06	0.29
CAMHB	0	10	4	2000000	7	1.4E+07	7.15	-	-
	2.5	38	46	200000	42	8.4E+06	6.92	0.22	-
	5	17	9	2000000	13	2.6E+07	7.41	-0.27	-
	10	9	10	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-0.13	-
	15	48	51	200000	49.5	9.9E+06	7.00	0.15	-
	30	2	5	2000000	3.5	7.0E+06	6.85	0.30	-
	0	5	9	2000000	7	1.4E+07	7.15	-	0.00
	2.5	43	59	200000	51	1.0E+07	7.01	0.14	-0.08

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 1】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/ml)
CAMHB + 50 mM	5	12	6	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.11	0.16
	10	53	53	200000	53	1.1E+07	7.03	0.12	0.25
	15	44	54	200000	49	9.8E+06	6.99	0.15	0.00
	30	7	5	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.07	-0.23
PBS 0.25X MIC	0	8	5	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.00	-
	2.5	51	48	20000	49.5	9.9E+05	6.00	1.12	-
	5	27	34	20000	30.5	6.1E+05	5.79	1.33	-
	10	37	36	20000	36.5	7.3E+05	5.86	1.25	-
	15	36	22	20000	29	5.8E+05	5.76	1.35	-
	30	25	39	20000	32	6.4E+05	5.81	1.31	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	31	45	200000	38	7.6E+06	6.88	0.04	0.23
	2.5	27	49	2000	38	7.6E+04	4.88	2.04	1.11
	5	28	29	2000	28.5	5.7E+04	4.76	2.16	1.03
	10	6	13	20000	9.5	1.9E+05	5.28	1.64	0.58
	15	7	11	20000	9	1.8E+05	5.26	1.66	0.51
	30	9	6	20000	7.5	1.5E+05	5.18	1.74	0.63
H ₂ O 0.25X MIC	0	6	4	2000000	5	1.0E+07	7.00	-0.03	-
	2.5	65	74	20000	69.5	1.4E+06	6.14	0.83	-
	5	32	32	20000	32	6.4E+05	5.81	1.16	-
	10	18	11	20000	14.5	2.9E+05	5.46	1.51	-
	15	50	56	2000	53	1.1E+05	5.03	1.94	-
	30	50	54	2000	52	1.0E+05	5.02	1.95	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	49	56	200000	52.5	1.1E+07	7.02	-0.01	-0.02
	2.5	12	11	20000	11.5	2.3E+05	5.36	1.65	0.78
	5	13	12	20000	12.5	2.5E+05	5.40	1.61	0.41
	10	43	36	2000	39.5	7.9E+04	4.90	2.11	0.56
	15	17	24	2000	20.5	4.1E+04	4.61	2.40	0.41
	30	4	10	20000	7	1.4E+05	5.15	1.86	-0.13
CAMHB 0.25X MIC	0	50	45	200000	47.5	9.5E+06	6.98	0.17	-
	2.5	9	6	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.03	-
	5	9	8	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.08	-
	10	8	13	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.18	-
	15	37	30	200000	33.5	6.7E+06	6.83	0.32	-
	30	38	55	200000	46.5	9.3E+06	6.97	0.18	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0	62	48	200000	55	1.1E+07	7.04	0.10	-0.06
	2.5	53	46	200000	49.5	9.9E+06	7.00	0.15	0.18
	5	12	11	2000000	11.5	2.3E+07	7.36	-0.22	-0.13
	10	52	41	200000	46.5	9.3E+06	6.97	0.18	0.35

【0 2 6 0】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 2】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/ml)
0.25X MIC	15	8	5	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.03	-0.29
	30	28	29	200000	28.5	5.7E+06	6.76	0.39	0.21
PBS 0.5X MIC	0	17	19	200000	18	3.6E+06	6.56	0.56	-
	2.5	26	25	2000	25.5	5.1E+04	4.71	2.41	-
	5	9	7	2000	8	1.6E+04	4.20	2.91	-
	10	42	27	200	34.5	6.9E+03	3.84	3.28	-
	15	36	39	200	37.5	7.5E+03	3.88	3.24	-
	30	49	51	200	50	1.0E+04	4.00	3.11	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	30	32	200000	31	6.2E+06	6.79	0.13	-0.24
	2.5	8	15	20000	11.5	2.3E+05	5.36	1.56	-0.65
	5	6	8	2000	7	1.4E+04	4.15	2.77	0.06
	10	26	27	200	26.5	5.3E+03	3.72	3.19	0.11
	15	40	42	200	41	8.2E+03	3.91	3.01	-0.04
	30	33	24	200	28.5	5.7E+03	3.76	3.16	0.24
H ₂ O 0.5X MIC	0	20	19	200000	19.5	3.9E+06	6.59	0.38	-
	2.5	15	30	2000	22.5	4.5E+04	4.65	2.32	-
	5	23	23	2000	23	4.6E+04	4.66	2.31	-
	10	9	6	2000	7.5	1.5E+04	4.18	2.79	-
	15	40	39	200	39.5	7.9E+03	3.90	3.07	-
	30	26	33	200	29.5	5.9E+03	3.77	3.20	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	22	27	200000	24.5	4.9E+06	6.69	0.32	-0.10
	2.5	31	24	200	27.5	5.5E+03	3.74	3.27	0.91
	5	25	28	200	26.5	5.3E+03	3.72	3.28	0.94
	10	26	25	200	25.5	5.1E+03	3.71	3.30	0.47
	15	10	21	200	15.5	3.1E+03	3.49	3.52	0.41
	30	18	16	200	17	3.4E+03	3.53	3.48	0.24
CAMHB 0.5X MIC	0	37	41	200000	39	7.8E+06	6.89	0.25	-
	2.5	36	46	200000	41	8.2E+06	6.91	0.23	-
	5	36	31	200000	33.5	6.7E+06	6.83	0.32	-
	10	8	6	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.00	-
	15	6	7	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.03	-
	30	47	47	200000	47	9.4E+06	6.97	0.17	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	48	39	200000	43.5	8.7E+06	6.94	0.21	-0.05
	2.5	50	56	200000	53	1.1E+07	7.03	0.12	-0.11
	5	32	28	200000	30	6.0E+06	6.78	0.37	0.05
	10	42	52	200000	47	9.4E+06	6.97	0.17	0.17
	15	35	28	200000	31.5	6.3E+06	6.80	0.35	0.31
	30	9	8	200000	8.5	1.7E+06	6.23	0.92	0.74

【0 2 6 1】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 3】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU/ ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/ml)
PBS 1X MIC	0	27	32	20000	29.5	5.9E+05	5.77	1.34	-
	2.5	15	17	200	16	3.2E+03	3.51	3.61	-
	5	23	10	200	16.5	3.3E+03	3.52	3.60	-
	10	9	7	200	8	1.6E+03	3.20	3.91	-
	15	8	3	200	5.5	1.1E+03	3.04	4.07	-
	30	4	1	200	2.5	5.0E+02	2.70	4.41	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	32	36	20000	34	6.8E+05	5.83	1.09	-0.06
	2.5	18	37	200	27.5	5.5E+03	3.74	3.18	-0.24
	5	8	10	200	9	1.8E+03	3.26	3.66	0.26
	10	24	31	200	27.5	5.5E+03	3.74	3.18	-0.54
	15	3	16	200	9.5	1.9E+03	3.28	3.64	-0.24
	30	14	4	200	9	1.8E+03	3.26	3.66	-0.56
H ₂ O 1X MIC	0	15	15	20000	15	3.0E+05	5.48	1.49	-
	2.5	12	24	200	18	3.6E+03	3.56	3.41	-
	5	10	18	200	14	2.8E+03	3.45	3.52	-
	10	7	17	200	12	2.4E+03	3.38	3.59	-
	15	18	7	200	12.5	2.5E+03	3.40	3.57	-
	30	3	2	200	2.5	5.0E+02	2.70	4.27	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	30	37	20000	33.5	6.7E+05	5.83	1.18	-0.35
	2.5	17	15	2000	16	3.2E+04	4.51	2.50	-0.95
	5	14	19	200	16.5	3.3E+03	3.52	3.49	-0.07
	10	6	7	200	6.5	1.3E+03	3.11	3.89	0.27
	15	16	3	200	9.5	1.9E+03	3.28	3.73	0.12
	30	9	4	200	6.5	1.3E+03	3.11	3.89	-0.41
CAMHB 1X MIC	0	56	53	200000	54.5	1.1E+07	7.04	0.11	-
	2.5	39	42	200000	40.5	8.1E+06	6.91	0.24	-
	5	6	11	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.08	-
	10	63	50	200000	56.5	1.1E+07	7.05	0.09	-
	15	49	57	200000	53	1.1E+07	7.03	0.12	-
	30	35	24	200000	29.5	5.9E+06	6.77	0.38	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	68	64	200000	66	1.3E+07	7.12	0.03	-0.08
	2.5	34	29	200000	31.5	6.3E+06	6.80	0.35	0.11
	5	32	35	200000	33.5	6.7E+06	6.83	0.32	0.40
	10	26	27	200000	26.5	5.3E+06	6.72	0.42	0.33
	15	53	51	20000	52	1.0E+06	6.02	1.13	1.01
	30	36	55	2000	45.5	9.1E+04	4.96	2.19	1.81

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 4】

表 1 4 D. 配列番号 1 を用いた t i m e - k i l l 試験のデータ。分離株：エシエリキ
ア・コリ CDC 0 4 5 1 (K P C)

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU /ml	log ₁₀ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた Log kill (log ₁₀ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた Log-CFU (log ₁₀ CFU/ml)
PBS	0	8	8	2000000	8	1.6E+07	7.20	-	-
	2.5	7	11	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.05	-
	5	5	8	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.09	-
	10	10	6	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.00	-
	15	8	6	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.06	-
	30	12	9	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.12	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃	0	7	7	2000000	7	1.4E+07	7.15	-	0.06
	2.5	7	12	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-0.13	-0.02
	5	5	5	2000000	5	1.0E+07	7.00	0.15	0.11
	10	9	8	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.08	-0.03
	15	8	9	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.08	-0.08
	30	8	7	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	-0.03	0.15
H ₂ O	0	55	66	200000	60.5	1.2E+07	7.08	-	-
	2.5	9	8	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.15	-
	5	7	5	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.00	-
	10	8	4	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.00	-
	15	49	17	200000	33	6.6E+06	6.82	0.26	-
	30	7	4	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.04	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	0	8	12	2000000	10	2.0E+07	7.30	-	-0.22
	2.5	7	10	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	0.07	0.00
	5	6	5	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.26	0.04
	10	11	7	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.05	-0.18
	15	7	5	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.22	-0.26
	30	11	7	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.05	-0.21
CAMHB	0	7	12	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-	-
	2.5	11	6	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	0.05	-
	5	53	53	200000	53	1.1E+07	7.03	0.25	-
	10	50	47	200000	48.5	9.7E+06	6.99	0.29	-
	15	6	9	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	30	46	48	200000	47	9.4E+06	6.97	0.31	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	0	13	5	2000000	9	1.8E+07	7.26	-	0.02
	2.5	6	6	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.18	0.15
	5	10	7	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	0.02	-0.21
	10	7	11	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.00	-0.27
	15	3	11	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.11	0.03
	30	41	46	200000	43.5	8.7E+06	6.94	0.32	0.03
	0	11	11	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.14	-
	2.5	10	11	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.12	-

【 0 2 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 5】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU /ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/ml)
PBS 0.25X MIC	5	49	49	200000	49	9.8E+06	6.99	0.21	-
	10	6	10	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.00	-
	15	55	56	200000	55.5	1.1E+07	7.05	0.16	-
	30	5	3	2000000	4	8.0E+06	6.90	0.30	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	11	8	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-0.13	0.06
	2.5	8	16	2000000	12	2.4E+07	7.38	-0.23	-0.06
	5	8	5	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.03	-0.12
	10	57	61	200000	59	1.2E+07	7.07	0.07	0.13
	15	49	27	200000	38	7.6E+06	6.88	0.27	0.16
	30	8	11	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	-0.13	-0.38
H ₂ O 0.25X MIC	0	12	6	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.17	-
	2.5	37	38	200000	37.5	7.5E+06	6.88	0.21	-
	5	29	28	200000	28.5	5.7E+06	6.76	0.33	-
	10	13	11	200000	12	2.4E+06	6.38	0.70	-
	15	4	5	200000	4.5	9.0E+05	5.95	1.13	-
	30	9	7	200000	8	1.6E+06	6.20	0.88	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	6	5	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.26	0.21
	2.5	25	32	200000	28.5	5.7E+06	6.76	0.55	0.12
	5	10	16	200000	13	2.6E+06	6.41	0.89	0.34
	10	5	6	200000	5.5	1.1E+06	6.04	1.26	0.34
	15	9	5	200000	7	1.4E+06	6.15	1.15	-0.19
	30	7	6	200000	6.5	1.3E+06	6.11	1.19	0.09
CAMHB 0.25X MIC	0	6	9	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	2.5	8	7	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	5	7	11	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.02	-
	10	5	5	2000000	5	1.0E+07	7.00	0.28	-
	15	38	45	200000	41.5	8.3E+06	6.92	0.36	-
	30	1	9	2000000	5	1.0E+07	7.00	0.28	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	56	55	200000	55.5	1.1E+07	7.05	0.21	0.13
	2.5	6	10	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.05	-0.03
	5	38	44	200000	41	8.2E+06	6.91	0.34	0.34
	10	11	11	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.09	-0.34
	15	7	5	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.18	-0.16
	30	12	6	2000000	9	1.8E+07	7.26	0.00	-0.26
PBS 0.5X MIC	0	49	56	200000	52.5	1.1E+07	7.02	0.18	-
	2.5	7	10	2000	8.5	1.7E+04	4.23	2.97	-
	5	10	13	2000	11.5	2.3E+04	4.36	2.84	-
	10	8	10	2000	9	1.8E+04	4.26	2.95	-
	15	15	14	2000	14.5	2.9E+04	4.46	2.74	-
	30	17	28	2000	22.5	4.5E+04	4.65	2.55	-

【 0 2 6 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 6】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU /ml	$\log_{10}$ CFU/ ml	0分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/ml)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/ml)
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	6	12	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.11	-0.23
	2.5	34	39	2000	36.5	7.3E+04	4.86	2.28	-0.63
	5	5	6	2000	5.5	1.1E+04	4.04	3.10	0.32
	10	7	6	2000	6.5	1.3E+04	4.11	3.03	0.14
	15	11	13	2000	12	2.4E+04	4.38	2.77	0.08
	30	19	16	2000	17.5	3.5E+04	4.54	2.60	0.11
H ₂ O 0.5X MIC	0	62	41	200000	51.5	1.0E+07	7.01	0.07	-
	2.5	32	31	200	31.5	6.3E+03	3.80	3.28	-
	5	39	26	200	32.5	6.5E+03	3.81	3.27	-
	10	35	23	200	29	5.8E+03	3.76	3.32	-
	15	37	47	200	42	8.4E+03	3.92	3.16	-
	30	46	49	200	47.5	9.5E+03	3.98	3.11	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	11	11	2000000	11	2.2E+07	7.34	-0.04	-0.33
	2.5	44	46	2000	45	9.0E+04	4.95	2.35	-1.15
	5	68	56	200	62	1.2E+04	4.09	3.21	-0.28
	10	24	13	200	18.5	3.7E+03	3.57	3.73	0.20
	15	36	45	200	40.5	8.1E+03	3.91	3.39	0.02
	30	6	11	2000	8.5	1.7E+04	4.23	3.07	-0.25
CAMHB 0.5X MIC	0	58	61	200000	59.5	1.2E+07	7.08	0.20	-
	2.5	50	63	200000	56.5	1.1E+07	7.05	0.23	-
	5	8	4	2000000	6	1.2E+07	7.08	0.20	-
	10	51	49	200000	50	1.0E+07	7.00	0.28	-
	15	10	5	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	30	39	41	200000	40	8.0E+06	6.90	0.38	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	5	5	2000000	5	1.0E+07	7.00	0.26	0.08
	2.5	7	14	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.07	-0.27
	5	7	14	2000000	10.5	2.1E+07	7.32	-0.07	-0.24
	10	8	5	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.14	-0.11
	15	8	8	2000000	8	1.6E+07	7.20	0.05	-0.03
	30	51	39	200000	45	9.0E+06	6.95	0.30	-0.05
PBS 1X MIC	0	27	26	200000	26.5	5.3E+06	6.72	0.48	-
	2.5	44	32	200	38	7.6E+03	3.88	3.32	-
	5	36	30	200	33	6.6E+03	3.82	3.38	-
	10	2	2	200	2	4.0E+02	2.60	4.60	-
	15	0	2	200	1	2.0E+02	2.30	4.90	-
	30	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.20	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	7	10	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.08	-0.51
	2.5	11	12	2000	11.5	2.3E+04	4.36	2.78	-0.48
	5	23	17	200	20	4.0E+03	3.60	3.54	0.22
	10	1	2	200	1.5	3.0E+02	2.48	4.67	0.12

【 0 2 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 7】

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU /m l	$\log_{10}$ CFU/ m l	0 分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ kill ($\log_{10}$ CFU/m l)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log$ -CFU ($\log_{10}$ CFU/m l)
	15	4	0	200	2	4.0E+02	2.60	4.54	-0.30
	30	2	0	200	1	2.0E+02	2.30	4.85	-0.30
H ₂ O 1X MIC	0	20	18	200000	19	3.8E+06	6.58	0.50	-
	2.5	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.08	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.08	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.08	-
	15	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.08	-
	30	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.08	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	51	40	200000	45.5	9.1E+06	6.96	0.34	-0.38
	2.5	22	32	2000	27	5.4E+04	4.73	2.57	-2.73
	5	14	15	200	14.5	2.9E+03	3.46	3.84	-1.46
	10	3	8	200	5.5	1.1E+03	3.04	4.26	-1.04
	15	2	0	200	1	2.0E+02	2.30	5.00	-0.30
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.30	0.00
CAMHB 1X MIC	0	10	5	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	2.5	7	8	2000000	7.5	1.5E+07	7.18	0.10	-
	5	47	55	200000	51	1.0E+07	7.01	0.27	-
	10	32	44	200000	38	7.6E+06	6.88	0.40	-
	15	6	5	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.24	-
	30	50	52	200000	51	1.0E+07	7.01	0.27	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	51	51	200000	51	1.0E+07	7.01	0.25	0.17
	2.5	6	4	2000000	5	1.0E+07	7.00	0.26	0.18
	5	5	9	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.11	-0.14
	10	50	61	200000	55.5	1.1E+07	7.05	0.21	-0.16
	15	3	11	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.11	-0.10
	30	5	8	2000000	6.5	1.3E+07	7.11	0.14	-0.11

【 0 2 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 8】

表 1 4 E. 配列番号 1 を用いた $t i m e - k i l l$ 試験のデータ。分離株：シュードモナス・エルギノーザ CDC 0 5 0 9。

条件	時間 (分)	計数 1 CFU	計数 2 CFU	DF	平均 CFU	平均 CFU /m l	$\log_{10}$ CFU/ m l	0 分での薬物を含 まない基準培地と 比べた $\log$ k i l l ($\log_{10}$ CFU/m l)	各時点での NaCHO ₃ を含ま ない培地と比べた $\log - CFU$ ($\log_{10}$ CFU/m l)
PBS	0	10	16	2000000	13	2.6E+07	7.41	-	-
	2.5	8	11	2000000	9.5	1.9E+07	7.28	0.14	-
	5	46	40	200000	43	8.6E+06	6.93	0.48	-
	10	35	26	200000	30.5	6.1E+06	6.79	0.63	-
	15	31	34	200000	32.5	6.5E+06	6.81	0.60	-
	30	40	37	200000	38.5	7.7E+06	6.89	0.53	-
	0	12	11	2000000	11.5	2.3E+07	7.36	-	0.05

10

20

30

40

50

【 0 2 6 7】

【表 1 4 - 1 9】

PBS + 50 mM NaCHO ₃	2.5	46	62	200000	54	1.1E+07	7.03	0.33	0.25
	5	47	45	200000	46	9.2E+06	6.96	0.40	-0.03
	10	44	37	200000	40.5	8.1E+06	6.91	0.45	-0.12
	15	36	39	200000	37.5	7.5E+06	6.88	0.49	-0.06
	30	34	26	200000	30	6.0E+06	6.78	0.58	0.11
H ₂ O	0	6	10	2000000	8	1.6E+07	7.20	-	-
	2.5	6	8	2000000	7	1.4E+07	7.15	0.06	-
	5	31	30	200000	30.5	6.1E+06	6.79	0.42	-
	10	28	25	200000	26.5	5.3E+06	6.72	0.48	-
	15	24	15	200000	19.5	3.9E+06	6.59	0.61	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃	30	13	15	200000	14	2.8E+06	6.45	0.76	-
	0	2	12	2000000	7	1.4E+07	7.15	-	0.06
	2.5	51	49	200000	50	1.0E+07	7.00	0.15	0.15
	5	4	5	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	0.19	-0.17
	10	30	30	200000	30	6.0E+06	6.78	0.37	-0.05
CAMHB	15	32	16	200000	24	4.8E+06	6.68	0.46	-0.09
	30	18	20	200000	19	3.8E+06	6.58	0.57	-0.13
	0	61	56	200000	58.5	1.2E+07	7.07	-	-
	2.5	28	22	200000	25	5.0E+06	6.70	0.37	-
	5	36	26	200000	31	6.2E+06	6.79	0.28	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃	10	28	28	200000	28	5.6E+06	6.75	0.32	-
	15	23	26	200000	24.5	4.9E+06	6.69	0.38	-
	30	18	22	200000	20	4.0E+06	6.60	0.47	-
	0	3	6	2000000	4.5	9.0E+06	6.95	-	0.11
	2.5	29	46	200000	37.5	7.5E+06	6.88	0.08	-0.18
PBS 0.25X MIC	5	8	6	2000000	7	1.4E+07	7.15	-0.19	-0.35
	10	32	35	200000	33.5	6.7E+06	6.83	0.13	-0.08
	15	29	31	200000	30	6.0E+06	6.78	0.18	-0.09
	30	25	15	200000	20	4.0E+06	6.60	0.35	0.00
	0	23	23	200000	23	4.6E+06	6.66	0.75	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	2.5	0	4	200	2	4.0E+02	2.60	4.81	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	30	1	1	200	1	2.0E+02	2.30	5.11	-
H ₂ O 0.25X MIC	0	38	47	200000	42.5	8.5E+06	6.93	0.43	-0.27
	2.5	30	14	2000	22	4.4E+04	4.64	2.72	-2.04
	5	36	37	200	36.5	7.3E+03	3.86	3.50	-1.86
	10	1	1	200	1	2.0E+02	2.30	5.06	-0.30
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
H ₂ O 0.25X MIC	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.30
	0	8	7	200000	7.5	1.5E+06	6.18	1.03	-
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	5	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.20	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2 0】

	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	24	20	200000	22	4.4E+06	6.64	0.50	-0.47
	2.5	0	2	200	1	2.0E+02	2.30	4.85	-0.30
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	10	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.15	0.00
	15	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.15	0.00
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
CAMHB 0.25X MIC	0	10	7	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.16	-
	2.5	21	30	200000	25.5	5.1E+06	6.71	0.36	-
	5	41	48	200000	44.5	8.9E+06	6.95	0.12	-
	10	31	29	200000	30	6.0E+06	6.78	0.29	-
	15	29	20	200000	24.5	4.9E+06	6.69	0.38	-
	30	19	ND	200000	19	3.8E+06	6.58	0.49	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.25X MIC	0	11	9	2000000	10	2.0E+07	7.30	-0.35	-0.07
	2.5	15	9	2000000	12	2.4E+07	7.38	-0.43	-0.67
	5	46	40	200000	43	8.6E+06	6.93	0.02	0.01
	10	41	27	200000	34	6.8E+06	6.83	0.12	-0.05
	15	33	41	200000	37	7.4E+06	6.87	0.09	-0.18
	30	16	22	200000	19	3.8E+06	6.58	0.37	0.00
PBS 0.5X MIC	0	35	28	20000	31.5	6.3E+05	5.80	1.62	-
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	34	23	200000	28.5	5.7E+06	6.76	0.61	-0.96
	2.5	7	3	2000	5	1.0E+04	4.00	3.36	-2.00
	5	1	3	200	2	4.0E+02	2.60	4.76	-0.60
	10	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.36	0.00
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
	30	1	0	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.36	0.00
H ₂ O 0.5X MIC	0	35	34	2000	34.5	6.9E+04	4.84	2.37	-
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	55	50	20000	52.5	1.1E+06	6.02	1.12	-1.18
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00

【 0 2 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2 1】

	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
CAMHB 0.5X MIC	0	10	8	2000000	9	1.8E+07	7.26	-0.19	-
	2.5	3	8	2000000	5.5	1.1E+07	7.04	0.03	-
	5	19	18	200000	18.5	3.7E+06	6.57	0.50	-
	10	22	27	200000	24.5	4.9E+06	6.69	0.38	-
	15	27	24	200000	25.5	5.1E+06	6.71	0.36	-
	30	32	26	200000	29	5.8E+06	6.76	0.30	-
CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 0.5X MIC	0	36	50	200000	43	8.6E+06	6.93	0.02	0.32
	2.5	43	32	200000	37.5	7.5E+06	6.88	0.08	0.17
	5	21	41	200000	31	6.2E+06	6.79	0.16	-0.22
	10	21	28	200000	24.5	4.9E+06	6.69	0.26	0.00
	15	21	21	200000	21	4.2E+06	6.62	0.33	0.08
	30	23	17	200000	20	4.0E+06	6.60	0.35	0.16
PBS 1X MIC	0	12	12	20000	12	2.4E+05	5.38	2.03	-
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	5	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.41	-
	10	0	1	200	0.5	1.0E+02	2.00	>5.41	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.41	-
PBS + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	17	16	200000	16.5	3.3E+06	6.52	0.84	-1.14
	2.5	4	2	200	3	6.0E+02	2.78	4.58	-0.78
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.36	0.00
H ₂ O 1X MIC	0	12	6	2000	9	1.8E+04	4.26	2.95	-
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.20	-
H ₂ O + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	23	ND	20000	23	4.6E+05	5.66	1.48	-1.41
	2.5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	5	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	10	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	15	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
	30	0	0	NA	0	<1.0+02	<2.0	>5.15	0.00
CAMHB 1X MIC	0	11	6	2000000	8.5	1.7E+07	7.23	-0.16	-
	2.5	45	48	200000	46.5	9.3E+06	6.97	0.10	-
	5	30	38	200000	34	6.8E+06	6.83	0.24	-
	10	32	23	200000	27.5	5.5E+06	6.74	0.33	-
	15	32	28	200000	30	6.0E+06	6.78	0.29	-
	30	12	15	200000	13.5	2.7E+06	6.43	0.64	-

10

20

30

40

【 0 2 7 0 】

50

【表 1 4 - 2 2】

CAMHB + 50 mM NaCHO ₃ 1X MIC	0	6	8	2000000	7	1.4E+07	7.15	-0.19	0.08
	2.5	41	31	200000	36	7.2E+06	6.86	0.10	0.11
	5	30	18	200000	24	4.8E+06	6.68	0.27	0.15
	10	29	30	200000	29.5	5.9E+06	6.77	0.18	-0.03
	15	22	28	200000	25	5.0E+06	6.70	0.26	0.08
	30	17	27	200000	22	4.4E+06	6.64	0.31	-0.21

【0 2 7 1】

10

試験 3。この試験では、水、50 mMもしくは100 mMの炭酸水素、またはPBSのいずれかで作製した1 mg/mL、5 mg/mLおよび10 mg/mLの配列番号 1 の製剤について、バイオフィルム・ワイヤTKアッセイを使用して *in vitro* 死滅効力を評価した。

【0 2 7 2】

配列番号 1 は、試験の前に-20℃で貯蔵した。配列番号 1 は、10 mg/mLの濃度でダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 [PBS、pH 7.4] に直接溶解し、1 Mの水酸化ナトリウムを用いてpHを7.4+/-0.1に調整して戻した。これとは別に、50 mMおよび100 mMの炭酸水素ナトリウム溶液を、pH調整を行っていない水で調製した。次いで、50 mMまたは100 mMの炭酸水素ナトリウムのいずれかに配列番号 1 を10 mg/mLの濃度で溶解し、試験の前にこれらの配列番号 1 原液のpHを測定して記録したが、調整は行わなかった。詳細は、表 1 5 の通りである。10 mg/mLの配列番号 1 を、再攪拌したのと同じビヒクルでさらに希釈して、5 mg/mLの溶液および1 mg/mLの溶液を作製した。

20

【0 2 7 3】

【表 1 5】

表 1 5. 配列番号 1 を含む炭酸水素ナトリウム溶液の pH

ビヒクル	配列番号 1 (mg/mL)	pH
50 mMの炭酸水素ナトリウム	1	8.2
50 mMの炭酸水素ナトリウム	5	7.7
50 mMの炭酸水素ナトリウム	10	6.9
100 mMの炭酸水素ナトリウム	1	8.4
100 mMの炭酸水素ナトリウム	5	8.0
100 mMの炭酸水素ナトリウム	10	7.3

30

【0 2 7 4】

生物

【0 2 7 5】

40

供試生物は、スタフィロコッカス・アウレウス NRS 382 (USA 100 MRSA) およびエシェリキア・コリ CDC 0451 (KPC-3) からなるものとした。Micromyxで受け取りの際に、分離株は、各生物に適した寒天培地上に好適な条件下で画線し、35℃で18から24時間インキュベートした。これらの増殖プレートから回収したコロニーを、凍結保護物質を含む適切な培地で再懸濁した。次いで、各懸濁液のアリコートで-80℃で凍結した。

【0 2 7 6】

試験の前に、分離物を、5%ヒツジ血液を含むトリプチケースイ寒天で継代培養し、増殖最適条件下でインキュベートした。

【0 2 7 7】

50

S. アウレウス NRS 382 (USA 100) および E. コリ CDC 0451 に対して、本試験で 0.002% P-80 含有カチオン調整ミューラーヒントンブロスで判定したように、配列番号 1 の MIC は、それぞれ $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

【0278】

試験培地。

【0279】

試験は、 $10 \text{mg}/\text{mL}$ 、 $5 \text{mg}/\text{mL}$ 、および $1 \text{mg}/\text{mL}$ の配列番号 1 添加ありと添加なしの PBS、50 mM の炭酸水素ナトリウム、または 100 mM の炭酸水素ナトリウムのいずれかで育った。配列番号 1 添加なしのこれら 3 つのビヒクルは、未処理の対照として機能した。各時点でコロニー形成ユニット (CFU) / mL を判定する際に、希釈の中和剤や播種として 2 倍強度 Dey / Engley 中和ブロスを使用した。

【0280】

バイオフィルムアッセイ

【0281】

ワイヤにバイオフィルムを定着させるために、トリプティックソイブロスで各分離株を一晩培養した物を作製する手順に従った。6 mm に切断してオートクレーブ滅菌によって殺菌した K-ワイヤを、24 ウェルプレートに置き、カチオン調整ミューラーヒントンブロスにおよそ $1 \times 10^6 \text{CFU}/\text{mL}$ を含む規定化した細菌懸濁液 1 mL を接種した。ワイヤを含むプレートを 35°C で 24 時間インキュベートし、続いて、ウェルから培地を注意深くピペティングして、浮遊細胞を取り出した。ワイヤを含むウェルに新鮮な CAMHB (1 mL) を添加し、さらに 24 時間、プレートを 35°C でインキュベートした。

【0282】

別個の 24 ウェルプレートを調整し、ウェルが上記のビヒクル 1 mL ($\text{pH } 7.4$ の PBS、50 mM の炭酸水素ナトリウム、もしくは 100 mM の炭酸水素ナトリウム)、または対応するビヒクルで溶解した $1 \text{mg}/\text{mL}$ 、 $5 \text{mg}/\text{mL}$ 、もしくは $10 \text{mg}/\text{mL}$ の配列番号 1 1 mL のいずれかを含むようにした。バイオフィルムを定着させた後に、無菌鉗子を使用してウェルからワイヤを取り出し、PBS 1 mL ですすぎ、指定されたビヒクルに $0 \text{mg}/\text{mL}$ 、 $1 \text{mg}/\text{mL}$ 、 $5 \text{mg}/\text{mL}$ 、または $10 \text{mg}/\text{mL}$ の配列番号 1 を含む適切な処理ウェルに室温で 0 分間、2.5 分間、5 分間、7.5 分間、または 15 分間のいずれか放置した。指定された時間の後に、各ワイヤを取り出し、PBS 1 mL ですすぎ、次いで 2 倍強度 Dey-Engley 培地 1 mL を含むエッペンドルフチューブに入れた。次いで、100% の設定で Lab Line Instrument 製超音波破碎装置を使用して、ワイヤを室温で 10 分間超音波処理して、細菌を取り除いた。

【0283】

超音波処理物のアリコート 0.2 mL を取り出し、縦列 2 から 5 に 2 倍強度 Dey-Engley 培地 $180 \mu\text{L}$ を含む 96 ウェルプレートの縦列 1 にピペティングした。Biomek 3000 のプレート全体に連続 10 倍希釈を行い、画線希釈播種し、このとき、希釈物のアリコート $10 \mu\text{L}$ (10^{-4} までは無希釈) を TSA プレートの上部全体に複製してスポットした。次いで、プレートを $45 \sim 90^\circ$ の角度で傾け、希釈したサンプルを寒天表面の全体に、プレートの反対側まで画線した。プレートを平らに置き、室温で乾燥させ、次いで、裏返して 35°C でおよそ 24 時間インキュベートした。コロニーを手作業で計数して、CFU / mL で生細胞数を判定した。

【0284】

結果。

【0285】

PBS でのワイヤ・バイオフィルムアッセイにおける試験分離株、USA 100 (NRS 382) および E. コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の活性は、表 16 A および表 16 にそれぞれ示す他に、対応する図 6 A および図 6 B に示した。S. アウレウス USA 100 (NRS 382) および E. コリ CDC 0451 については、50 mM の炭酸水素で試験した際のアッセイにおける活性は、表 17 A および表 17 B ならびに図 7 A およ

び図 7 B にそれぞれ示し、S. アウレウス USA 100 (NRS 382) および E. コリ CDC 0451 については、100 mM の炭酸水素で試験した際の活性は、表 18 A および表 18 B の他、対応する図 8 A および図 8 B にそれぞれ示す。

【0286】

表に示すように、ワイヤ・バイオフィルム上の生物は、指定されたビヒクルで、0 mg / mL、1 mg / mL、5 mg / mL、または 10 mg / mL の配列番号 1 とともに 0 から 15 分間インキュベートした。添付のグラフは、各インキュベーション後のコロニー形成単位の減少を示す。

【0287】

表 16 A および図 6 A では、配列番号 1 は、PBS で試験した際は、すべての濃度で、濃度依存性で、S. アウレウス USA 100 (NRS 382) のバイオフィルムに対して細菌を死滅させたことが実証され、10 mg / mL の濃度の場合は、5 分以内に CFU が検出限界 (50 CFU / mL) に到達することを示した。5 mg / mL (215 分) および 10 mg / mL (25 分) の配列番号 1 では、殺菌活性を示す $3 \log - kill$ が実証された。E. コリ CDC 0451 に対して試験した際は、表 16 B および図 6 B で見られるように、10 mg / mL の配列番号 1 については 5 分までに、5 mg / mL の配列番号 1 については 7.5 分までに、および 1 mg / mL の配列番号 1 については 15 分までに $2.92 \log - kill$ を表す検出限界での死滅が観察された。

【0288】

表 17 および図 7 に示すように、50 mM の炭酸水素の存在下で両生物に対する配列番号 1 の死滅効果が増強するようであった。配列番号 1 の 5 mg / mL および 10 mg / mL の濃度では、S. アウレウス USA 100 の CFU レベルが 2.5 分までに $3.31 \log - kill$ を示す検出限界まで減少し、リバウンドは観察されず、1 mg / mL の濃度では、表 17 A および図 7 A で見られるように、細菌レベルが 15 分以内に $3.13 \log - kill$ の検出限界付近まで減少した。E. コリ CDC 0451 に対して、5 mg / mL および 10 mg / mL の濃度では、迅速な死滅が観察され、CFU が 2.5 分までに $2.32 \log - kill$ を示す検出限界にあったが、1 mg / mL の濃度では、CFU が 7.5 分で検出限界に到達し、表 17 B および図 7 B のいずれの試験濃度でも、リバウンドは見られなかった。

【0289】

表 18 および図 18 で見ることができるよう、100 mM の炭酸水素の存在下で配列番号 1 の死滅活性がさらに増強した。表 18 A および図 8 A で見られるように、S. アウレウス USA 100 に対して、配列番号 1 の 3 つの濃度すべてで $3 \log - kill$ を超える殺菌活性を有していた。1 mg / mL の濃度では 5 分までに $3 \log$ の死滅効果が実証され、5 mg / mL および 10 mg / mL の濃度では 2.5 分までに殺菌効果を有していた。同様に、表 18 B および図 18 B で見られるように、E. コリ CDC 0451 に対して、本アッセイにおける 3 つの濃度すべてで、2.5 分までに殺菌活性を表した。

【0290】

実験の経過にわたって未処理の対照では S. アウレウスや E. コリの数値において適度な減少のみが観察された ($1.1 \log_{10}$ CFU 以下の減少、表 16 ~ 表 18 および図 6 ~ 図 8)。

【0291】

要約では、活性に対する炭酸水素の濃度の効果を評価する上で S. アウレウス USA 100 および E. コリ CDC 0451 に対するワイヤ・バイオフィルムアッセイ試験において、配列番号 1 の活性について評価した。濃度依存性の死滅に対する傾向が存在し、濃度の増加に伴って、検出限界まで死滅がより迅速に達成された。PBS と比べて炭酸水素ナトリウムで、配列番号 1 による死滅がわずかに増強すると思われ、データの統計分析がこの評価の助けとなり得る。使用するビヒクルや試験濃度にかかわらず、S. アウレウス および E. コリの両方において、アッセイの検出限界 (50 CFU / mL) まで迅速な死滅が観察された。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 2 】

【 表 1 6 - 1 】

表 1 6 A. ビヒクルとして P B S を使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフ
イロコッカス・アウレウス U S A 1 0 0 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

生物	処理	時間 (分)	平均 C F U / m L	S D	L o g ₁₀ C F U / m L	0 分での未処理 に対する L o g ₁₀ k i l l
S . アウレウス U S A 1 0 0 N R S 3 8 2	未処理	0	5.41E+04	2.83E+04	4.73	-
		2.5	8.44E+04	1.02E+05	4.93	-0.20
		5	4.31E+04	1.13E+04	4.63	0.10
		7.5	6.34E+04	4.68E+04	4.80	-0.07
		15	3.36E+04	1.10E+04	4.53	0.20
	配列番号 1 1 mg/mL	0	1.25E+05	1.97E+05	5.10	-0.37
		2.5	1.23E+04	9.17E+03	4.09	0.64
		5	2.25E+02	2.18E+02	2.35	2.38
		7.5	2.75E+02	2.87E+02	2.44	2.29
		15	6.25E+01	2.50E+01	1.80	2.93
	配列番号 1 5 mg/mL	0	2.66E+04	8.63E+03	4.43	0.30
		2.5	1.09E+03	1.21E+03	3.04	1.69
		5	2.00E+02	1.91E+02	2.30	2.43
		7.5	1.00E+02	7.07E+01	2.00	2.73
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.03
	配列番号 1 10 mg/mL	0	3.63E+04	2.35E+04	4.56	0.17
		2.5	2.50E+02	1.41E+02	2.40	2.33
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.03
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.03
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.03

【 0 2 9 3 】

【表 16-2】

表 16 B. ビヒクルとして P B S を使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェ
リキア・コリ CDC 0 4 5 1 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

生物	処理	時間 (分)	平均 CFU/mL	SD	Log ₁₀ CFU/mL	0 分での未処理 に対する Log ₁₀ kill
E. コリ CDC 0 4 5 1	未処理	0	4.21E+04	1.98E+04	4.62	-
		2.5	6.44E+04	1.69E+04	4.81	-0.19
		5	4.96E+04	3.44E+04	4.70	-0.08
		7.5	4.56E+04	1.51E+04	4.66	-0.04
		15	4.71E+04	2.97E+04	4.67	-0.05
	配列番号 1 1 mg/mL	0	2.79E+04	1.65E+04	4.45	0.17
		2.5	5.88E+02	3.97E+02	2.77	1.85
		5	1.00E+02	1.00E+02	2.00	2.62
		7.5	6.25E+01	2.50E+01	1.80	2.82
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92
	配列番号 1 5 mg/mL	0	9.98E+03	7.16E+03	4.00	0.62
		2.5	6.70E+03	1.32E+04	3.83	0.79
		5	6.25E+01	2.50E+01	1.80	2.82
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92
	配列番号 1 10 mg/mL	0	4.30E+03	3.76E+03	3.63	0.99
		2.5	1.38E+02	1.18E+02	2.14	2.48
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.92

【 0 2 9 4 】

【表 17-1】

表 17 A. ビヒクルとして 50 mM の炭酸水素を使用したワイヤ・バイオフィーム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA 100 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性

生物	処理	時間 (分)	平均 CFU/mL	SD	Log ₁₀ CFU/mL	0分での未処理 に対する Log ₁₀ kill
S. アウレウス USA 100 NRS 382	未処理	0	1.03E+05	4.11E+04	5.01	-
		2.5	7.73E+04	4.58E+04	4.89	0.12
		5	2.63E+04	2.44E+04	4.42	0.59
		7.5	5.29E+04	1.95E+04	4.72	0.29
		15	1.48E+05	1.85E+04	5.17	-0.16
	配列番号 1 1 mg/mL	0	2.05E+05	2.56E+05	5.31	-0.30
		2.5	6.50E+02	6.31E+02	2.81	2.20
		5	3.93E+03	6.38E+03	3.59	1.42
		7.5	1.01E+03	1.65E+02	3.01	2.00
		15	7.50E+01	2.89E+01	1.88	3.13
	配列番号 1 5 mg/mL	0	1.13E+05	8.16E+04	5.05	-0.04
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
	配列番号 1 10 mg/mL	0	1.19E+05	6.63E+04	5.07	-0.06
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.31

【0295】

【表 17-2】

表 17 B. ビヒクルとして 50 mM の炭酸水素を使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性

生物	処理	時間 (分)	平均 CFU/mL	SD	Log_{10} CFU/mL	0 分での未処理 に対する Log_{10} kill
E. coli CDC 0451	未処理	0	1.05E+04	1.41E+04	4.02	-
		2.5	3.50E+03	1.97E+03	3.54	0.48
		5	3.21E+03	1.38E+03	3.51	0.51
		7.5	4.60E+03	4.20E+03	3.66	0.36
		15	3.47E+04	6.36E+04	4.54	-0.52
	配列番号 1 1 mg/mL	0	1.65E+03	1.02E+03	3.22	0.80
		2.5	4.19E+03	3.78E+03	3.62	0.40
		5	1.00E+02	7.07E+01	2.00	2.02
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
	配列番号 1 5 mg/mL	0	1.80E+03	1.62E+03	3.26	0.76
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
	配列番号 1 10 mg/mL	0	1.09E+04	2.01E+04	4.04	-0.02
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		7.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32
		15	5.00E+01	0.00E+00	1.70	2.32

【0296】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18 A. ビヒクルとして 100 mM の炭酸水素を使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA 100 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性

生物	処理	時間 (分)	平均 CFU/mL	SD	Log ₁₀ CFU/mL	0 分での未処理 に対する Log ₁₀ kill
S. アウレウス USA 100 NRS 382	未処理	0	2.83E+05	4.14E+05	5.45	-
		2.5	4.49E+04	1.53E+04	4.65	0.80
		5	2.46E+04	1.94E+04	4.39	1.06
		7.5	4.83E+04	1.75E+04	4.68	0.77
		15	4.51E+04	1.98E+04	4.65	0.80
	配列番号 1 1 mg/mL	0	7.34E+04	5.99E+04	4.87	0.58
		2.5	4.00E+02	1.83E+02	2.60	2.85
		5	7.50E+01	2.89E+01	1.88	3.57
		7.5	1.13E+02	9.46E+01	2.05	3.40
		15	2.63E+02	8.54E+01	2.42	3.03
	配列番号 1 5 mg/mL	0	3.31E+04	1.02E+04	4.52	0.93
		2.5	6.25E+01	2.50E+01	1.80	3.65
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.75
		7.5	6.25E+01	2.50E+01	1.80	3.65
		15	1.38E+02	1.18E+02	2.14	3.31
	配列番号 1 10 mg/mL	0	7.78E+04	5.92E+04	4.89	0.56
		2.5	1.63E+02	1.65E+02	2.21	3.24
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.75
		7.5	1.13E+02	9.46E+01	2.05	3.40
		15	6.25E+01	2.50E+01	1.80	3.65

【0297】

試験 4. 本試験では、1 mg/mL、3 mg/mL、および 10 mg/mL の配列番号 1 の製剤は、バイオフィルム・ワイヤ TK アッセイを使用して、50 mM、100 mM、150 mM、または 200 mM の炭酸水素ナトリウムで 0 分間、1 分間、2.5 分間、および 5 分間 *in vitro* 死滅効力について評価した。

【0298】

配列番号 1 は、試験の前に -20 °C で貯蔵した。50 mM、100 mM、150 mM、または 200 mM の炭酸水素ナトリウム溶液は、pH 調整を行っていない水で調製した。次いで、50 mM、100 mM、150 mM、または 200 mM の炭酸水素ナトリウムのいずれかに配列番号 1 を 10 mg/mL の濃度で溶解し、同じビヒクルでさらに希釈して 3 mg/mL および 1 mg/mL の溶液を作製した。試験の前にこれらの配列番号 1 原液の pH を測定して表 19 に記録したが、調整は行わなかった。

【0299】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19. 配列番号 1 を含む炭酸水素ナトリウム溶液の pH

炭酸水素ナトリウム (mM)	配列番号 1 (mg/mL)	pH
50	0	8.5
	1	8.2
	3	7.9
	10	7.1
100	0	8.5
	1	8.3
	3	8.1
	10	7.6
150	0	8.5
	1	8.4
	3	8.3
	10	7.7
200	0	8.5
	1	8.4
	3	8.3
	10	7.8

10

20

【0300】

生物

【0301】

供試生物は、the Network on Antimicrobial Resistance in Staphylococcus から得たスタフィロコッカス・アウレウス NRS382 (USA100MRSA)、米国疾病管理センター Antimicrobial Resistance Bank から得たエシェリキア・コリ CDC0451 (KPC-3) および シュドモナス・エルギノーザ CDC0515 からなるものとした。Micromyx で受け取りの際に、分離株は、各生物に適した寒天培地上に好適な条件下で画線し、35℃で18から24時間インキュベートした。これらの増殖プレートから回収したコロニーを、凍結保護物質を含む適切な培地で再懸濁した。次いで、各懸濁液のアリコートをして -80℃で凍結した。

30

【0302】

試験の前に、分離物を、5%ヒツジ血液を含むトリプチケースソイ寒天で継代培養し、増殖最適条件下でインキュベートした。

【0303】

S. アウレウス NRS382 (USA100)、E. コリ CDC0451、および P. エルギノーザ CDC0515 に対して、上記の試験で 0.002% P-80 含有カチオン調整ミューラーヒントンブロスで微量液体希釈によって判定したように、配列番号 1 の MIC は、それぞれ 4 μg/mL、2 μg/mL、および 8 μg/mL とした。

40

【0304】

試験培地。

【0305】

試験は、1 mg/mL、3 mg/mL、および 10 mg/mL の配列番号 1 添加ありと添加なしの 50 mM、100 mM、150 mM、または 200 mM の炭酸水素ナトリウムのいずれかでを行った。配列番号 1 添加なしのこれら 4 つのビヒクルは、未処理の対照として機能した。各時点でコロニー形成ユニット (CFU) / mL を判定する際に、希釈の

50

中和剤や播種として2倍強度Dey／Engley中和ブロスを使用した。

【0306】

バイオフィルムアッセイ

【0307】

ワイヤにバイオフィルムを定着させるために、トリプティックソイブロスで各分離株を一晩培養した物を作製する手順に従った。6mm（直径0.9mm）に切断してオートクレーブ滅菌によって殺菌したステンレススチールK-ワイヤを、24ウェルプレートに置き、カチオン調整ミューラーヒントンブロス（CAMHB II）におよそ 1×10^6 CFU/mLを含む規定化した細菌懸濁液1mLを接種した。ワイヤを含むプレートを35℃で24時間インキュベートし、続いて、ウェルから培地を注意深くピペティングして、浮遊細胞を取り出した。ワイヤを含むウェルに新鮮なCAMHB（1mL）を添加し、さらに24時間、プレートを35℃でインキュベートした。

【0308】

別個の24ウェルプレートを調整し、ウェルが上記のビヒクル1mL（50mM、100mM、150mM、もしくは200mMの炭酸水素ナトリウム）、または対応するビヒクルで溶解した1mg/mL、3mg/mL、もしくは10mg/mLの配列番号1 1mLのいずれかを含むようにした。バイオフィルムを定着させた後に、滅菌鉗子を使用してウェルからワイヤを取り出し、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（DPBS、pH7.4）1mLですすぎ、指定されたビヒクルに0、1、3、または10mg/mLの配列番号1を含む適切な処理ウェルに室温で0分間、1分間、2.5分間、または5分間のいずれか放置した。指定された時間の後に、各ワイヤを取り出し、PBS 1mLですすぎ、次いで2倍強度Dey－Engley培地1mLを含むエッペンドルフチューブに入れた。次いで、100%の設定でLab Line Instrument製超音波破碎装置を使用して、ワイヤを室温で10分間超音波処理して、細菌を取り除いた。

【0309】

超音波処理物のアリコート0.2mLを取り出し、横列BからEに2倍強度Dey－Engley培地180μLを含む96ウェルプレートの横列Aにピペティングした。プレートの下方に手作業で連続10倍希釈を行い、画線希釈播種し、このとき、希釈物のアリコート10μL（ 10^{-4} までは無希釈）をTSAプレートの上部全体に複製してスポットした。次いで、プレートを45～90°の角度で傾け、希釈したサンプルを寒天表面の全体に、プレートの反対側まで画線した。プレートを平らに置き、室温で乾燥させ、次いで、裏返して35℃でおおよそ24時間間インキュベートした。コロニーを手作業で計数して、CFU/mLで生細胞数を判定した。

【0310】

結果。

【0311】

ワイヤ・バイオフィルムアッセイにおける50mMの炭酸水素ナトリウムでの試験分離株であるS. アウレウスUSA100（NRS382）、E. コリCDC0451、およびP. エルギノーザCDC0515に対する配列番号1の活性は、表20A、表20B、および表20Cにそれぞれ示す他、対応する図9A、図9B、および図9Cに示す。本アッセイにおけるこれらの生物に対する配列番号1の活性は、表21および図10（100mMの炭酸水素ナトリウム）、表22および図11（150mMの炭酸水素ナトリウム）、表23および図12（200mMの炭酸水素ナトリウム）に同じ形式で示す。図13は、同じデータを含むが、炭酸水素ナトリウムの濃度の代わりに処理によってグループ化する。表に示すように、ワイヤ・バイオフィルム上の生物は、指定されたビヒクルで0mg/mL、1mg/mL、3mg/mL、または10mg/mLの配列番号1とともに0分間、1分間、2.5分間、または5分間インキュベートした。データは、表24A～Cにさらに概略を説明する。

【0312】

S. アウレウスNRS382

【0313】

表20Aおよび図9Aでは、配列番号1が50mMの炭酸水素ナトリウムでS. アウレウスUSA100 (NRS382) のバイオフィルムに対してすべての濃度で細菌死滅を実証されたことを示す。1分で、1.22～1.94 logの死滅があった。50mMの炭酸水素ナトリウムでこれらの濃度の配列番号1を試験した際は、2.5分で、1.74～2.09 logの死滅があった。5分では、10mg/mLの配列番号1はLODに接近し、アッセイのLODで、試験対象である3本のワイヤのうちの2本において2.74 logの死滅が見られ、1mg/mLの処置では、この時点で死滅が2.09 logになった。3mg/mLの配列番号1は、5分対2.5分でCFU/mLが増加し、3本のワイヤのうち1本のワイヤにおいてCFU/mLが約2 log増加し、一方、他のワイヤはLODに接近した。

10

【0314】

表21Aおよび図10Aは、100mMの炭酸水素ナトリウムでの配列番号1による死滅を示し、様々な時点で、配列番号1のすべての濃度で、これは同様であった。配列番号1のすべての濃度において、1分で約2 logの死滅であった。100mMの炭酸水素ナトリウムで試験した際は、配列番号1のすべての濃度について、2.5分および5分で2.19～2.98 logの死滅であった。

【0315】

表22Aおよび図11Aは、150mMの炭酸水素ナトリウムでの配列番号1の活性を示す。150mMの炭酸水素ナトリウムで試験する際は、1分のマークで、配列番号1のすべての濃度について1.97 log (1mg/mLの配列番号1)、1.98 log (3mg/mLの配列番号1)、および2.5 log (10mg/mLの配列番号1)であった。2.5分および5分のマークでは、すべての濃度が、アッセイのLODである50 CFU/mLであるか、またはそれに接近していた。

20

【0316】

表23Aおよび図12Aは、200mMの炭酸水素ナトリウムでの配列番号1による死滅を示す。200mMの炭酸水素ナトリウムで試験する際は、配列番号1のすべての濃度で1分の処理で1.62 log (3mg/mLの配列番号1)～1.88 log (10mg/mLの配列番号1)であった。2.5分および5分のマークでは、2.5分での3mg/mLの配列番号1のサンプルを除き、配列番号1のすべての濃度で、アッセイのLODにあるか、またはLODに接近していた。このサンプルは、3本のワイヤのうち2本のワイヤはLODであり、残りのワイヤは、ワイヤから 1.4×10^3 CFU/mLが回収された。図13Aは、炭酸水素ナトリウムの濃度の代わりに処理条件によってグループ化したS. アウレウスNRS382について同じ結果を示す。

30

【0317】

E. コリCDC0451

【0318】

表20Bおよび図9Bは、50mMの炭酸水素ナトリウムでの配列番号1によるE. コリCDC0451の死滅を示す。1分で、1.76 log (1mg/mL)、1.92 log (3mg/mL)、および2.11 log (10mg/mL)の死滅であった。2.5分で、1mg/mLの配列番号1は、2.74 logの死滅をもたらし、一方、他の2つの濃度では、LODで回収物が得られた。5分で、配列番号1の3つの濃度すべてによって回収物がLODに到達した。

40

【0319】

表21Bおよび図10Bは、100mMの炭酸水素ナトリウムでのE. コリCDC0451に対する配列番号1の活性を示す。1分で、配列番号1によって0.57～1.25 logの死滅があった。2.5分で、0.76～1.69 logの死滅があった。5分で、1mg/mLの配列番号1は2.4 logの死滅をもたらし、一方、3mg/mLは回収物をもたらし、LODに到達した。5分で、10mg/mLのサンプルは、1本のワイヤが 1.1×10^4 CFU/mLであり、他の2本のワイヤは回収物がLODであるか、

50

またはそれに接近していた。

【0320】

表22Bおよび図11Bは、150mMの炭酸水素ナトリウムで配列番号1によって処理したワイヤからのE. コリCDC0451の回収物についてのデータを含む。1分で、1.64~2.15 logの死滅があった。2.5分で、配列番号1によって1.86 log (1mg/mL)、2.25 log (3mg/mL)、および1.97 log (10mg/mL)の死滅があった。5分で、1mg/mLで処理した際は2.52 logの死滅があり、3mg/mLで処理した際は2.41 logの死滅があり、一方、10mg/mLの処理によってLODで回収物が得られた。

【0321】

表23Bおよび図12Bは、E. コリCDC0451に対して試験した際の200mMの炭酸水素ナトリウムでの配列番号1の活性を示す。1分で、1.62~1.88 logの死滅があった。2.5分で、配列番号1によって1.65 log (1mg/mL)、2.46 log (3mg/mL)、および2.60 log (10mg/mL)の死滅があった。5分で、1mg/mLでは2.47 logの死滅があり、3mg/mLの配列番号1では2.90 logの死滅があり、一方、10mg/mLの配列番号1での処理によってアッセイのLODで回収が得られた。図13Bは、炭酸水素ナトリウムの濃度の代わりに処置条件によってグループ化したE. コリCDC0451について同じ結果を示す。

【0322】

表20C、表21C、表22C、および表23C、ならびに、図9C、図10C、図11C、および図12Cは、様々な濃度の配列番号1添加ありと添加なしの炭酸水素ナトリウムで処理したワイヤからのP. エルギノーザCDC0515の回収物を示す。ワイヤ上でP. エルギノーザCDC0515によって形成されたバイオフィームは非常に緻密で、評価した他の2種の生物よりも回収物のCFU/mLが約2 log増加した。これに加えて、24ウェルプレートの気液界面でペリクルバイオフィームが形成され、処理の前にPBSで洗浄することによってワイヤから過剰なバイオフィームを取り除くことがより困難になることにつながる。本実験で評価される条件のいずれにおいても、これらのP. エルギノーザ・ワイヤ・バイオフィームの生存に対する配列番号1の一定の効力は観察されず、死滅はほとんど1 logに到達しなかった。図13Cは、炭酸水素ナトリウムの濃度の代わりに処置条件によってグループ化したP. エルギノーザCDC0515についても同じ結果を示す。

【0323】

配列番号1は、これまでの2つの微量定量プレート・バイオフィーム試験においてMICが8 μg/mLおよび16 μg/mLであった。それらのこれまでの試験において、CAMHBでの増殖を通してポリスチレン微量定量プレート上に成熟したバイオフィームが形成され、続いて、配列番号1にさらし、レサズリンを添加して、細胞生存率を測定した。これらの微量定量プレート・バイオフィームをμg/mLの500 μg/mLに（本試験よりも10分間長い）15分間さらすと、レサズリンの減少によって測定されるように、約70%の細胞生存率の減少をもたらした。ワイヤ・バイオフィームモデルにおいてより長時間μg/mLにさらすことによって、この特定のムコイド分離株の死滅が増加し得る。

【0324】

要約すると、配列番号1は、ワイヤ・バイオフィームアッセイにおいて、50~200mMの炭酸水素ナトリウムの存在下でS. アウレウスUSA100、E. コリCDC0451、およびP. エルギノーザCDC0515に対する活性について評価した。S. アウレウスUSA100に対して配列番号1を試験した際は、死滅は迅速で、150mMおよび200mMの炭酸水素ナトリウムでは、2.5分および5分のマークまでにLODであるか、またはそれに接近する細胞数となった。E. コリCDC0451に対して試験した際は、死滅は、すべての炭酸水素ナトリウムの濃度において比較的同様で、死滅は迅速で、10mg/mLの配列番号1については、5分間のマークまでにLODまたはLOD付

10

20

30

40

50

近の細胞数となった。P. エルギノーザ CDC 0515 の堅牢なバイオフィルムに対する配列番号 1 の活性を試験した際は、活性は観察されなかった。

【0325】

【表20-1】

表20A. ビヒクルとして50 mMの炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス USA100 に対する配列番号1のTime-Kill 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 CFU/mL	SD	log10 CFU/mL	Log10 kill
50 mM	未処理	0	3.67E+4	7.37E+3	4.56	-
		1	2.53E+4	7.78E+3	4.40	0.16
		2.5	4.38E+4	1.90E+4	4.64	-0.08
		5	2.34E+4	2.37E+4	4.37	0.20
	配列番号1 1 mg/mL	0	2.93E+4	3.22E+4	4.47	0.10
		1	4.17E+2	4.04E+2	2.62	1.94
		2.5	6.67E+2	3.75E+2	2.82	1.74
		5	3.00E+2	1.00E+2	2.48	2.09
	配列番号1 3 mg/mL	0	8.07E+4	7.15E+4	4.91	-0.34
		1	2.22E+3	2.57E+3	3.35	1.22
		2.5	4.50E+2	3.00E+2	2.65	1.91
		5	4.28E+3	7.12E+3	3.63	0.93
	配列番号1 10 mg/mL	0	2.75E+4	1.22E+4	4.44	0.12
		1	6.50E+2	4.92E+2	2.81	1.75
		2.5	3.00E+2	1.50E+2	2.48	2.09
		5	6.67E+1	2.89E+1	1.82	2.74

【0326】

【表 20-2】

表 20B. ビヒクルとして 50 mM の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ CDC 0451 に対する配列番号 1 の Time-Kill 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 CFU/mL	SD	log ₁₀ CFU/mL	Log ₁₀ kill
50mM	未処理	0	1.20E+05	3.15E+04	5.08	-
		1	9.50E+04	4.76E+04	4.98	0.10
		2.5	6.08E+04	6.19E+04	4.78	0.29
		5	5.65E+04	2.87E+04	4.75	0.33
	配列番号 1 1 mg/mL	0	6.52E+04	6.18E+04	4.81	0.26
		1	2.10E+03	1.80E+03	3.32	1.76
		2.5	2.17E+02	1.44E+02	2.34	2.74
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.38
	配列番号 1 3 mg/mL	0	3.42E+04	2.24E+04	4.53	0.54
		1	1.43E+03	9.07E+02	3.16	1.92
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.38
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.38
	配列番号 1 10 mg/mL	0	1.79E+04	2.69E+04	4.25	0.82
		1	9.33E+02	1.26E+02	2.97	2.11
		2.5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.38
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.38

【0327】

10

20

30

40

50

【表 20-3】

表 20 C. ビヒクルとして 50 mM の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・バイオフィルム試験における *Shewanella putrefaciens* CDC 0515 に対する配列番号 1 の *Time-Kill* 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 CFU/mL	SD	log ₁₀ CFU/mL	Log ₁₀ kill
50mM	未処理	0	7.67E+06	8.95E+06	6.88	-
		1	7.97E+06	7.87E+06	6.90	-0.02
		2.5	1.09E+07	1.19E+07	7.04	-0.15
		5	6.72E+06	5.44E+06	6.83	0.06
	配列番号 1 1 mg/mL	0	5.38E+06	4.14E+06	6.73	0.15
		1	7.25E+06	5.12E+06	6.86	0.02
		2.5	3.90E+06	4.00E+06	6.59	0.29
		5	1.57E+06	2.10E+06	6.20	0.69
	配列番号 1 3 mg/mL	0	1.38E+06	1.44E+05	6.14	0.74
		1	2.15E+06	2.64E+06	6.33	0.55
		2.5	9.03E+06	4.33E+06	6.96	-0.07
		5	4.58E+05	3.31E+05	5.66	1.22
	配列番号 1 10 mg/mL	0	3.52E+07	3.26E+07	7.55	-0.66
		1	1.47E+06	1.10E+06	6.17	0.72
		2.5	5.46E+07	8.53E+07	7.74	-0.85
		5	1.08E+05	1.10E+05	5.03	1.85

【 0 3 2 8 】

【表 2 1 - 1】

表 2 1 A. ビヒクルとして 1 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス U S A 1 0 0 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
100mM	未処理	0	7.98E+4	6.00E+4	4.90	-
		1	1.97E+4	1.41E+4	4.29	0.61
		2.5	4.02E+4	1.25E+4	4.60	0.30
		5	5.21E+4	8.06E+4	4.72	0.19
	配列番号 1 1 m g / m L	0	4.58E+4	2.45E+4	4.66	0.24
		1	6.00E+2	7.37E+2	2.78	2.12
		2.5	5.17E+2	1.04E+2	2.71	2.19
		5	2.17E+2	1.26E+2	2.34	2.57
	配列番号 1 3 m g / m L	0	5.92E+4	7.82E+3	4.77	0.13
		1	1.00E+3	4.09E+2	3.00	1.90
		2.5	1.67E+2	2.02E+2	2.22	2.68
		5	8.33E+1	2.89E+1	1.92	2.98
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	3.68E+4	1.59E+4	4.57	0.34
		1	1.35E+3	9.04E+2	3.13	1.77
		2.5	1.50E+2	8.66E+1	2.18	2.73
		5	2.00E+2	2.60E+2	2.30	2.60

10

20

【 0 3 2 9】

【表 2 1 - 2】

表 2 1 B. ビヒクルとして 1 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ C D C 0 4 5 1 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
100mM	未処理	0	7.55E+04	7.30E+04	4.88	-
		1	8.02E+04	4.25E+04	4.90	-0.03
		2.5	1.17E+05	2.31E+04	5.07	-0.19
		5	2.75E+04	2.20E+04	4.44	0.44
	配列番号 1 1 m g / m L	0	4.70E+04	4.03E+04	4.67	0.21
		1	4.22E+03	1.84E+03	3.62	1.25
		2.5	1.62E+03	7.59E+02	3.21	1.67
		5	3.00E+02	3.91E+02	2.48	2.40
	配列番号 1 3 m g / m L	0	7.02E+04	4.74E+04	4.85	0.03
		1	2.05E+04	3.46E+04	4.31	0.57
		2.5	1.31E+04	2.03E+04	4.12	0.76
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.18
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.40E+04	1.49E+04	4.15	0.73
		1	8.45E+03	1.30E+04	3.93	0.95
		2.5	1.55E+03	2.60E+03	3.19	1.69
		5	4.55E+03	7.75E+03	3.66	1.22

30

40

50

【 0 3 3 0 】

【 表 2 1 - 3 】

表 2 1 C. ビヒクルとして 1 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・パイ
オフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ C D C 0 5 1 5 に対する配
列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
100mM	未処理	0	7.27E+06	1.78E+06	6.86	-
		1	1.69E+07	2.11E+07	7.23	-0.37
		2.5	9.37E+06	2.29E+06	6.97	-0.11
		5	5.73E+06	4.50E+06	6.76	0.10
	配列番号 1 1 m g / m L	0	7.08E+06	9.45E+06	6.85	0.01
		1	1.15E+07	7.17E+06	7.06	-0.20
		2.5	9.77E+06	5.06E+06	6.99	-0.13
		5	7.82E+05	2.75E+05	5.89	0.97
	配列番号 1 3 m g / m L	0	1.05E+07	5.05E+06	7.02	-0.16
		1	1.01E+07	1.08E+07	7.00	-0.14
		2.5	5.89E+06	4.84E+06	6.77	0.09
		5	5.07E+06	5.53E+06	6.70	0.16
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.43E+07	8.95E+06	7.16	-0.30
		1	9.80E+05	2.79E+05	5.99	0.87
		2.5	1.29E+07	2.09E+07	7.11	-0.25
		5	4.17E+06	4.01E+06	6.62	0.24

【 0 3 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表 2 2 A. ビヒクルとして 1 5 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス U S A 1 0 0 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
150mM	未処理	0	1.57E+5	7.69E+4	5.19	-
		1	4.73E+4	1.10E+4	4.68	0.52
		2.5	1.17E+4	1.03E+4	4.07	1.13
		5	2.95E+4	6.06E+3	4.47	0.73
	配列番号 1 1 m g / m L	0	1.08E+5	5.32E+4	5.03	0.16
		1	1.68E+3	1.28E+3	3.23	1.97
		2.5	1.17E+2	1.15E+2	2.07	3.13
		5	5.00E+1	0.00E+0	1.70	3.50
	配列番号 1 3 m g / m L	0	8.80E+4	1.10E+5	4.94	0.25
		1	1.63E+3	1.23E+3	3.21	1.98
		2.5	8.33E+1	5.77E+1	1.92	3.27
		5	5.00E+1	0.00E+0	1.70	3.50
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	4.82E+4	4.07E+4	4.68	0.51
		1	5.00E+2	5.63E+2	2.70	2.50
		2.5	5.00E+1	0.00E+0	1.70	3.50
		5	6.67E+1	2.89E+1	1.82	3.37

10

20

【0 3 3 2】

【表 2 2 - 2】

表 2 2 B. ビヒクルとして 1 5 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ C D C 0 4 5 1 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
150mM	未処理	0	8.92E+04	5.50E+04	4.95	-
		1	3.58E+04	1.79E+04	4.55	0.40
		2.5	1.06E+05	5.73E+04	5.03	-0.08
		5	6.07E+04	2.19E+04	4.78	0.17
	配列番号 1 1 m g / m L	0	7.42E+04	4.95E+04	4.87	0.08
		1	2.05E+03	8.79E+02	3.31	1.64
		2.5	1.23E+03	4.91E+02	3.09	1.86
		5	2.67E+02	1.04E+02	2.43	2.52
	配列番号 1 3 m g / m L	0	3.90E+04	1.99E+04	4.59	0.36
		1	1.35E+03	8.26E+02	3.13	1.82
		2.5	5.00E+02	4.44E+02	2.70	2.25
		5	3.50E+02	3.46E+02	2.54	2.41
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.60E+04	8.89E+03	4.20	0.75
		1	6.33E+02	8.04E+02	2.80	2.15
		2.5	9.50E+02	6.08E+02	2.98	1.97
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.25

30

40

50

【 0 3 3 3 】

【 表 2 2 - 3 】

表 2 2 C. ビヒクルとして 1 5 0 m M の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・バイオフィルム試験におけるシュードモナス・エルギノーザ C D C 0 5 1 5 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性。

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
150mM	未処理	0	1.63E+07	1.81E+07	7.21	-
		1	8.58E+06	1.12E+07	6.93	0.28
		2.5	1.55E+07	6.73E+06	7.19	0.02
		5	1.48E+07	1.21E+07	7.17	0.04
	配列番号 1 1 m g / m L	0	6.58E+06	3.88E+06	6.82	0.39
		1	1.33E+07	9.13E+06	7.12	0.09
		2.5	1.03E+08	8.17E+07	8.01	-0.80
		5	5.73E+06	4.92E+06	6.76	0.45
	配列番号 1 3 m g / m L	0	1.60E+07	5.16E+06	7.20	0.01
		1	8.32E+06	8.01E+06	6.92	0.29
		2.5	3.53E+06	1.72E+06	6.55	0.66
		5	2.37E+07	3.97E+07	7.37	-0.16
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	2.10E+07	8.85E+06	7.32	-0.11
		1	8.55E+06	8.33E+06	6.93	0.28
		2.5	2.43E+06	9.25E+05	6.39	0.83
		5	3.57E+06	3.71E+06	6.55	0.66

【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1】

表 2 3 A. ビヒクルとして 2 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるスタフィロコッカス・アウレウス U S A 1 0 0 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
200mM	未処理	0	1.58E+05	7.51E+04	5.20	-
		1	6.38E+04	2.49E+04	4.81	0.39
		2.5	2.88E+04	1.78E+04	4.46	0.74
		5	7.67E+04	7.22E+04	4.88	0.31
	配列番号 1 1 m g / m L	0	9.97E+04	1.26E+05	5.00	0.20
		1	3.28E+03	2.68E+03	3.52	1.68
		2.5	3.52E+03	2.43E+03	3.55	1.65
		5	5.33E+02	2.08E+02	2.73	2.47
	配列番号 1 3 m g / m L	0	2.25E+04	6.50E+03	4.35	0.85
		1	3.83E+03	1.94E+03	3.58	1.62
		2.5	5.50E+02	6.61E+02	2.74	2.46
		5	2.00E+02	1.00E+02	2.30	2.90
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.82E+04	1.10E+04	4.26	0.94
		1	2.10E+03	6.54E+02	3.32	1.88
		2.5	4.00E+02	8.66E+01	2.60	2.60
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.50

10

20

【 0 3 3 5】

【表 2 3 - 2】

表 2 3 B. ビヒクルとして 2 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを使用したワイヤ・バイオフィルム試験におけるエシェリキア・コリ C D C 0 4 5 1 に対する配列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
200mM	未処理	0	1.58E+05	7.51E+04	5.20	-
		1	6.38E+04	2.49E+04	4.81	0.39
		2.5	2.88E+04	1.78E+04	4.46	0.74
		5	7.67E+04	7.22E+04	4.88	0.31
	配列番号 1 1 m g / m L	0	9.97E+04	1.26E+05	5.00	0.20
		1	3.28E+03	2.68E+03	3.52	1.68
		2.5	3.52E+03	2.43E+03	3.55	1.65
		5	5.33E+02	2.08E+02	2.73	2.47
	配列番号 1 3 m g / m L	0	2.25E+04	6.50E+03	4.35	0.85
		1	3.83E+03	1.94E+03	3.58	1.62
		2.5	5.50E+02	6.61E+02	2.74	2.46
		5	2.00E+02	1.00E+02	2.30	2.90
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.82E+04	1.10E+04	4.26	0.94
		1	2.10E+03	6.54E+02	3.32	1.88
		2.5	4.00E+02	8.66E+01	2.60	2.60
		5	5.00E+01	0.00E+00	1.70	3.50

30

40

50

【 0 3 3 6 】

【 表 2 3 - 3 】

表 2 3 C. ビヒクルとして 2 0 0 m M の炭酸水素ナトリウムを用いたワイヤ・パイ
 オフィルム試験におけるシェードモナス・エルギノーザ C D C 0 5 1 5 に対する配
 列番号 1 の T i m e - K i l l 活性

炭酸水素 ナトリウム	処理	時間	平均 C F U / m L	S D	l o g 1 0 C F U / m L	L o g 1 0 k i l l
200mM	未処理	0	1.44E+07	1.39E+07	7.16	-
		1	1.25E+07	1.78E+07	7.10	0.06
		2.5	1.07E+07	5.80E+06	7.03	0.13
		5	1.53E+07	1.63E+07	7.18	-0.03
	配列番号 1 1 m g / m L	0	2.55E+07	2.08E+07	7.41	-0.25
		1	2.22E+07	2.85E+07	7.35	-0.19
		2.5	1.92E+07	1.42E+07	7.28	-0.13
		5	1.76E+06	1.89E+06	6.25	0.91
	配列番号 1 3 m g / m L	0	1.39E+07	6.22E+06	7.14	0.01
		1	5.93E+06	6.66E+06	6.77	0.38
		2.5	1.24E+07	9.55E+06	7.09	0.07
		5	1.07E+07	7.17E+06	7.03	0.13
	配列番号 1 1 0 m g / m L	0	1.61E+07	1.26E+07	7.21	-0.05
		1	9.82E+06	1.38E+06	6.99	0.16
		2.5	3.01E+06	2.74E+06	6.48	0.68
		5	6.65E+05	4.95E+05	5.82	1.33

【 0 3 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 2 4 A. ワイヤ・バイオフィルムアッセイから回収した S. アウレウス N R S 3 8 2 の
C F U 計数および希釈

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
50	なし	0	A	36	32	10	3.60E+04	3.20E+04	3.40E+04	3.67E+4	7.37E+3
			B	29	33	10	2.90E+04	3.30E+04	3.10E+04		
			C	37	53	10	3.70E+04	5.30E+04	4.50E+04		
		1	A	34	33	10	3.40E+04	3.30E+04	3.35E+04	2.53E+4	7.78E+3
			B	32	17	10	3.20E+04	1.70E+04	2.45E+04		
			C	15	21	10	1.50E+04	2.10E+04	1.80E+04		
		2.5	A	33	56	10	3.30E+04	5.60E+04	4.45E+04	4.38E+4	1.90E+4
			B	23	26	10	2.30E+04	2.60E+04	2.45E+04		
			C	64	61	10	6.40E+04	6.10E+04	6.25E+04		
		5	A	47	48	10	4.70E+04	4.80E+04	4.75E+04	2.34E+4	2.37E+4
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	24	21	10	2.40E+04	2.10E+04	2.25E+04		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	61	58	1	6.10E+03	5.80E+03	5.95E+03	2.93E+4	3.22E+4
			B	16	16	10	1.60E+04	1.60E+04	1.60E+04		
			C	59	73	10	5.90E+04	7.30E+04	6.60E+04		
		1	A	0	1	1	0	1.00E+02	5.00E+01	4.17E+2	4.04E+2
			B	3	4	1	3.00E+02	4.00E+02	3.50E+02		
			C	12	5	1	1.20E+03	5.00E+02	8.50E+02		
		2.5	A	5	4	1	5.00E+02	4.00E+02	4.50E+02	6.67E+2	3.75E+2
			B	8	14	1	8.00E+02	1.40E+03	1.10E+03		
			C	5	4	1	5.00E+02	4.00E+02	4.50E+02		
		5	A	3	1	1	3.00E+02	1.00E+02	2.00E+02	3.00E+2	1.00E+2
			B	2	4	1	2.00E+02	4.00E+02	3.00E+02		
			C	4	4	1	4.00E+02	4.00E+02	4.00E+02		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	68	74	1	6.80E+03	7.40E+03	7.10E+03	8.07E+4	7.15E+4
			B	18	12	100	1.80E+05	1.20E+05	1.50E+05		
			C	9	8	100	9.00E+04	8.00E+04	8.50E+04		
		1	A	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02	2.22E+3	2.57E+3
			B	11	17	1	1.10E+03	1.70E+03	1.40E+03		
			C	53	49	1	5.30E+03	4.90E+03	5.10E+03		
		2.5	A	10	5	1	1.00E+03	5.00E+02	7.50E+02	4.50E+2	3.00E+2
			B	3	6	1	3.00E+02	6.00E+02	4.50E+02		
			C	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02		
		5	A	2	2	1	2.00E+02	2.00E+02	2.00E+02	4.28E+3	7.12E+3
			B	1	2	1	1.00E+02	2.00E+02	1.50E+02		
			C	13	12	10	1.30E+04	1.20E+04	1.25E+04		

【 0 3 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

表 2 4 A の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	42	29	10	4.20E+04	2.90E+04	3.55E+04	2.75E+4	1.22E+4
			B	18	9	10	1.80E+04	9.00E+03	1.35E+04		
			C	40	27	10	4.00E+04	2.70E+04	3.35E+04		
		1	A	12	12	1	1.20E+03	1.20E+03	1.20E+03	6.50E+2	4.92E+2
			B	3	2	1	3.00E+02	2.00E+02	2.50E+02		
			C	7	3	1	7.00E+02	3.00E+02	5.00E+02		
		2.5	A	1	2	1	1.00E+02	2.00E+02	1.50E+02	3.00E+2	1.50E+2
			B	6	3	1	6.00E+02	3.00E+02	4.50E+02		
			C	2	4	1	2.00E+02	4.00E+02	3.00E+02		
		5	A	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01	6.67E+1	2.89E+1
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	2	0	1	2.00E+02	0	1.00E+02		
100	なし	0	A	17	23	10	1.70E+04	2.30E+04	2.00E+04	7.98E+4	6.00E+4
			B	16	12	100	1.60E+05	1.20E+05	1.40E+05		
			C	77	82	10	7.70E+04	8.20E+04	7.95E+04		
		1	A	8	5	10	8.00E+03	5.00E+03	6.50E+03	1.97E+4	1.41E+4
			B	38	31	10	3.80E+04	3.10E+04	3.45E+04		
			C	18	18	10	1.80E+04	1.80E+04	1.80E+04		
		2.5	A	41	38	10	4.10E+04	3.80E+04	3.95E+04	4.02E+4	1.25E+4
			B	30	26	10	3.00E+04	2.60E+04	2.80E+04		
			C	62	44	10	6.20E+04	4.40E+04	5.30E+04		
		5	A	11	11	10	1.10E+04	1.10E+04	1.10E+04	5.21E+4	8.06E+4
			B	16	13	100	1.60E+05	1.30E+05	1.45E+05		
			C	5	3	1	5.00E+02	3.00E+02	4.00E+02		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	25	29	10	2.50E+04	2.90E+04	2.70E+04	4.58E+4	2.45E+4
			B	64	83	10	6.40E+04	8.30E+04	7.35E+04		
			C	39	35	10	3.90E+04	3.50E+04	3.70E+04		
		1	A	1	3	1	1.00E+02	3.00E+02	2.00E+02	6.00E+2	7.37E+2
			B	15	14	1	1.50E+03	1.40E+03	1.45E+03		
			C	3	0	1	3.00E+02	0	1.50E+02		
		2.5	A	7	5	1	7.00E+02	5.00E+02	6.00E+02	5.17E+2	1.04E+2
			B	4	7	1	4.00E+02	7.00E+02	5.50E+02		
			C	4	4	1	4.00E+02	4.00E+02	4.00E+02		
		5	A	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02	2.17E+2	1.26E+2
			B	2	5	1	2.00E+02	5.00E+02	3.50E+02		
			C	2	2	1	2.00E+02	2.00E+02	2.00E+02		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	59	57	10	5.90E+04	5.70E+04	5.80E+04	5.92E+4	7.82E+3
			B	72	63	10	7.20E+04	6.30E+04	6.75E+04		

【 0 3 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

表 2 4 A の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
			C	56	48	10	5.60E+04	4.80E+04	5.20E+04		
		1	A	9	9	1	9.00E+02	9.00E+02	9.00E+02	1.00E+3	4.09E+2
			B	21	8	1	2.10E+03	8.00E+02	1.45E+03		
			C	10	3	1	1.00E+03	3.00E+02	6.50E+02		
		2.5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	1.67E+2	2.02E+2
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	5	3	1	5.00E+02	3.00E+02	4.00E+02		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	8.33E+1	2.89E+1
			B	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02		
			C	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	61	49	10	6.10E+04	4.90E+04	5.50E+04	3.68E+4	1.59E+4
			B	27	24	10	2.70E+04	2.40E+04	2.55E+04		
			C	32	28	10	3.20E+04	2.80E+04	3.00E+04		
		1	A	14	15	1	1.40E+03	1.50E+03	1.45E+03	1.35E+3	9.04E+2
			B	4	4	1	4.00E+02	4.00E+02	4.00E+02		
			C	23	21	1	2.30E+03	2.10E+03	2.20E+03		
		2.5	A	2	0	1	2.00E+02	0	1.00E+02	1.50E+2	8.66E+1
			B	4	1	1	4.00E+02	1.00E+02	2.50E+02		
			C	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02		
		5	A	4	6	1	4.00E+02	6.00E+02	5.00E+02	2.00E+2	2.60E+2
			B	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
150	なし	0	A	24	25	100	2.40E+05	2.50E+05	2.45E+05	1.57E+5	7.69E+4
			B	11	13	100	1.10E+05	1.30E+05	1.20E+05		
			C	13	8	100	1.30E+05	8.00E+04	1.05E+05		
		1	A	58	62	10	5.80E+04	6.20E+04	6.00E+04	4.73E+4	1.10E+4
			B	42	40	10	4.20E+04	4.00E+04	4.10E+04		
			C	44	38	10	4.40E+04	3.80E+04	4.10E+04		
		2.5	A	23	23	10	2.30E+04	2.30E+04	2.30E+04	1.17E+4	1.03E+4
			B	8	11	10	8.00E+03	1.10E+04	9.50E+03		
			C	27	27	1	2.70E+03	2.70E+03	2.70E+03		
		5	A	23	25	10	2.30E+04	2.50E+04	2.40E+04	2.95E+4	6.06E+3
			B	45	27	10	4.50E+04	2.70E+04	3.60E+04		
			C	30	27	10	3.00E+04	2.70E+04	2.85E+04		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	51	45	10	5.10E+04	4.50E+04	4.80E+04	1.08E+5	5.32E+4
			B	20	10	100	2.00E+05	1.00E+05	1.50E+05		
			C	7	18	100	7.00E+04	1.80E+05	1.25E+05		
		1	A	8	8	1	8.00E+02	8.00E+02	8.00E+02	1.68E+3	1.28E+3

【 0 3 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

表 2 4 A の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU	CFU	DF	CFU/mL	CFU/mL	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
				1	2		1	2			
			B	31	32	1	3.10E+03	3.20E+03	3.15E+03		
			C	9	13	1	9.00E+02	1.30E+03	1.10E+03		
			A	0	1	1	0	1.00E+02	5.00E+01		
		2.5	B	0	1	1	0	1.00E+02	5.00E+01	1.17E+2	1.15E+2
			C	4	1	1	4.00E+02	1.00E+02	2.50E+02		
			A	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		5	B	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			A	19	24	100	1.90E+05	2.40E+05	2.15E+05		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	B	32	25	10	3.20E+04	2.50E+04	2.85E+04	8.80E+4	1.10E+5
			C	19	22	10	1.90E+04	2.20E+04	2.05E+04		
			A	5	2	1	5.00E+02	2.00E+02	3.50E+02		
		1	B	19	16	1	1.90E+03	1.60E+03	1.75E+03	1.63E+3	1.23E+3
			C	31	25	1	3.10E+03	2.50E+03	2.80E+03		
			A	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		2.5	B	0	3	1	0	3.00E+02	1.50E+02	8.33E+1	5.77E+1
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			A	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		5	B	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			A	26	29	10	2.60E+04	2.90E+04	2.75E+04		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	B	22	22	10	2.20E+04	2.20E+04	2.20E+04	4.82E+4	4.07E+4
			C	10	9	100	1.00E+05	9.00E+04	9.50E+04		
			A	13	10	1	1.30E+03	1.00E+03	1.15E+03		
		1	B	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02	5.00E+2	5.63E+2
			C	2	2	1	2.00E+02	2.00E+02	2.00E+02		
			A	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		2.5	B	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			C	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01		
			A	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		5	B	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02	6.67E+1	2.89E+1
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			A	49	59	10	4.90E+04	5.90E+04	5.40E+04		
200	なし	0	B	22	31	100	2.20E+05	3.10E+05	2.65E+05	1.31E+5	1.16E+5
			C	72	78	10	7.20E+04	7.80E+04	7.50E+04		
			A	8	7	10	8.00E+03	7.00E+03	7.50E+03		
		1	B	42	12	10	4.20E+04	1.20E+04	2.70E+04	1.47E+4	1.07E+4
			C	7	12	10	7.00E+03	1.20E+04	9.50E+03		
			A								

【 0 3 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

表 2 4 A の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
		2.5	A	47	53	10	4.70E+04	5.30E+04	5.00E+04	3.77E+4	1.14E+4
			B	27	28	10	2.70E+04	2.80E+04	2.75E+04		
			C	36	35	10	3.60E+04	3.50E+04	3.55E+04		
		5	A	22	29	10	2.20E+04	2.90E+04	2.55E+04	2.30E+4	1.74E+4
			B	43	35	10	4.30E+04	3.50E+04	3.90E+04		
			C	44	45	1	4.40E+03	4.50E+03	4.45E+03		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	34	26	10	3.40E+04	2.60E+04	3.00E+04	4.73E+4	1.83E+4
			B	64	69	10	6.40E+04	6.90E+04	6.65E+04		
			C	39	52	10	3.90E+04	5.20E+04	4.55E+04		
		1	A	36	49	1	3.60E+03	4.90E+03	4.25E+03	2.42E+3	1.83E+3
			B	22	26	1	2.20E+03	2.60E+03	2.40E+03		
			C	4	8	1	4.00E+02	8.00E+02	6.00E+02		
		2.5	A	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02	8.33E+1	5.77E+1
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	23	47	10	2.30E+04	4.70E+04	3.50E+04	4.62E+4	1.56E+4
			B	44	35	10	4.40E+04	3.50E+04	3.95E+04		
			C	74	54	10	7.40E+04	5.40E+04	6.40E+04		
		1	A	15	15	1	1.50E+03	1.50E+03	1.50E+03	8.67E+2	5.51E+2
			B	4	6	1	4.00E+02	6.00E+02	5.00E+02		
			C	6	6	1	6.00E+02	6.00E+02	6.00E+02		
		2.5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+2	7.79E+2
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	14	14	1	1.40E+03	1.40E+03	1.40E+03		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	40	41	10	4.00E+04	4.10E+04	4.05E+04	6.10E+4	1.83E+4
			B	54	80	10	5.40E+04	8.00E+04	6.70E+04		
			C	72	79	10	7.20E+04	7.90E+04	7.55E+04		
		1	A	5	14	1	5.00E+02	1.40E+03	9.50E+02	7.67E+2	4.07E+2
			B	13	8	1	1.30E+03	8.00E+02	1.05E+03		
			C	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02		
		2.5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	6.67E+1	2.89E+1
			B	2	0	1	2.00E+02	0	1.00E+02		

【 0 3 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 6】

表 2 4 A の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
		2.5	A	47	53	10	4.70E+04	5.30E+04	5.00E+04	3.77E+4	1.14E+4
			B	27	28	10	2.70E+04	2.80E+04	2.75E+04		
			C	36	35	10	3.60E+04	3.50E+04	3.55E+04		
		5	A	22	29	10	2.20E+04	2.90E+04	2.55E+04	2.30E+4	1.74E+4
			B	43	35	10	4.30E+04	3.50E+04	3.90E+04		
			C	44	45	1	4.40E+03	4.50E+03	4.45E+03		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	34	26	10	3.40E+04	2.60E+04	3.00E+04	4.73E+4	1.83E+4
			B	64	69	10	6.40E+04	6.90E+04	6.65E+04		
			C	39	52	10	3.90E+04	5.20E+04	4.55E+04		
		1	A	36	49	1	3.60E+03	4.90E+03	4.25E+03	2.42E+3	1.83E+3
			B	22	26	1	2.20E+03	2.60E+03	2.40E+03		
			C	4	8	1	4.00E+02	8.00E+02	6.00E+02		
		2.5	A	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02	8.33E+1	5.77E+1
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	1	0	1	1.00E+02	0	5.00E+01		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	23	47	10	2.30E+04	4.70E+04	3.50E+04	4.62E+4	1.56E+4
			B	44	35	10	4.40E+04	3.50E+04	3.95E+04		
			C	74	54	10	7.40E+04	5.40E+04	6.40E+04		
		1	A	15	15	1	1.50E+03	1.50E+03	1.50E+03	8.67E+2	5.51E+2
			B	4	6	1	4.00E+02	6.00E+02	5.00E+02		
			C	6	6	1	6.00E+02	6.00E+02	6.00E+02		
		2.5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+2	7.79E+2
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	14	14	1	1.40E+03	1.40E+03	1.40E+03		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	40	41	10	4.00E+04	4.10E+04	4.05E+04	6.10E+4	1.83E+4
			B	54	80	10	5.40E+04	8.00E+04	6.70E+04		
			C	72	79	10	7.20E+04	7.90E+04	7.55E+04		
		1	A	5	14	1	5.00E+02	1.40E+03	9.50E+02	7.67E+2	4.07E+2
			B	13	8	1	1.30E+03	8.00E+02	1.05E+03		
			C	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02		
		2.5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	6.67E+1	2.89E+1
			B	2	0	1	2.00E+02	0	1.00E+02		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		
		5	A	0	0	1	0	0	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	0	0	5.00E+01		
			C	0	0	1	0	0	5.00E+01		

10

20

30

40

【 0 3 4 3 】

50

【表 2 4 - 7】

表 2 4 B. ワイヤ・バイオフィルムアッセイから回収したエシェリヒア・コリ CDC 0 4 5 1 の CFU 計数および希釈

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
50	なし	0	A	96	73	10	9.60E+04	7.30E+04	8.45E+04	1.20E+5	3.15E+4
			B	17	12	100	1.70E+05	1.20E+05	1.45E+05		
			C	14	12	100	1.40E+05	1.20E+05	1.30E+05		
		1	A	17	13	100	1.70E+05	1.30E+05	1.50E+05	9.50E+4	4.76E+4
			B	62	72	10	6.20E+04	7.20E+04	6.70E+04		
			C	68	X	10	6.80E+04		6.80E+04		
		2.5	A	11	10	10	1.10E+04	1.00E+04	1.05E+04	6.08E+4	6.19E+4
			B	43	41	10	4.30E+04	4.10E+04	4.20E+04		
			C	16	10	100	1.60E+05	1.00E+05	1.30E+05		
		5	A	10	6	100	1.00E+05	6.00E+04	8.00E+04	5.65E+4	2.87E+4
			B	27	22	10	2.70E+04	2.20E+04	2.45E+04		
			C	11	2	100	1.10E+05	2.00E+04	6.50E+04		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	17	10	100	1.70E+05	1.00E+05	1.35E+05	6.52E+4	6.18E+4
			B	39	47	10	3.90E+04	4.70E+04	4.30E+04		
			C	24	11	10	2.40E+04	1.10E+04	1.75E+04		
		1	A	28	29	1	2.80E+03	2.90E+03	2.85E+03	2.10E+3	1.80E+3
			B	32	36	1	3.20E+03	3.60E+03	3.40E+03		
			C	1	0	1	1.00E+02	0.00E+00	5.00E+01		
		2.5	A	3	3	1	3.00E+02	3.00E+02	3.00E+02	2.17E+2	1.44E+2
			B	3	3	1	3.00E+02	3.00E+02	3.00E+02		
			C	1	0	1	1.00E+02	0.00E+00	5.00E+01		
		5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	13	18	10	1.30E+04	1.80E+04	1.55E+04	3.42E+4	2.24E+4
			B	27	29	10	2.70E+04	2.90E+04	2.80E+04		
			C	62	56	10	6.20E+04	5.60E+04	5.90E+04		
		1	A	18	30	1	1.80E+03	3.00E+03	2.40E+03	1.43E+3	9.07E+2
			B	11	15	1	1.10E+03	1.50E+03	1.30E+03		

【 0 3 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 8】

表 2 4 B の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU	CFU	DF	CFU/mL	CFU/mL	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
				1	2		1	2			
10		2.5	C	5	7	1	5.00E+02	7.00E+02	6.00E+02	5.00E+1	0.00E+0
			A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
		5	C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	11	6	1	1.10E+03	6.00E+02	8.50E+02	1.79E+4	2.69E+4
			B	32	47	1	3.20E+03	4.70E+03	3.95E+03		
			C	49	X	10	4.90E+04		4.90E+04		
		1	A	11	8	1	1.10E+03	8.00E+02	9.50E+02	9.33E+2	1.26E+2
			B	9	7	1	9.00E+02	7.00E+02	8.00E+02		
			C	10	11	1	1.00E+03	1.10E+03	1.05E+03		
		2.5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			C	1	0	1	1.00E+02	0.00E+00	5.00E+01		
		5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	1	0	1	1.00E+02	0.00E+00	5.00E+01		
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
100	なし	0	A	10	13	10	1.00E+04	1.30E+04	1.15E+04	7.55E+4	7.30E+4
			B	58	62	10	5.80E+04	6.20E+04	6.00E+04		
			C	18	13	100	1.80E+05	1.30E+05	1.55E+05		
		1	A	13	11	100	1.30E+05	1.10E+05	1.20E+05	8.02E+4	4.25E+4
			B	29	42	10	2.90E+04	4.20E+04	3.55E+04		
			C	12	5	100	1.20E+05	5.00E+04	8.50E+04		
		2.5	A	12	14	100	1.20E+05	1.40E+05	1.30E+05	1.17E+5	2.31E+4
			B	12	6	100	1.20E+05	6.00E+04	9.00E+04		
			C	12	14	100	1.20E+05	1.40E+05	1.30E+05		
		5	A	54	48	10	5.40E+04	4.80E+04	5.10E+04	2.75E+4	2.20E+4
			B	21	27	10	2.10E+04	2.70E+04	2.40E+04		
			C	78	69	1	7.80E+03	6.90E+03	7.35E+03		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	93	94	10	9.30E+04	9.40E+04	9.35E+04	4.70E+4	4.03E+4
			B	23	28	10	2.30E+04	2.80E+04	2.55E+04		
			C	19	25	10	1.90E+04	2.50E+04	2.20E+04		
		1	A	63	62	1	6.30E+03	6.20E+03	6.25E+03	4.22E+3	1.84E+3
			B	37	38	1	3.70E+03	3.80E+03	3.75E+03		
			C	25	28	1	2.50E+03	2.80E+03	2.65E+03		
		2.5	A	16	19	1	1.60E+03	1.90E+03	1.75E+03	1.62E+3	7.59E+2

【 0 3 4 5 】

【表 2 4 - 9】

表 2 4 B の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
			B	18	28	1	1.80E+03	2.80E+03	2.30E+03		
			C	8	8	1	8.00E+02	8.00E+02	8.00E+02		
		5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	3.00E+2	3.91E+2
			B	1	1	1	1.00E+02	1.00E+02	1.00E+02		
			C	7	8	1	7.00E+02	8.00E+02	7.50E+02		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	10	9	100	1.00E+05	9.00E+04	9.50E+04	7.02E+4	4.74E+4
			B	11	9	100	1.10E+05	9.00E+04	1.00E+05		
			C	17	14	10	1.70E+04	1.40E+04	1.55E+04		
		1	A	6	6	1	6.00E+02	6.00E+02	6.00E+02	2.05E+4	3.46E+4
			B	6	3	1	6.00E+02	3.00E+02	4.50E+02		
			C	57	64	10	5.70E+04	6.40E+04	6.05E+04		
		2.5	A	5	4	1	5.00E+02	4.00E+02	4.50E+02	1.31E+4	2.03E+4
			B	36	37	10	3.60E+04	3.70E+04	3.65E+04		
			C	32	16	1	3.20E+03	1.60E+03	2.40E+03		
		5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	6	4	1	6.00E+02	4.00E+02	5.00E+02	1.40E+4	1.49E+4
			B	12	11	10	1.20E+04	1.10E+04	1.15E+04		
			C	26	34	10	2.60E+04	3.40E+04	3.00E+04		
		1	A	19	28	10	1.90E+04	2.80E+04	2.35E+04	8.45E+3	1.30E+4
			B	8	11	1	8.00E+02	1.10E+03	9.50E+02		
			C	6	12	1	6.00E+02	1.20E+03	9.00E+02		
		2.5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	1.55E+3	2.60E+3
			B	44	47	1	4.40E+03	4.70E+03	4.55E+03		
			C	1	0	1	1.00E+02	0.00E+00	5.00E+01		
		5	A	11	16	10	1.10E+04	1.60E+04	1.35E+04	4.55E+3	7.75E+3
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			C	2	0	1	2.00E+02	0.00E+00	1.00E+02		
150	なし	0	A	14	16	100	1.40E+05	1.60E+05	1.50E+05	8.92E+4	5.50E+4
			B	66	83	10	6.60E+04	8.30E+04	7.45E+04		
			C	39	47	10	3.90E+04	4.70E+04	4.30E+04		
		1	A	61	52	10	6.10E+04	5.20E+04	5.65E+04	3.58E+4	1.79E+4
			B	21	30	10	2.10E+04	3.00E+04	2.55E+04		
			C	25	26	10	2.50E+04	2.60E+04	2.55E+04		
		2.5	A	14	10	100	1.40E+05	1.00E+05	1.20E+05	1.06E+5	5.73E+4
			B	39	47	10	3.90E+04	4.70E+04	4.30E+04		
			C	12	19	100	1.20E+05	1.90E+05	1.55E+05		

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 0】

表 2 4 B の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU	CFU	DF	CFU/mL	CFU/mL	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
				1	2		1	2			
		5	A	10	7	100	1.00E+05	7.00E+04	8.50E+04	6.07E+4	2.19E+4
			B	55	54	10	5.50E+04	5.40E+04	5.45E+04		
			C	42	43	10	4.20E+04	4.30E+04	4.25E+04		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	12	14	100	1.20E+05	1.40E+05	1.30E+05	7.42E+4	4.95E+4
			B	62	52	10	6.20E+04	5.20E+04	5.70E+04		
			C	34	37	10	3.40E+04	3.70E+04	3.55E+04		
		1	A	7	14	1	7.00E+02	1.40E+03	1.05E+03	2.05E+3	8.79E+2
			B	20	34	1	2.00E+03	3.40E+03	2.70E+03		
			C	22	26	1	2.20E+03	2.60E+03	2.40E+03		
		2.5	A	8	11	1	8.00E+02	1.10E+03	9.50E+02	1.23E+3	4.91E+2
			B	13	23	1	1.30E+03	2.30E+03	1.80E+03		
			C	8	11	1	8.00E+02	1.10E+03	9.50E+02		
		5	A	5	2	1	5.00E+02	2.00E+02	3.50E+02	2.67E+2	1.04E+2
			B	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02		
			C	0	3	1	0.00E+00	3.00E+02	1.50E+02		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	43	57	10	4.30E+04	5.70E+04	5.00E+04	3.90E+4	1.99E+4
			B	14	18	10	1.40E+04	1.80E+04	1.60E+04		
			C	53	49	10	5.30E+04	4.90E+04	5.10E+04		
		1	A	4	12	1	4.00E+02	1.20E+03	8.00E+02	1.35E+3	8.26E+2
			B	22	24	1	2.20E+03	2.40E+03	2.30E+03		
			C	9	10	1	9.00E+02	1.00E+03	9.50E+02		
		2.5	A	9	11	1	9.00E+02	1.10E+03	1.00E+03	5.00E+2	4.44E+2
			B	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02		
			C	3	4	1	3.00E+02	4.00E+02	3.50E+02		
		5	A	2	1	1	2.00E+02	1.00E+02	1.50E+02	3.50E+2	3.46E+2
			B	3	0	1	3.00E+02	0.00E+00	1.50E+02		
			C	11	4	1	1.10E+03	4.00E+02	7.50E+02		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	19	19	10	1.90E+04	1.90E+04	1.90E+04	1.60E+4	8.89E+3
			B	62	58	1	6.20E+03	5.80E+03	6.00E+03		
			C	21	25	10	2.10E+04	2.50E+04	2.30E+04		
		1	A	13	18	1	1.30E+03	1.80E+03	1.55E+03	6.33E+2	8.04E+2
			B	2	4	1	2.00E+02	4.00E+02	3.00E+02		
			C	0	1	1	0.00E+00	1.00E+02	5.00E+01		
		2.5	A	2	3	1	2.00E+02	3.00E+02	2.50E+02	9.50E+2	6.08E+2
			B	14	13	1	1.40E+03	1.30E+03	1.35E+03		
			C	15	10	1	1.50E+03	1.00E+03	1.25E+03		
		5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		

【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

【表 2 4 - 1 1】

表 2 4 B の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
200	なし	0	A	21	26	100	2.10E+05	2.60E+05	2.35E+05	1.58E+5	7.51E+4
			B	12	19	100	1.20E+05	1.90E+05	1.55E+05		
			C	10	7	100	1.00E+05	7.00E+04	8.50E+04		
		1	A	10	8	100	1.00E+05	8.00E+04	9.00E+04	6.38E+4	2.49E+4
			B	63	59	10	6.30E+04	5.90E+04	6.10E+04		
			C	44	37	10	4.40E+04	3.70E+04	4.05E+04		
		2.5	A	52	45	10	5.20E+04	4.50E+04	4.85E+04	2.88E+4	1.78E+4
			B	27	21	10	2.70E+04	2.10E+04	2.40E+04		
			C	12	16	10	1.20E+04	1.60E+04	1.40E+04		
		5	A	31	36	10	3.10E+04	3.60E+04	3.35E+04	7.67E+4	7.22E+4
			B	39	34	10	3.90E+04	3.40E+04	3.65E+04		
			C	17	15	100	1.70E+05	1.50E+05	1.60E+05		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	20	29	100	2.00E+05	2.90E+05	2.45E+05	9.97E+4	1.26E+5
			B	23	34	10	2.30E+04	3.40E+04	2.85E+04		
			C	26	25	10	2.60E+04	2.50E+04	2.55E+04		
		1	A	54	69	1	5.40E+03	6.90E+03	6.15E+03	3.28E+3	2.68E+3
			B	8	9	1	8.00E+02	9.00E+02	8.50E+02		
			C	33	24	1	3.30E+03	2.40E+03	2.85E+03		
		2.5	A	36	34	1	3.60E+03	3.40E+03	3.50E+03	3.52E+3	2.43E+3
			B	62	57	1	6.20E+03	5.70E+03	5.95E+03		
			C	16	6	1	1.60E+03	6.00E+02	1.10E+03		
		5	A	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02	5.33E+2	2.08E+2
			B	9	3	1	9.00E+02	3.00E+02	6.00E+02		
			C	8	6	1	8.00E+02	6.00E+02	7.00E+02		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	17	21	10	1.70E+04	2.10E+04	1.90E+04	2.25E+4	6.50E+3
			B	16	21	10	1.60E+04	2.10E+04	1.85E+04		
			C	25	35	10	2.50E+04	3.50E+04	3.00E+04		
		1	A	55	52	1	5.50E+03	5.20E+03	5.35E+03	3.83E+3	1.94E+3
			B	19	14	1	1.90E+03	1.40E+03	1.65E+03		
			C	44	46	1	4.40E+03	4.60E+03	4.50E+03		
		2.5	A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.50E+2	6.61E+2
			B	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02		
			C	14	12	1	1.40E+03	1.20E+03	1.30E+03		
		5	A	4	2	1	4.00E+02	2.00E+02	3.00E+02	2.00E+2	1.00E+2
			B	2	0	1	2.00E+02	0.00E+00	1.00E+02		
			C	2	2	1	2.00E+02	2.00E+02	2.00E+02		
		0	A	29	30	10	2.90E+04	3.00E+04	2.95E+04	1.82E+4	1.10E+4

【 0 3 4 8 】

【表 2 4 - 1 2】

表 2 4 B の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
配列番号 1 10 mg/mL	なし	0	B	72	80	1	7.20E+03	8.00E+03	7.60E+03	2.10E+3	6.54E+2
			C	20	15	10	2.00E+04	1.50E+04	1.75E+04		
			A	27	21	1	2.70E+03	2.10E+03	2.40E+03		
		1	B	17	34	1	1.70E+03	3.40E+03	2.55E+03	2.10E+3	6.54E+2
			C	11	16	1	1.10E+03	1.60E+03	1.35E+03		
			A	3	6	1	3.00E+02	6.00E+02	4.50E+02		
	なし	2.5	B	3	3	1	3.00E+02	3.00E+02	3.00E+02	4.00E+2	8.66E+1
			C	4	5	1	4.00E+02	5.00E+02	4.50E+02		
			A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
		5	B	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+1	0.00E+0
			C	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		
			A	0	0	1	5.00E+01	5.00E+01	5.00E+01		

10

【 0 3 4 9】

【表 2 4 - 1 3】

20

表 2 4 C. ワイヤ・バイオフィルムアッセイから回収したシェードモナス・エルギノーザ
CDC 0 5 1 5 の CFU 計数および希釈

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/m	SD
50	なし	0	A	24	25	1000	2.40E+06	2.50E+06	2.45E+06	7.67E+6	8.95E+6
			B	28	23	1000	2.80E+06	2.30E+06	2.55E+06		
			C	18	18	10000	1.80E+07	1.80E+07	1.80E+07		
		1	A	42	45	1000	4.20E+06	4.50E+06	4.35E+06	7.97E+6	7.87E+6
			B	18	16	10000	1.80E+07	1.60E+07	1.70E+07		
			C	25	26	1000	2.50E+06	2.60E+06	2.55E+06		
		2.5	A	60	59	1000	6.00E+06	5.90E+06	5.95E+06	1.09E+7	1.19E+7
			B	25	21	1000	2.50E+06	2.10E+06	2.30E+06		
			C	23	26	10000	2.30E+07	2.60E+07	2.45E+07		
		5	A	12	14	10000	1.20E+07	1.40E+07	1.30E+07	6.72E+6	5.44E+6
			B	35	36	1000	3.50E+06	3.60E+06	3.55E+06		
			C	35	37	1000	3.50E+06	3.70E+06	3.60E+06		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	13	27	1000	1.30E+06	2.70E+06	2.00E+06	5.38E+6	4.14E+6
			B	10	10	10000	1.00E+07	1.00E+07	1.00E+07		
			C	34	49	1000	3.40E+06	4.90E+06	4.15E+06		
		1	A	23	41	1000	2.30E+06	4.10E+06	3.20E+06	7.25E+6	5.12E+6
			B	13	13	10000	1.30E+07	1.30E+07	1.30E+07		
			C	45	66	1000	4.50E+06	6.60E+06	5.55E+06		
		2.5	A	12	5	10000	1.20E+07	5.00E+06	8.50E+06	3.90E+6	4.00E+6
			B	11	14	1000	1.10E+06	1.40E+06	1.25E+06		
			C	21	18	1000	2.10E+06	1.80E+06	1.95E+06		

30

40

【 0 3 5 0】

50

【表 2 4 - 1 4】

表 2 4 C の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/m	SD
		5	A	28	43	100	2.80E+05	4.30E+05	3.55E+05	1.57E+6	2.10E+6
			B	36	35	100	3.60E+05	3.50E+05	3.55E+05		
			C	37	43	1000	3.70E+06	4.30E+06	4.00E+06		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	12	14	1000	1.20E+06	1.40E+06	1.30E+06	1.38E+6	1.44E+5
			B	15	16	1000	1.50E+06	1.60E+06	1.55E+06		
			C	10	16	1000	1.00E+06	1.60E+06	1.30E+06		
		1	A	56	55	100	5.60E+05	5.50E+05	5.55E+05	2.15E+6	2.64E+6
			B	52	52	1000	5.20E+06	5.20E+06	5.20E+06		
			C	63	78	100	6.30E+05	7.80E+05	7.05E+05		
		2.5	A	51	70	1000	5.10E+06	7.00E+06	6.05E+06	9.03E+6	4.33E+6
			B	11	17	10000	1.10E+07	1.70E+07	1.40E+07		
			C	78	63	1000	7.80E+06	6.30E+06	7.05E+06		
		5	A	10	6	100	1.00E+05	6.00E+04	8.00E+04	4.58E+5	3.31E+5
			B	78	61	100	7.80E+05	6.10E+05	6.95E+05		
			C	57	63	100	5.70E+05	6.30E+05	6.00E+05		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	62	81	10000	6.20E+07	8.10E+07	7.15E+07	3.52E+7	3.26E+7
			B	81	83	1000	8.10E+06	8.30E+06	8.20E+06		
			C	27	25	10000	2.70E+07	2.50E+07	2.60E+07		
		1	A	15	15	1000	1.50E+06	1.50E+06	1.50E+06	1.47E+6	1.10E+6
			B	45	26	100	4.50E+05	2.60E+05	3.55E+05		
			C	30	21	1000	3.00E+06	2.10E+06	2.55E+06		
		2.5	A	4	12	10000	4.00E+06	1.20E+07	8.00E+06	5.46E+7	8.53E+7
			B	158	148	10000	1.58E+08	1.48E+08	1.53E+08		
			C	27	28	1000	2.70E+06	2.80E+06	2.75E+06		
		5	A	26	21	100	2.60E+05	2.10E+05	2.35E+05	1.08E+5	1.10E+5
			B	51	50	10	5.10E+04	5.00E+04	5.05E+04		
			C	35	40	10	3.50E+04	4.00E+04	3.75E+04		
100	なし	0	A	78	97	1000	7.80E+06	9.70E+06	8.75E+06	7.27E+6	1.78E+6
			B	46	60	1000	4.60E+06	6.00E+06	5.30E+06		
			C	76	79	1000	7.60E+06	7.90E+06	7.75E+06		
		1	A	68	84	1000	6.80E+06	8.40E+06	7.60E+06	1.69E+7	2.11E+7
			B	19	23	1000	1.90E+06	2.30E+06	2.10E+06		
			C	42	40	10000	4.20E+07	4.00E+07	4.10E+07		
		2.5	A	54	81	1000	5.40E+06	8.10E+06	6.75E+06	9.37E+6	2.29E+6
			B	91	129	1000	9.10E+06	1.29E+07	1.10E+07		
			C	101	106	1000	1.01E+07	1.06E+07	1.04E+07		
		5	A	98	86	1000	9.80E+06	8.60E+06	9.20E+06	5.73E+6	4.50E+6
			B	68	62	100	6.80E+05	6.20E+05	6.50E+05		
			C	74	73	1000	7.40E+06	7.30E+06	7.35E+06		

【 0 3 5 1 】

10

20

30

40

【表 2 4 - 1 5】

表 2 4 C の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
	配列番号 1 1 mg/mL	0	A	19	12	1000	1.90E+06	1.20E+06	1.55E+06	7.08E+6	9.45E+6
			B	21	15	10000	2.10E+07	1.50E+07	1.80E+07		
			C	21	13	1000	2.10E+06	1.30E+06	1.70E+06		
		1	A	67	45	1000	6.70E+06	4.50E+06	5.60E+06	1.15E+7	7.17E+6
			B	17	22	10000	1.70E+07	2.20E+07	1.95E+07		
			C	14	5	10000	1.40E+07	5.00E+06	9.50E+06		
		2.5	A	17	14	10000	1.70E+07	1.40E+07	1.55E+07	9.77E+6	5.06E+6
			B	55	64	1000	5.50E+06	6.40E+06	5.95E+06		
			C	83	74	1000	8.30E+06	7.40E+06	7.85E+06		
		5	A	10	11	1000	1.00E+06	1.10E+06	1.05E+06	7.82E+5	2.75E+5
			B	48	52	100	4.80E+05	5.20E+05	5.00E+05		
			C	73	86	100	7.30E+05	8.60E+05	7.95E+05		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	A	12	11	10000	1.20E+07	1.10E+07	1.15E+07	1.05E+7	5.05E+6
			B	53	48	1000	5.30E+06	4.80E+06	5.05E+06		
			C	12	18	10000	1.20E+07	1.80E+07	1.50E+07		
		1	A	37	23	1000	3.70E+06	2.30E+06	3.00E+06	1.01E+7	1.08E+7
			B	47	46	1000	4.70E+06	4.60E+06	4.65E+06		
			C	23	22	10000	2.30E+07	2.20E+07	2.25E+07		
		2.5	A	11	7	10000	1.10E+07	7.00E+06	9.00E+06	5.89E+6	4.84E+6
			B	84	83	1000	8.40E+06	8.30E+06	8.35E+06		
			C	26	37	100	2.60E+05	3.70E+05	3.15E+05		
		5	A	14	8	10000	1.40E+07	8.00E+06	1.10E+07	5.07E+6	5.53E+6
			B	43	40	1000	4.30E+06	4.00E+06	4.15E+06		
			C	53	57	10	5.30E+04	5.70E+04	5.50E+04		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	23	16	10000	2.30E+07	1.60E+07	1.95E+07	1.43E+7	8.95E+6
			B	16	23	10000	1.60E+07	2.30E+07	1.95E+07		
			C	41	39	1000	4.10E+06	3.90E+06	4.00E+06		
		1	A	70	88	100	7.00E+05	8.80E+05	7.90E+05	9.80E+5	2.79E+5
			B	14	12	1000	1.40E+06	1.20E+06	1.30E+06		
			C	10	7	1000	1.00E+06	7.00E+05	8.50E+05		
		2.5	A	38	36	10000	3.80E+07	3.60E+07	3.70E+07	1.29E+7	2.09E+7
			B	14	13	1000	1.40E+06	1.30E+06	1.35E+06		
			C	17	24	100	1.70E+05	2.40E+05	2.05E+05		
		5	A	32	46	1000	3.20E+06	4.60E+06	3.90E+06	4.17E+6	4.01E+6
			B	84	82	1000	8.40E+06	8.20E+06	8.30E+06		
			C	29	31	100	2.90E+05	3.10E+05	3.00E+05		
150	なし	0	A	13	17	1000	1.30E+06	1.70E+06	1.50E+06	1.63E+7	1.81E+7
			B	39	34	10000	3.90E+07	3.40E+07	3.65E+07		

【 0 3 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 6】

表 2 4 C の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
		1	C	11	11	10000	1.10E+07	1.10E+07	1.10E+07	8.58E+6	1.12E+7
			A	17	26	10000	1.70E+07	2.60E+07	2.15E+07		
			B	24	34	1000	2.40E+06	3.40E+06	2.90E+06		
		2.5	C	16	11	1000	1.60E+06	1.10E+06	1.35E+06	1.55E+7	6.73E+6
			A	17	25	10000	1.70E+07	2.50E+07	2.10E+07		
			B	22	13	10000	2.20E+07	1.30E+07	1.75E+07		
		5	C	6	10	10000	6.00E+06	1.00E+07	8.00E+06	1.48E+7	1.21E+7
			A	23	23	10000	2.30E+07	2.30E+07	2.30E+07		
			B	85	88	100	8.50E+05	8.80E+05	8.65E+05		
		0	C	25	16	10000	2.50E+07	1.60E+07	2.05E+07	6.58E+6	3.88E+6
			A	13	9	10000	1.30E+07	9.00E+06	1.10E+07		
			B	36	39	1000	3.60E+06	3.90E+06	3.75E+06		
	配列番号 1 1 mg/mL	1	C	45	55	1000	4.50E+06	5.50E+06	5.00E+06	1.33E+7	9.13E+6
			A	19	21	10000	1.90E+07	2.10E+07	2.00E+07		
			B	30	28	1000	3.00E+06	2.80E+06	2.90E+06		
		2.5	C	18	16	10000	1.80E+07	1.60E+07	1.70E+07	1.03E+8	8.17E+7
			A	11	6	10000	1.10E+07	6.00E+06	8.50E+06		
			B	T	T	10000	1.50E+08	1.50E+08	1.50E+08		
		5	C	T	T	10000	1.50E+08	1.50E+08	1.50E+08	5.73E+6	4.92E+6
			A	9	13	10000	9.00E+06	1.30E+07	1.10E+07		
			B	16	9	1000	1.60E+06	9.00E+05	1.25E+06		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	C	46	53	1000	4.60E+06	5.30E+06	4.95E+06	1.60E+7	5.16E+6
			A	97	110	1000	9.70E+06	1.10E+07	1.04E+07		
			B	15	19	10000	1.50E+07	1.90E+07	1.70E+07		
		1	C	20	21	10000	2.00E+07	2.10E+07	2.05E+07	8.32E+6	8.01E+6
			A	42	51	1000	4.20E+06	5.10E+06	4.65E+06		
			B	28	28	1000	2.80E+06	2.80E+06	2.80E+06		
		2.5	C	18	17	10000	1.80E+07	1.70E+07	1.75E+07	3.53E+6	1.72E+6
			A	47	41	1000	4.70E+06	4.10E+06	4.40E+06		
			B	47	46	1000	4.70E+06	4.60E+06	4.65E+06		
		5	C	15	16	1000	1.50E+06	1.60E+06	1.55E+06	2.37E+7	3.97E+7
			A	72	67	10000	7.20E+07	6.70E+07	6.95E+07		
			B	52	65	100	5.20E+05	6.50E+05	5.85E+05		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	C	88	104	100	8.80E+05	1.04E+06	9.60E+05	2.10E+7	8.85E+6
			A	12	14	10000	1.20E+07	1.40E+07	1.30E+07		
			B	34	27	10000	3.40E+07	2.70E+07	3.05E+07		
		1	C	16	23	10000	1.60E+07	2.30E+07	1.95E+07	8.55E+6	8.33E+6

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

【表 2 4 - 1 7】

表 2 4 C の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU 1	CFU 2	DF	CFU/mL 1	CFU/mL 2	CFU/mL	平均 CFU/mL	SD
			B	51	57	1000	5.10E+06	5.70E+06	5.40E+06		
			C	17	19	10000	1.70E+07	1.90E+07	1.80E+07		
			A	31	39	1000	3.10E+06	3.90E+06	3.50E+06		
			B	17	20	1000	1.70E+06	2.00E+06	1.85E+06		
		2.5	C	17	22	1000	1.70E+06	2.20E+06	1.95E+06	2.43E+6	9.25E+5
			A	5	10	10000	5.00E+06	1.00E+07	7.50E+06		
			B	12	12	100	1.20E+05	1.20E+05	1.20E+05		
		5	C	41	21	1000	4.10E+06	2.10E+06	3.10E+06	3.57E+6	3.71E+6
			A	18	23	1000	1.80E+06	2.30E+06	2.05E+06		
			B	13	10	10000	1.30E+07	1.00E+07	1.15E+07		
200	なし	0	C	25	34	10000	2.50E+07	3.40E+07	2.95E+07	1.44E+7	1.39E+7
			A	12	17	1000	1.20E+06	1.70E+06	1.45E+06		
			B	29	31	1000	2.90E+06	3.10E+06	3.00E+06		
		1	C	32	34	10000	3.20E+07	3.40E+07	3.30E+07	1.25E+7	1.78E+7
			A	17	15	10000	1.70E+07	1.50E+07	1.60E+07		
			B	46	44	1000	4.60E+06	4.40E+06	4.50E+06		
		2.5	C	11	12	10000	1.10E+07	1.20E+07	1.15E+07	1.07E+7	5.80E+6
			A	35	33	10000	3.50E+07	3.30E+07	3.40E+07		
			B	41	35	1000	4.10E+06	3.50E+06	3.80E+06		
		5	C	79	82	1000	7.90E+06	8.20E+06	8.05E+06	1.53E+7	1.63E+7
			A	17	14	1000	1.70E+06	1.40E+06	1.55E+06		
			B	43	29	10000	4.30E+07	2.90E+07	3.60E+07		
	配列番号 1 1 mg/mL	0	C	42	36	10000	4.20E+07	3.60E+07	3.90E+07	2.55E+7	2.08E+7
			A	62	69	1000	6.20E+06	6.90E+06	6.55E+06		
			B	54	56	10000	5.40E+07	5.60E+07	5.50E+07		
		1	C	46	52	1000	4.60E+06	5.20E+06	4.90E+06	2.22E+7	2.85E+7
			A	18	12	10000	1.80E+07	1.20E+07	1.50E+07		
			B	76	73	1000	7.60E+06	7.30E+06	7.45E+06		
		2.5	C	31	39	10000	3.10E+07	3.90E+07	3.50E+07	1.92E+7	1.42E+7
			A	79	71	10	7.90E+04	7.10E+04	7.50E+04		
			B	41	35	1000	4.10E+06	3.50E+06	3.80E+06		
		5	C	12	16	1000	1.20E+06	1.60E+06	1.40E+06	1.76E+6	1.89E+6
			A	16	25	10000	1.60E+07	2.50E+07	2.05E+07		
			B	85	78	1000	8.50E+06	7.80E+06	8.15E+06		
	配列番号 1 3 mg/mL	0	C	11	15	10000	1.10E+07	1.50E+07	1.30E+07	1.39E+7	6.22E+6
			A	32	35	1000	3.20E+06	3.50E+06	3.35E+06		
			B	10	9	1000	1.00E+06	9.00E+05	9.50E+05		
		1	C	10	17	10000	1.00E+07	1.70E+07	1.35E+07	5.93E+6	6.66E+6

【 0 3 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 8】

表 2 4 C の続き

炭酸水素 ナトリウム (mM)	処理	時間 (分)	複製	CFU	CFU	DF	CFU/mL	CFU/mL	CFU/mL	平均 CFU/m	SD
				1	2		1	2			
		2.5	A	10	12	10000	1.00E+07	1.20E+07	1.10E+07	1.24E+7	9.55E+6
			B	43	28	1000	4.30E+06	2.80E+06	3.55E+06		
			C	27	18	10000	2.70E+07	1.80E+07	2.25E+07		
		5	A	22	16	10000	2.20E+07	1.60E+07	1.90E+07	1.07E+7	7.17E+6
			B	59	66	1000	5.90E+06	6.60E+06	6.25E+06		
			C	69	70	1000	6.90E+06	7.00E+06	6.95E+06		
	配列番号 1 10 mg/mL	0	A	106	96	1000	1.06E+07	9.60E+06	1.01E+07	1.61E+7	1.26E+7
			B	76	76	1000	7.60E+06	7.60E+06	7.60E+06		
			C	34	27	10000	3.40E+07	2.70E+07	3.05E+07		
		1	A	107	121	1000	1.07E+07	1.21E+07	1.14E+07	9.82E+6	1.38E+6
			B	95	83	1000	9.50E+06	8.30E+06	8.90E+06		
			C	92	91	1000	9.20E+06	9.10E+06	9.15E+06		
		2.5	A	25	33	1000	2.50E+06	3.30E+06	2.90E+06	3.01E+6	2.74E+6
			B	34	32	100	3.40E+05	3.20E+05	3.30E+05		
			C	55	61	1000	5.50E+06	6.10E+06	5.80E+06		
		5	A	13	10	1000	1.30E+06	1.00E+06	1.15E+06	6.65E+5	4.95E+5
			B	18	14	100	1.80E+05	1.40E+05	1.60E+05		
			C	68	69	100	6.80E+05	6.90E+05	6.85E+05		

10

20

【0 3 5 5】

実施例 4：人工関節周囲感染症（P J I）を治療するためのペプチド組成物

本実施例は、配列番号 1 に対応するペプチドと炭酸水素ナトリウム水溶液と水とからなる、人工膝関節全置換術（T K A）後の患者向けの、デブリドマンと抗菌化学療法によるインプラント温存（D A I R）手順を経験する患者における感受性を有する生物に起因する人工関節周囲感染症（P J I）を治療するための例示的医薬製剤を提供する。

30

【0 3 5 6】

例示的なキットを図 4 に図示し、ここで、灌流するための医薬製剤は、配列番号 1 との最終的な併用のために灌流ビヒクルとして混合するための、炭酸水素ナトリウムと注射用水とを含む。濃縮した配列番号 1（40.7 mg/mL、pH 5）のバイアルは、500 mL 容量の無菌 I V バッグ内で含水 8.4% 炭酸水素ナトリウム 75 mL と水 425 mL と混合して、医薬製剤が得られた。ペプチドは、3 mg/mL、5 mg/mL、および 10 mg/mL の最終濃度まで灌流液で希釈した。

【0 3 5 7】

I V バッグ内にある 1 mg/mL、3 mg/mL、および 10 mg/mL の配列番号 1 と炭酸水素ナトリウムとからなる灌流液の安定性を、周囲条件下のモニタリングされた室温（M R T）で、および、冷蔵条件下（2～8℃）で評価した。モニタリングされた室温 M R T の医薬製剤は、8 時間まで、0 時間、4 時間、および 8 時間の試験時点で定期的にサンプリングした。冷蔵した医薬製剤は、48 時間まで、0 時間、12 時間、24 時間、および 48 時間の試験時点で定期的にサンプリングした。単に 8.4% 炭酸水素ナトリウムと注射用水とからなる（ペプチドが存在しない）対照バッグを試験した。本試験によって、臨床現場で患者に投与する前の希釈用灌流液の裏付けがもたらされる。収集したサンプルによって、外観、pH、H P L C - U V アッセイ／関連物質およびオスモル濃度を分析した。

40

【0 3 5 8】

50

灌流液は、I V バッグ内の配列番号 1 と W F I を混合することによって調製した。その後、I V バッグに 8.4 % 炭酸水素ナトリウムを添加し、混合した。灌流液の最終量は 150 mL であり、炭酸水素ナトリウム 22.5 mL を添加し、最終濃度によって配列番号 1 の量を変動させた。

【0359】

【表 25-1】

表 25 A. 2～8℃での 1 mg/mL の灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)			
		0	12	24	48
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致	一致
pH		8.1	8.1	8.0	8.3
HPLC アッセイ	90.0-110.0%	101.5	103.1	102.5	102.4
HPLC 不純物	%	0.9	1.0	1.0	1.1
オスモル濃度	mOsmol/kg	365	343	335	337

10

【0360】

20

【表 25-2】

表 25 B. 2～8℃での 3 mg/mL の灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)			
		0	12	24	48
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致	一致
pH		8.2	7.9	8.1	8.1
HPLC アッセイ	90.0-110.0%	103.9	105.9	103.2	105.0
HPLC 不純物	%	0.9	1.1	1.0	1.1
オスモル濃度	mOsmol/kg	288	342	335	281

30

【0361】

【表 25-3】

表 25 C. 2～8℃での 10 mg/mL の灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)			
		0	12	24	48
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致	一致
pH		7.7	7.5	7.7	8.0
HPLC アッセイ	90.0-110.0%	104.1	101.3	101.2	102.7
HPLC 不純物	%	1.0	1.3	1.3	1.1
オスモル濃度	mOsmol/kg	317	340	334	278

40

50

【0362】

【表26-1】

表26A. MRTでの3mg/mLの灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)		
		0	4	8
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致
pH		8.1	8.3	8.2
HPLCアッセイ	90.0-110.0%	110.1	110.5 ^A	109.9 ^A
HPLC不純物	%	1.0	1.1	1.1
オスモル濃度	mOsmol/kg	331	297	414

^A値が110%のLC限度を上回り、これは、サンプルバッグを調製する際に配列番号1の濃度が高いか、炭酸水素ナトリウムの量が少ないことに起因する可能性が高い。

10

【0363】

【表26-2】

表26B. MRTでの3mg/mLの灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)		
		0	4	8
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致
pH		8.2	7.3	8.1
HPLCアッセイ	90.0-110.0%	106.3	106.4	100.7
HPLC不純物	%	0.9	1.0	0.9
オスモル濃度	mOsmol/kg	285	296	415

20

30

【0364】

【表26-3】

表26C. MRTでの10mg/mLの灌流液についての安定性結果

試験	合格基準	時間 (時間)		
		0	4	8
外観	透明な無色の溶液。微粒子なし	一致	一致	一致
pH		7.7	7.9	7.8
HPLCアッセイ	90.0-110.0%	99.0	93.6	96.2
HPLC不純物	%	1.0	3.7	2.3
オスモル濃度	mOsmol/kg	317	319	412

40

【0365】

冷蔵条件およびMRT条件の両方の対照バッグで、48時間および8時間の時点で0%の不純物を示した。すべての灌流液が安定であることから、灌流液を2～8℃で貯蔵する

50

と8時間および48時間にわたってMRTで安定していることが示唆される。全体的に見ると、配列番号1を含む灌流液は、化学的劣化の兆候を示さなかった。

【0366】

実施例5：ウサギモデルにおける人工関節周囲感染症（PJI）を治療するためのペプチド組成物

本実施例は、配列番号1に対応するペプチドと炭酸水素ナトリウム水溶液と水とからなる、ウサギモデルにおける人工膝関節周囲感染症を治療するための医薬製剤を評価する。

【0367】

要約。

【0368】

本試験の目的は、人工関節周囲感染症モデルにおける配列番号1の効力を評価することとした。

【0369】

1.2mmまたは1.6mmの炭化タングステン製ドリルビットを備えたドリルを使用して、脛骨髓腔の骨トンネルを作成した。次いで、骨トンネルを乾燥させ、一次関節形成術後の急性ヒトPJIを刺激するために処理した。骨トンネルに、長さ0.3cmの上部フックを備えた、長さ2cmのキルシュナーワイヤインプラントを入れ、創を閉じた。皮膚表層を閉じる前に、生理食塩水中 2×10^6 の浮遊生物スタフィロコッカス・アウレウスSH1000（CFU／ウサギ）0.1mLを関節腔に注入した。創閉鎖を行い、2日間の期間にわたってバイオフィルムを定着させた。

【0370】

感染から2日後に、感染した関節に灌流および創傷清拭（I&D）を行った。15分間の暴露時間にわたって、NaHCO₃水（炭酸水素ナトリウム水溶液）に1mg／mLおよび5mg／mLの濃度の配列番号1で配列番号1を含んだ製剤で処置を施した。これに加えて、抗生物質の静脈内投与を施した。細菌負荷は、コロニー形成単位（CFU）分析によって判定した。実験群を表27に示す。

【0371】

【表27】

表27. 試験する群および製剤

群 番号	ビヒクル	配列番号1の濃度 (mg／mL)	暴露時間 (分)	I V 抗生物質	n
1	NaHCO ₃ 水	0	15	セファゾリン	8
2	NaHCO ₃ 水	1.0	15	セファゾリン	8
3	NaHCO ₃ 水	5.0	15	セファゾリン	8

【0372】

動物は28日まで観察した。これらの実験的な試行の主要評価項目は生存率／死亡率とした。動物が疾病を有したり、安楽死させる必要があったりする場合は、死後にインプラントと脛骨の一部とを収集し、CFU分析によって細菌負荷を判定した。

【0373】

本試験において、適切にインプラントを配置するためのX線、コロニー形成単位分析（CFU）による細菌負荷、一般的な臨床兆候、詳細な臨床兆候、体重、体重変化、体温、死亡率、血液培養、赤血球沈降速度（ESR）およびC反応性タンパク質値（CRP）を含む、パラメータおよび評価項目を評価した。ウサギを観察したところ、重量減少、体温、および疼痛スコアは、この動物モデルで一般的なものであった。

【0374】

登録した動物はすべて、試験エンドポイントまで生存していたか、あるいは試験施設の I A C U C 規制による人道的エンドポイント状態に到達した。動物実験は、このモデルで予想されていたとおりであり、実験群すべてにおいて同様であった。臨床観察は、このモデルで予想されていたとおりであり、実験群すべてにおいて同様であった。動物が疼痛スコア 1 を上回った場合は、担当獣医に通知を行った。動物を観察した後に、獣医が処置について助言し、試験施設プロトコルに従って観察を継続する。体重は、この感染モデルや、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものとみなされた。

【0375】

この感染モデルの性質や麻酔により、1 から 10 日目まで顕著な重量減少が認められた。これは、このモデルや、麻酔からの回復時によくある食欲不振によるものだった。体重減少は試験に関連しているとはみなされなかった。平均体重はすべての群の間で類似しており、配列番号 1 の両濃度について、ビヒクル対照群と比較して統計的に著しい体重差はなかった。平均体重変動についても同様であった。

10

【0376】

体温は、この動物感染モデルや、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものとみなされた。感染後 0 日目も、このモデルで通常観察される体温上昇があった。対照群と比較して統計的に著しい差はなかった。

【0377】

インプラントの細菌負荷については、セファゾリンとの併用で使用する NaHCO_3 ビヒクル（水）（群 1）でのコロニー形成単位（CFU）分析では、未処置の I & D 単独と比較して 3.1 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。配列番号 1 とセファゾリンとの NaHCO_3 併用処置（群 2）では、I & D 単独の動物と比較して 3.1 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。 NaHCO_3 中ビヒクル＋セファゾリン対照群（群 1）と、配列番号 1＋セファゾリン処置群（群 2 および群 3）との間で著しい差はなかった。

20

【0378】

骨の細菌負荷については、対照群（群 1）と、配列番号 1＋セファゾリン処置群（群 2 および群 3）との間で差はなかった。しかし、これまでの試験の未処置の（I & D 単独）動物と、 NaHCO_3 処置の群すべてとの間で著しい差はなかった。 NaHCO_3 ＋セファゾリン（群 1）では、3.2 の細菌負荷の軽減がもたらされた。これは、1 mg/mL の配列番号 1（ NaHCO_3 ）＋セファゾリンの処置を加えることによってさらに改善され、3.6 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。 NaHCO_3 中 5 mg/mL の配列番号 1＋セファゾリンは、3.4 log の細菌負荷の軽減という同様の結果を有した。

30

【0379】

インプラントや骨の CFU を含む全細菌負荷については、対照群（群 1）と配列番号 1＋セファゾリン処置群（群 2 および群 3）との間で差はなかった。I & D 単独の無処置動物群と処置群を比較すると、I & D 単独とすべての NaHCO_3 処置群との間で、2 log を上回る細菌負荷の軽減という著しい軽減が観察された。 NaHCO_3 ＋セファゾリン（群 1）では、3.1 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。1 mg/mL の配列番号 1（ NaHCO_3 ）＋セファゾリンでは、3.2 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。5 mg/mL の配列番号 1（ NaHCO_3 ）＋セファゾリンで、同様の結果が観察され、3.1 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。

40

【0380】

動物生存試験については、すべての NaHCO_3 処置群で、これまでの試験の配列番号 1＋セファゾリン（PBS）処置群と同様の生存率がもたらされ、対照 NaHCO_3 ＋セファゾリン処置群（群 1）では、生存率が減少した。すべての NaHCO_3 処置群（群 1、群 2、および群 3）で、28 日間にわたって無疾患生存を達成した。

【0381】

生存試験の血液培養はすべて陰性であった。赤血球沈降速度は処置群内で同様であり、対照群（群 1）と配列番号 1 処置群（群 2 および群 3）との間で差はなかった。最長生存治療群である NaHCO_3 ＋セファゾリン（群 1）および配列番号 1＋セファゾリン（N

50

a H C O₃) (群2および群3)のESRレベルは、感染後約7日で水平であったが、感染後14日までに正常レベル(0~22mm/h)に減少した。

【0382】

C反応性タンパク質値は、処置郡内で同様であり、感染後3日をピークとし、感染後14日までに正常に戻った。対照群(群1)と、配列番号1処置群(群2および群3)との間で差はなかった。

【0383】

要約すると、本生存試験について、NaHCO₃+セファゾリン(群1)、NaHCO₃中1.0mg/mLおよび5mg/mLの配列番号1処置(15分)(群2および群3)では、2logを超えるインプラント細菌負荷の軽減が達成された。対照群NaHCO₃+セファゾリン(群1)では、配列番号1処置群(群2および群3)と同等に良好に細菌負荷の軽減が果たされた。しかし、この処置群において動物8匹のうちの7匹(88%)で、感染部位に大きい膿瘍が形成された。1mg/mLの配列番号1+セファゾリン処置(群2)では、動物8匹のうちの4匹(50%)が感染部位に大きい膿瘍を有する結果となった。5mg/mLの配列番号1(群3)では、動物7匹のうちの2匹(24%)のみで中程度から大きい膿瘍が形成される結果となった。本生存試験について、1mg/mLの配列番号1+セファゾリン(NaHCO₃)および5mg/mLの配列番号1+セファゾリン(NaHCO₃)で無疾患生存率が達成され、動物8匹のうちの5匹(62.5%)および動物7匹のうちの4匹(57%)がそれぞれ28日目まで生存した。

【0384】

材料および方法。

【0385】

灌流するために、8.4%炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)を含む1つの50mL容量のバイアルを無菌水1L中に溶解することで、50mEq/LのNaHCO₃ビヒクルが得られた。小さなビーカー内で、50mEq/LのNaHCO₃に配列番号1を添加し、無菌磁気攪拌棒またはパドルを使用し、5~10分間混合して溶解した。完全に溶解しているか、目視で溶液を調べた。溶液のpHを試験した。1%水酸化ナトリウムまたは1%酢酸を使用してpHを7.9に調整した。最終量を50mEq/LのNaHCO₃ビヒクルで十分な量(QS)に調整し、最終pHを測定し、記録した。配列番号1の溶液を15mL容量の無菌管に移し、処置するために室温で放置した。留保していた配列番号1のサンプルを-20℃で貯蔵した。

【0386】

試験製剤は、滅菌状態で製剤化することによってビヒクル(50mEq/LのNaHCO₃)中1.0mg/mLおよび5mg/mLの濃度で調製した。配列番号1を、およそ90%の容量になるまでビヒクルと混合しながら添加し、溶液が透明になるまで混合した。

【0387】

外科手術。

【0388】

左後肢を剃毛し、試験施設のSOPに従って、クロルヘキシジンスクラブおよびベタジン溶液を用いて準備して吊り下げた左後肢(hanging left prep)を使用して準備した。動物を背臥位に置き、無菌外科手術を行うためにドレープした。左膝を切開して開口した。過剰失血を防ぐために関節包内の血管を焼灼した。膝蓋腱の下にある関節包を切開して開口した。膝蓋腱を脱臼させて関節腔をさらけ出した。膝領域から脂肪体を摘出した。22ゲージニードルを使用して脛骨髓腔の位置を確認した。関節腔は、1.2mmまたは1.6mmの炭化タングステン製ドリルビットを備えたドリルを使用して拡大した。骨トンネルを乾燥させ、一次関節形成術後の急性ヒトPJIを刺激するために処理した。骨トンネルに、0.3cmの上部フックを備えた、長さ2cmのキルシュナーワイヤインプラントを入れた。脚体を伸ばし、キルシュナーワイヤインプラントがいずれの骨、靱帯、および腱とも接触しないことを確認することによって、キルシュナーワイヤ

インプラントが適切に配置されていることを確認した。次いで、術野を生理食塩水で灌流し、4～0 バイクリルを用いて連続縫合で閉創した。皮膚表層を閉創する前に、生理食塩水中 2×10^6 の浮遊生物 S H 1 0 0 0 スタフィロコッカス・アウレウス（ウサギ 1 羽当たりの C F U）0.1 mL を関節腔に注入した。4～0 バイクリルを用いて連続皮下縫合と外層上の別の連続縫合とで閉創を行った。2 日間の期間にわたってバイオフィルムを定着させた。感染後 2 日で、関節腔を灌流し、創傷清拭した。関節腔の中に関節内注射によって試験品を投与した。1 mg / mL および 5 mg / mL の濃度の試験品 2 mL を 15 分間関節腔の中に関節内注射することによって投与し、P B S でのすすぎは行わなかった。試験品は、投与の前に室温で保持していた。2 回目の手術日の 2 週間後に手術用縫合糸を抜糸した。

10

【0389】

手術合併症により、1 匹の動物を 5 mg / mL の配列番号 1 + N a H C O₃ から取り出した。本試験の過程で予定外の死亡はなかった。殺後の動物からキルシュナーワイヤインプラントと脛骨近位端の一部とを収集した。試験施設の S O P に従ってサンプルを C F U 分析のために調製した。

【0390】

体重および体重変動

【0391】

図 1 5 の体重は、この感染モデルや、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものとみなされた。この感染の性質や麻酔により、1 から 10 日目まで顕著な重量減少が認められた。これは、このモデルや、麻酔からの回復時によくある食欲不振によるものだった。体重減少は試験品（医薬製剤）に関連しているとはみなされなかった。平均体重はすべての群の間で類似するものであった。配列番号 1 の両濃度について、対照群（群 1）と比較して統計的に著しい体重差はなかった。平均体重変動についても同様であった。図 1 6 の体重変動について、結果は、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものであった。処置群の間に著しい差はなかった。

20

【0392】

体温および体温変動

【0393】

体温は、この動物感染モデルや、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものとみなされた。感染後 0 日目に、体温の上昇があったが、これは、このモデルで一般的なものであった。図 1 7 で見られるように、対照群（群 1）と比較して統計的に著しい差はなかった。1 日当たりの平均体温変動は、この動物感染モデルや、本試験で使用した動物の種、株、性別、および年齢で一般的なものとみなされた。感染後 0 日目に、顕著な体温変動があったが、これは、このモデルで一般的なものであった。図 1 8 で見られるように、対照群（群 1）と比較して差はなかった。

30

【0394】

インプラントのコロニー形成単位分析

【0395】

キルシュナーワイヤインプラントのコロニー形成単位分析について、複数の動物は、培養陰性のインプラントが得られた（* 0 C F U / mL）。図 1 9 で見られるように、1 mg / mL や 5 mg / mL の配列番号 1 + セファゾリン処置単独は、N a H C O₃ + セファゾリンビヒクル対照と比較しなかった。しかし、セファゾリンとの併用での N a H C O₃（群 1）では、これまでの試験の未処置動物と比較して 3.1 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。同様に、セファゾリンとの併用での 1 mg / mL の配列番号 1（N a H C O₃）での処置（群 2）では、未処置動物と比較して 3.1 log の軽減がもたらされた。より高濃度の配列番号 1 での処置にそれ以上の利点はなかった。5 mg / mL の配列番号 1 + セファゾリンでの処置（群 3）では、未処置動物と比較して 3.0 log の細菌負荷の軽減がもたらされた。

40

【0396】

50

骨のコロニー形成単位分析

【0397】

図20の骨のコロニー形成単位分析について、処置群と対照群との間で著しい差はなかった。しかし、これまでの試験の未処置動物群（I & D単独）と比較すると、 NaHCO_3 + セファゾリン（群1）の使用は骨の細菌負荷ならびに複数の培養陰性の動物に大きい影響を及ぼした。 NaHCO_3 + セファゾリンでの処置（群1）では、これまでの試験のI & D単独動物と比較して3.2 logの細菌負荷の軽減がもたらされた。セファゾリンとの併用での NaHCO_3 中1 mg / mLの配列番号1での処置（群2）では、さらに大きい細菌負荷の軽減（3.6 logの軽減）がもたらされた。5 mg / mLの配列番号1 + セファゾリン（群3）で同様の結果が観察され、I & D単独動物と比較して3.4 logの細菌負荷の軽減があった。

10

【0398】

インプラントと骨との全細菌負荷

【0399】

インプラントと骨とのCFUを含む全細菌負荷について、図21で見られるように、処置群の間で著しい軽減はなかった。しかし、これまでの試験のI & D単独動物とすべての NaHCO_3 処置群との間で著しい軽減が観察され、2 logを超える細菌負荷の軽減があった。 NaHCO_3 + セファゾリン（群1）では、I & D単独と比較して3.1 logの細菌負荷の軽減がもたらされた。1 mg / mLの配列番号1 + セファゾリン（ NaHCO_3 ）処置群（群2）では、I & D単独と比較して3.2 logの細菌負荷の軽減がもたらされた。5 mg / mLの配列番号1 + セファゾリン（ NaHCO_3 ） + セファゾリン処置群（群3）で、同様の結果が観察され、3.1 logの細菌負荷の軽減があった。すべての NaHCO_3 処置群で、少なくとも2 logの全細菌負荷の軽減を達成した。

20

【0400】

生物試験の完了後、 NaHCO_3 + セファゾリン処置（群1）の8匹のうちの7匹（88%）で、感染部位で大きい膿瘍が形成されていた。1 mg / mLの配列番号1（ NaHCO_3 ） + セファゾリン処置動物では、8匹のうちの4匹（50%）が感染部位で大きい膿瘍を有していた。投与量が多い（5 mg / mL）配列番号1では、目立った改善があり、動物7匹のうちの2匹（24%）しか感染部位で中程度から大きい膿瘍が形成されていなかった。

30

【0401】

生存

【0402】

すべての NaHCO_3 処置群で同様の生存となり、図22で見られるように、 NaHCO_3 + セファゾリン処置群（群1）で生存の減少が見られた。これまでの試験のI & D単独動物と比較して、1 mg / mLおよび5 mg / mLの配列番号1 + セファゾリン（ NaHCO_3 ）処置では、I & Dと比較して全生存がより長かった。生存試験の血液培養はすべて陰性であった。

【0403】

赤血球沈降速度

40

【0404】

本生存試験の赤血球沈降速度は大部分の処置群の間で同様であり、図23で見られるように、実験群の間で差が見られなかった。ESRは感染後14日目から正常（0 ~ 20 mm / h）に戻った。

【0405】

C反応性タンパク質

【0406】

C反応性タンパク質について、図24で見られるように、処置群の間で差はなかった。CRP値は感染の最初の7日間は増加したが、感染から14日後には正常に戻った。

【0407】

50

要約すると、本生存試験について、 NaHCO_3 + セファゾリン（群1）、 NaHCO_3 中 $1\text{mg}/\text{mL}$ および $5\text{mg}/\text{mL}$ の配列番号1での処置（15分）（群2および群3）では、少なくとも $2\log$ のインプラント細菌負荷の軽減が達成された。対照群 NaHCO_3 + セファゾリン（群1）では、配列番号1処置群（群2および群3）と同等に良好に細菌負荷の軽減が果たされた。しかし、この処置群において動物8匹のうちの7匹（88%）で、感染部位に大きい膿瘍が形成された。 $1\text{mg}/\text{mL}$ の配列番号1 + セファゾリン処置（群2）では、動物8匹のうちの4匹（50%）で感染部位に大きい膿瘍を有する結果となった。 $5\text{mg}/\text{mL}$ の配列番号1 + セファゾリン（群3）では、動物7匹のうちの2匹（28%）で中程度から大きい膿瘍が形成される結果となった。本生存試験について、 $1\text{mg}/\text{mL}$ の配列番号1 + セファゾリン（ NaHCO_3 ）および $5\text{mg}/\text{mL}$ の配列番号1 + セファゾリン（ NaHCO_3 ）で無疾患生存が達成され、動物8匹のうちの3匹（38%）が28日目まで生存し、動物8匹のうちの5匹（62.5%）および動物7匹のうちの4匹（57%）がそれぞれ28日目まで生存した。

10

【0408】

実施例6：ヒトモデルにおけるPJИを治療するためのペプチド組成物

ここでは、配列番号1に対応するペプチドと炭酸水素ナトリウム水溶液と水とからなる、ヒト患者における人工関節周囲感染症（PJИ）を治療するための例示的な医薬製剤を評価する。

【0409】

TKA後にPJИに対するDAIR手順を受けるヒト患者において配列番号1と炭酸水素ナトリウム水溶液とからなる灌流製剤を評価するために、灌流後の患者のインプラントに灌流液を投与する。2回投与があり、1回目の投与はDAIR手順の1日目、創傷清拭後の閉創前である。各患者の創腔に単回関節内灌流として15から18分間、 $3\text{mg}/\text{mL}$ （コホート1）または $10\text{mg}/\text{mL}$ （コホート2）の投与濃度の灌流液500mLを投与する。灌流投与は4段階のプロトコルに従う。1. 通常の生理食塩水3Lでパルス洗浄する。2. 希釈ポビドンヨード（通常の生理食塩水1L当たりポビドンヨード22.5mL）1Lを創内に3分間放置して洗浄する。3. 通常の生理食塩水3Lでパルス洗浄する。そして、4. バイオフィilmを取り除くために、15～18分間かけて創腔に配列番号1と炭酸水素ナトリウムとを含む灌流製剤500mLを用いて、所定の場所に留まっている人工創や周囲の創を洗浄し、こすり洗う。灌流プロトコル後に創を吸引し、閉創する。

20

30

【0410】

評価の一部として薬物動態（PK）、安全性、および有効性評価項目を測定する。全身PK値（例えば、最高濃度（ C_{max} ）、 C_{max} 到達時間、排出半減期、クリアランス、分布容積、濃度曲線下面積（AUC）、AUC/最小発育阻止濃度（MIC）、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 、およびMICを超える時間）については、1日目に、患者においてDAIR後に灌流製剤を使用する関節内灌流を測定する。血液バイオマーカー（例えば、C反応性タンパク質、インターロイキン6、D-二量体、白血球数、好中球の割合）、PJИ（例えば赤血球、沈降速度、C反応性タンパク質、インターロイキン6、D-二量体、白血球数、好中球の割合、可溶性細胞内接着分子1（ICAM-1）、 α ディフェンシン、および白血球エステラーゼ）、日毎の歩数、臨床評価（化学、血液学、凝固および検尿）、バイタルサイン、身体検査、有害作用発生率（重篤なAEおよび試験治療下で発現したAE）については、1日目およびその後のマイルストーンで測定する。配列番号1と炭酸水素ナトリウム水溶液とからなる灌流製剤の有効性については、DAIR手順後21日目、42日目、90日目、180日目、270日目、および365日目に評価する。患者の再発（再燃/再感染）率に対する灌流製剤の有効性については、DAIR手順後42日目、90日目、180日目、270日目、および365日目に評価する。

40

【0411】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されているが、このような実施形態は、一例として提示されているに過ぎないことは、当業者に明白であろう。本発明は、本

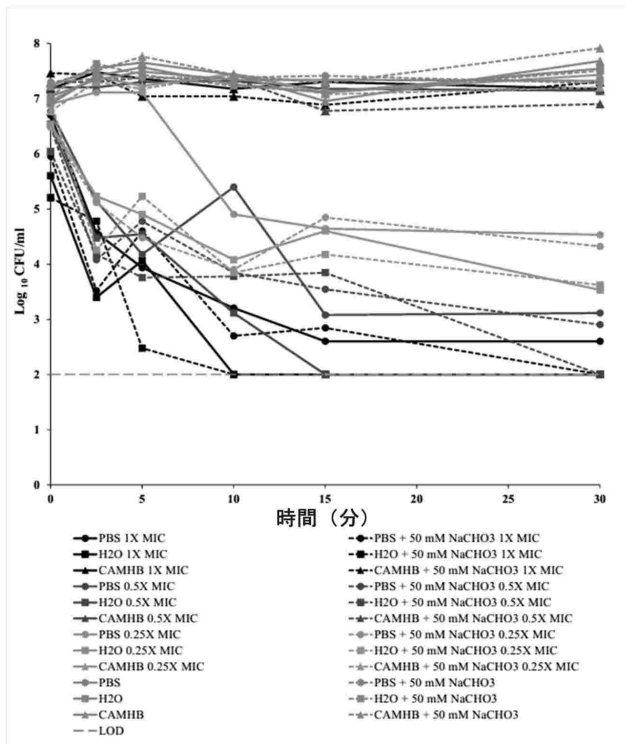
50

明細書内で提示される具体例によって限定されることは意図されていない。本発明は、上述の明細書を参照して記載されたが、本明細書の実施形態の説明および例示は、限定的に解釈されることは意味していない。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更および置換に思い至るであろう。さらに、本発明のすべての態様は、様々な条件および変数に依存する、本明細書に記載される特定の描写、構成、または相対的比率に制限されないことを理解するものとする。本発明を実施する際に、本明細書に記載の本発明の実施形態の種々の代替物が利用され得ることが理解されるべきである。したがって、本発明は、任意のそのような修正、変形および等価物も網羅することが想定される。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲とその均等物の範囲内の方法および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

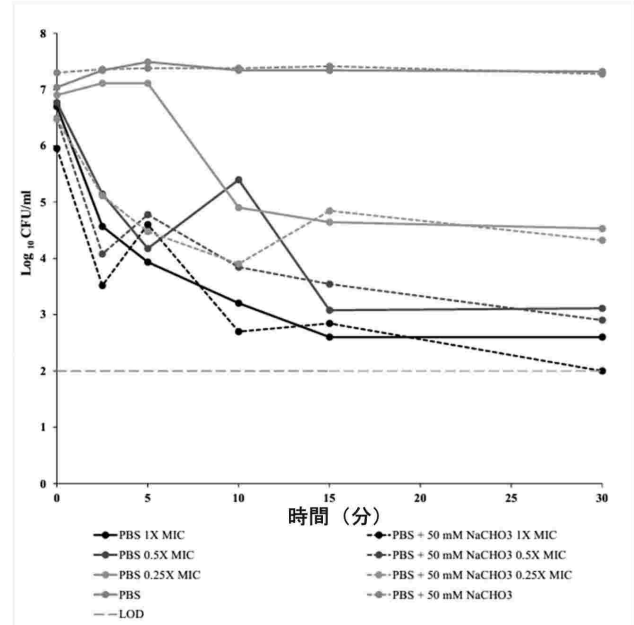
10

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



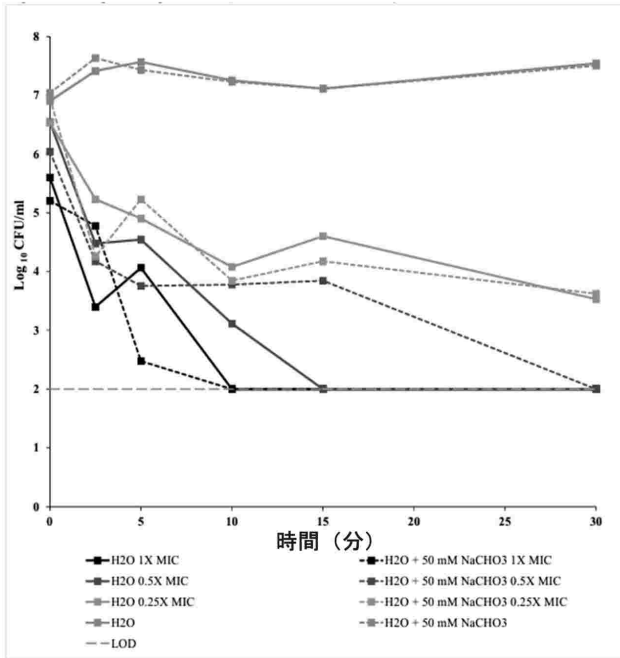
20

30

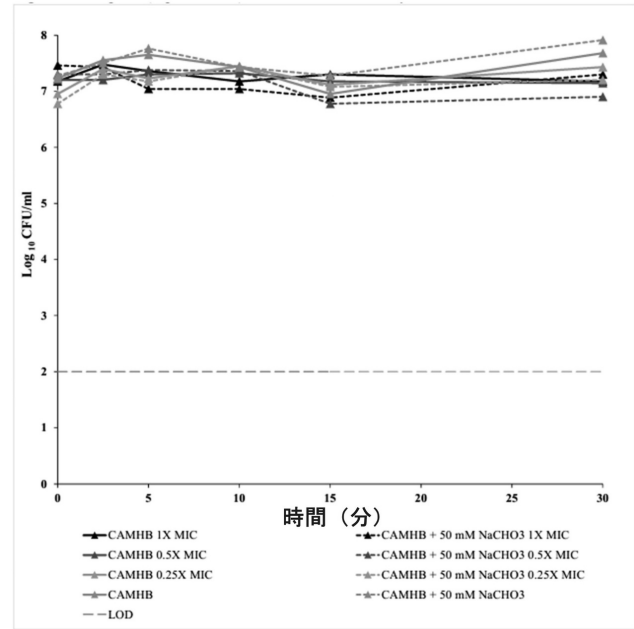
40

50

【図 1 C】



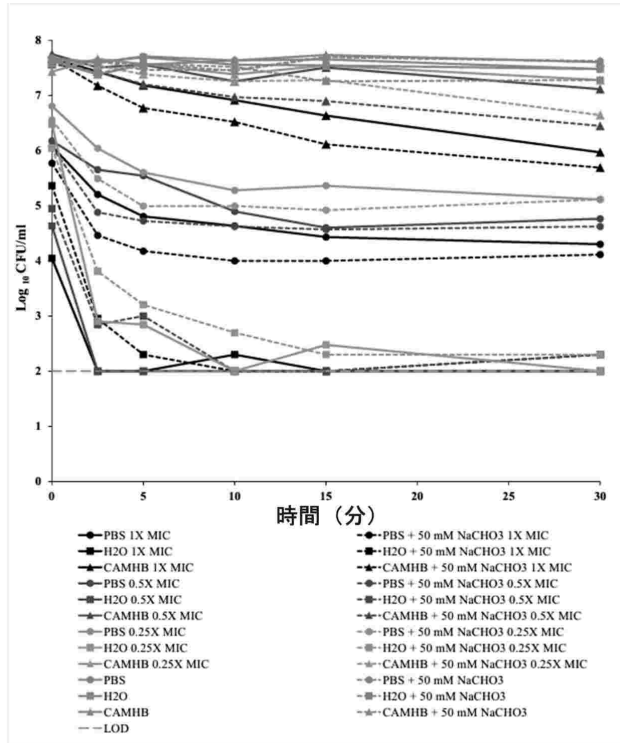
【図 1 D】



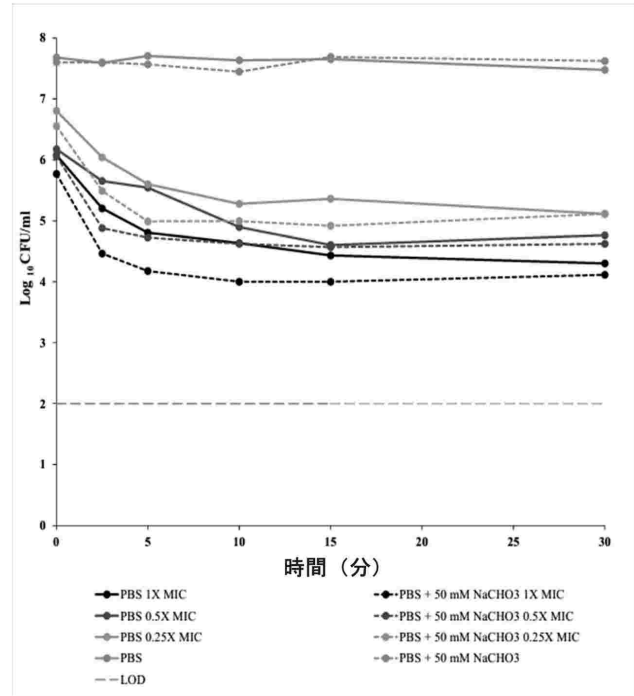
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】

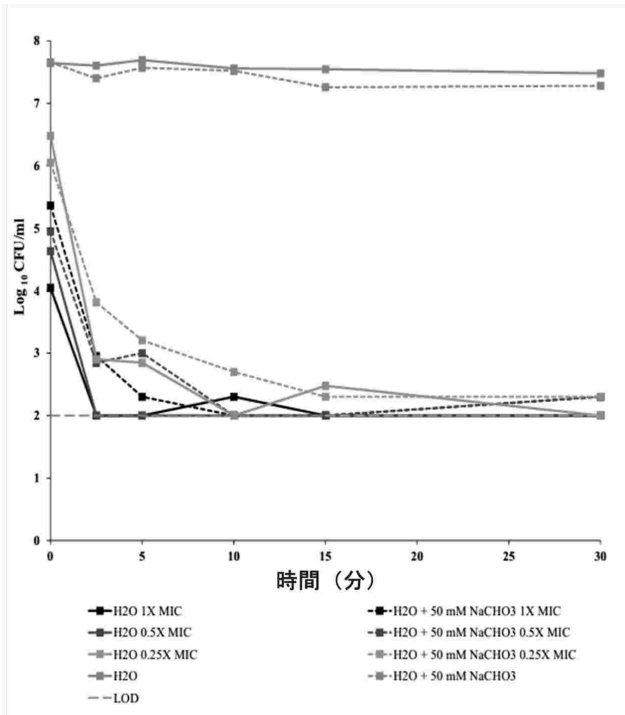


30

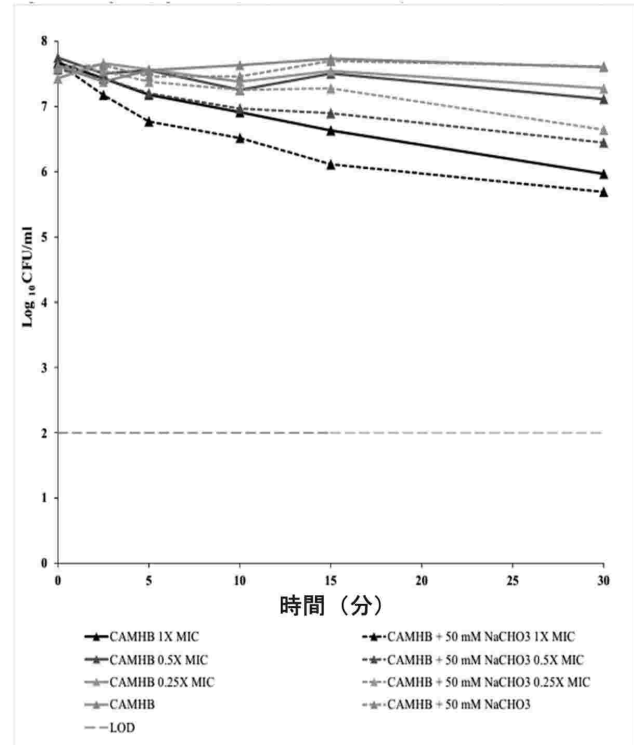
40

50

【図 2 C】



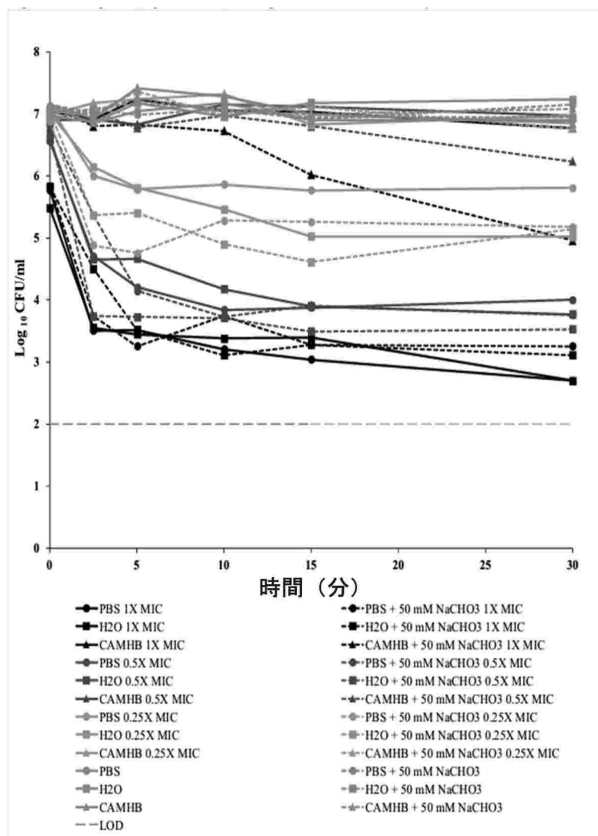
【図 2 D】



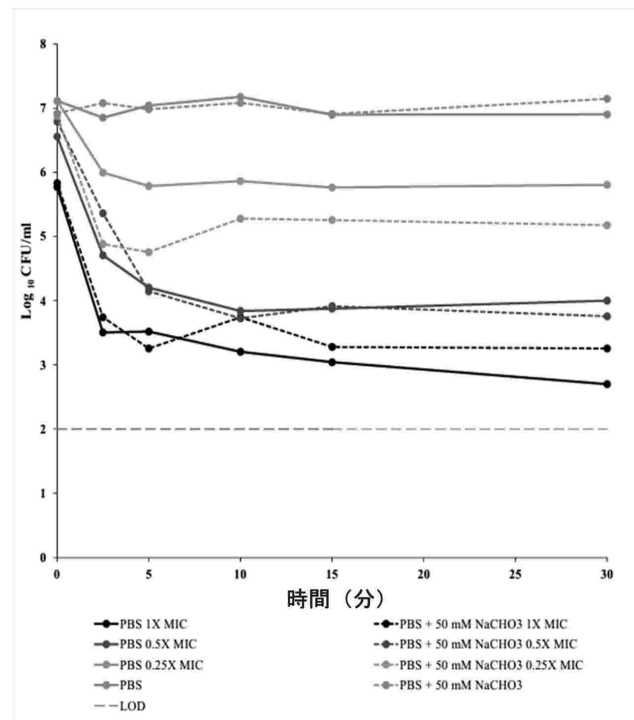
10

20

【図 3 A】



【図 3 B】

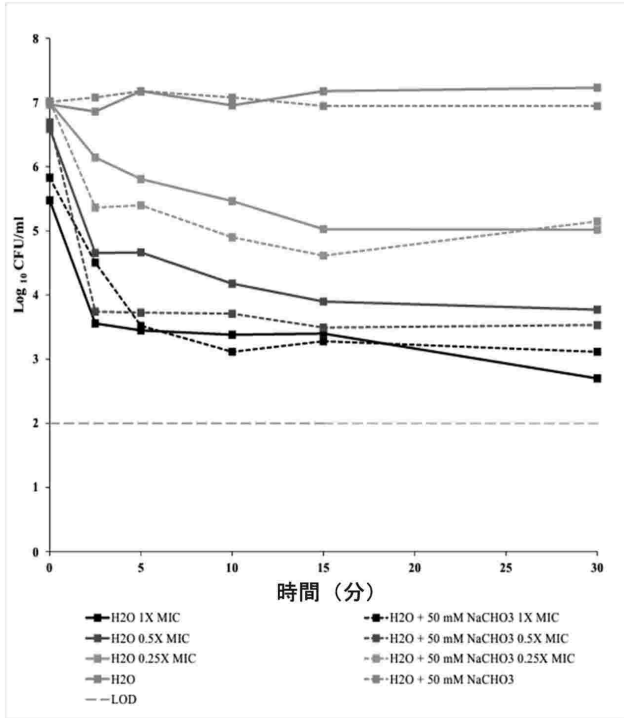


30

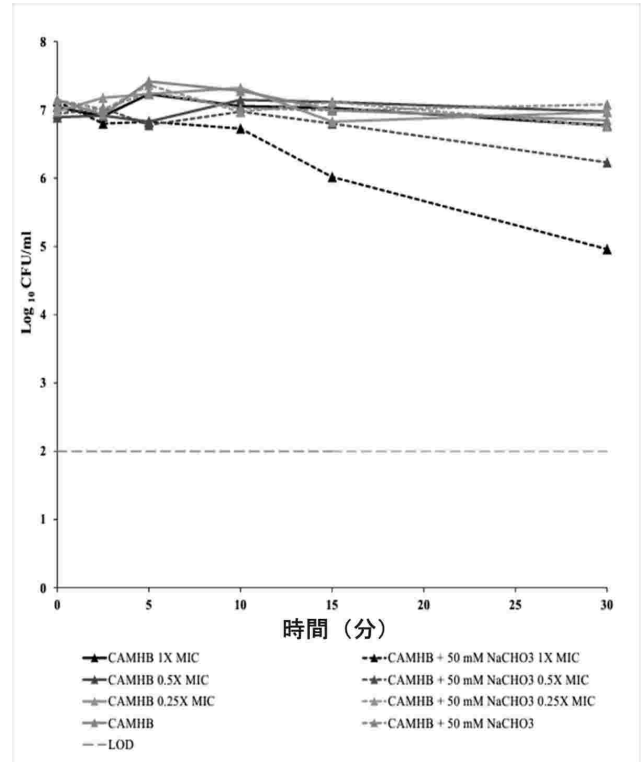
40

50

【図 3 C】



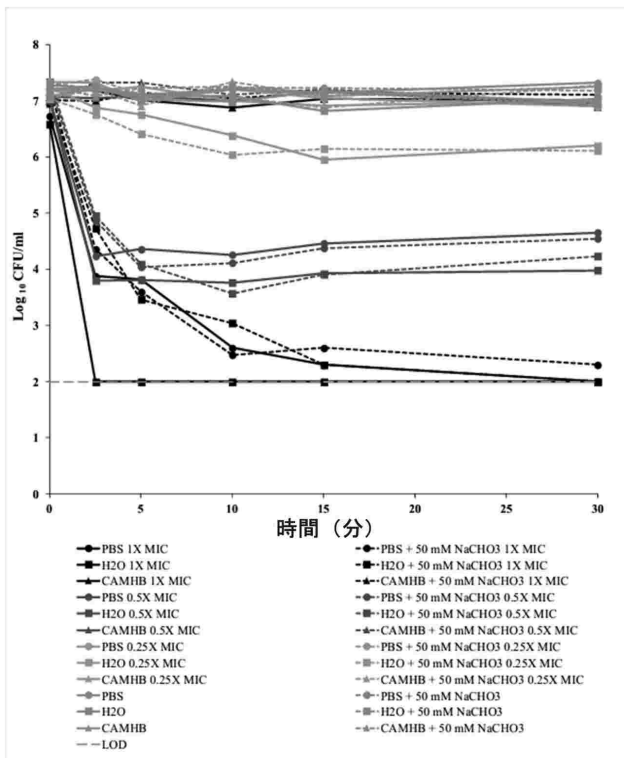
【図 3 D】



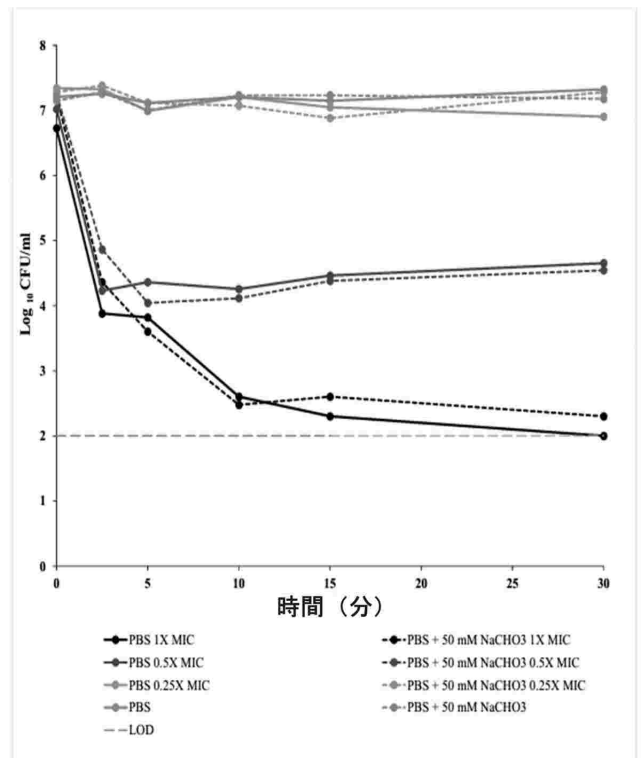
10

20

【図 4 A】



【図 4 B】

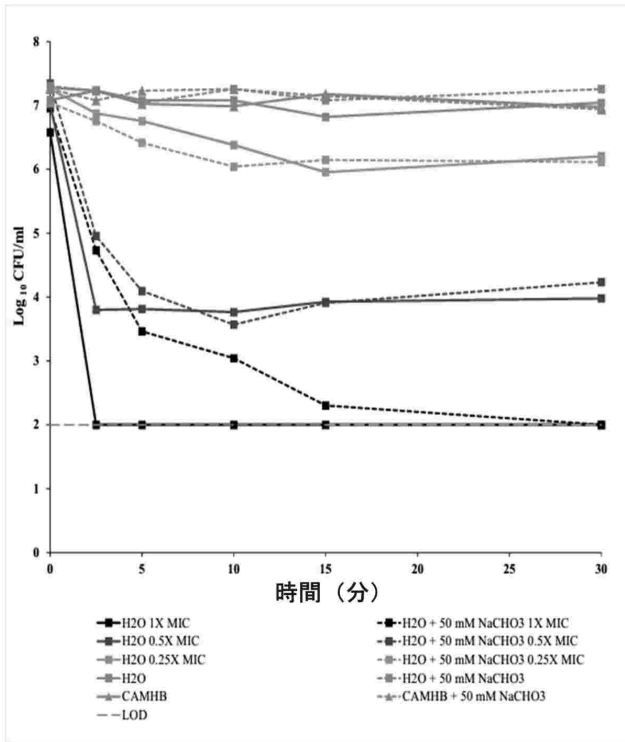


30

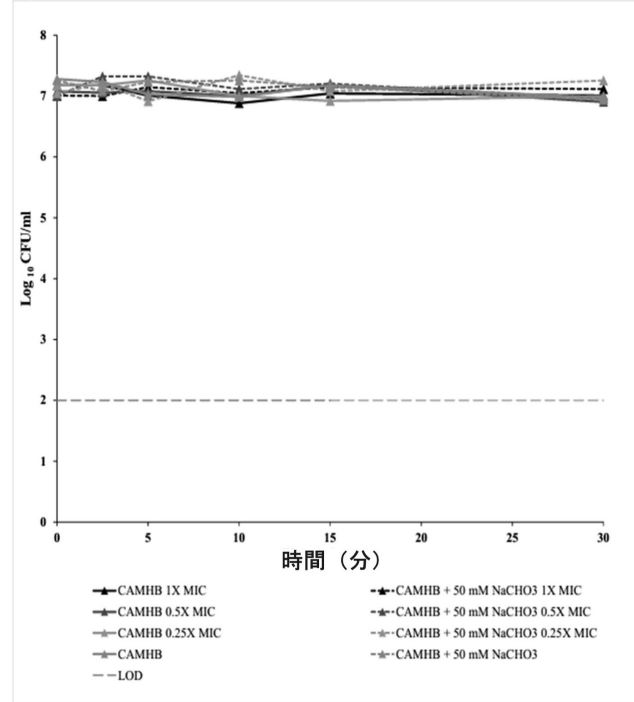
40

50

【図 4 C】



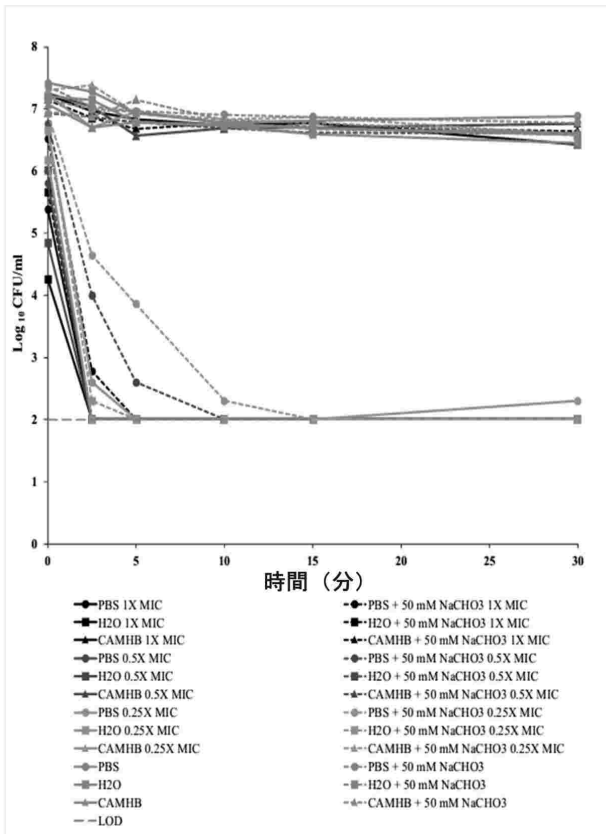
【図 4 D】



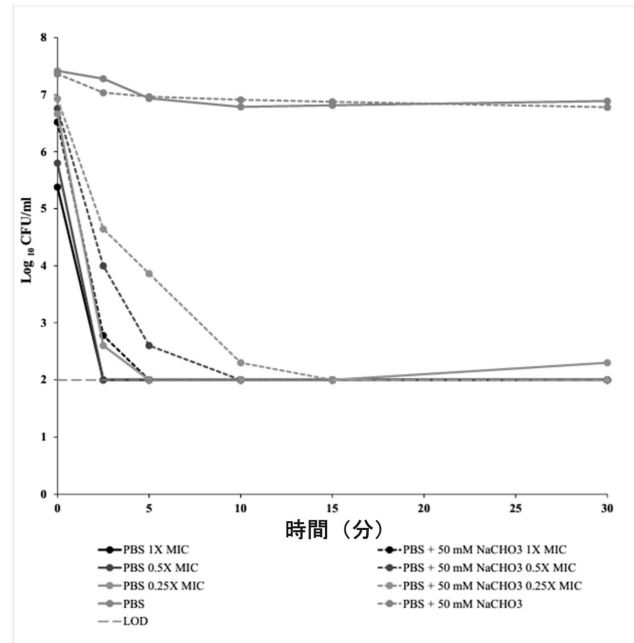
10

20

【図 5 A】



【図 5 B】

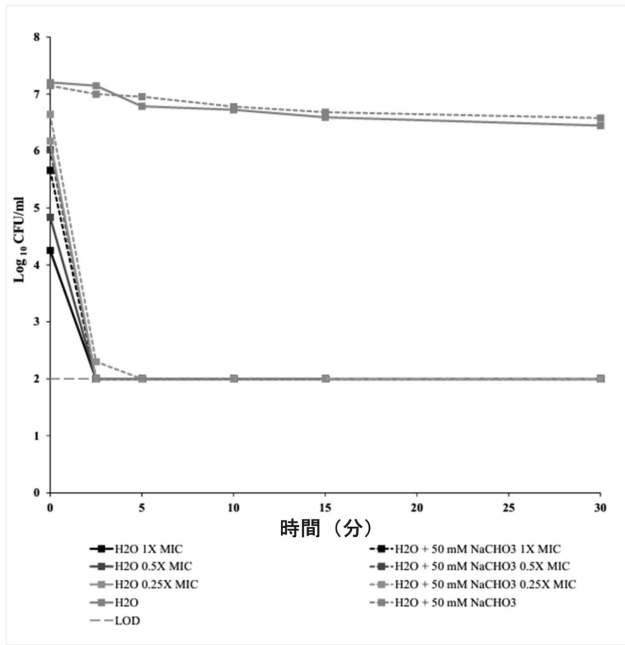


30

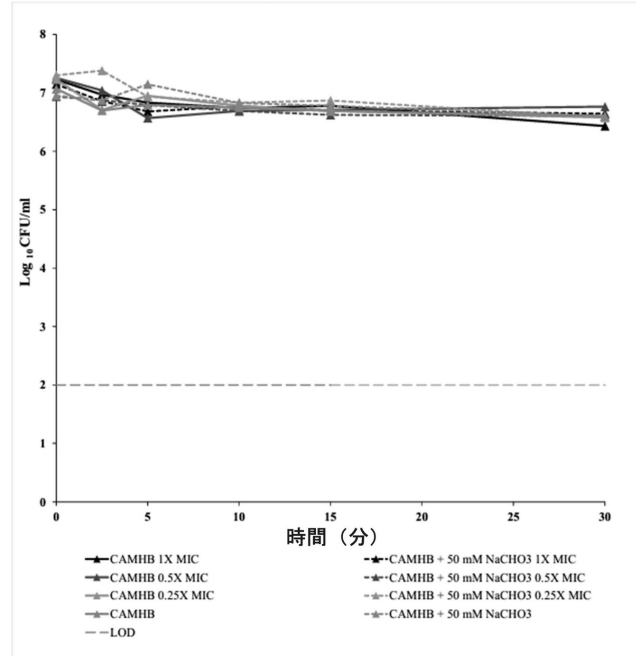
40

50

【図 5 C】



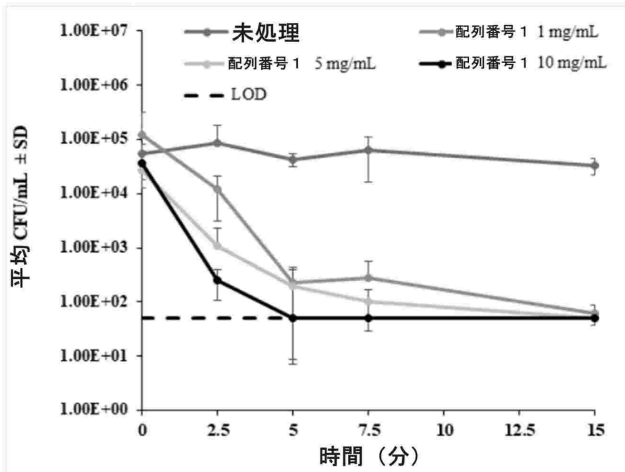
【図 5 D】



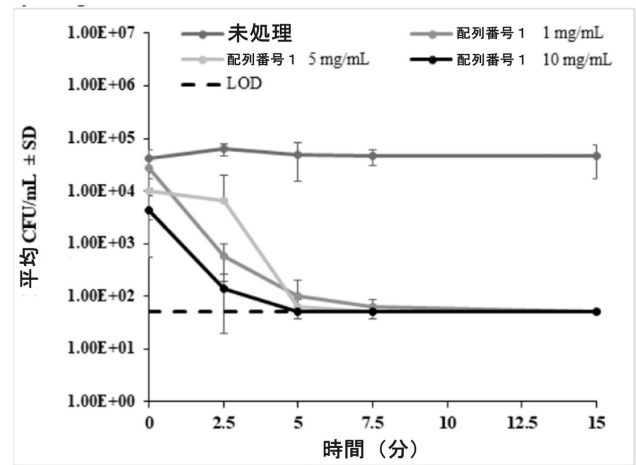
10

20

【図 6 A】



【図 6 B】

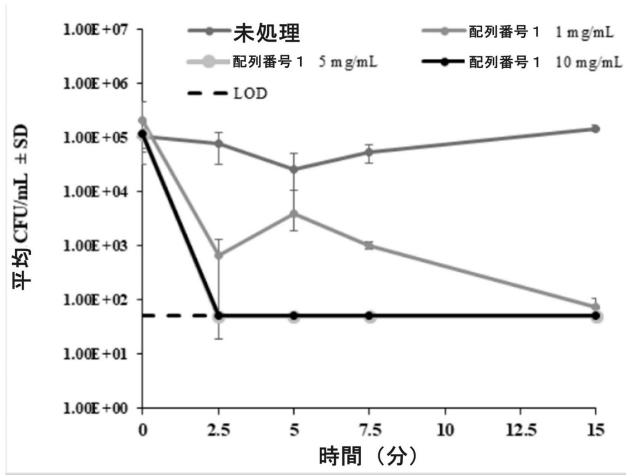


30

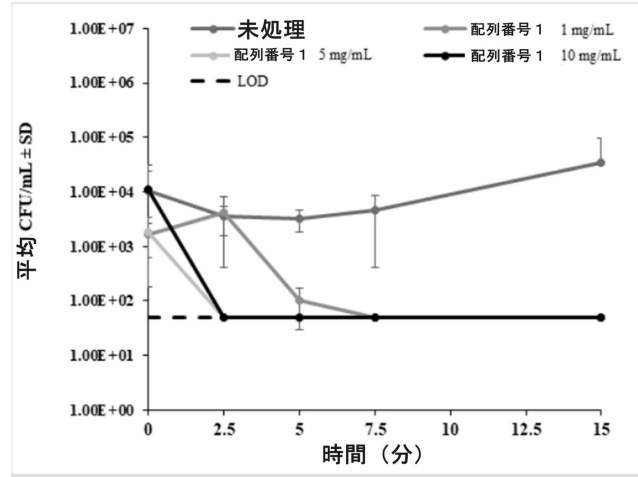
40

50

【図 7 A】

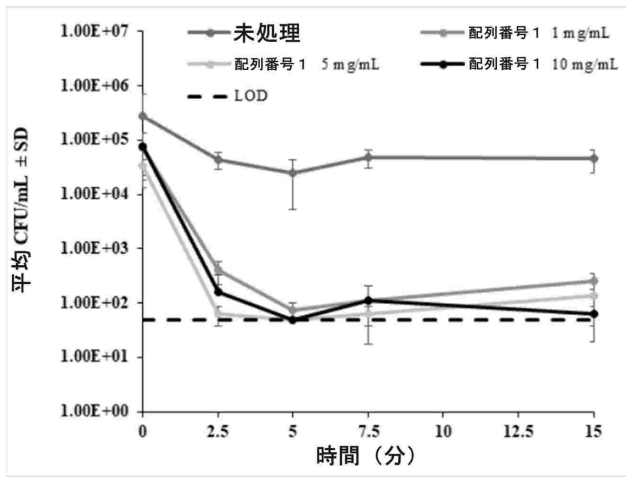


【図 7 B】

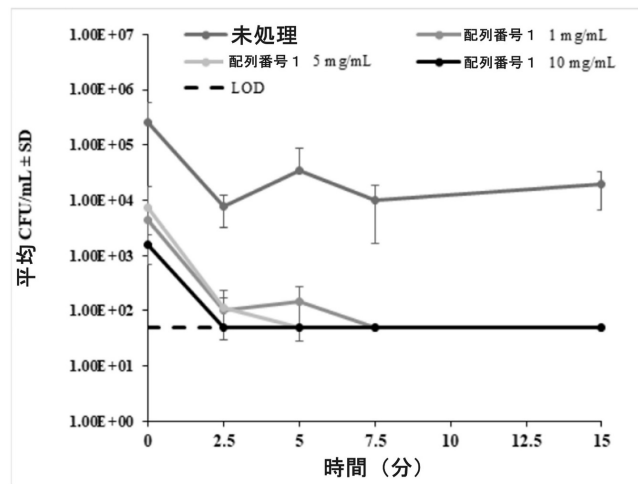


10

【図 8 A】



【図 8 B】



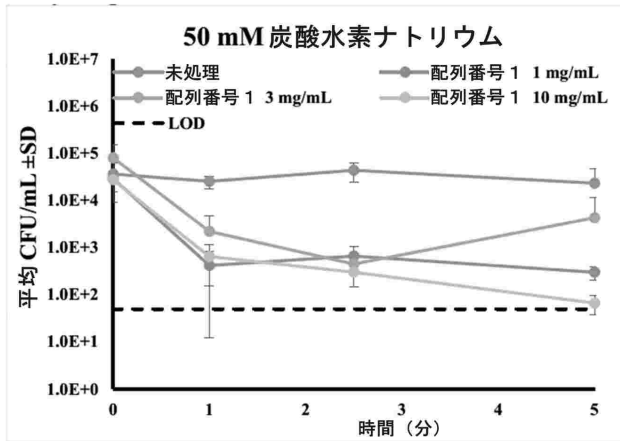
20

30

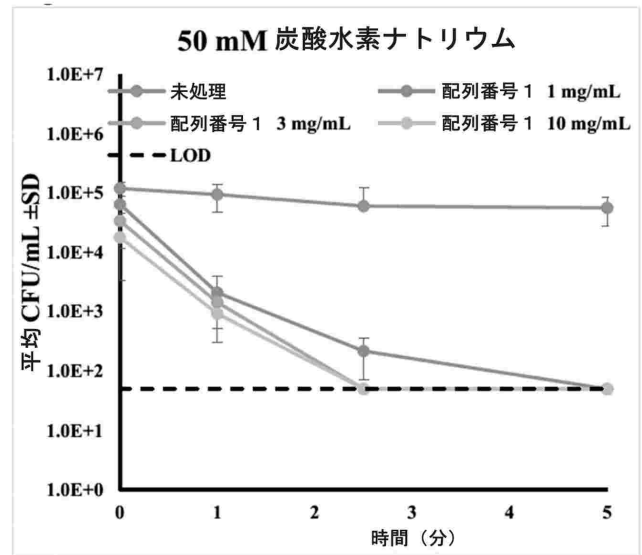
40

50

【図 9 A】

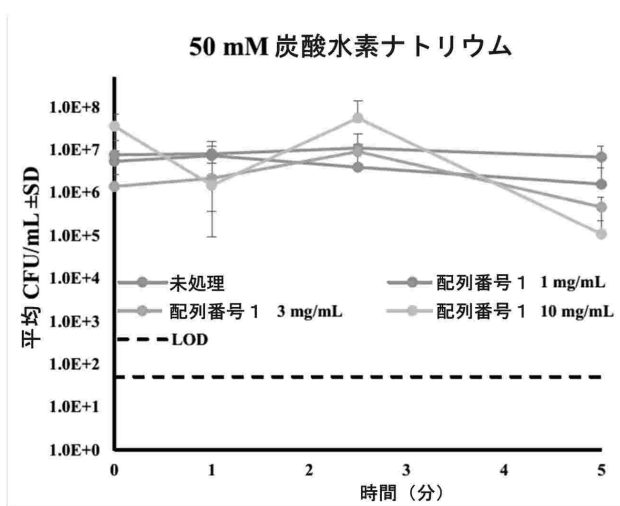


【図 9 B】

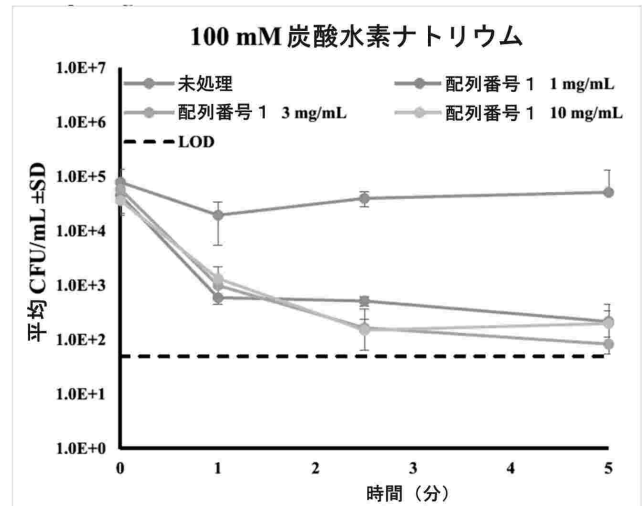


10

【図 9 C】



【図 10 A】



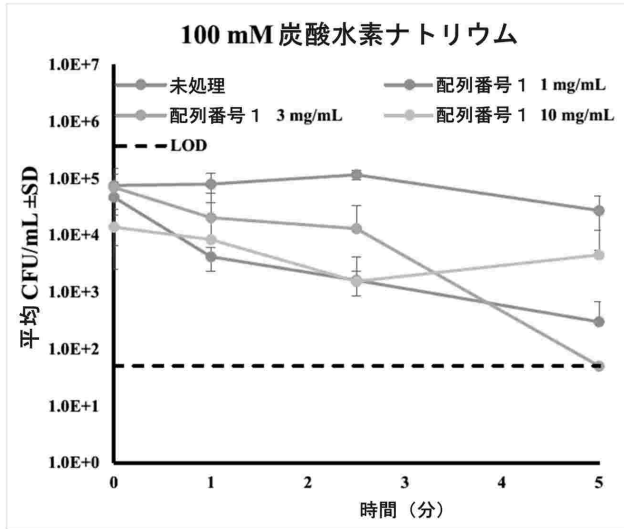
20

30

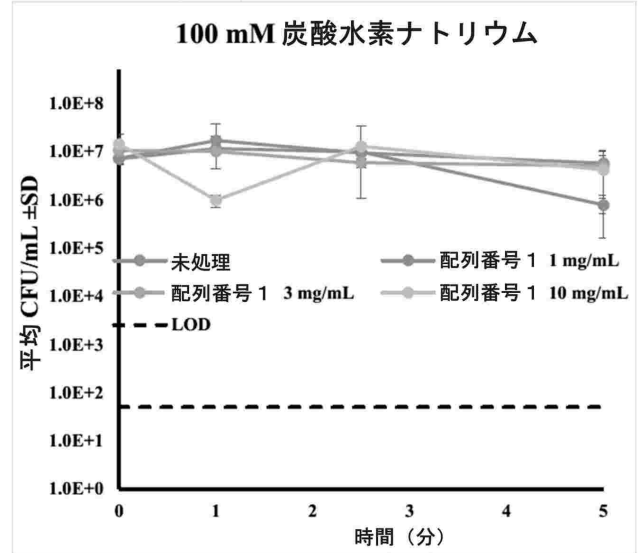
40

50

【図 10 B】

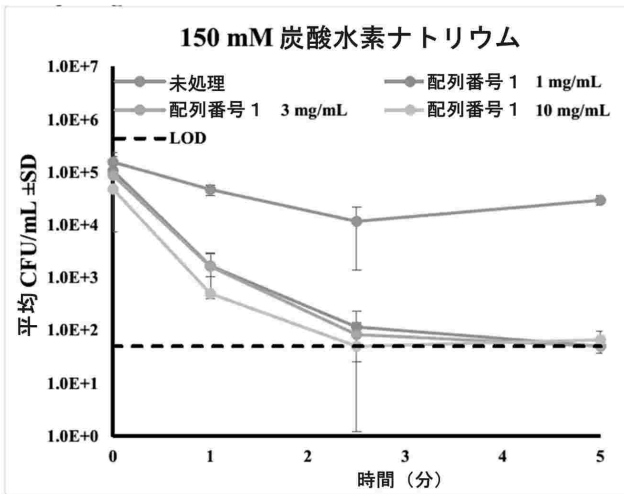


【図 10 C】

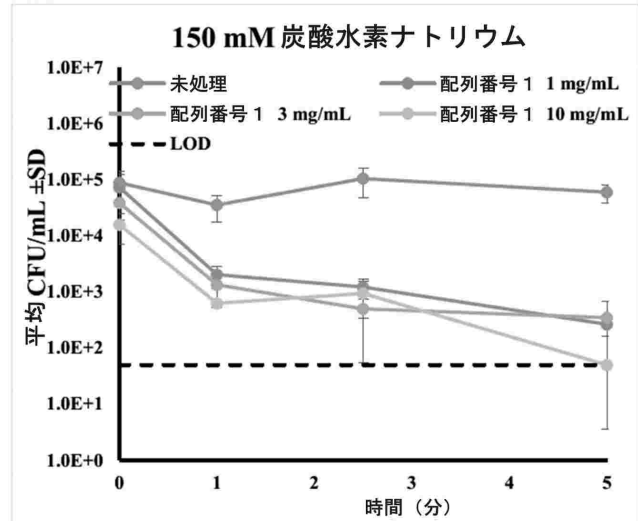


10

【図 11 A】



【図 11 B】



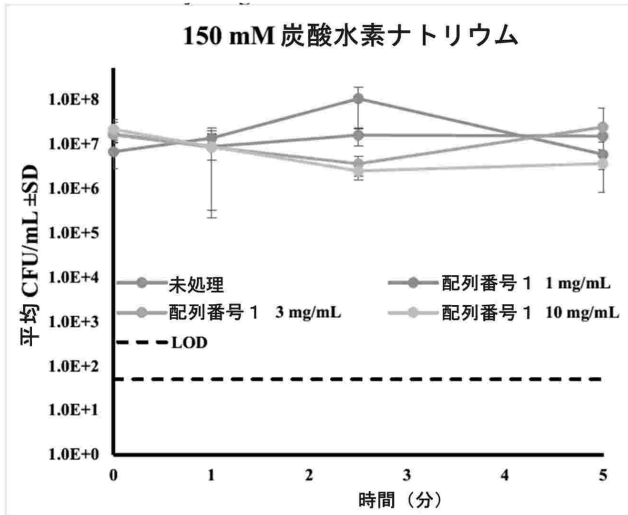
20

30

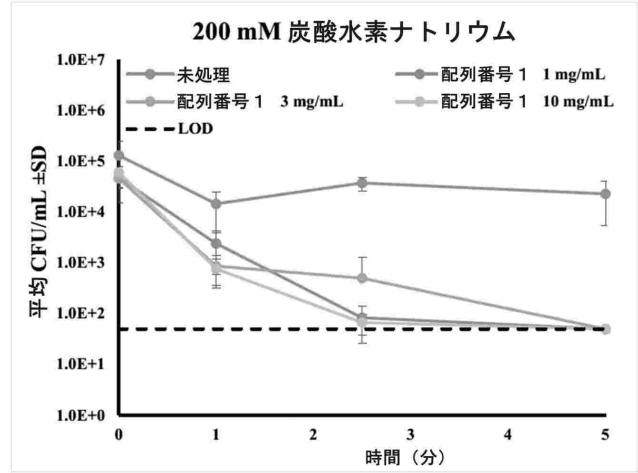
40

50

【図 1 1 C】

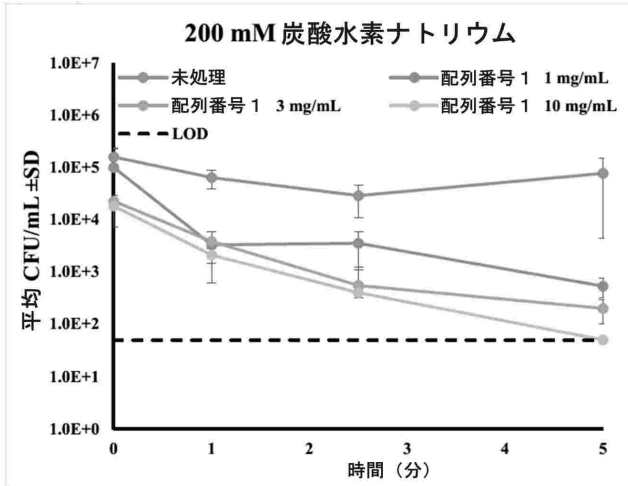


【図 1 2 A】

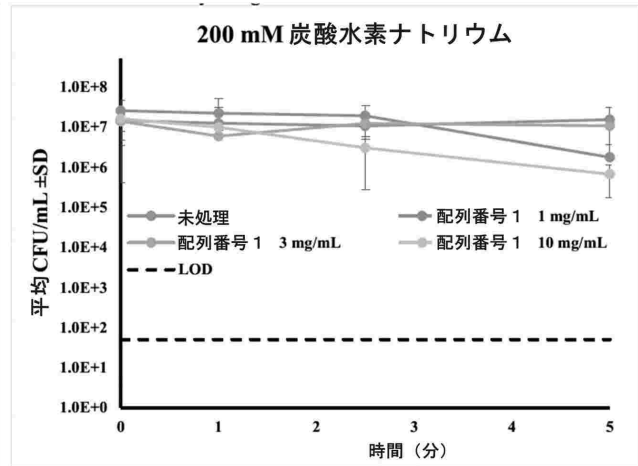


10

【図 1 2 B】



【図 1 2 C】



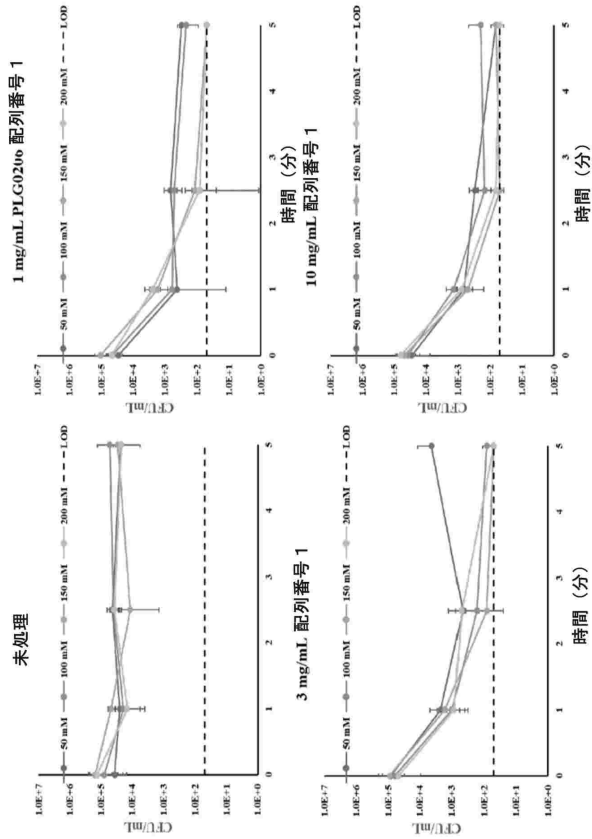
20

30

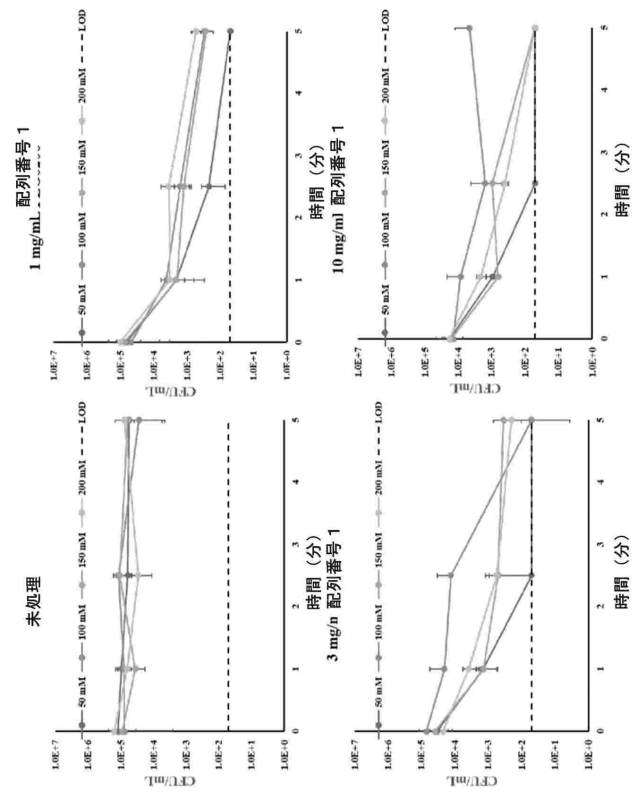
40

50

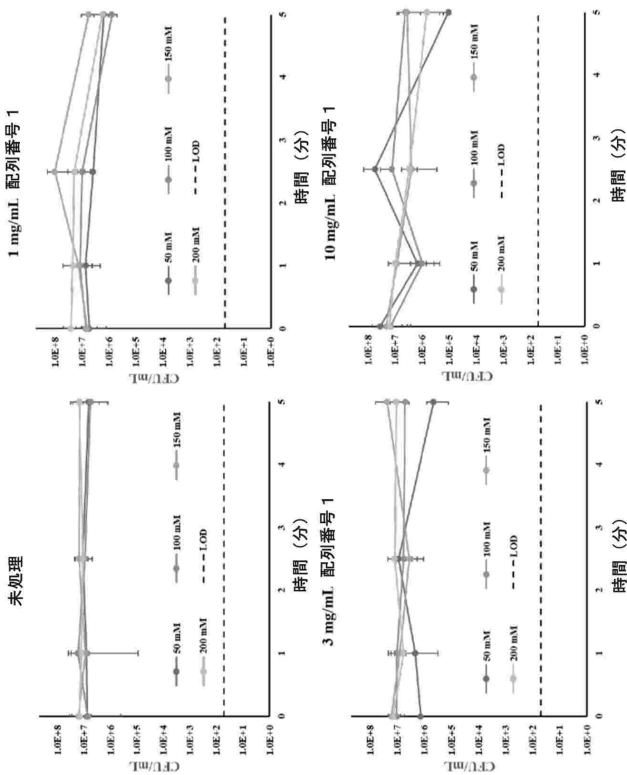
【図 13 A】



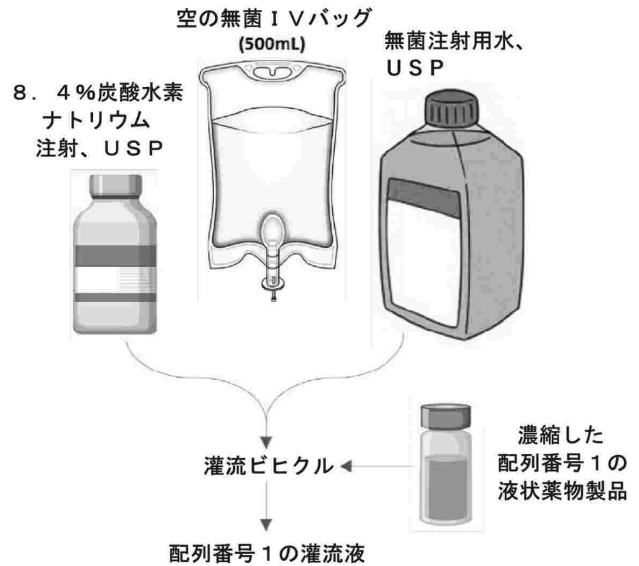
【図 13 B】



【図 13 C】



【図 14】



10

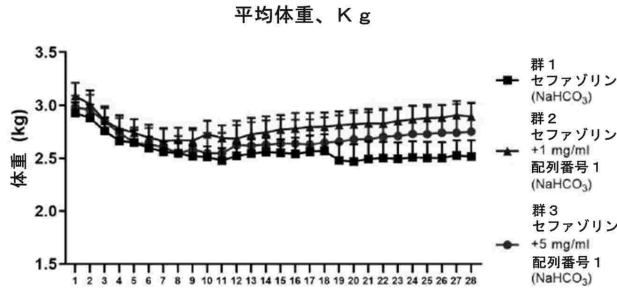
20

30

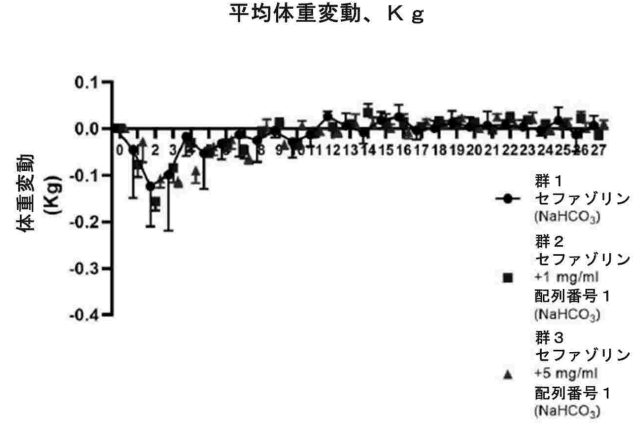
40

50

【図 15】

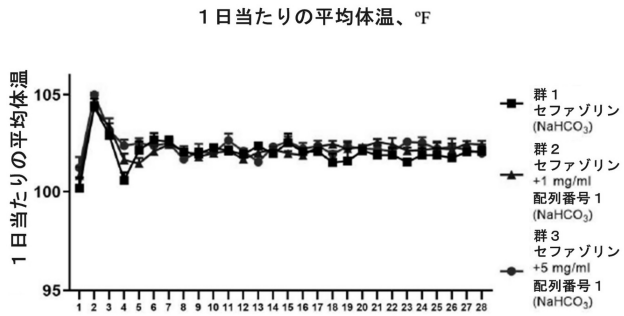


【図 16】

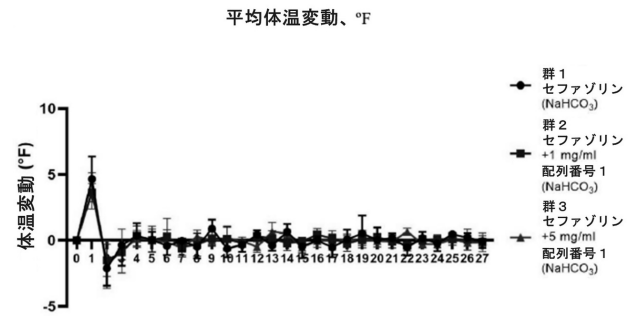


10

【図 17】



【図 18】



20

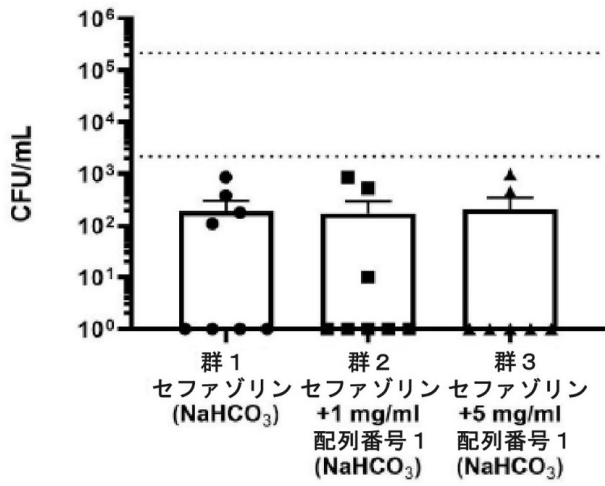
30

40

50

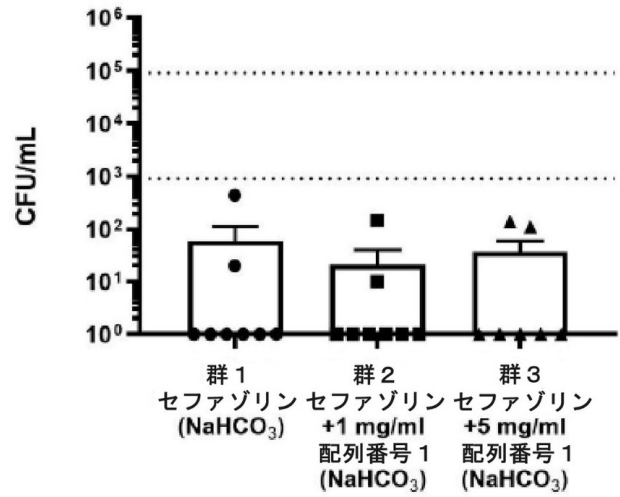
【図 19】

インプラントのCFU



【図 20】

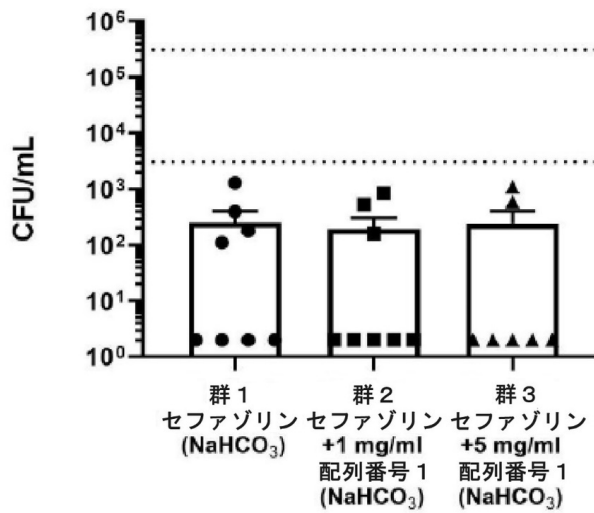
in vivoでの骨のCFU



10

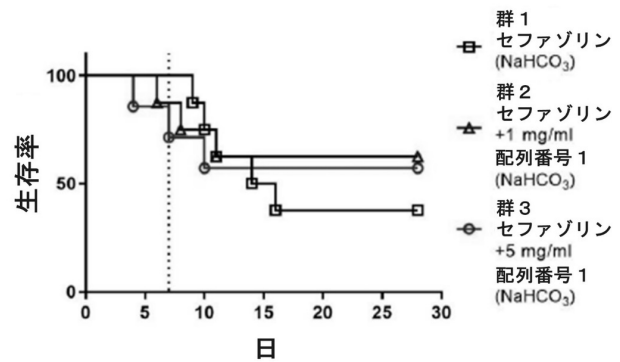
【図 21】

全生存細菌負荷



【図 22】

生存



20

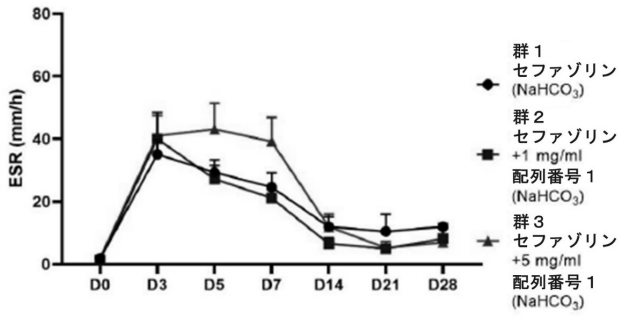
30

40

50

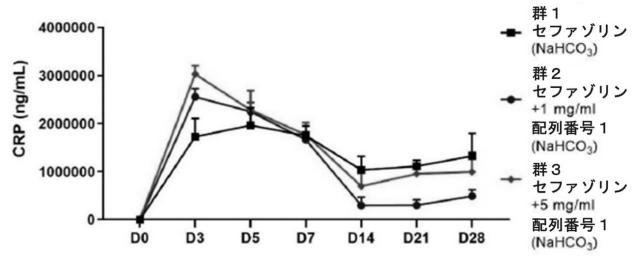
【図 2 3】

赤血球沈降速度



【図 2 4】

C反応性タンパク質値 (ng/ml)



10

【配列表】

2024536768000001.xml

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/76560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. A61K 38/16; A61K 38/17; A61K 45/06; A61P 31/04; C07K 1/04; C07K 14/47 (2022.01) ADD. A61L 27/54; A61L 31/16 (2022.01) CPC - INV. A61K 38/16; A61K 38/1729; A61K 45/06; A61L 27/54; A61L 31/16; A61P 31/04; C07K 1/042; C07K 14/001; C07K 14/4723 ADD. A61L 2300/404		
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 database consulted during the international search (name of database 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	US 2020/0277334 A1 (PEPTILOGICS, INC.) 3 September 2020; paragraphs [0006], [0007], [0012], [0019], [0020], [0021], [0167], [0172], [0198], [0199], [0205], [0303]	1-6, 23, 38, 56-57, 59-60
Y	(MERCER, DK et al.) Antimicrobial Susceptibility Testing of Antimicrobial Peptides to Better Predict Efficacy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 7 July 2020, Vol. 10, No. 326; pages 1-34; page 11, 2nd column, 1st and 2nd paragraphs; page 12, 1st column, 1st paragraph; DOI: 10.3389/fcimb.2020.00326	56-57
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 "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 28 November 2022 (28.11.2022)		Date of mailing of the international search report FEB 09 2023
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 Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/76560

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/76560

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:
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.: 7-22, 24-37, 39-55, 58, 61-94
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***Please See Supplemental Page-***

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
Groups I+, Claims 1-6, 23, 38, 56-57, 59-60, and SEQ ID NO: 1 (polypeptide sequence).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/78580

-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-6, 23, 38, 56-57, 59-60, and SEQ ID NO: 1 (polypeptide sequence) are directed towards antimicrobial polypeptides and pharmaceutical compositions, kits, and methods associated therewith.

The antimicrobial polypeptides and pharmaceutical compositions, kits, and methods of Claims 1-6 (each in-part), 23 (in-part), 38 (in-part), 56-57 (each in-part), 59-60 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NO: 1 (first exemplary polypeptide sequence). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of each of the genus found in claims 1-2, 23, 38, 56-57, and 59-60 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional polypeptide sequence(s) to be searched. Additional polypeptide sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected polypeptide sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 15 (polypeptide sequence).

Groups I+ were considered to share the technical features including: a pharmaceutical formulation comprising: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate; a pharmaceutical formulation consisting of: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate; a kit comprising: i. a first container comprising a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and ii. a second container comprising aqueous sodium bicarbonate; a method of making a pharmaceutical formulation from a kit, wherein the kit comprises: i. a first container comprising a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; ii. a second container comprising aqueous sodium bicarbonate; iii. a third container comprising water; and iv. a mixing container; wherein method comprises adding the first container, the second container, and the third container into the mixing container, thereby resulting in the pharmaceutical formulation; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof of the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide; and b. an aqueous carrier, wherein the aqueous carrier provides a synergistic effect with the peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof of the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation consists of: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. an aqueous carrier, wherein the aqueous carrier provides a synergistic effect with the peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein locally administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof of the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate; these shared technical features are previously disclosed US 2020/0277334 A1 to Peptilogics, Inc. (hereinafter "Peptilogics"), as further evidenced by the publication entitled "Antimicrobial Susceptibility Testing of Antimicrobial Peptides to Better Predict Efficacy" by Mercer, et al. (hereinafter "Mercer").

Peptilogics discloses a pharmaceutical formulation comprising: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate (pharmaceutical formulation comprising a peptide or salt thereof comprising at least about 70% homology to a polypeptide sequence, and aqueous sodium bicarbonate; paragraphs [0006], [0007], [0167], [0205]); a pharmaceutical formulation consisting of: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate (pharmaceutical formulation consisting a peptide or salt thereof comprising at least about 70% homology to a polypeptide sequence, and an aqueous carrier, such as sodium bicarbonate; paragraphs [0006], [0007], [0167], [0205]); a kit comprising: i. a first container comprising a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and ii. a second container comprising aqueous sodium bicarbonate (kits comprising a peptide, salt thereof, or pharmaceutical formulation and a container, wherein the peptide would intrinsically be formulated in a carrier, such as aqueous sodium carbonate, and wherein the peptide and the carrier would intrinsically be present in a first and a second container, respectively; paragraphs [0006], [0007], [0019], [0020], [0167], [0205]); a method of making a pharmaceutical formulation from a kit, wherein the kit comprises: i. a first container comprising a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; ii. a second container comprising aqueous sodium bicarbonate; iii. a third container comprising water; and iv. a mixing container; wherein method comprises adding the first container, the second container, and the third container into the mixing container, thereby resulting in the pharmaceutical formulation (method of making a pharmaceutical formulation from a kit comprising a peptide, salt thereof, or pharmaceutical formulation with a container (a mixing container), wherein the peptide would intrinsically be formulated in a carrier, such as aqueous sodium carbonate, and the pharmaceutical formulation comprises a diluent, such as water,

-Continued Within the Next Supplemental Box-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/76560

-***-Continued from previous Supplemental Box-***-

wherein the peptide, the carrier, and the diluent would intrinsically be present in a first, second, and third container, respectively, and wherein the method would intrinsically comprise mixing the peptide, carrier, and diluent in the mixing container (adding the first container, the second container, and the third container into the mixing container, thereby resulting in the pharmaceutical formulation); paragraphs [0006], [0007], [0019], [0020], [0021], [0167], [0172], [0205]; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide; and b. an aqueous carrier, wherein the aqueous carrier provides a synergistic effect with the peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone (method of treating a bacterial infection in a primate diagnosed with bacterial infection (subject in need thereof), comprising topically administering (locally to a site of infection) a pharmaceutical formulation in the form of drops or liquid sprays (administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating the site of infection), thereby treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide, and an aqueous carrier, such as aqueous sodium bicarbonate, which provides a synergistic effect with the peptide, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone, as shown by the Mercer evidentiary reference (sodium bicarbonate has antibacterial properties and enhances the activity of AMPs, thereby indicating a synergistic effect that reduces a bacterial burden in a subject to a greater extent as compared to administering the peptide or bicarbonate alone (a or b alone); page 11, 2nd column, 1st and 2nd paragraphs; page 12, 1st column, 1st paragraph); paragraphs [0006], [0007], [0012], [0167], [0172], [0198], [0199], [0205]; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation consists of: a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. an aqueous carrier, wherein the aqueous carrier provides a synergistic effect with the peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone (method of treating a bacterial infection in a primate diagnosed with bacterial infection (subject in need thereof), comprising topically administering (locally to a site of infection) a pharmaceutical formulation in the form of drops or liquid sprays (administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating the site of infection), thereby treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation consists of a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide, and an aqueous carrier, such as aqueous sodium bicarbonate, which provides a synergistic effect with the peptide, wherein the synergistic effect comprises reduces a bacterial burden in the subject to a greater extent as compared to administering a or b alone, as shown by the Mercer evidentiary reference (sodium bicarbonate has antibacterial properties and enhances the activity of AMPs, thereby indicating a synergistic effect that reduces a bacterial burden in a subject to a greater extent as compared to administering the peptide or bicarbonate alone (a or b alone); page 11, 2nd column, 1st and 2nd paragraphs; page 12, 1st column, 1st paragraph); paragraphs [0006], [0007], [0012], [0167], [0172], [0198], [0199], [0205]; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein locally administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof of the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate (method of treating a bacterial infection in a primate diagnosed with bacterial infection (subject in need thereof), comprising topically administering (locally to a site of infection) a pharmaceutical formulation in the form of drops or liquid sprays (administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating the site of infection), thereby treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation comprises a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide, and an aqueous carrier, such as aqueous sodium bicarbonate; paragraphs [0006], [0007], [0012], [0167], [0172], [0198], [0199], [0205]; a method of preventing or treating an infection in a subject in need thereof, wherein the method comprising locally administering of a pharmaceutical formulation to a site of infection, wherein locally administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating, or a combination thereof of the site of infection, thereby preventing or treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation consists of a. a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide sequence; and b. aqueous sodium bicarbonate (method of treating a bacterial infection in a primate diagnosed with bacterial infection (subject in need thereof), comprising topically administering (locally to a site of infection) a pharmaceutical formulation in the form of drops or liquid sprays (administration comprises washing, irrigating, debriding, aspirating the site of infection), thereby treating the infection, wherein the pharmaceutical formulation consists of a peptide or pharmaceutically acceptable salt thereof comprising at least about 70% sequence identity to a polypeptide, and an aqueous carrier, such as aqueous sodium bicarbonate; paragraphs [0006], [0007], [0012], [0167], [0172], [0198], [0199], [0205]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the combination of the Peptidoglycans and Mercer references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 38/04	
C 0 7 K 14/16 (2006.01)	C 0 7 K 14/16	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,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,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリート 2 6 8 1

(72)発明者 ドピンズ, デスピナ エックス.

アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリート 2 6 8 1

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA93 BB11 BB13 BB17 CC09 CC32 DD25 DD37 DD41
DD43 DD49 DD54 EE16 FF61
4C084 AA02 BA01 BA08 BA18 BA19 BA23 CA59 MA17 MA55 MA66
NA05 NA14 ZB351 ZB352 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 HA16 MA02 MA05 MA17 MA55 MA66 NA05 NA14
ZB35 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA16 BA17 BA18 CA05 EA20 EA29