ゼビアックスローション 2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M5121	一般名：Ozenoxacin、オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物、T-3912、[redacted]と同義
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
CLDM	Clindamycin、クリンダマイシン
DNA	Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸
MBC	Minimal bactericidal concentration、最小殺菌濃度
MIC	Minimal inhibitory concentration、最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*
NDFX	Nadifloxacin、ナジフロキサシン
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 名称及び化学構造式 4
2.6.1.2 M5121の薬理作用 4
2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量 5

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

オゼノキサシン（M5121）は、富山化学工業株式会社にて創製された新規キノロン系合成抗菌化合物であり、2% M5121を含有するローション製剤（2% M512101）が、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症を対象に開発された。

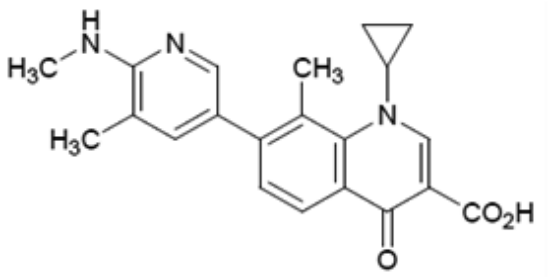
2.6.1.1 名称及び化学構造式

M5121の名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：JAN　オゼノキサシン（日本名）、Ozenoxacin（英名）

化学名：1-Cyclopropyl-8-methyl-7-[5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

構造式：



分子式：$C_{21}H_{21}N_3O_3$

分子量：363.41

2.6.1.2 M5121の薬理作用

M5121は尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の病態に関与する*Propionibacterium acnes*（*P. acnes*）、*Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）及び*Staphylococcus epidermidis*（*S. epidermidis*）を含む各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。

M5121は、キノロン系抗菌薬の作用標的であるデオキシリボ核酸（DNA）ジャイレース及びトポイソメラーゼIV（*S. aureus*由来）を選択的に阻害し、その阻害作用は同種同効類薬ナジフロキサシン（NDFX）より強かった。また、DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVのキノロン耐性決定領域にアミノ酸変異を有するレボフロキサシン耐性*S. aureus*に対して、M5121はNDFXより強い抗菌作用を示した。

M5121は、尋常性ざ瘡又は表在性皮膚感染症患者から分離された*P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及びその他のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌に対して、NDFX、同効類薬であるクリンダマイシン（CLDM）及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。また、M5121はメチシリン耐性*S. aureus*（MRSA）の皮膚由来臨床分離菌株に対して、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬より強い抗菌作用を示した。更に、*Streptococcus pyogenes*の皮膚由来臨床分離菌株に対して、M5121はNDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。

M5121の*P. acnes*、MRSAを含む*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対する最小発育阻止濃度（MIC）と最小殺菌濃度（MBC）はほぼ一致し、その抗菌作用様式は殺菌的であった。また、*P. acnes*及び*S. aureus*に対して、M5121はNDFX及びCLDMと同程度又はそれ以上の強い殺菌作用を示した。

*P. acnes*及び*S. aureus*のM5121に対する自然耐性菌出現頻度は10^{-8}未満であり、NDFX及びCLDMに対する頻度と同様に低率であった。また、M5121に対する*P. acnes*及び*S. aureus*の試験管内耐性獲得試験において28回の継代後のMIC上昇は2倍であり、NDFX及びCLDMと同様にMIC上昇は軽度であった。

P. acnes、*S. epidermidis*及びMRSAを含む*S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおいて、1又は2% M512101の経皮投与は皮膚中生菌数を有意に減少させ、その生菌数減少効果は同効類薬である1% NDFXローション及び1% CLDMゲルよりも強かった。

2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1に示す。

表 2.6.1-1 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果	表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。

ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.2　薬理試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

	略号	省略していない表現
薬剤名	M5121	一般名：Ozenoxacin、オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物、T-3912、[redacted]と同義
	M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
	AMPC	Amoxicillin、アモキシシリン
	CFDN	Cefdinir、セフジニル
	CLDM	Clindamycin、クリンダマイシン
	CMX	Cefmenoxime、セフメノキシム
	CPFX	Ciprofloxacin、シプロフロキサシン
	EM	Erythromycin、エリスロマイシン
	FRM	Fradiomycin、フラジオマイシン
	FRPM	Faropenem、ファロペネム
	GM	Gentamicin、ゲンタマイシン
	LFLX	Lomefloxacin、ロメフロキサシン
	LVFX	Levofloxacin、レボフロキサシン
	MCR	Micronomicin、ミクロノマイシン
	MINO	Minocycline、ミノサイクリン
	MPIPC	Methylphenylisoxazolylpenicillin、メチルフェニルイソキサゾリルペニシリン、Oxacillin（オキサシリン）と同義
	NDFX	Nadifloxacin、ナジフロキサシン
	NFLX	Norfloxacin、ノルフロキサシン
	OFLX	Ofloxacin、オフロキサシン
	PCG	Benzylpenicillin、ベンジルペニシリン、Penicillin G（ペニシリンG）と同義
	TC	Tetracycline、テトラサイクリン
	TFLX	Tosufloxacin、トスフロキサシン
菌名	CNS	Coagulase negative Staphylococci、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
	MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*
	MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性*Staphylococcus aureus*
	P. acnes	*Propionibacterium acnes*
	P. granulosum	*Propionibacterium granulosum*
	S. aureus	*Staphylococcus aureus*
	S. auricularis	*Staphylococcus auricularis*

	略号	省略していない表現
菌名	*S. capitis*	*Staphylococcus capitis*
	S. caprae	*Staphylococcus caprae*
	S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
	S. haemolyticus	*Staphylococcus haemolyticus*
	S. hominis	*Staphylococcus hominis*
	S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
	S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
	S. warneri	*Staphylococcus warneri*
その他	BHIA	Brain heart infusion agar
	CFU	Colony forming unit
	CHO	Chinese hamster ovary derived cell line、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
	C_{max}	Maximal plasma concentration、最高血漿中濃度
	DNA	Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸
	ED_{50}	50% 有効濃度
	GABA	Gamma-aminobutyric acid、γ-アミノ酪酸
	hERG	human ether-a-go-go-related gene
	HIA	Heart infusion agar
	IC_{50}	50% 阻害濃度
	MBC	Minimal bactericidal concentration、最小殺菌濃度
	MGAMA	Modified Gifu anaerobic medium agar
	MHA	Mueller-Hinton agar
	MIC	Minimal inhibitory concentration、最小発育阻止濃度
	MIC_{50}	50% 最小発育阻止濃度
	MIC_{90}	90% 最小発育阻止濃度
	MIC range	最小発育阻止濃度の範囲
	MPC	Mutant prevention concentration、耐性変異抑制濃度
	NA	Nutrient agar
	NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
	QRDR	Quinolone resistance determining region、キノロン耐性決定領域
	SD系ラット	Sprague Dawley系ラット
	subsp.	subspecies、亜種

目次

頁
2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.1.1.1 抗菌スペクトル（標準株） 6
2.6.2.1.1.2 抗菌作用機序 6
2.6.2.1.1.3 臨床分離菌株に対する抗菌作用 6
2.6.2.1.1.4 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響 6
2.6.2.1.1.5 殺菌作用 7
2.6.2.1.1.6 耐性獲得 7
2.6.2.1.1.7 実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果 7
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 7
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 7
2.6.2.1.3.1 中枢神経系 8
2.6.2.1.3.2 心血管系 8
2.6.2.1.3.3 呼吸器系 8
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 8
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 9
2.6.2.2.1 抗菌スペクトル（標準株） 9
2.6.2.2.2 抗菌作用機序 15
2.6.2.2.2.1 *S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121の阻害作用 15
2.6.2.2.2.2 ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121の阻害作用 15
2.6.2.2.2.3 DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用 16
2.6.2.2.3 臨床分離菌株に対する抗菌作用 17
2.6.2.2.3.1 尋常性ざ瘡患者由来*Propionibacterium*属に対するM5121の抗菌作用 17
2.6.2.2.3.2 尋常性ざ瘡患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用 18
2.6.2.2.3.3 表在性皮膚感染症患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用 19
2.6.2.2.3.4 皮膚由来メチシリン耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用 20
2.6.2.2.3.5 臨床分離OFLX耐性*S. epidermidis*に対するM5121の抗菌作用 21
2.6.2.2.3.6 臨床分離OFLX耐性及びメチシリン耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用 22
2.6.2.2.3.7 皮膚由来*S. aureus*（MSSA及びMRSA）及び*S. pyogenes*に対するM5121の抗菌作用 23
2.6.2.2.4 M5121の抗菌作用に及ぼす諸因子の影響 25
2.6.2.2.5 殺菌作用 27
2.6.2.2.5.1 *P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*に対するM5121のMIC及びMBC 27
2.6.2.2.5.2 *P. acnes*の生育曲線に及ぼすM5121の影響 28

2.6.2.2.5.3 *S. aureus*の生育曲線に及ぼすM5121の影響.....29
2.6.2.2.6 耐性獲得.....29
2.6.2.2.6.1 *P. acnes*におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度.....29
2.6.2.2.6.2 *S. aureus*におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度.....30
2.6.2.2.6.3 *P. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するM5121のMPC.....30
2.6.2.2.6.4 M5121の試験管内耐性獲得.....31
2.6.2.2.7 実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果.....33
2.6.2.2.7.1 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（最大効果）.....33
2.6.2.2.7.2 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）.....33
2.6.2.2.7.3 *S. epidermidis*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）.....34
2.6.2.2.7.4 *S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）.....35
2.6.2.2.7.5 メチシリン耐性*S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）.....36
2.6.2.3 副次的薬理試験.....38
2.6.2.4 安全性薬理試験.....38
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響.....38
2.6.2.4.1.1 一般症状及び行動に及ぼす影響.....38
2.6.2.4.1.2 GABA受容体結合に対する作用.....38
2.6.2.4.1.3 痙攣誘発作用.....38
2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響.....40
2.6.2.4.2.1 hERG電流に及ぼす影響.....40
2.6.2.4.2.2 テレメトリー法による*in vivo*評価.....40
2.6.2.4.3 呼吸器に及ぼす影響.....40
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用.....40
2.6.2.5.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発性.....40
2.6.2.6 考察及び結論.....41
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験に関する考察.....41
2.6.2.6.2 安全性薬理試験に関する考察.....41
2.6.2.6.3 結論.....42
2.6.2.7 図表.....43
2.6.2.8 参考文献一覧.....43

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験の概要を以下に示す。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 抗菌スペクトル（標準株）

M5121は、各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。このうち、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の病態に関与する*Propionibacterium acnes*（*P. acnes*）、*Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）及び*Staphylococcus epidermidis*（*S. epidermidis*）に対するM5121の最小発育阻止濃度（MIC）は、それぞれ0.0125～0.025、0.00313～0.00625及び0.025 μg/mLであり、M5121は同効類薬であるナジフロキサシン（NDFX）及びクリンダマイシン（CLDM）と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。

2.6.2.1.1.2 抗菌作用機序

キノロン系抗菌薬の作用標的であるデオキシリボ核酸（DNA）ジャイレース及びトポイソメラーゼIV（*S. aureus*由来）に対するM5121の50% 阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ3.54及び0.67 μg/mLであり、NDFXのIC_{50}より低濃度であった。一方、ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121のIC_{50}は*S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するIC_{50}と比較して、それぞれ42.7及び225倍高く、M5121は細菌のII型トポイソメラーゼに高い選択性を示し、その選択性はNDFXよりも高かった。

また、DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVのキノロン耐性決定領域（QRDR）にアミノ酸変異を有するレボフロキサシン（LVFX）耐性*S. aureus*に対するM5121のMICは0.05～0.2 μg/mLであり、NDFXより強い抗菌作用を示した。

2.6.2.1.1.3 臨床分離菌株に対する抗菌作用

2012年～2013年に尋常性ざ瘡から分離された*P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. epidermidis*を除くコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）に対するM5121の90% 最小発育阻止濃度（MIC_{90}）は、それぞれ≤ 0.06、≤ 0.06、0.125及び≤ 0.06 μg/mLであった。2012年に表在性皮膚感染症（毛包炎、毛瘡）から分離された*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. epidermidis*を除くCNSに対するM5121のMIC又はMIC_{90}は、それぞれ≤ 0.125、0.125及び≤ 0.06 μg/mLであった。一方、メチシリン耐性*S. aureus*（MRSA）の皮膚由来臨床分離菌株（[redacted]～[redacted]年分離）に対するM5121のMIC_{90}は、1.56 μg/mLであった。また、メチシリン感受性*S. aureus*（MSSA）、MRSA及び*Streptococcus pyogenes*（*S. pyogenes*）の皮膚由来臨床分離菌株（2014年分離）に対するM5121のMIC_{90}は、それぞれ≤ 0.06、2及び≤ 0.06 μg/mLであった。すべての臨床分離菌株に対するM5121のMIC又はMIC_{90}は、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以下であった。また、オフロキサシン（OFLX）耐性*S. epidermidis*及びOFLX耐性MRSAの臨床分離菌株に対するM5121のMIC_{90}は、ともに0.2 μg/mLであり、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬よりも低値であった。

2.6.2.1.1.4 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

*P. acnes*及び*S. aureus*に対するM5121のMICは、培地の種類、ヒト血清添加及び接種菌量の影響

を受けなかった。また、M5121の中性条件（pH7.0）でのMICと比較して、酸性側（pH6.0）及びアルカリ性側（pH8.0）でのMICは2倍以内の変動であった。

2.6.2.1.1.5 殺菌作用

P. acnes、MRSAを含む*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICと最小殺菌濃度（MBC）はほぼ一致し、M5121の抗菌作用様式はNDFXと同様、殺菌的であった。

*P. acnes*に対して、M5121は1及び4 × MIC（0.0313及び0.125 μg/mL）で、NDFX及びCLDMの4 × MIC（1及び0.25 μg/mL）より強い殺菌作用を示した。また、*S. aureus*に対して、M5121は4 × MIC（0.0313 μg/mL）で、NDFXの4 × MIC（0.125 μg/mL）と同等、CLDMの4 × MIC（0.5 μg/mL）より強い殺菌作用を示した。

2.6.2.1.1.6 耐性獲得

2.6.2.1.1.6.1 自然耐性菌出現頻度

*P. acnes*にM5121の4及び8 × MIC（0.1及び0.2 μg/mL）を作用させたときの自然耐性菌出現頻度は3.8×10^{-9}未満であり、NDFX及びCLDMと同様にその出現頻度は低率であった。また、*S. aureus*にM5121の4及び8 × MIC（0.025及び0.05 μg/mL）を作用させたときの自然耐性菌出現頻度も3.6×10^{-9}未満であり、NDFX及びCLDMと同様にその出現頻度は低率であった。

2.6.2.1.1.6.2 耐性変異抑制濃度（Mutant prevention concentration：MPC）

*P. acnes*及び*S. aureus*に対するM5121のMPCは、それぞれ0.78及び0.0125 μg/mLで、いずれもNDFXのMPC（12.5及び0.1 μg/mL）より低かった。

2.6.2.1.1.6.3 試験管内耐性獲得

*P. acnes*及び*S. aureus*のM5121に対する試験管内耐性獲得試験において28回継代後のM5121のMIC上昇は2倍であり、NDFX及びCLDMと同様にMIC上昇は軽度であった。

2.6.2.1.1.7 実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果

*P. acnes*及び*S. epidermidis*による皮膚感染症モデルにおいて、2% M512101の経皮投与は皮膚中生菌数を有意に減少させ（P< 0.001）、その効果は1% NDFXローション及び1% CLDMゲルよりも強かった。また、*S. aureus*及びMRSAによる皮膚感染症モデルにおいて、1% M512101の経皮投与は皮膚中生菌数を有意に減少させ（P< 0.001）、その効果は1% NDFXローション及び1% CLDMゲルよりも強かった。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験については、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を評価した。これらの試験系・試験デザインは、ICHガイドラインに準拠し、GLPを遵守した。

これらの試験に加えて、γ-アミノ酪酸（GABA）受容体結合に対する作用及びマウス痙攣誘発作用についても検討した。痙攣誘発作用の検討はGLPを遵守した。

2.6.2.1.3.1 中枢神経系

ラットに皮下投与した試験において、M5121は100 mg/kgまで一般状態及び行動に影響を及ぼさなかった。マウスに脳室内投与し痙攣誘発作用を検討したところ、M5121の痙攣誘発用量（60 μg/mouse）は、ノルフロキサシン（NFLX、0.6 μg/mouse）のそれに対し、明らかに高い値を示した。また、M5121は、ビフェニル酢酸存在下で痙攣誘発を増強させなかった。GABA受容体結合阻害作用については、NFLXがビフェニル酢酸存在下で3.9×10^{-8} mol/Lで結合阻害を示したのに対し、M5121はビフェニル酢酸存在下及び非存在下で10^{-4} mol/L（36 μg/mL）まで阻害作用を示さなかった。以上より、M5121の中枢神経系に対する作用はNFLXと比し明らかに低いと考えられた。

2.6.2.1.3.2 心血管系

M5121は10 μmol/L（3.6 μg/mL）までhERGチャネル電流に影響を示さなかった。イヌに皮下投与した試験において、M5121は20 mg/kgまでQT間隔を延長させなかった。一方、血圧の上昇及び心拍数の増加が認められたが、これは投与直後に泣鳴、興奮がみられていたことから、M5121投与液の皮下投与による刺激による変化と考えられた。以上より、臨床使用経路においては心血管系に対する影響はないものと考えられた。

2.6.2.1.3.3 呼吸器系

ラットに皮下投与した試験において、M5121は100 mg/kgまで呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量及び最大呼気流量等の呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

非ステロイド性抗炎症薬との薬力学的相互作用については、GABA受容体結合に対する作用及びマウス痙攣誘発作用について検討した。結果は、安全性薬理試験に記載した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 抗菌スペクトル（標準株）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-1〕、[redacted]〔4.2.1.1-2〕

(1) 試験方法

各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌（10菌種13株）とグラム陰性菌（20菌種27株）、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌（13菌種14株）とグラム陰性菌（7菌種7株）に対するM5121及び対照抗菌薬（トスフロキサシン（TFLX）、LVFX、NDFX、セフメノキシム（CMX）、ゲンタマイシン（GM）、エリスロマイシン（EM）、テトラサイクリン（TC）及びCLDM）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1), 2)]により測定した。

(2) 試験結果

好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌に対するM5121のMICは0.00156～0.1 μg/mL（表 2.6.2-1）、好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌に対するMICは≤ 0.00078～1.56 μg/mL（表 2.6.2-2）、偏性嫌気性グラム陽性菌に対するMICは0.0125～0.2 μg/mL（表 2.6.2-3）、偏性嫌気性グラム陰性菌に対するMICは0.025～0.1 μg/mL（表 2.6.2-4）であった。

M5121は好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌及び陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。このうち、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の病態に関与する*P. acnes*、*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICは、それぞれ0.0125～0.025、0.00313～0.00625及び0.025 μg/mLであり、M5121は同効類薬であるNDFX及びCLDMと同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。

表 2.6.2-1 好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌に対するM5121の抗菌スペクトル（4.2.1.1-1の表3及び4.2.1.1-2のTable 1を改編）

菌株	MIC（μg/mL）								
	M5121	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
Staphylococcus aureus ATCC25923	0.00313	0.025	0.1	0.05	0.78	0.2	0.1	0.2	0.1
Staphylococcus aureus ATCC29213	0.00313	0.025	0.1	0.025	1.56	0.39	0.39	0.39	0.1
Staphylococcus aureus IFO12732	0.00625	0.025	0.1	0.05	1.56	0.025	0.05	0.2	0.025
Staphylococcus aureus SA113*	0.00313	–	–	0.025	–	–	–	–	0.1
Staphylococcus epidermidis JCM2414	0.025	0.1	0.39	0.39	0.78	1.56	0.05	0.39	0.1
Streptococcus pneumoniae ATCC49619	0.025	0.1	0.78	0.39	0.025	3.13	0.025	0.1	0.025
Streptococcus pyogenes ATCC12344	0.025	0.1	0.39	0.2	0.00625	1.56	0.025	0.2	0.025
Enterococcus faecalis ATCC29212	0.05	0.2	0.78	0.39	100	12.5	1.56	12.5	6.25
Enterococcus faecium NBRC13712	0.0125	0.1	0.39	0.2	> 100	12.5	0.1	0.39	0.2
Bacillus subtilis ATCC6633	0.00156	0.0125	0.025	0.00625	6.25	0.05	0.05	0.2	0.78
Corynebacterium diphtheriae ATCC27010	0.0125	0.05	0.1	0.05	0.78	0.2	0.0125	0.2	0.1
Corynebacterium xerosis ATCC373	0.1	0.78	0.78	0.78	0.025	0.05	0.0125	0.39	0.2
Micrococcus luteus ATCC9341	0.1	0.78	1.56	0.78	0.0125	0.39	0.0125	0.39	0.025

TFLX：トスフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CMX：セフメノキシム、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、TC：テトラサイクリン、CLDM：クリンダマイシン

* [redacted]（4.2.1.1-2）の結果を示す。未実施項目は「–」とした。

表 2.6.2-2 好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌に対するM5121の抗菌スペクトル（4.2.1.1-1の表4を改編）

菌株	MIC（μg/mL）								
	M5121	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
Salmonella choleraesuis subsp. *choleraesuis* JCM1652	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.05	0.2	50	0.78	> 100
Salmonella paratyphi IID605	0.1	0.025	0.05	0.78	0.1	0.05	100	0.78	> 100
Neisseria gonorrhoeae ATCC19424	≤ 0.00078	0.00313	0.00625	0.00313	≤ 0.00078	6.25	0.2	0.2	3.13
Moraxella catarrhalis ATCC25238	0.00313	0.0125	0.05	0.0125	0.00625	0.2	0.2	0.39	1.56
Haemophilus influenzae ATCC49247	0.0125	0.00313	0.0125	0.025	0.1	0.78	1.56	3.13	6.25
Haemophilus influenzae ATCC49766	0.0125	0.00625	0.0125	0.0125	0.00625	0.78	6.25	1.56	50
Haemophilus aegyptius ATCC11116	≤ 0.00078	0.00313	0.00625	0.00156	0.0125	0.78	0.1	0.39	0.78
Escherichia coli ATCC25922	0.05	0.0125	0.025	0.2	0.1	0.39	100	0.78	> 100
Escherichia coli NBRC12734	0.1	0.025	0.05	0.39	0.1	0.78	100	1.56	> 100
Escherichia coli ATCC35218	0.1	0.0125	0.025	0.2	0.05	0.39	50	0.78	> 100
Escherichia coli IFO3972	0.05	0.0125	0.0125	0.2	0.00625	0.39	100	0.78	> 100
Citrobacter freundii NBRC12681	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.1	0.39	> 100	1.56	> 100
Enterobacter cloacae IID977	0.2	0.05	0.05	0.78	0.78	0.39	> 100	1.56	> 100
Klebsiella pneumoniae ATCC10031	0.00625	0.00313	0.00625	0.0125	0.00313	0.2	3.13	0.78	6.25
Proteus mirabilis ATCC21100	0.2	0.05	0.025	0.1	0.00156	1.56	> 100	25	> 100
Proteus vulgaris IID874	0.2	0.05	0.025	0.78	0.05	0.2	> 100	1.56	100
Morganella morganii IID602	0.39	0.025	0.05	0.78	0.0125	0.2	> 100	1.56	25
Providencia rettgeri NBRC13501	0.0125	0.00625	0.00625	0.025	≤ 0.00078	0.78	> 100	25	> 100
Serratia marcescens IID5218	0.39	0.1	0.1	1.56	0.1	0.39	100	25	100
Pseudomonas aeruginosa ATCC27853	1.56	0.2	0.78	3.13	12.5	0.78	> 100	12.5	> 100
Pseudomonas aeruginosa IFO13275	1.56	0.1	0.39	1.56	12.5	0.39	100	25	> 100

TFLX：トスフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CMX：セフメノキシム、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、TC：テトラサイクリン、CLDM：クリンダマイシン

表 2.6.2-2 好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌に対するM5121の抗菌スペクトル（4.2.1.1-1の表4を改編） （続き）

菌株	MIC（μg/mL）								
	M5121	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
Pseudomonas aeruginosa NBRC3445	1.56	0.2	0.39	3.13	12.5	1.56	> 100	12.5	> 100
Pseudomonas aeruginosa NCTC10701	1.56	0.2	0.39	1.56	0.39	0.78	100	12.5	> 100
Stenotrophomonas maltophilia NBRC13692	0.78	0.39	0.78	3.13	50	50	> 100	100	> 100
Acinetobacter calcoaceticus NBRC12552	0.39	0.05	0.39	3.13	100	0.2	12.5	1.56	50
Alcaligenes faecalis NBRC13111	1.56	1.56	0.39	3.13	1.56	1.56	12.5	6.25	> 100
Gardnerella vaginalis ATCC14018	0.1	0.78	0.78	0.78	0.05	3.13	0.00625	0.39	0.025

TFLX：トスフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CMX：セフメノキシム、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、TC：テトラサイクリン、CLDM：クリンダマイシン

表 2.6.2-3 偏性嫌気性グラム陽性菌に対するM5121の抗菌スペクトル（4.2.1.1-1の表5を改編）

菌株	MIC（μg/mL）								
	M5121	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
Peptostreptococcus asaccharolyticus ATCC14963	0.025	0.39	3.13	0.78	0.0125	6.25	0.78	0.05	0.025
Finegoldia magna ATCC15794	0.025	0.78	0.78	0.1	12.5	6.25	3.13	0.78	0.2
Propionibacterium acnes JCM6425	0.025	0.78	0.78	0.1	0.05	6.25	0.05	0.39	0.025
Propionibacterium acnes JCM6473	0.0125	0.2	0.78	0.2	0.00625	3.13	0.025	0.2	0.0125
Propionibacterium lymphophilum JCM5829	0.0125	0.78	0.39	0.05	0.00625	3.13	0.0125	0.2	0.0125
Propionibacterium propionicum JCM5830	0.025	0.78	0.39	0.1	0.0125	1.56	0.025	0.2	0.025
Propionibacterium thoenii JCM6437	0.1	0.78	0.78	0.2	0.39	1.56	0.025	0.2	0.025
Bifidobacterium adolescentis ATCC15703	0.1	1.56	1.56	0.78	0.05	12.5	0.025	1.56	0.0125
Bifidobacterium breve ATCC15700	0.2	3.13	6.25	6.25	3.13	6.25	0.025	0.78	0.0125
Bifidobacterium infantis ATCC15697	0.2	1.56	3.13	3.13	0.78	6.25	0.025	6.25	0.05
Bifidobacterium longum ATCC15707	0.2	3.13	6.25	3.13	0.78	6.25	0.05	1.56	0.00625
Clostridium sporogenes IFO14293	0.1	0.39	3.13	3.13	25	12.5	0.39	1.56	12.5
Clostridium difficile JCM1296	0.2	1.56	6.25	1.56	50	25	0.39	0.2	3.13
Clostridium perfringens ATCC13124	0.025	0.2	0.39	0.025	0.2	100	1.56	0.1	0.05

TFLX：トスフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CMX：セフメノキシム、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、TC：テトラサイクリン、CLDM：クリンダマイシン

表 2.6.2-4 偏性嫌気性グラム陰性菌に対するM5121の抗菌スペクトル（4.2.1.1-1の表6を改編）

菌株	MIC（μg/mL）								
	M5121	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
Porphyromonas gingivalis JCM8525	0.1	0.025	0.025	0.2	1.56	25	6.25	0.39	3.13
Prevotella intermedia JCM7365	0.1	1.56	1.56	6.25	0.1	100	0.2	0.39	0.00625
Prevotella melaninogenica JCM6325	0.025	0.78	0.78	0.05	0.39	> 100	0.78	0.39	0.0125
Bacteroides fragilis ATCC25285	0.05	0.2	0.78	1.56	50	> 100	0.78	0.2	0.2
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC29148	0.1	0.78	6.25	1.56	100	> 100	3.13	0.2	0.39
Bacteroides vulgatus ATCC8482	0.025	0.39	1.56	0.2	1.56	> 100	0.39	0.2	0.05
Fusobacterium nucleatum subsp. *nucleatum* JCM8532	0.025	0.39	0.78	0.2	0.39	50	25	0.05	0.05

TFLX：トスフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CMX：セフメノキシム、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、TC：テトラサイクリン、CLDM：クリンダマイシン

2.6.2.2.2 抗菌作用機序

キノロン系抗菌薬の作用標的であるDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121の阻害作用を測定し、ヒトのII型トポイソメラーゼに対する本薬の阻害作用と比較検討した。

2.6.2.2.2.1 *S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121の阻害作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-3〕

(1) 試験方法

S. aureus ATCC25923より精製したDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121、NDFX及びシプロフロキサシン（CPFX）の阻害作用を測定した。DNAジャイレースの場合は、relaxed pBR322 DNAを基質として、supercoiling活性に対する各薬剤の50% 阻害濃度（IC_{50}）を算出した。トポイソメラーゼIVの場合は、kinetoplast DNAを基質として、decatenation活性に対する各薬剤のIC_{50}を算出した。

(2) 試験結果

S. aureus ATCC25923由来DNAジャイレースのsupercoiling活性及びトポイソメラーゼIVのdecatenation活性に対するM5121のIC_{50}はそれぞれ3.54及び0.67 μg/mLであり、両酵素に対するM5121のIC_{50}はNDFXのそれより小さかった（表 2.6.2-5）。

表 2.6.2-5 *S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121の阻害作用（4.2.1.1-3の表5を改編）

薬剤	IC_{50}（95% 信頼限界） 単位：μg/mL	
	Gyr [a)]（Supercoiling阻害作用）	Topo IV [b)]（Decatenation阻害作用）
M5121	3.54（3.04 – 4.12）	0.67（0.52 – 0.85）
NDFX	21.9（17.4 – 28.1）	5.95（5.05 – 7.06）
CPFX	> 80	1.90（1.68 – 2.14）

NDFX：ナジフロキサシン、CPFX：シプロフロキサシン

a) *S. aureus* ATCC25923由来DNAジャイレース、b) *S. aureus* ATCC25923由来トポイソメラーゼIV

2.6.2.2.2.2 ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121の阻害作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-4〕

(1) 試験方法

ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121及びNDFXの阻害作用をkinetoplast DNAを基質として、decatenation活性に対する各薬剤のIC_{50}として算出した。また、このIC_{50}を表 2.6.2-5に示した*S. aureus*由来のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するIC_{50}と比較した。

(2) 試験結果

ヒト由来II型トポイソメラーゼのdecatenation活性に対するM5121及びNDFXのIC_{50}は、それぞれ151及び326 μg/mLであった（表 2.6.2-6）。

ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121のIC_{50}は、*S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するIC_{50}のそれぞれ42.7及び225倍であった（表 2.6.2-6）。一方、この酵素

に対するNDFXのIC_{50}は、*S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するIC_{50}のそれぞれ14.9及び54.8倍であった。M5121は、細菌由来のII型トポイソメラーゼを選択的に阻害し、その選択性はNDFXより高かった。

表 2.6.2-6 ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するM5121の阻害作用と
*S. aureus*由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する選択性
（4.2.1.1-3の表 5並びに4.2.1.1-4のTable 1及び2を改編）

薬剤	IC_{50}（95% 信頼限界） 単位：μg/mL			選択性	
	ヒト由来	*S. aureus*由来		Topo II/Gyr	Topo II/Topo IV
	Topo II [a)]	Gyr [b)]	Topo IV [c)]		
M5121	151 （100 – 232）	3.54 （3.04 – 4.12）	0.67 （0.52 – 0.85）	42.7	225
NDFX	326 （240 – 452）	21.9 （17.4 – 28.1）	5.95 （5.05 – 7.06）	14.9	54.8

NDFX：ナジフロキサシン
a) ヒト由来II型トポイソメラーゼ、b) *S. aureus* ATCC25923由来DNAジャイレース、
c) *S. aureus* ATCC25923由来トポイソメラーゼIV
S. aureus ATCC25923由来DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対するM5121及びNDFXのIC_{50}は、表 2.6.2-5より引用。

2.6.2.2.2.3 DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-5〕

(1) 試験方法

DNAジャイレースのサブユニットA（GyrA）及びトポイソメラーゼIVのサブユニットA（GrlA）のQRDRにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*（LVFXのMIC：6.25 μg/mL）15株に対するM5121及び対照抗菌薬（NDFX及びLVFX）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1)]により測定した。

(2) 試験結果

GyrA及びGrlAにそれぞれ^{88}Glu→Lys及び^{80}Ser→Pheのアミノ酸変異を有する5株に対するM5121のMICは0.05 μg/mLで、NDFXのMICの1/16であった（表 2.6.2-7）。GyrA及びGrlAにそれぞれ^{84}Ser→Leu及び^{80}Ser→Tyr／Phe又は^{84}Glu→Lysのアミノ酸変異を有する変異株9株に対するM5121のMICは0.1又は0.2 μg/mLで、NDFXのMICの1/8又は1/16であった。GyrAに2カ所、GrlAに1カ所のアミノ酸変異を有する株（GyrA；^{84}Ser→Leu及び^{88}Glu→Gly、GrlA；^{80}Ser→Tyr）に対するM5121のMICは0.1 μg/mLで、NDFXのMICの1/16であった。

表 2.6.2-7 GyrA及びGrlAにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用
（4.2.1.1-5のTable 2を改編）

菌株	アミノ酸変異		MIC（μg/mL）		
	GyrA変異	GrlA変異	M5121	NDFX	LVFX
F-3310	^{88}Glu→Lys	^{80}Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3325	^{88}Glu→Lys	^{80}Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3428	^{88}Glu→Lys	^{80}Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3471	^{88}Glu→Lys	^{80}Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3441	^{88}Glu→Lys	^{80}Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3319	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3321	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3327	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3328	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Phe	0.1	1.56	6.25
F-3332	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Phe	0.1	1.56	6.25
F-3331	^{84}Ser→Leu	^{80}Ser→Tyr	0.1	1.56	6.25
F-3465	^{84}Ser→Leu	^{84}Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3467	^{84}Ser→Leu	^{84}Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3472	^{84}Ser→Leu	^{84}Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3314	^{84}Ser→Leu ^{88}Glu→Gly	^{80}Ser→Tyr	0.1	1.56	6.25

NDFX：ナジフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン

2.6.2.2.3 臨床分離菌株に対する抗菌作用

2.6.2.2.3.1 尋常性ざ瘡患者由来*Propionibacterium*属に対するM5121の抗菌作用

〔5.3.5.1-4及び5.3.5.3-1〕

(1) 試験方法

2012～2013年に尋常性ざ瘡患者より分離された*P. acnes* 266株及び*Propionibacterium granulosum*（*P. granulosum*）10株に対するM5121及び各種対照抗菌薬（NDFX、CLDM、EM、GM及びミノサイクリン（MINO））のMICを日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[3)]により測定した。

(2) 試験結果

*Propionibacterium*属の臨床分離菌株に対するM5121及び対照抗菌薬のMICを表 2.6.2-8に示した。*P. acnes*に対するM5121の最小発育阻止濃度の範囲（MIC range）は≤ 0.06～0.5 μg/mL、50% 最小発育阻止濃度（MIC_{50}）及びMIC_{90}はいずれも≤ 0.06 μg/mLであった。*P. granulosum*に対するM5121のMICはいずれも≤ 0.06 μg/mLであった。また、*Propionibacterium*属の臨床分離菌株に対するM5121のMIC_{90}は対照抗菌薬のそれより低値であった。

表 2.6.2-8 尋常性ざ瘡患者由来*Propionibacterium*属に対するM5121の抗菌作用
（5.3.5.1-4の表 11-14及び5.3.5.3-1の表 5-1-3-1を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
P. acnes（266株）	M5121	≤ 0.06 – 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06 – 16	0.25	0.5
	CLDM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	8
	EM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	> 128
	GM	1 – > 128	8	8
	MINO	≤ 0.06 – 16	0.125	0.25
P. granulosum（10株）	M5121	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06 – 0.25	0.125	0.25
	CLDM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	128
	EM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	> 128
	GM	0.125 – 4	1	4
	MINO	≤ 0.06 – 0.5	0.125	0.25

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、EM：エリスロマイシン、GM：ゲンタマイシン、MINO：ミノサイクリン

2.6.2.2.3.2 尋常性ざ瘡患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用

〔5.3.5.1-4及び5.3.5.3-1〕

(1) 試験方法

2012～2013年に尋常性ざ瘡患者より分離された*S. aureus* 23株、*S. epidermidis* 229株及び*S. epidermidis*以外のCNS 82株（*Staphylococcus auricularis*（*S. auricularis*）7株、*Staphylococcus capitis*（*S. capitis*）16株、*Staphylococcus haemolyticus*（*S. haemolyticus*）2株、*Staphylococcus hominis*（*S. hominis*）47株、*Staphylococcus lugdunensis*（*S. lugdunensis*）4株及び*Staphylococcus warneri*（*S. warneri*）6株）に対するM5121及び各種対照抗菌薬（NDFX、CLDM、EM、GM及びMINO）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[3)]により測定した。

(2) 試験結果

*Staphylococcus*属の臨床分離菌株に対するM5121及び各種対照抗菌薬のMICを表 2.6.2-9に示した。*S. aureus*に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.125 μg/mL、MIC_{50}及びMIC_{90}はいずれも≤ 0.06 μg/mLであった。*S. epidermidis*に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～8 μg/mL、MIC_{50}は≤ 0.06 μg/mL、MIC_{90}は0.125 μg/mLであった。CNSに対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～4 μg/mL、MIC_{50}及びMIC_{90}はいずれも≤ 0.06 μg/mLであった。また、*Staphylococcus*属の臨床分離菌株に対するM5121のMIC_{90}は対照抗菌薬のそれと同程度又はそれ以下であった。

表 2.6.2-9 尋常性ざ瘡患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用
（5.3.5.1-4の表 11-19、5.3.5.3-1の表 5-1-3-3及び表 6-1を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
S. aureus（23株）	M5121	≤ 0.06 – 0.125	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CLDM	0.125 – > 128	0.125	> 128
	EM	0.25 – > 128	0.5	> 128
	GM	≤ 0.06 – > 128	0.25	8
	MINO	≤ 0.06 – 0.25	0.125	0.125
S. epidermidis（229株）	M5121	≤ 0.06 – 8	≤ 0.06	0.125
	NDFX	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	2
	CLDM	≤ 0.06 – > 128	0.125	> 128
	EM	≤ 0.06 – > 128	0.5	> 128
	GM	≤ 0.06 – 128	0.125	16
	MINO	≤ 0.06 – 32	0.125	0.5
CNS（82株）	M5121	≤ 0.06 – 4	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06 – 128	≤ 0.06	1
	CLDM	≤ 0.06 – > 128	0.125	> 128
	EM	≤ 0.06 – > 128	0.25	> 128
	GM	≤ 0.06 – 64	≤ 0.06	8
	MINO	≤ 0.06 – 16	≤ 0.06	0.25

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、EM：エリスロマイシン、GM：ゲンタマイシン、MINO：ミノサイクリン

2.6.2.2.3.3 表在性皮膚感染症患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用

〔5.3.5.2-1及び5.3.5.3-1〕

(1) 試験方法

2012年に表在性皮膚感染症患者より分離された*S. aureus* 5株、*S. epidermidis* 22株及び*S. epidermidis*以外のCNS 4株（*S. auricularis* 1株、*S. capitis* 1株、*Staphylococcus caprae*（*S. caprae*）1株、*S. lugdunensis* 1株）に対するM5121及び各種対照抗菌薬（NDFX、セフジニル（CFDN）、LVFX、アモキシシリン（AMPC）及びGM）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[3)]により測定した。

(2) 試験結果

*Staphylococcus*属の臨床分離菌株に対するM5121及び各種対照抗菌薬のMICを表 2.6.2-10に示した。*S. aureus*に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.125 μg/mLであった。*S. epidermidis*に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.25 μg/mL、MIC_{50}は≤ 0.06 μg/mL並びにMIC_{90}は0.125 μg/mLであった。CNSに対するM5121のMICは≤ 0.06 μg/mLであった。また、*Staphylococcus*属の臨床分離菌株に対するM5121のMIC rangeの最高値又はMIC_{90}は、対照抗菌薬のそれと同程度又はそれ以下であった。

表 2.6.2-10 表在性皮膚感染症患者由来*Staphylococcus*属に対するM5121の抗菌作用
（5.3.5.2-1の表 11-5及び5.3.5.3-1の表 6-3を改編）

菌株	薬剤	MIC range (μg/mL)	MIC_{50} a) (μg/mL)	MIC_{90} a) (μg/mL)
S. aureus (5株)	M5121	≤ 0.06 – 0.125		
	NDFX	≤ 0.06 – 2		
	CFDN	≤ 0.06 – 0.5		
	LVFX	0.25 – 8		
	AMPC	0.125 – 4		
	GM	0.25 – 8		
S. epidermidis (22株)	M5121	≤ 0.06 – 0.25	≤ 0.06	0.125
	NDFX	≤ 0.06 – 4	≤ 0.06	1
	CFDN	≤ 0.06 – 64	≤ 0.06	4
	LVFX	0.125 – > 128	0.25	16
	AMPC	≤ 0.06 – 16	0.25	4
	GM	≤ 0.06 – 32	0.125	16
CNS (4株)	M5121	≤ 0.06		
	NDFX	≤ 0.06		
	CFDN	≤ 0.06 – 0.25		
	LVFX	0.25		
	AMPC	≤ 0.06 – 0.25		
	GM	≤ 0.06 – 32		

NDFX：ナジフロキサシン、CFDN：セフジニル、LVFX：レボフロキサシン、AMPC：アモキシシリン、GM：ゲンタマイシン

a) *S. aureus*及びCNSは10株未満のため、MIC_{50}及びMIC_{90}は算出せず。

2.6.2.2.3.4 皮膚由来メチシリン耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-6〕

(1) 試験方法

[redacted]～[redacted]年に臨床分離された皮膚由来MRSA（オキサシリン（MPIPC）のMIC：≥ 6.25 μg/mL）17株に対するM5121及び各種対照抗菌薬（LVFX、NDFX、GM、EM及びCLDM）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1)]により測定した。

(2) 試験結果

MRSAの皮膚由来菌株に対するM5121のMIC rangeは0.00313～3.13 μg/mL、MIC_{50}は0.00625 μg/mL、MIC_{90}は1.56 μg/mLであった（表 2.6.2-11）。また、MRSAに対するM5121のMIC_{90}は、対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

表 2.6.2-11 皮膚由来MRSAに対するM5121の抗菌作用（4.2.1.1-6のTable 1を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
皮膚臨床分離MRSA [a)]（17株）	M5121	0.00313 – 3.13	0.00625	1.56
	LVFX	0.2 – > 100	0.2	> 100
	NDFX	0.025 – 12.5	0.025	6.25
	GM	0.39 – 100	50	100
	EM	0.39 – > 100	> 100	> 100
	CLDM	0.05 – > 100	> 100	> 100

LVFX：レボフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、GM：ゲンタマイシン、EM：エリスロマイシン、CLDM：クリンダマイシン

a) MPIPCのMIC：≥6.25 μg/mL

2.6.2.2.3.5 臨床分離OFLX耐性*S. epidermidis*に対するM5121の抗菌作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-7（参考資料）〕

(1) 試験方法

[redacted]～[redacted]年に臨床分離されたOFLX耐性*S. epidermidis*（OFLXのMIC：≥6.25 μg/mL）26株に対するM5121及び各種対照抗菌薬（TFLX、NDFX、OFLX、LVFX、ロメフロキサシン（LFLX）、EM、CLDM、GM、フラジオマイシン（FRM）、ミクロノマイシン（MCR）及びCMX）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1)]により測定した。

(2) 試験結果

臨床分離OFLX耐性*S. epidermidis*に対するM5121のMIC rangeは0.05～0.2 μg/mL、MIC_{50}は0.1 μg/mL、MIC_{90}は0.2 μg/mLであった（表 2.6.2-12）。

臨床分離OFLX耐性*S. epidermidis*に対するM5121のMIC_{90}は対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

表 2.6.2-12 臨床分離OFLX耐性*S. epidermidis*に対するM5121の抗菌作用
（4.2.1.1-7のTable 1を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）			MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
OFLX耐性 a) *S. epidermidis*（26株）	M5121	0.05	−	0.2	0.1	0.2
	TFLX	3.13	−	12.5	3.13	12.5
	NDFX	0.78	−	1.56	0.78	1.56
	OFLX	6.25	−	50	6.25	25
	LVFX	3.13	−	25	3.13	12.5
	LFLX	25	−	100	50	100
	EM	0.05	−	> 100	50	> 100
	CLDM	0.025	−	> 100	0.1	> 100
	GM	0.05	−	> 100	50	100
	FRM	0.1	−	50	12.5	50
	MCR	0.05	−	> 100	> 100	> 100
	CMX	0.39	−	> 100	6.25	12.5

TFLX：トスフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、OFLX：オフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、LFLX：ロメフロキサシン、EM：エリスロマイシン、CLDM：クリンダマイシン、GM：ゲンタマイシン、FRM：フラジオマイシン、MCR：ミクロノマイシン、CMX：セフメノキシム

a) OFLXのMIC：≥ 6.25 μg/mL

2.6.2.2.3.6 臨床分離OFLX耐性及びメチシリン耐性*S. aureus*に対するM5121の抗菌作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-8（参考資料）〕

(1) 試験方法

[redacted]～[redacted]年に臨床分離されたOFLX耐性MRSA（OFLX及びMPIPCのMIC：≥ 6.25 μg/mL）23株に対するM5121及び各種対照抗菌薬（TFLX、NDFX、OFLX、LVFX、LFLX、EM、CLDM、GM、FRM、MCR及びCMX）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1)]により測定した。

(2) 試験結果

臨床分離OFLX耐性MRSAに対するM5121のMIC rangeは0.025～0.2 μg/mL、MIC_{50}及びMIC_{90}はいずれも0.2 μg/mLであった（表 2.6.2-13）。

臨床分離OFLX耐性MRSAに対するM5121のMIC_{90}は、対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

表 2.6.2-13 臨床分離OFLX耐性MRSAに対するM5121の抗菌作用（4.2.1.1-8のTable 1を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）			MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
OFLX耐性 a) MRSA b) (23株)	M5121	0.025	–	0.2	0.2	0.2
	TFLX	1.56	–	> 25	> 25	> 25
	NDFX	0.78	–	1.56	1.56	1.56
	OFLX	12.5	–	100	50	50
	LVFX	3.13	–	50	25	25
	LFLX	50	–	> 100	> 100	> 100
	EM		> 100		> 100	> 100
	CLDM		> 100		> 100	> 100
	GM	0.2	–	> 100	25	100
	FRM	0.39	–	50	25	50
	MCR	0.2	–	> 100	> 100	> 100
	CMX	50	–	> 100	> 100	> 100

TFLX：トスフロキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、OFLX：オフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、LFLX：ロメフロキサシン、EM：エリスロマイシン、CLDM：クリンダマイシン、GM：ゲンタマイシン、FRM：フラジオマイシン、MCR：ミクロノマイシン、CMX：セフメノキシム

a) OFLXのMIC：≥ 6.25 μg/mL、b) MPIPCのMIC：≥ 6.25 μg/mL

2.6.2.2.3.7 皮膚由来*S. aureus*（MSSA及びMRSA）及び*S. pyogenes*に対するM5121の抗菌作用

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-22〕

(1) 試験方法

2014年に臨床分離された皮膚（皮膚、爪、創、開放膿及び褥瘡）由来MSSA（MPIPCのMIC：≤ 2 μg/mL）、MRSA（MPIPCのMIC：≥ 4 μg/mL）及び*S. pyogenes*各50株に対するM5121及び各種対照抗菌薬（NDFX、LVFX、CLDM、EM、GM、TC、ファロペネム（FRPM）及びMPIPC又はベンジルペニシリン（PCG））のMICをClinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じた微量液体希釈法[4), 5)]により測定した。

(2) 試験結果

MSSAの皮膚由来菌株に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.12 μg/mL、MIC_{50}及びMIC_{90}はいずれも≤ 0.06 μg/mLであった（表 2.6.2-14）。また、MSSAに対するM5121のMIC_{90}は、NDFXと同等であり、その他の対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

MRSAの皮膚由来菌株に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～4 μg/mL、MIC_{50}は0.12 μg/mL、MIC_{90}は2 μg/mLであった（表 2.6.2-14）。また、MRSAに対するM5121のMIC_{90}は、対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

*S. pyogenes*の皮膚由来菌株に対するM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.25 μg/mL、MIC_{50}及びMIC_{90}はいずれも≤ 0.06 μg/mLであった（表 2.6.2-14）。また、*S. pyogenes*に対するM5121のMIC_{90}は、CLDM、FRPM及びPCGと同等であり、その他の対照抗菌薬のそれよりも低値であった。

表 2.6.2-14 皮膚由来*S. aureus*（MSSA及びMRSA）及び*S. pyogenes*に対するM5121の抗菌作用
（4.2.1.1-22の表14を改編）

菌株	薬剤	MIC range（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
MSSA [a)]（50株）	M5121	≤ 0.06 – 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06 – 1	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	0.12 – 8	0.25	0.5
	CLDM	0.12 – 0.25	0.12	0.12
	EM	0.5 – > 128	0.5	> 128
	GM	0.25 – 128	0.5	32
	TC	0.25 – 0.5	0.25	0.5
	FRPM	≤ 0.06 – 0.12	0.12	0.12
	MPIPC	0.12 – 1	0.25	0.5
MRSA [b)]（50株）	M5121	≤ 0.06 – 4	0.12	2
	NDFX	≤ 0.06 – > 64	1	16
	LVFX	0.12 – > 128	16	> 128
	CLDM	0.12 – > 128	0.12	> 128
	EM	0.5 – > 128	> 128	> 128
	GM	0.25 – > 128	32	128
	TC	0.25 > 64	0.5	> 64
	FRPM	0.25 > 128	2	> 128
	MPIPC	8 – > 128	32	> 128
S. pyogenes（50株）	M5121	≤ 0.06 – 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	0.12 – 8	0.5	1
	LVFX	0.25 – 16	1	2
	CLDM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	≤ 0.06
	EM	≤ 0.06 – > 128	≤ 0.06	16
	GM	1 – 8	4	4
	TC	0.12 – 64	0.12	32
	FRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	PCG	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

NDFX：ナジフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、EM：エリスロマイシン、GM：ゲンタマイシン、TC：テトラサイクリン、FRPM：ファロペネム、MPIPC：オキサシリン、PCG：ベンジルペニシリン

a) MPIPCのMIC：≤ 2 μg/mL、b) MPIPCのMIC：≥ 4 μg/mL

2.6.2.2.4 M5121の抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-9〕

(1) 試験方法

P. acnes JCM6425及び*S. aureus* ATCC29213を用いて、M5121の抗菌作用に及ぼす培地の種類、培地pH、ヒト血清添加及び接種菌量の影響について、NDFXを対照に検討した。

培地の種類は、*P. acnes* JCM6425にはmodified Gifu anaerobic medium agar（MGAMA）、5% 緬羊脱繊維血液加brain heart infusion agar（BHIA）及び5% 緬羊脱繊維血液加brucella agar、*S. aureus* ATCC29213にはMueller-Hinton agar（MHA）、heart infusion agar（HIA）、nutrient agar（NA）及びBHIAを用いた。培地pHは、MGAMA及びMHAのpHを6.0、6.5、7.0、7.5及び8.0とした。ヒト血清は、終濃度が5%及び10%となるようにMGAMA及びMHAに添加した。接種菌量は、*P. acnes* JCM6425は3.4×10^4、3.4×10^6及び3.4×10^8 colony forming unit（CFU）/mL、*S. aureus* ATCC29213は6.6×10^4、6.6×10^6及び6.6×10^8 CFU/mLとした。MICは、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1), 2)]により測定した。

(2) 試験結果

P. acnes JCM6425及び*S. aureus* ATCC29213に対するM5121のMICは、培地の種類（表 2.6.2-15）、ヒト血清添加（表 2.6.2-17）及び接種菌量（表 2.6.2-18）の影響を受けなかった。また、M5121の中性条件（pH7.0）でのMICと比較して、酸性側（pH6.0）及びアルカリ性側（pH8.0）でのMICは2倍以内の変動であった。（表 2.6.2-16）。

表 2.6.2-15 M5121の抗菌作用に及ぼす培地種類の影響（4.2.1.1-9のTable 5を改編）

菌株	培地	MIC（μg/mL）	
		M5121	NDFX
P. acnes JCM6425 a)	MGAMA	0.025	0.1
	5% 緬羊脱繊維血液加BHIA	0.025	0.2
	5% 緬羊脱繊維血液加Brucella agar	0.025	0.2
S. aureus ATCC29213 b)	MHA	0.00313	0.025
	HIA	0.00313	0.025
	NA	0.00313	0.025
	BHIA	0.00313	0.025

NDFX：ナジフロキサシン

a) 接種菌量：8.8×10^8 CFU/mL、b) 接種菌量：8.4×10^6 CFU/mL

表 2.6.2-16 M5121の抗菌作用に及ぼす培地pHの影響（4.2.1.1-9のTable 6を改編）

菌株	pH	MIC（μg/mL）	
		M5121	NDFX
P. acnes JCM6425 a)	6.0	0.025	0.1
	6.5	0.025	0.1
	7.0	0.025	0.1
	7.5	0.05	0.2
	8.0	0.05	0.39
S. aureus ATCC29213 b)	6.0	0.00156	0.0125
	6.5	0.00156	0.0125
	7.0	0.00313	0.025
	7.5	0.00625	0.05
	8.0	0.00625	0.05

NDFX：ナジフロキサシン

a) 測定培地：MGAMA、接種菌量：3.4×10^8 CFU/mL

b) 測定培地：MHA、接種菌量：6.6×10^6 CFU/mL

表 2.6.2-17 M5121の抗菌作用に及ぼすヒト血清添加の影響（4.2.1.1-9のTable 7を改編）

菌株	血清濃度(%)	MIC（μg/mL）	
		M5121	NDFX
P. acnes JCM6425 a)	0	0.025	0.1
	5	0.025	0.1
	10	0.025	0.1
S. aureus ATCC29213 b)	0	0.00313	0.025
	5	0.00313	0.025
	10	0.00313	0.025

NDFX：ナジフロキサシン

a) 測定培地：MGAMA、接種菌量：7.8×10^8 CFU/mL

b) 測定培地：MHA、接種菌量：8.4×10^6 CFU/mL

表 2.6.2-18 M5121の抗菌作用に及ぼす接種菌量の影響（4.2.1.1-9のTable 8を改編）

菌株	接種菌量(CFU/mL)	MIC（μg/mL）	
		M5121	NDFX
P. acnes JCM6425 a)	3.4×10^4	0.025	0.1
	3.4×10^6	0.025	0.1
	3.4×10^8	0.025	0.1
S. aureus ATCC29213 b)	6.6×10^4	0.00313	0.025
	6.6×10^6	0.00313	0.025
	6.6×10^8	0.00313	0.025

NDFX：ナジフロキサシン
a) 測定培地：MGAMA、b) 測定培地：MHA

2.6.2.2.5 殺菌作用

2.6.2.2.5.1 *P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*に対するM5121のMIC及びMBC

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-10〕

(1) 試験方法

P. acnes JCM6425、*S. epidermidis* JCM2414、*S. aureus* SA113及び*S. aureus* F-3395（MRSA ; MPIPCのMIC：> 100 μg/mL、4.2.1.1-6）に対するM5121及び対照抗菌薬（NDFX及びCLDM）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[3]により測定した。MIC判定後、MIC以上の濃度のウェルから培養液を採取し、MBC測定培地に塗布して培養後、コロニー数を計数した。National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）の判定基準[6]に従い、接種菌量を99.9%減少させた最小薬物濃度をMBCとした。

(2) 試験結果

P. acnes JCM6425、*S. epidermidis* JCM2414及び*S. aureus* SA113に対するM5121のMBCは、それぞれ0.0313、0.0156及び0.0078 μg/mLであり、いずれもMICと同値であった（表 2.6.2-19）。*S. aureus* F-3395に対するM5121のMIC及びMBCは、それぞれ0.25及び0.5 μg/mLであった。

M5121のMICとMBCは各菌種においてほぼ一致し、M5121の抗菌作用様式はNDFXと同様に殺菌的であった。

表 2.6.2-19 *P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*に対するM5121のMIC及びMBC
（4.2.1.1-10のTable 2を改編）

菌種	MIC／MBC（μg/mL）		
	M5121	NDFX	CLDM
P. acnes JCM6425	0.0313 ／ 0.0313	0.25 ／ 0.25	0.0625 ／ 8
S. epidermidis JCM2414	0.0156 ／ 0.0156	0.125 ／ 0.125	0.125 ／ 4
S. aureus SA113	0.0078 ／ 0.0078	0.0313 ／ 0.0625	0.125 ／ 4
S. aureus F-3395 a)	0.25 ／ 0.5	2 ／ 4	> 512 ／ > 512

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン
a) MPIPCのMIC：> 100 μg/mL（4.2.1.1-6）

2.6.2.2.5.2 *P. acnes*の生育曲線に及ぼすM5121の影響

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-11〕

(1) 試験方法

P. acnes JCM6425にM5121又は対照抗菌薬（NDFX及びCLDM）を1/4、1及び4 × MICの濃度で作用させ、生菌数を経時的に測定した。

(2) 試験結果

M5121は、*P. acnes* JCM6425に対して1及び4 × MICで48時間作用させたとき、NDFX及びCLDMを4 × MICで作用させたときより強い殺菌作用を示した（図 2.6.2-1）。

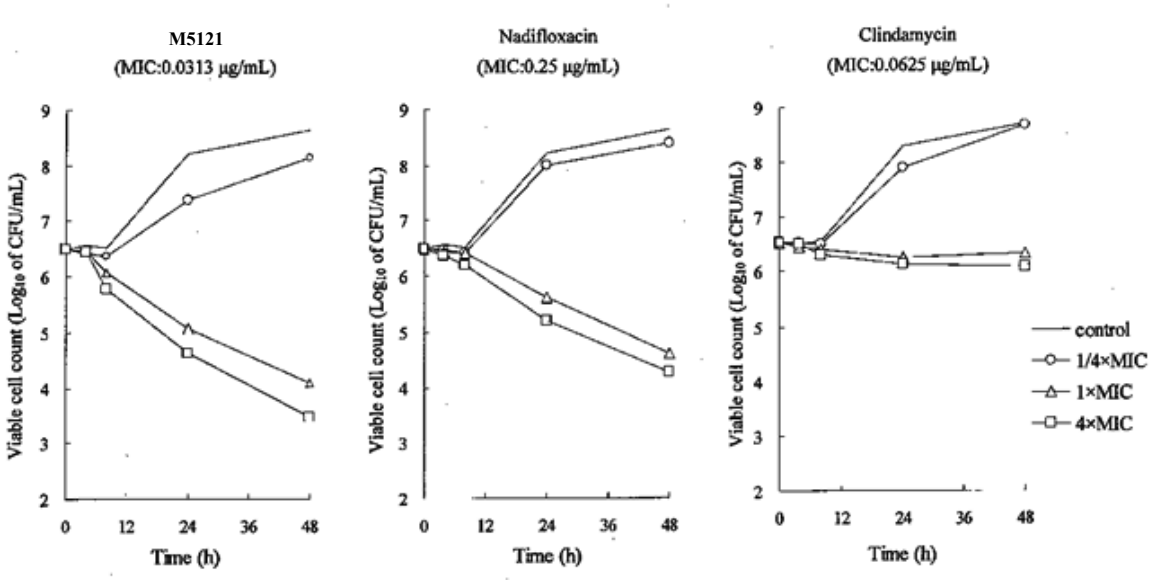


図 2.6.2-1 *P. acnes* JCM6425の生育曲線に及ぼすM5121の影響（4.2.1.1-11のFigure 1を改編）

検出限界：20 CFU/mL（Log_{10}20 CFU/mL=1.301）

2.6.2.2.5.3 *S. aureus*の生育曲線に及ぼすM5121の影響

報告書番号 [redacted] 〔4.2.1.1-12〕

(1) 試験方法

S. aureus SA113にM5121又は対照抗菌薬（NDFX及びCLDM）を1/4、1及び4 × MICの濃度で作用させ、生菌数を経時的に測定した。

(2) 試験結果

M5121は、*S. aureus* SA113に対して4 × MICで4時間以上作用させたとき、NDFXを4 × MICで作用させたときと同程度、CLDMを4 × MICで作用させたときより強い殺菌作用を示した（図 2.6.2-2）。

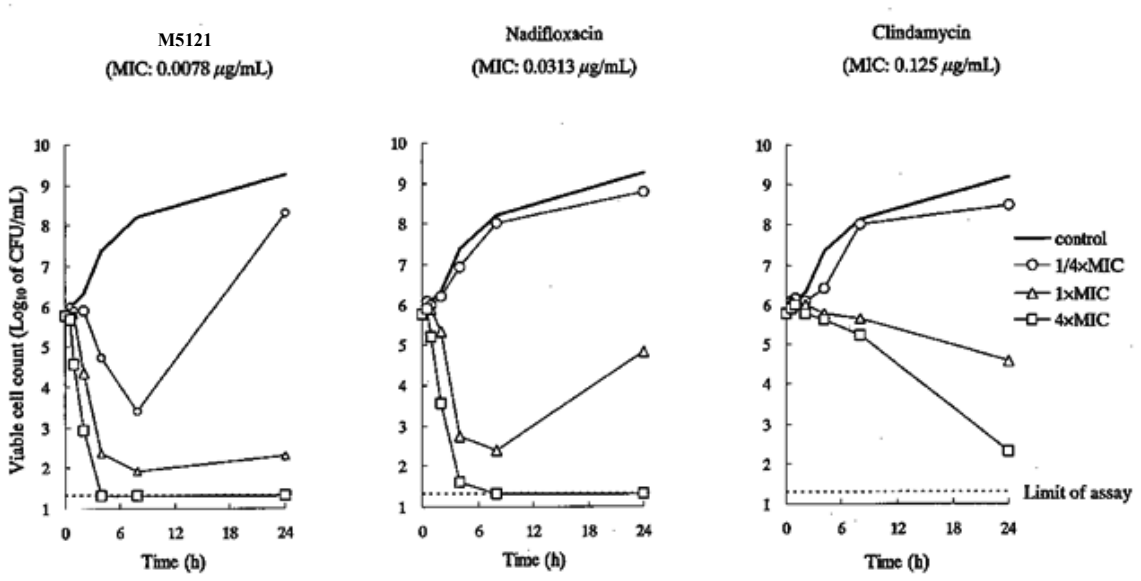


図 2.6.2-2 *S. aureus* SA113の生育曲線に及ぼすM5121の影響（4.2.1.1-12のFigure 1を改編）
検出限界：20 CFU/mL（Log_{10}20 CFU/mL=1.301）

2.6.2.2.6 耐性獲得

2.6.2.2.6.1 *P. acnes*におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度

報告書番号 [redacted] 〔4.2.1.1-13〕

(1) 試験方法

M5121又は対照抗菌薬（NDFX、CLDM及びGM）の4及び8 × MIC存在下で、*P. acnes* JCM6425の自然耐性菌出現頻度を測定した。すなわち、*P. acnes* JCM6425（2.6×10^8 CFU/mL）を4及び8 × MICの薬剤を含むMGAMA平板に塗沫し、嫌気条件下、37°Cで48時間培養後、コロニー数を計測した。自然耐性菌出現頻度は、接種菌数に対する薬剤添加時の生菌数の割合とした。

(2) 試験結果

P. acnes JCM6425にM5121を4及び8 × MICで作用させたときの自然耐性菌出現頻度は3.8×10^{-9}未満であり、NDFX及びCLDMを4及び8 × MICで作用させたときと同様にその頻度は低率であった（表 2.6.2-20）。

表 2.6.2-20 *P. acnes* JCM6425におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度
（4.2.1.1-13のTable 1を改編）

菌株	薬剤	MIC（μg/mL）	自然耐性菌出現頻度	
			4 × MIC	8 × MIC
P. acnes JCM6425	M5121	0.025	$< 3.8 \times 10^{-9}$	$< 3.8 \times 10^{-9}$
	NDFX	0.39	$< 3.8 \times 10^{-9}$	$< 3.8 \times 10^{-9}$
	CLDM	0.05	$< 3.8 \times 10^{-9}$	$< 3.8 \times 10^{-9}$
	GM	3.13	3.5×10^{-8}	$< 3.8 \times 10^{-9}$

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、GM：ゲンタマイシン

2.6.2.2.6.2 *S. aureus*におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-14〕

(1) 試験方法

M5121又は対照抗菌薬（NDFX、CLDM及びGM）の4及び8 × MIC存在下で、*S. aureus* SA113の自然耐性菌出現頻度を測定した。すなわち、*S. aureus* SA113（2.8×10^8 CFU/mL）を4及び8 × MICの薬剤を含むMHA平板に塗沫し、37℃で48時間培養後、コロニー数を計測した。自然耐性菌出現頻度は、接種菌数に対する薬剤添加時の生菌数の割合とした。

(2) 試験結果

S. aureus SA113にM5121を4及び8 × MICで作用させたときの自然耐性菌出現頻度は3.6×10^{-9}未満であり、NDFX及びCLDMを4及び8 × MICで作用させたときと同様にその頻度は低率であった（表 2.6.2-21）。

表 2.6.2-21 *S. aureus* SA113におけるM5121に対する自然耐性菌出現頻度
（4.2.1.1-14のTable 1を改編）

菌株	薬剤	MIC（μg/mL）	自然耐性菌出現頻度	
			4 × MIC	8 × MIC
S. aureus SA113	M5121	0.00625	$< 3.6 \times 10^{-9}$	$< 3.6 \times 10^{-9}$
	NDFX	0.05	$< 3.6 \times 10^{-9}$	$< 3.6 \times 10^{-9}$
	CLDM	0.2	$< 3.6 \times 10^{-9}$	$< 3.6 \times 10^{-9}$
	GM	0.39	8.1×10^{-6}	1.3×10^{-7}

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、GM：ゲンタマイシン

2.6.2.2.6.3 *P. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するM5121のMPC

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-15〕

(1) 試験方法

P. acnes JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するM5121及びNDFXのMIC及びMPCを測定した。MICは日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法[1), 2)]により測定した。MPCはZhaoらの方法[7)]を参考に測定した。すなわち、各薬剤を含むMPC測定用寒天平板に*P. acnes* JCM6425（1.1×10^{11} CFU/mL）又は*S. aureus* SA113（3.0×10^{11} CFU/mL）の菌液を0.1 mL接種し、37℃で

*P. acnes*は5日間嫌気培養、*S. aureus*は3日間培養後、コロニーが出現しない最小濃度をMPCとした。

(2) 試験結果

P. acnes JCM6425に対するM5121のMICは0.025 μg/mL、MPCは0.78 μg/mLで、NDFXのMIC及びMPCより低かった（表 2.6.2-22）。*S. aureus* SA113に対するM5121のMICは0.00313 μg/mL、MPCは0.0125 μg/mLで、NDFXのMIC及びMPCより低かった。

表 2.6.2-22 *P. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するM5121のMIC及びMPC
（4.2.1.1-15のTable 1を改編）

菌株	MIC (μg/mL)／MPC (μg/mL)					
	M5121			NDFX		
P. acnes JCM6425	0.025	／	0.78	0.1	／	12.5
S. aureus SA113	0.00313	／	0.0125	0.025	／	0.1

NDFX：ナジフロキサシン

2.6.2.2.6.4 M5121の試験管内耐性獲得

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-16〕

(1) 試験方法

P. acnes JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するM5121及び対照抗菌薬（NDFX及びCLDM）のMICを日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法[3), 8)]により測定した。MIC判定後、1/2～1/8 × MICのウェルの培養液を滅菌生理食塩液で約10^8 CFU/mL（*P. acnes* JCM6425）又は約10^7 CFU/mL（*S. aureus* SA113）に適宜希釈して各薬剤を含む培地に接種し、MICを測定した。この操作を28回繰り返した。

(2) 試験結果

P. acnes JCM6425及び*S. aureus* SA113を28回継代後、M5121のMIC上昇は2倍であり、NDFX及びCLDMと同様にMIC上昇は軽度であった（図 2.6.2-3及び図 2.6.2-4）。

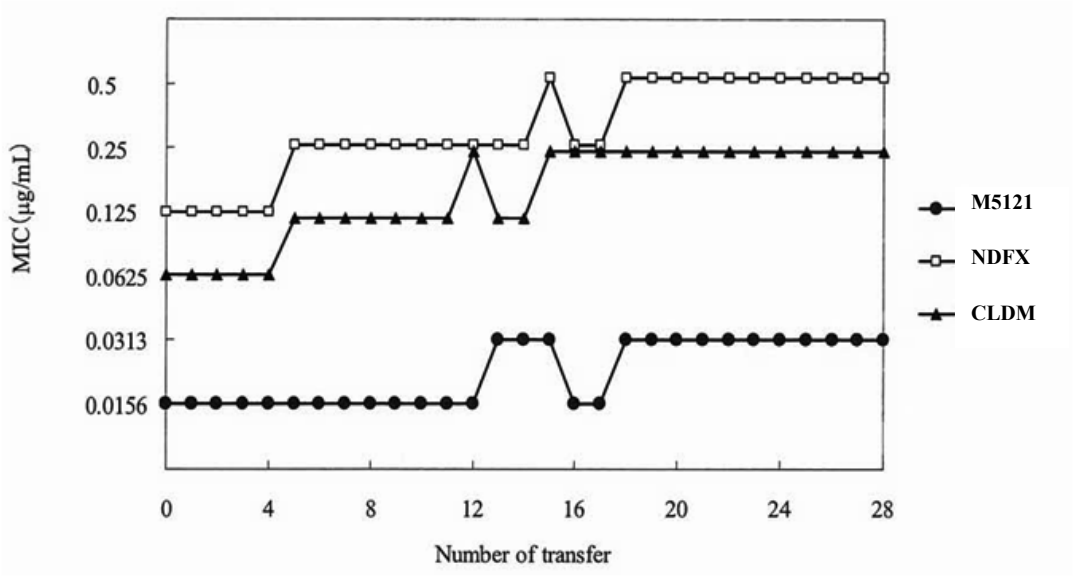


図 2.6.2-3 *P. acnes* JCM6425の継代培養によるM5121の試験管内耐性獲得
（4.2.1.1-16のFig. 2を改編）

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン

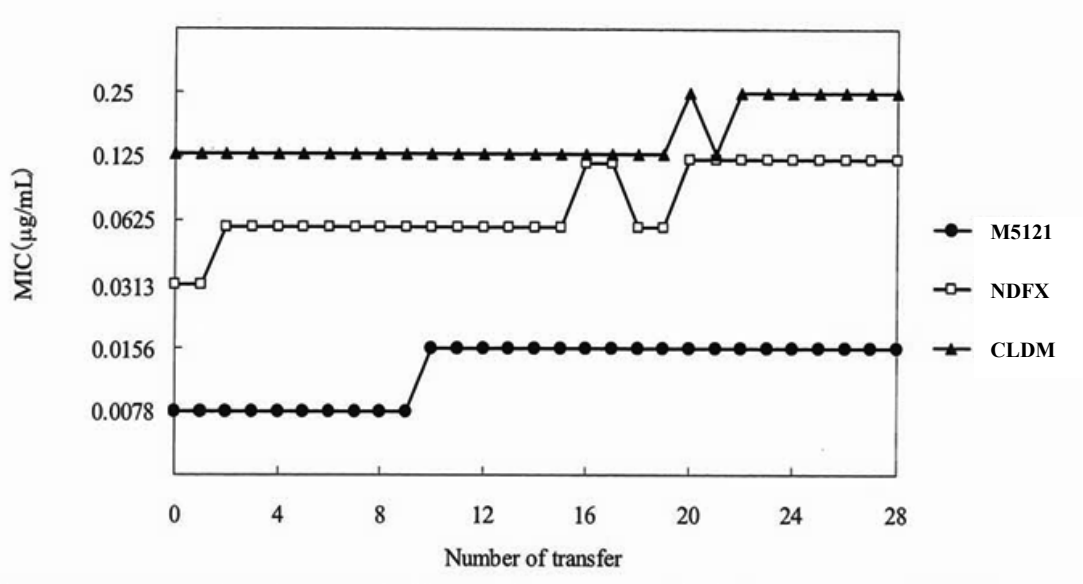


図 2.6.2-4 *S. aureus* SA113の継代培養によるM5121の試験管内耐性獲得
（4.2.1.1-16のFig. 1を改編）

NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン

2.6.2.2.7 実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果

2.6.2.2.7.1 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（最大効果）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-17〕

(1) 試験方法

ICR系雄性マウス（5週齢）の背部に麻酔下で熱傷を作製し、その1時間後に*P. acnes* JCM6425（M5121のMIC：0.025 μg/mL、4.2.1.1-1）の菌液（5.8×10^8 CFU/mL）0.2 mLを熱傷部位の皮下に接種した。感染2時間後に1、2及び4% M512101又はそのプラセボ10 mgを熱傷部位に塗布した。感染24時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、滅菌生理食塩液とともにホモジナイズし、寒天平板混釈法により生菌数を測定した。

(2) 試験結果

1、2及び4% M512101投与群の皮膚中生菌数は、無治療群及びM512101プラセボ群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）（図 2.6.2-5）。また、1、2及び4%の製剤濃度で同程度の菌数減少効果を示した。

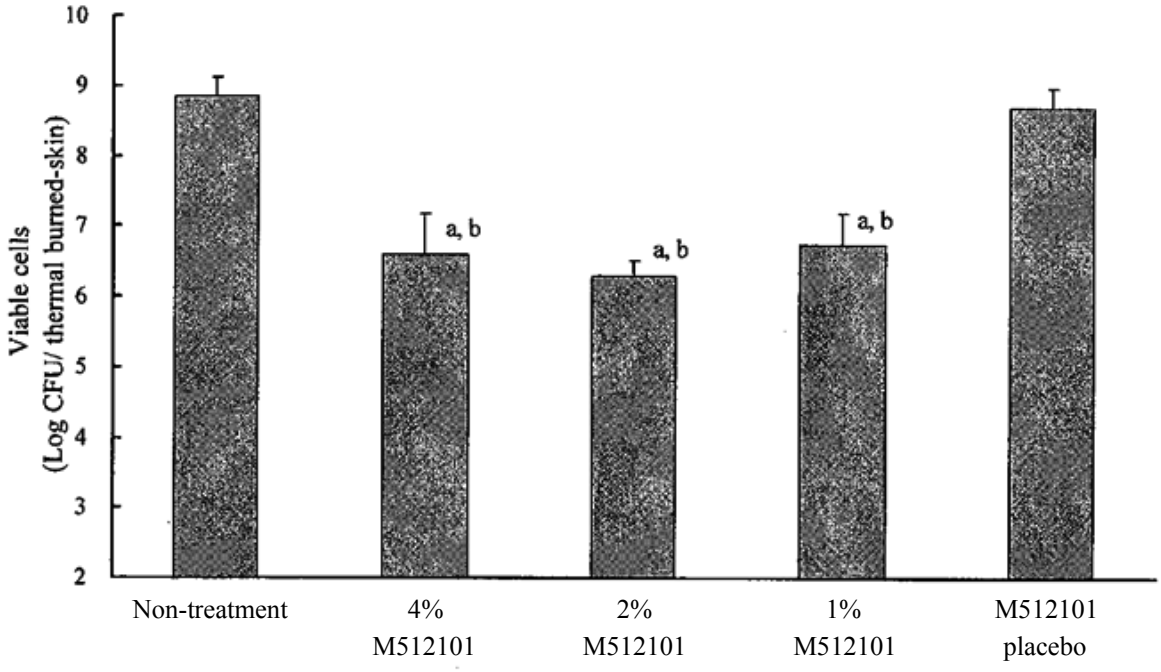


図 2.6.2-5 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（最大効果）
（4.2.1.1-17のFig. 1を改編）

グラフは熱傷皮膚中の生菌数（Log CFU）を平均値±標準偏差（n=10）で示す。
a：P< 0.001、vs Non-treatment、b：P< 0.001、vs M512101 placebo（Tukey test）

2.6.2.2.7.2 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-18〕

(1) 試験方法

ICR系雄性マウス（5週齢）の背部に麻酔下で熱傷を作製し、その1時間後に*P. acnes* JCM6425（M5121、NDFX及びCLDMのMIC：それぞれ0.025、0.1及び0.025 μg/mL、4.2.1.1-1）の菌液

（1.02×10^9 CFU/mL）0.2 mLを熱傷部位の皮下に接種した。感染2時間後に2% M512101、そのプラセボ及び対照抗菌剤である1% NDFXローション又は1% CLDMゲル10 mg（ただし、1% NDFXローションは10 μL）を熱傷部位に塗布した。感染24時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、滅菌生理食塩液とともにホモジナイズし、寒天平板混釈法により生菌数を測定した。

(2) 試験結果

2% M512101群、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群の皮膚中生菌数は、無治療群及びM512101プラセボ群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）（図 2.6.2-6）。また、2% M512101群の皮膚中生菌数は、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）。

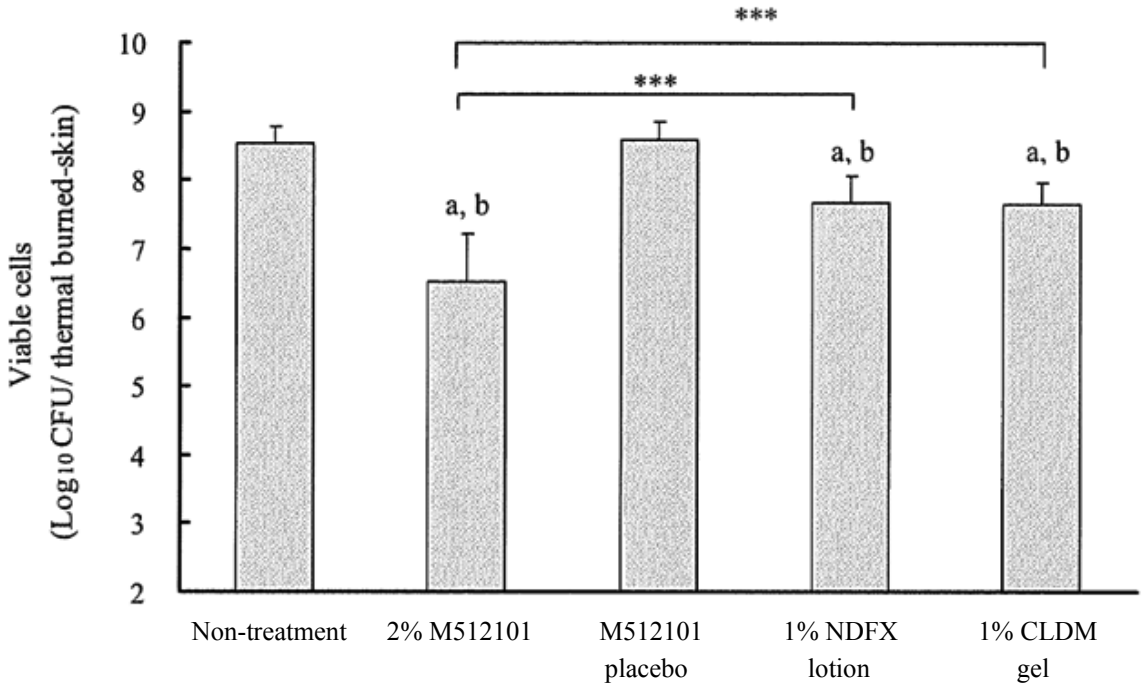


図 2.6.2-6 *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルにおける2% M512101の治療効果（他剤比較）
（4.2.1.1-18のFig. 1を改編）

グラフは熱傷皮膚中の生菌数（Log_{10} CFU）を平均値±標準偏差（n=10）で示す。
a：P< 0.001、vs Non-treatment、b：P< 0.001、vs M512101 placebo（Tukey test）
***：P< 0.001（Tukey test）

2.6.2.2.7.3 *S. epidermidis*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-19〕

(1) 試験方法

シクロホスファミド 100 mg/kgを感染4日前と前日に腹腔内投与したICR系雄性マウス（5週齢）の背部に麻酔下で熱傷を作製し、その1時間後に*S. epidermidis* JCM2414（M5121、NDFX及びCLDMのMIC：それぞれ0.025、0.39及び0.1 μg/mL、4.2.1.1-1）の菌液（2.42×10^7 CFU/mL）0.2 mLを熱傷部位の皮下に接種した。感染24時間後に2% M512101、そのプラセボ及び対照抗菌剤である1%

NDFXローション又は1% CLDMゲル10 mg（ただし、1% NDFXローションは10 μL）を熱傷部位に塗布した。感染48時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、滅菌生理食塩液とともにホモジナイズし、寒天平板塗抹法により生菌数を測定した。

(2) 試験結果

2% M512101群の皮膚中生菌数は、無治療群、M512101プラセボ群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）（図 2.6.2-7）。また、2% M512101群の皮膚中生菌数は、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）。

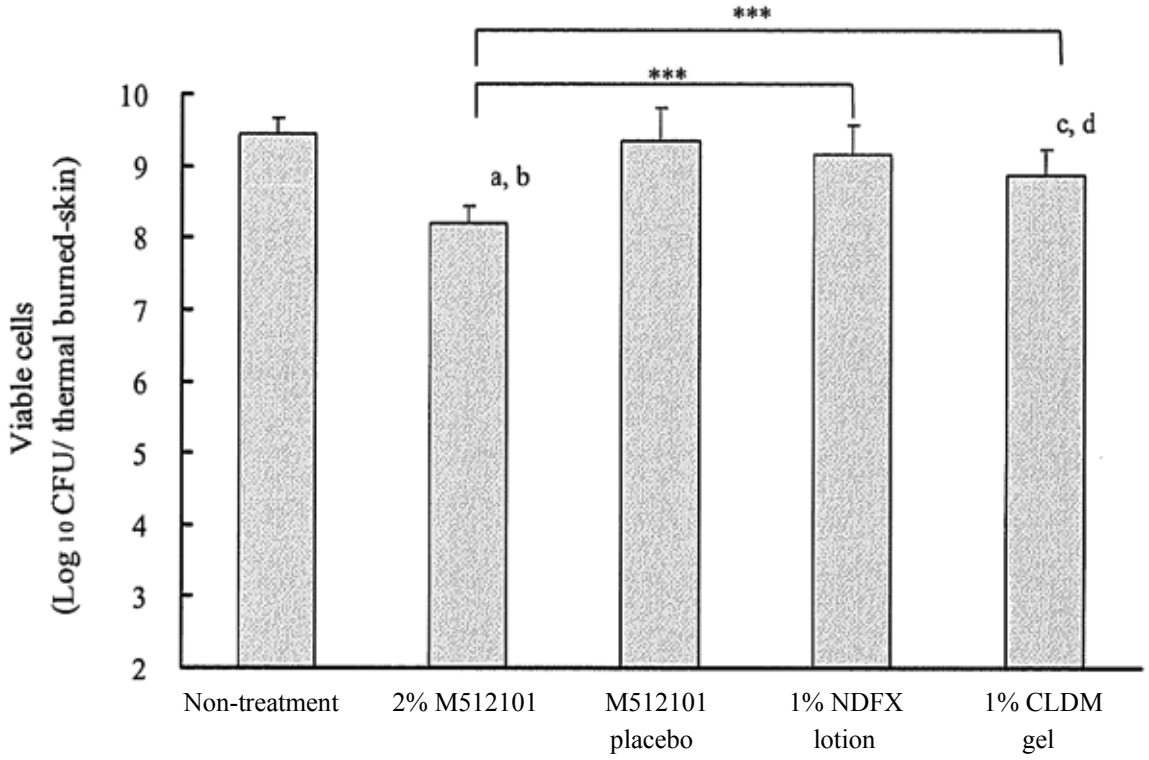


図 2.6.2-7 *S. epidermidis*によるマウス皮膚感染症モデルにおける2% M512101の治療効果（他剤比較）（4.2.1.1-19のFig. 1を改編）

グラフは熱傷皮膚中の生菌数（Log_{10} CFU）を平均値±標準偏差（n=10）で示す。
a：P< 0.001、vs Non-treatment、b：P< 0.001、vs M512101 placebo、c：P< 0.01、vs Non-treatment、
d：P< 0.05、vs M512101 placebo（Tukey test）
***：P< 0.001（Tukey test）

2.6.2.2.7.4 *S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-20〕

(1) 試験方法

ICR系雄性マウス（5週齢）の背部に麻酔下で熱傷を作製し、その1時間後に*S. aureus* SA113（M5121、NDFX及びCLDMのMIC：それぞれ0.00313、0.025及び0.1 μg/mL、4.2.1.1-2）の菌液（5.6×10^7 CFU/mL）0.2 mLを熱傷部位の皮下に接種した。感染2時間後に1% M512101、そのプラセボ及び対照抗菌剤である1% NDFXローション又は1% CLDMゲル10 mg（ただし、1% NDFXローションは10 μL）を熱傷部位に塗布した。感染24時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、滅菌生理食塩

液とともにホモジナイズし、寒天平板混釈法により生菌数を測定した。

(2) 試験結果

1% M512101群、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群の皮膚中生菌数は、無治療群及びM512101プラセボ群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）（図 2.6.2-8）。また、1% M512101群の皮膚中生菌数は、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群と比較して有意に少なかった（P< 0.05及びP< 0.001；Tukey test）。

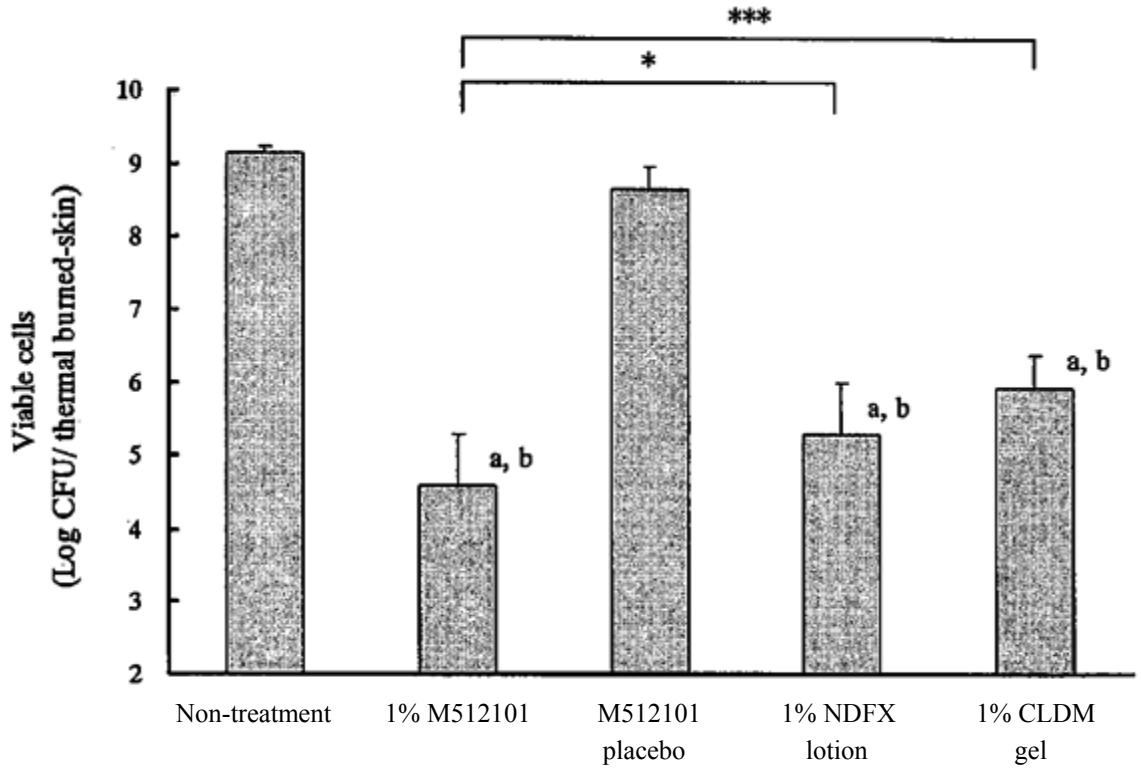


図 2.6.2-8 *S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおける1% M512101の治療効果（他剤比較）
（4.2.1.1-20のFig. 1を改編）

グラフは熱傷皮膚中の生菌数（Log CFU）を平均値±標準偏差（n=10）で示す。
a：P< 0.001、vs Non-treatment、b：P< 0.001、vs M512101 placebo（Tukey test）
*：P< 0.05、***：P< 0.001（Tukey test）

2.6.2.2.7.5 メチシリン耐性*S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおけるM512101の治療効果（他剤比較）

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.1-21〕

(1) 試験方法

ICR系雄性マウス（5週齢）の背部に麻酔下で熱傷を作製し、その1時間後に*S. aureus* F-3395（MRSA（MPIPCのMIC：> 100 μg/mL）；M5121、NDFX及びCLDMのMIC：それぞれ0.2、1.56及び> 100 μg/mL、4.2.1.1-6）の菌液（5.2×10^7 CFU/mL）0.2 mLを熱傷部位の皮下に接種した。感染2時間後に1% M512101、そのプラセボ及び対照抗菌剤である1% NDFXローション又は1% CLDMゲル10 mg（ただし、1% NDFXローションは10 μL）を熱傷部位に塗布した。感染24時間後に熱傷

部位の皮膚を採取し、滅菌生理食塩液とともにホモジナイズし、寒天平板混釈法により生菌数を測定した。

(2) 試験結果

1% M512101群における皮膚中生菌数は、無治療群、M512101プラセボ群、1% NDFXローション群及び1% CLDMゲル群と比較して有意に少なかった（P< 0.001；Tukey test）（図 2.6.2-9）。

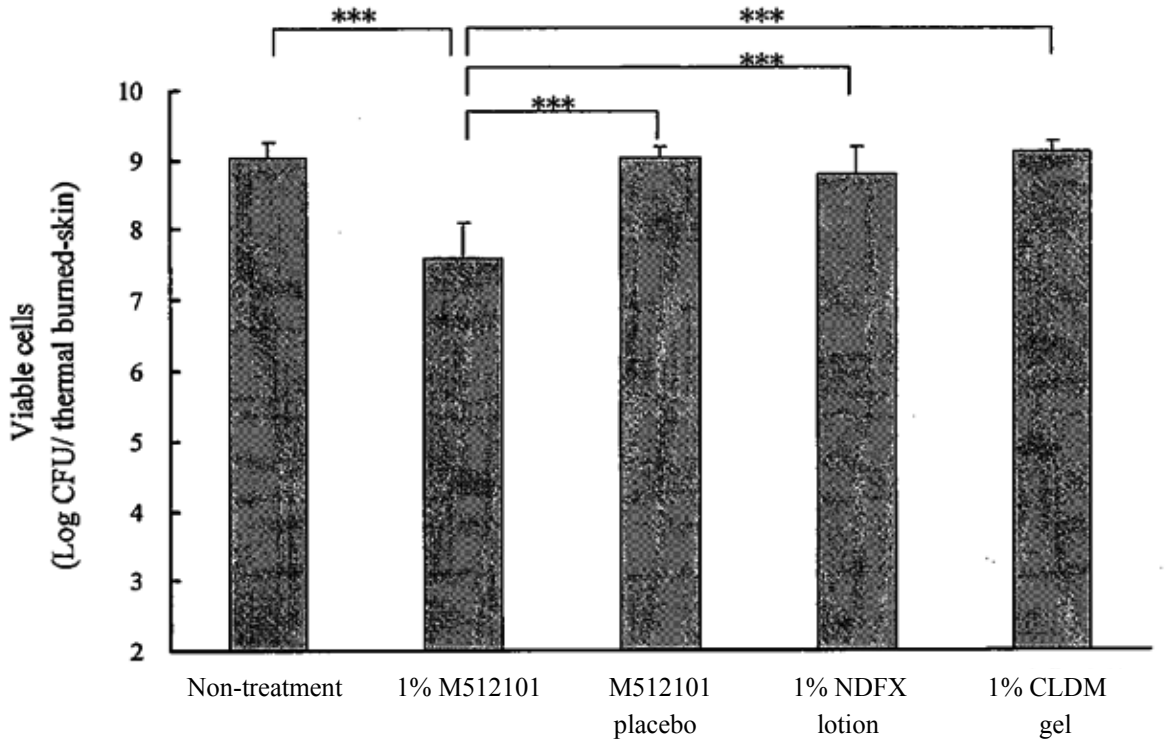


図 2.6.2-9 メチシリン耐性*S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおける1% M512101の治療効果（他剤比較）（4.2.1.1-21のFig. 1を改編）

グラフは熱傷皮膚中の生菌数（Log CFU）を平均値±標準偏差（n=10）で示す。

***：P< 0.001（Tukey test）

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 一般症状及び行動に及ぼす影響

報告書番号 [redacted] 〔4.2.1.3-1〕

(1) 試験方法

8週齢のSD系ラット（雄）にM5121を10、30及び100 mg/kgの用量で単回皮下投与した。投与後30分、1、2、5及び24時間にIrwinの方法[9]に従って観察した。

(2) 試験結果

M5121投与による影響は認められなかった。

2.6.2.4.1.2 GABA受容体結合に対する作用

報告書番号 [redacted] 〔4.2.1.3-6〕

(1) 試験方法

SD系ラット（雄）脳から調製したシナプス膜を用いて、10^{-4} mol/Lビフェニル酢酸存在下及び非存在下での$GABA_A$受容体結合に対するM5121のIC_{50}を求めた。比較対照物質としてNDFX及びNFLXを用いた。

(2) 試験結果

M5121及びNDFXは、ビフェニル酢酸存在下、存在下ともに10^{-4} mol/Lまで$GABA_A$受容体結合阻害作用を示さなかった。NFLXのIC_{50}はビフェニル酢酸非存在下で3.9×10^{-5} mol/L、存在下で3.9×10^{-8} mol/Lであり、NFLXの$GABA_A$受容体結合阻害作用はビフェニル酢酸の存在下で増強された。

2.6.2.4.1.3 痙攣誘発作用

報告書番号 [redacted] 〔4.2.1.3-7〕

(1) 試験方法

ICR系マウス（雄）にビフェニル酢酸1 μg/body存在下及び非存在下で、M5121を6、20、60及び200 μg/bodyの用量で脳室内投与した。また、比較対照物質として、NDFXを6、20、60及び200 μg/body、あるいはNFLXを0.6、2、6及び20 μg/bodyの用量で脳室内投与した。投与後1時間、痙攣（間代性、強直性）の発現の有無を観察し、更に投与後一晩の死亡の有無を観察した。

(2) 試験結果

痙攣誘発作用の結果を表 2.6.2-23に示した。ビフェニル酢酸非存在下では、M5121及びNDFXは20 μg/bodyまでは痙攣がみられず、60 μg/body以上で痙攣を誘発した。NFLXは0.6 μg/body以上で痙攣を誘発した。50% 有効濃度（ED_{50}）値はM5121で74.6 μg/body、NDFXで72.3 μg/body、NFLXで1.84 μg/bodyであった。ビフェニル酢酸存在下では、M5121は6 μg/bodyで痙攣がみられず20 μg/body以上で痙攣を誘発した。NDFXは6 μg/body以上で、NFLXは0.6 μg/body以上で痙攣を誘発した。ED_{50}

値はM5121で113.4 μg/body、NDFXで73.3 μg/body、NFLXで0.92 μg/bodyであった。

M5121の痙攣誘発作用は、ビフェニル酢酸による影響を受けなかった。一方、対照として用いたNFLXでは、ビフェニル酢酸存在下で痙攣誘発作用が増強された。M5121の痙攣誘発作用はNFLXに比べ弱く、NDFXと比較してわずかに弱いものであった。

表 2.6.2-23 痙攣誘発作用

ビフェニル酢酸非存在下

被験物質	用量 (μg/body)	痙攣が誘発された例数		死亡	ED_{50} (μg/body)
		間代性痙攣	強直性痙攣		
M5121	6	0/10	0/10	0/10	74.6
	20	0/10	0/10	0/10	
	60	4/10	0/10	0/10	
	200	9/10	9/10	4/10	
NDFX	6	0/10	0/10	0/10	72.3
	20	0/10	0/10	0/10	
	60	4/10	1/10	0/10	
	200	9/10	9/10	8/10	
NFLX	0.6	2/10	2/10	0/10	1.84
	2	4/10	1/10	0/10	
	6	9/10	9/10	4/10	
	20	9/10	9/10	9/10	

NDFX：ナジフロキサシン、NFLX：ノルフロキサシン

ビフェニル酢酸存在下

被験物質	用量 (μg/body)	痙攣が誘発された例数		死亡	ED_{50} (μg/body)
		間代性痙攣	強直性痙攣		
M5121	6	0/10	0/10	0/10	113.4
	20	1/10	1/10	0/10	
	60	2/10	0/10	0/10	
	200	8/10	8/10	1/10	
NDFX	6	2/10	2/10	0/10	73.3
	20	1/10	1/10	0/10	
	60	3/10	0/10	0/10	
	200	10/10	10/10	4/10	
NFLX	0.6	2/10	0/10	1/10	0.92
	2	7/10	7/10	1/10	
	6	10/10	10/10	9/10	
	20	10/10	10/10	10/10	

NDFX：ナジフロキサシン、NFLX：ノルフロキサシン

2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 hERG電流に及ぼす影響

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.3-3〕

(1) 試験方法

hERG遺伝子（human ether-a-go-go related gene）を安定発現させたChinese hamster ovary derived cell line（CHO）-K1細胞を用いて、パッチクランプ法によりhERG電流を測定し、M5121の作用を検討した。

(2) 試験結果

M5121は0.1～10 μmol/Lの範囲でhERG電流に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.2 テレメトリー法による*in vivo*評価

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.3-4〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雌雄）に無麻酔、無拘束下でM5121を1.25、5及び20 mg/kgの用量で単回皮下投与し、投与後30分、1、2、3、4、6及び24時間に血圧、心拍数及び心電図を評価した。

(2) 試験結果

M5121投与によりQT延長を示唆する変化は認められなかった。

5 mg/kg以上で一過性の血圧（拡張期、収縮期及び平均血圧）の上昇及び心拍数の増加と心拍数増加に伴うRR間隔及びQT間隔の短縮が認められた。これは投与直後に泣鳴、興奮がみられていたことから、M5121投与液の皮下投与による刺激による変化と考えられた。

2.6.2.4.3 呼吸器に及ぼす影響

報告書番号 [redacted]〔4.2.1.3-5〕

(1) 試験方法

8週齢のSD系ラット（雄)に無麻酔、無拘束下でM5121を10、30及び100 mg/kgの用量で単回皮下投与し、呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量及び最大呼気流量等の呼吸機能に及ぼす影響を検討した。

(2) 試験結果

M5121投与による影響は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

2.6.2.5.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発性

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響を参照。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験に関する考察

新規キノロン系合成抗菌化合物であるM5121は、各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。

M5121は、キノロン系抗菌薬の作用標的であるDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVを選択的に阻害し、その阻害作用はNDFXより強かった。また、DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVのQRDRにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*に対して、M5121はNDFXより強い抗菌作用を示した。

M5121は、尋常性ざ瘡又は表在性皮膚感染症患者から分離された*P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及びその他のCNSに対して、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。また、M5121は、MSSA、MRSA及び*S. pyogenes*の皮膚由来臨床分離菌株に対して、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上の強い抗菌作用を示した。

M5121の*P. acnes*、MRSAを含む*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するMICとMBCはほぼ一致し、その抗菌作用様式は殺菌的であった。また、*P. acnes*及び*S. aureus*に対して、M5121はNDFX及びCLDMと同程度又はそれ以上の強い殺菌作用を示した。

*P. acnes*及び*S. aureus*のM5121に対する自然耐性菌出現頻度は10^{-8}未満であり、NDFX及びCLDMに対する頻度と同様に低率であった。また、M5121に対する*P. acnes*及び*S. aureus*の試験管内耐性獲得試験において28回の継代後のMIC上昇は2倍であり、NDFX及びCLDMと同様にMIC上昇は軽度であった。

P. acnes、*S. epidermidis*及びMRSAを含む*S. aureus*によるマウス皮膚感染症モデルにおいて、1又は2% M512101の経皮投与は皮膚中生菌数を有意に減少させ、その生菌数減少効果は同効類薬である1% NDFXローション及び1% CLDMゲルよりも強かった。

以上、M5121及びM512101は尋常性ざ瘡や表在性皮膚感染症の病態に関与する*P. acnes*、MRSAを含む*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. pyogenes*に対して既存の同効類薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示し、本薬剤の尋常性ざ瘡及び表在性感染症に対する有効性が示唆された。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験に関する考察

キノロン系抗菌薬の副作用として、めまい、ふらつき、痙攣などの中枢神経系に対する影響が知られている[10)]。また、キノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬との併用等による痙攣が報告[11)]されており、併用に注意が喚起されている。中枢神経系に対する影響を検討した安全性薬理試験では、ラットにM5121を100 mg/kgまで単回皮下投与したところ、中枢神経系に対する影響は認められなかった。また、一般毒性試験では、イヌに500 mg/kgを単回皮下投与したところ、一過性の活動性低下や流涎が認められたが、これらは泣鳴や旋回といった行動異常を伴っていた。このことから活動性低下や流涎はM5121投与液の皮下投与による刺激による変化と考えられた。マウスに脳室内投与し痙攣誘発作用を検討したところ、M5121及びNDFXは60 μg/body以上で痙攣の誘発が認められ、NFLXでは0.6 μg/body以上で痙攣の誘発が認められ、痙攣誘発用量はNFLXに比べ明らかに高用量を必要とした。また、M5121はビフェニル酢酸存在下で痙攣誘発が増強されなかったが、NFLXでは増強された。

キノロン系抗菌薬で誘発される痙攣は、GABAの受容体への結合を阻害し、GABA作動性抑制性

伝達が阻害されることにより誘発されると報告[11]されていることから、$GABA_A$受容体の結合阻害作用について検討した。その結果、M5121及びNDFXは、ビフェニル酢酸存在下及び非存在下で、10^{-4} mol/LまでGABA$_A$受容体結合阻害作用を示さなかった。一方、NFLXのIC_{50}は、ビフェニル酢酸非存在下で3.9×10^{-5} mol/L、存在下で3.9×10^{-8} mol/Lであり、ビフェニル酢酸存在下でGABA$_A$受容体の結合阻害作用が増強された。ヒトの臨床薬理試験における最高の血漿中M5121濃度（2.189 ng/mL（2.7.2.2.2.3 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（4週間投与））並びにラットの大脳／血漿濃度比（ラット2 mg/kg皮下投与30分後の脳中M5121濃度は血漿中M5121濃度の約11%（2.6.4.4.2.1.2 ラット単回皮下投与における組織内放射能濃度）からヒトの脳内M5121濃度を推定すると、約240 pg/gであり、GABA$_A$受容体の結合阻害作用を示さない10^{-4} mol/L（36 μg/mL）との比は150000倍であった。以上より、M5121の臨床使用において重篤な中枢神経症状が発現する可能性は低いと考えられた。

心血管系に対するキノロン系抗菌薬の影響として、血圧低下並びに心電図QT間隔の延長作用が知られている[12), 13), 14), 15), 16)]。CHO-K1細胞を用いてhERGチャネル電流に及ぼす影響を検討したところ、M5121は10 μmol/L（3.6 μg/mL）までhERGチャネル電流に影響を与えなかった。ヒトの臨床薬理試験における最高の血漿中M5121濃度は2.189 ng/mL（2.7.2.2.2.3 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（4週間投与））であったため、hERGチャネル電流に影響を示さない10 μmol/L（3.6 μg/mL）との比は約1645倍であった。イヌ単回皮下投与によるテレメトリー試験（安全性薬理試験）において、M5121は20 mg/kgまでQT間隔を延長させなかった。当該試験では、血圧の上昇及び心拍数の増加が認められたが、M5121投与液の投与直後に皮下刺激によると考えられる泣鳴、興奮が認められていることから、M5121投与液の刺激に起因する痛みによる変化と考えられた。20 mg/kg投与時のC_{max}は，170～183 ng/mL（2.6.7.7J）であり、ヒトの臨床薬理試験における最高の血漿中M5121濃度（2.189 ng/mL（2.7.2.2.2.3 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（4週間投与））との比は約78倍であった。

以上より、M5121の臨床使用において心血管系に対する影響が発現する可能性は低いと考えられた。

上記以外の器官系に対する作用として、M5121は100 mg/kgまで単回皮下投与したところ、呼吸器系に対する影響は認められなかった。

以上、M5121は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して臨床使用上問題となる薬理作用を示さなかった。

2.6.2.6.3 結論

以上の薬効薬理試験及び安全性薬理試験から、M5121及びM512101は、表在性皮膚感染症の主要な原因菌であるMRSAを含む*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. pyogenes*並びに尋常性ざ瘡の病態に関与する*P. acnes*に対して既存抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示し、また、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して臨床上問題となる薬理作用を示さないことが明らかとなった。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献一覧

1) 日本化学療法学会．最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について．Chemotherapy 1981; 29:76-79.
2) 日本化学療法学会．嫌気性菌の最小発育阻止濃度（MIC）測定法．Chemotherapy 1979; 27:559-560.
3) 日本化学療法学会．抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1992年）．Chemotherapy 1993; 41:183-189.
4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement, M100-S24. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute 2014.
5) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-ninth edition, M07-A9. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute 2012.
6) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; Approved guideline, M26-A 19(18). Pennsylvania. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1999.
7) Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drlica K. Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1023-1027.
8) 日本化学療法学会．日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1989年）．Chemotherapy 1990; 38:102-105.
9) Irwin S, Comprehensive observational assessment: 1a. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl) 1968; 13: 222-257.
10) 坂本光男，柴孝也．3 安全性と副作用．ニューキノロン剤の臨床応用．小林宏行　編．東京: 医薬ジャーナル; 2001. 156-176.
11) 嶋田甚五郎，堀誠治．ニューキノロン　あすの抗菌剤をめざして．三橋進　編．学会出版センター; 1991. 196-207.
12) Takasuna K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, Takayama S. General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent Levofloxacin. Arzneim Forsch. / Drug Res 1992; 42: 408-418.
13) Furuhata K, Hayakawa H, Soumi K, Arai H, Watanabe Y, Narita H. Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. I. Effects doses and infusion rate on blood pressure, heart rate and plasma histamine concentration. Biol Pharm Bulletin 1998; 21: 456-460.
14) Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 577-584.
15) Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 557-559.
16) Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K^+ channel HERG. Mol Pharmacol 2001; 59: 122-126.

ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.3　薬理試験の概要表

マルホ株式会社

略号一覧

	略号	省略していない表現
薬剤名	M5121	一般名：Ozenoxacin、オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物、T-3912、[redacted]と同義
	M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
	NDFX	Nadifloxacin、ナジフロキサシン
	NFLX	Norfloxacin、ノルフロキサシン
	OFLX	Ofloxacin、オフロキサシン
菌名	CNS	Coagulase negative Staphylococci、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
	MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*
	MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*
	P. acnes	*Propionibacterium acnes*
	S. aureus	*Staphylococcus aureus*
	S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
その他	GABA	Gamma-aminobutyric acid、γ–アミノ酪酸
	hERG	human ether-a-go-go-related gene
	MBC	Minimal bactericidal concentration、最小殺菌濃度
	MIC	Minimal inhibitory concentration、最小発育阻止濃度
	MPC	Mutant prevention concentration、耐性変異抑制濃度
	SD系ラット	Sprague Dawley系ラット

目次

頁
2.6.3 薬理試験の概要表 4
2.6.3.1 薬理試験 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 10
2.6.3.3 副次的薬理試験 11
2.6.3.4 安全性薬理試験 12
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用 14

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表　　被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 試験菌種	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号 検査番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
抗菌スペクトル（標準株）					
各種グラム陽性菌及び陰性菌に対するT-3912の抗菌活性	好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌並びに陰性菌 偏性嫌気性グラム陽性菌並びに陰性菌	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-1
Staphylococcus aureus SA113に対するT-3912の抗菌活性	*Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-2
抗菌作用機序					
*Staphylococcus aureus*由来II型トポイソメラーゼに対するT-3912の阻害活性	－	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-3
ヒト由来II型トポイソメラーゼに対するT-3912の阻害活性	－	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-4
キノロン耐性決定領域に変異を有するlevofloxacin耐性*Staphylococcus aureus*に対するT-3912の抗菌活性	レボフロキサシン耐性*S. aureus*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-5
臨床分離菌株に対する抗菌作用					
尋常性ざ瘡患者由来*Propionibacterium*属に対する抗菌作用（M512101の尋常性ざ瘡を対象とした第III相比較臨床試験）	*Propionibacterium acnes*（*P. acnes*） *Propionibacterium granulosum*	*In vitro*	[redacted]	M512101-08	5.3.5.1-4 5.3.5.3-1

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 試験菌種	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号 検査番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
臨床分離菌株に対する抗菌作用					
尋常性ざ瘡患者由来*Staphylococcus*属に対する抗菌作用（M512101の尋常性ざ瘡を対象とした第III相比較臨床試験）	*S. aureus* *Staphylococcus epidermidis* （*S. epidermidis*） コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）	*In vitro*	[redacted]	M512101-08	5.3.5.1-4 5.3.5.3-1
表在性皮膚感染症患者由来*Staphylococcus*属に対する抗菌作用（M512101の表在性皮膚感染症を対象とした第III相臨床試験）	*S. aureus* *S. epidermidis* CNS	*In vitro*	[redacted]	M512101-09	5.3.5.2-1 5.3.5.3-1
皮膚由来臨床分離methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*に対するT-3912の抗菌活性	メチシリン耐性*S. aureus*（MRSA）	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-6
臨床分離オフロキサシン耐性*Staphylococcus epidermidis*に対する[redacted]，[redacted]の抗菌活性（tosufloxacin，T-3811，nadifloxacin，ofloxacin，levofloxacin，lomefloxacin，erythromycin，clindamycin，gentamicin，fradiomycin，micronomicin，cefmenoximeとの比較）	オフロキサシン（OFLX）耐性 *S. epidermidis*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-7
臨床分離オフロキサシンおよびメチシリン耐性*Staphylococcus aureus*に対する[redacted]，[redacted]の抗菌活性（tosufloxacin，[redacted]，nadifloxacin，ofloxacin，levofloxacin，lomefloxacin，erythromycin，clindamycin，gentamicin，fradiomycin，micronomicin，cefmenoximeとの比較）	OFLX耐性MRSA	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-8
ヒト皮膚由来*Staphylococcus aureus*（MSSA及びMRSA）及び*Streptococcus pyogenes*新鮮分離株のM5121に対する感受性試験	メチシリン感受性*S. aureus*（MSSA） MRSA *Streptococcus pyogenes*	*In vitro*	[redacted]	[redacted] ([redacted])	4.2.1.1-22

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 試験菌種	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号 検査番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
M5121の抗菌作用に及ぼす諸因子の影響					
T-3912の抗菌活性に及ぼす培地種類，培地pH，ヒト血清添加及び接種菌量の影響	*S. aureus* *P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-9
殺菌作用					
Staphylococcus aureus SA113，*S. aureus* F-3395，*Staphylococcus epidermidis* JCM2414及び*Propionibacterium acnes* JCM6425に対するT-3912のMIC及びMBC	*S. aureus* MRSA *S. epidermidis* *P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-10
Propionibacterium acnes JCM6425の生育曲線に及ぼすT-3912の影響	*P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-11
Staphylococcus aureus SA113の生育曲線に及ぼすT-3912の影響	*S. aureus*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-12
耐性獲得					
Propionibacterium acnes JCM6425におけるT-3912に対する自然耐性菌出現頻度	*P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-13
Staphylococcus aureus SA113におけるT-3912に対する自然耐性菌出現頻度	*S. aureus*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-14
*Staphylococcus aureus*及び*Propionibacterium acnes*に対するT-3912のMutant prevention concentration（MPC）の測定	*S. aureus* *P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-15
Staphylococcus aureus SA113及び*Propionibacterium acnes* JCM6425におけるT-3912の試験管内耐性獲得	*S. aureus* *P. acnes*	*In vitro*	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-16

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 試験菌種	試験方法 投与経路	実施施設	試験番号 検査番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果					
*Propionibacterium acnes*によるマウス熱傷皮膚感染モデルにおけるT-3912外用製剤4% M512101の治療効果	ICR系マウス *P. acnes*	*In vivo* 経皮	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-17
*Propionibacterium acnes*によるマウス熱傷皮膚感染モデルにおけるT-3912外用製剤2% M512101（T-3912，2%含有）の治療効果	ICR系マウス *P. acnes*	*In vivo* 経皮	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-18
*Staphylococcus epidermidis*によるマウス熱傷皮膚感染モデルにおけるT-3912外用製剤2% M512101（T-3912，2%含有）の治療効果	ICR系マウス *S. epidermidis*	*In vivo* 経皮	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-19
Staphylococcus aureus SA113によるマウス熱傷皮膚感染モデルにおけるT-3912外用製剤1% M512101（T-3912，1%含有）の治療効果	ICR系マウス *S. aureus*	*In vivo* 経皮	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-20
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* F-3395によるマウス熱傷皮膚感染モデルにおけるT-3912外用製剤1% M512101（T-3912，1%含有）の治療効果	ICR系マウス MRSA	*In vivo* 経皮	富山化学工業株式会社	[redacted]	4.2.1.1-21

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 動物/細胞 （性別、例数/群）	投与方法	投与量	実施施設	試験番号	CTDにおける 記載箇所
副次的薬理試験						
副次的薬理試験は実施しなかった。						
安全性薬理試験						
中枢神経系 （一般症状及び行動に及ぼす影響）	SD系ラット （♂、6/group）	皮下	10、30、100 mg/kg	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-1
GABA受容体結合に対する作用	SD系ラット （脳シナプス膜）	*In vitro*	M5121・ナジフロキサシン（NDFX） 10^{-4} – 10^{-10} mol/L ノルフロキサシン（NFLX） 1st exp. 10^{-4} – 10^{-10} mol/L 2nd exp 10^{-4} – 10^{-9} mol/L 3rd exp 10^{-5} – 10^{-9} mol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-6
非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発作用	ICR系マウス	脳室内	M5121・NDFX 6、20、60、200 µg/body NFLX 0.6、2、6、20 µg/body	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-7
hERG電流	hERG チャネル発現 CHO-K1細胞	*In vitro*	0.1、0.3、1、3、10 µmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-3
血圧、心拍数、心電図 （テレメトリー法）	ビーグル犬 （♂♀、各3/group）	皮下	1.25、5、20 mg/kg	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.4
呼吸器系 （無拘束・無麻酔下）	SD系ラット （♂、8/group）	皮下	10、30、100 mg/kg	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-5

2.6.3.1 薬理試験

一覧表（続き） 被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系 動物/細胞 （性別、例数/群）	投与方法	投与量	実施施設	試験番号	CTDにおける 記載箇所
薬力学的薬物相互作用試験						
安全性薬理試験の項目に含めた。						

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2に記載の図表を参照する。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：オゼノキサシン

評価対象となる組織	動物/細胞	投与方法	投与量[a)]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
中枢神経（一般症状及び行動）	SD系ラット	皮下	10、30、100 mg/kg	雄、6/群	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3-1
GABA受容体結合に対する作用	SD系ラット（脳シナプス膜）	*In vitro*	M5121･NDFX 10^{-4} – 10^{-10} mol/L NFLX 1st exp. 10^{-4} – 10^{-10} mol/L 2nd exp 10^{-4} – 10^{-9} mol/L 3rd exp 10^{-5} – 10^{-9} mol/L	雄	M5121･NDFX 単独及び10^{-4} mol/Lビフェニル酢酸共存下で、M5121及びNDFXは10^{-4} mol/Lまで$GABA_A$受容体結合阻害作用を示さなかった。 NFLX ビフェニル酢酸非存在下で3.9×10^{-5} mol/L、存在下で3.9×10^{-8} mol/Lであり、NFLXの$GABA_A$受容体阻害作用はビフェニル酢酸の存在下で増強された。	不適	[redacted]	4.2.1.3-6
非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発作用	ICR系マウス	脳室内投与	M5121･NDFX 6、20、60、200 μg/body NFLX 0.6、2、6、20 μg/body	雄、10/群	単独投与 M5121及びNDFXは20 μg/bodyまでは痙攣が見られず、60 μg/body以上で痙攣を誘発した。NFLXは0.6 μg/body以上で痙攣を誘発した。 ビフェニル酢酸併用時 M5121は6 μg/bodyでは痙攣が見られず20 μg/body以上で痙攣を誘発した。NDFXは6 μg/body以上で、NFLXは0.6 μg/body以上で痙攣を誘発した。	適	[redacted]	4.2.1.3-7
hERG電流	hERG チャネル発現CHO-K1細胞	*In vitro*	0.1、0.3、1、3、10 μmol/L	-	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3-3

a): 単回投与

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：オゼノキサシン

評価対象となる組織	動物/細胞	投与方法	投与量[a)]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
血圧、心拍数、心電図（テレメトリー法）	ビーグル犬	皮下	1.25、5、20 mg/kg	雌雄、各3/群	5 mg/kgで投与後30分～1時間に血圧と心拍数が増加、投与後30分にRR間隔とQT間隔が短縮。 20 mg/kgで投与後30分～2時間に血圧が上昇、投与後30分～1時間に心拍数が増加、投与後30分～1時間にRR間隔とQT間隔が短縮。	適	[redacted]	4.2.1.3-4
呼吸器系（無拘束・無麻酔下）	SD系ラット	皮下	10、30、100 mg/kg	雄、8/群	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3-5

a): 単回投与

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用

2.6.3.4 に記載の図表を参照する。