



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the antibacterial activity of a novel fluoroquinolone, OPS-2071, against enteropathogenic bacteria [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	岡, 大輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	乙第7169号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88081
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Oka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）

氏名：岡 大輔

学位論文題名

Studies on the antibacterial activity of a novel fluoroquinolone, OPS-2071,
against enteropathogenic bacteria

（腸管感染症起因菌に対する新規フルオロキノロン抗菌剤 OPS-2071 の抗菌活性
に関する研究）

腸管感染症は途上国において、小児あるいは高齢者において年間の死亡者数が 170 万人と推定されており、依然として重要な疾患である。さらに先進国においても、米国 CDC より 2019 年のレポートで、腸管感染症起因菌である非チフス性サルモネラや赤痢、カンピロバクターや *Clostridioides difficile* などの薬剤耐性菌の脅威が報告されており、新規抗菌剤が必要とされている。

OPS-2071 は大塚製薬によって創製された新規キノロン系抗菌薬であり、キノロン系抗菌薬の特徴である広い抗菌活性に加え、低吸収性というユニークな薬物動態を示す薬剤である。この新規キノロン系抗菌薬である OPS-2071 の腸管感染症に対する治療薬としての適応の可能性について検討を行った。

第一章では、特に先進国で問題となっている *C. difficile* に対して治療薬としての可能性を検討した。具体的には臨床分離株および临床上罹患率や重症化率、薬剤耐性化が問題となっている強毒株に対する *in vitro* での抗菌活性、さらに殺菌性やその作用メカニズムの確認としてキノロン系抗菌薬の標的分子である DNA gyrase に対する阻害活性を評価した。さらには耐性菌の出現リスクに対する評価として、自然耐性菌出現頻度や、耐性菌出現阻止濃度 (Mutant prevention concentration: MPC) について *in vitro* での評価を行った。薬物動態として、薬効評価試験動物であるハムスターでの腸内薬物濃度、経口吸収性を評価するためにラットでの血中動態について評価を行った。最後に *in vivo* での治療効果として、ハムスターを用いた *C. difficile* 感染モデルを用いて治療効果を評価した。以上の検討の結果、OPS-2071 は対照薬であるバンコマイシンやフィダキソマイシンと比較して、強い *in vitro* 抗菌活性を示し、薬剤耐性菌の出現リスクも低い結果となった。薬物動態として、低吸収性で全身性の薬剤暴露は低く、キノロン系抗菌薬特有の副作用のリスクを抑えつつ、腸管内での高い薬物濃度を維持することから腸管感染症に適した薬物動態を示した。 *In vivo* での治療効果として、対照薬であるバンコマイシンやフィダキソマイシンと比較して非常に低い濃度から強い治療効果を示した。以上のことから OPS-2071 は、*C. difficile* 感染症の新たな治療選択肢となる可能性を示した。

第二章では、OPS-2071 のグラム陽性およびグラム陰性の主な腸管感染症起因菌に対する適応の可能性について検討するため、臨床分離株に対する *in vitro* の抗菌活性、さらに耐性出現リスクに対する検討として、抗菌活性および耐性菌出現

スクに関して自然耐性菌出現頻度および耐性菌出現阻止濃度検討の検討を行った。また、作用メカニズムの解析として標的分子である DNA gyrase および topoisomerase IV に対する阻害活性について既存キノロン耐性変異を含むそれらの酵素阻害活性について検討を行った。

In vitro 抗菌活性として、OPS-2071 はグラム陰性、グラム陽性菌のいずれに対しても広い抗菌活性を示し、既存キノロン系抗菌薬と比較し、その活性は特に既存キノロン系抗菌薬で耐性を示す MRSA や *Campylobacter jejuni* で顕著な強い抗菌活性を示した。これらの抗菌活性は標的分子の阻害活性と強い相関を示し、既存キノロン耐性変異を含む標的分子に対しても強い阻害活性を示した。

耐性菌出現リスクの評価に関して、OPS-2071 は既存キノロン系抗菌薬と比較し、*E. coli* に関しては同程度、*S. aureus*、*C. jejuni* に関しては耐性菌出現リスクが低い結果を示した。MPC は、それを下回る濃度で治療することによって耐性菌の出現を誘導するとされており、今回の既存薬のデータでは MPC と臨床上治療可能とされる抗菌活性 (breakpoint) を比較したところ、*S. aureus* では MPC が Breakpoint を大きく超える値を示し、その結果と相関するように既存キノロンに対する耐性菌が臨床上多く報告されている。それに対して *E. coli* では MPC は breakpoint を下回り、臨床上 MPC を超える濃度での治療が可能であることが示唆される。今回の試験でも *E. coli* の臨床分離株の既存キノロンに対する耐性菌は 57 株中 1 株のみであった。OPS-2071 は既存キノロンと比較し、同程度あるいは低い MPC を示し、さらに第一章で検討したように、OPS-2071 は低吸収性で腸管内で高い薬物濃度を示すことから、MPC をはるかに超える濃度で治療可能となり、耐性菌出現リスクが低いと考えられる。以上のことから、OPS-2071 は強い抗菌活性を示し、耐性菌出現リスクが低いことから、既存キノロン耐性 *Campylobacter* を含む広い腸管感染症に対して有望な治療薬となる可能性を示した。

OPS-2071 は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を示し、さらにその活性は *C. difficile* や *C. jejuni* など既存キノロン耐性菌を含む菌に対しても強い抗菌活性を示した。さらに薬物動態として、腸管感染症に適した低い経口吸収と高い腸管内での薬物濃度を示すことから、強い治療効果と耐性菌出現リスクが低いことが期待され、広く腸管感染症に対して有望な治療薬となる可能性が示された。