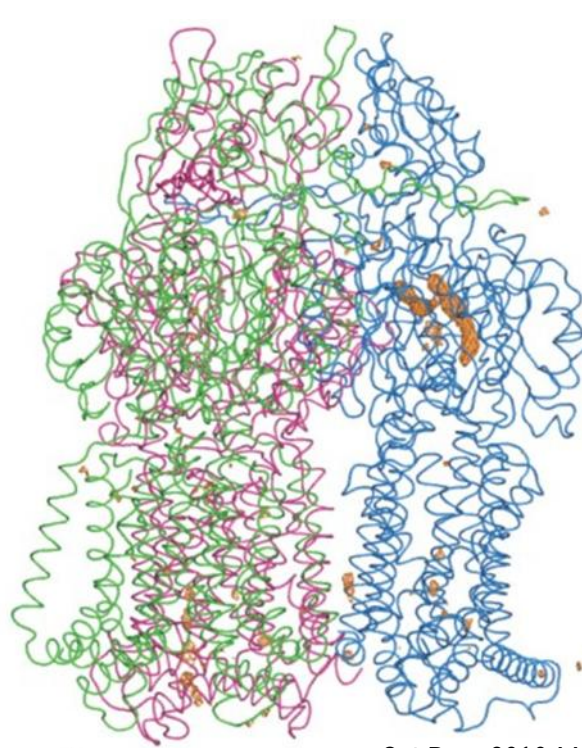


排出ポンプを封じて広げる治療の選択肢

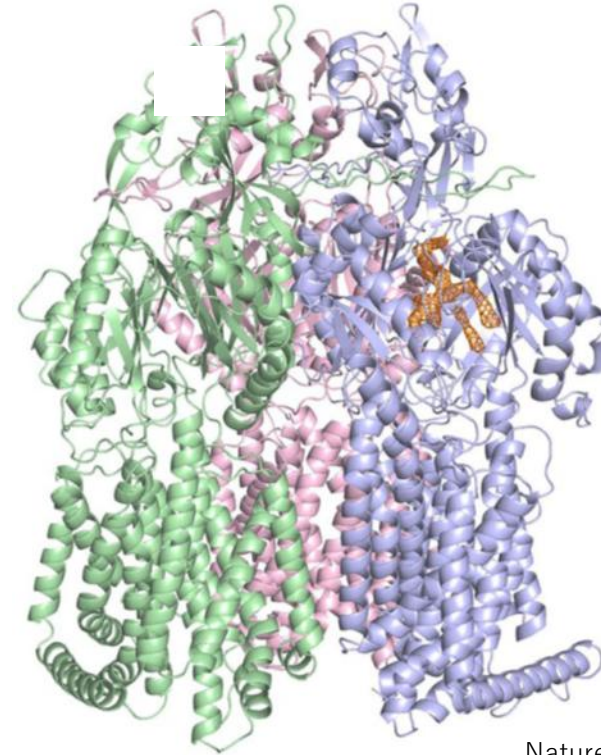
多剤耐性菌、特に緑膿菌などによる院内感染は、社会的にも深刻な課題となっています。耐性の原因の一つとして、抗菌薬を細胞外へ排出する「薬剤排出ポンプ」の関与が大きく、多くの抗菌薬の効果を著しく低下させています。私たちは、この排出ポンプ機能を選択的かつ効率的に阻害する新規化合物を開発しました。この阻害剤は、それ自体に抗菌活性を持たず、耐性菌が生じにくい点や、安全性の面でも有利な特性を持っています。さらに、**複数の排出ポンプに作用**することで、幅広い薬剤耐性に対応可能であり、既存の抗菌薬との併用により薬剤の再活用を実現し、治療の選択肢を大きく広げることが期待されます。



Structural Rationale of MexB-Specificity of PP



Sci Rep. 2019 Mar
13;9(1):4359.



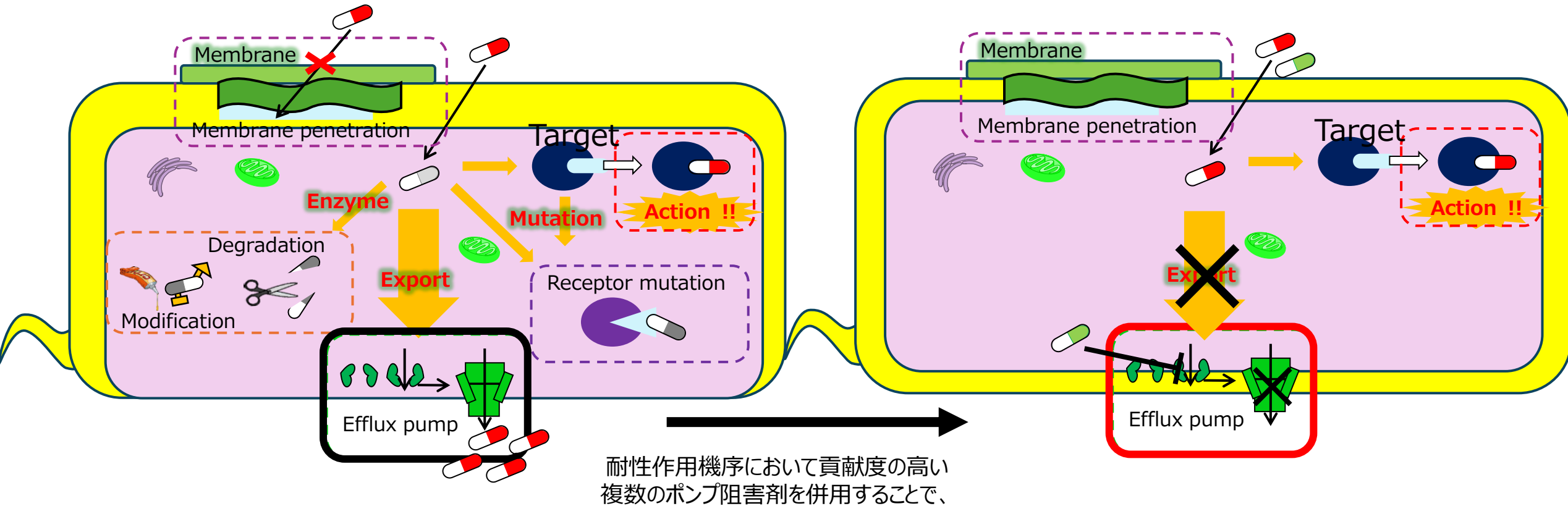
Nature. 2013 Aug
1;500(7460):102-6.

Crystal structure of D13-9001 (efflux pump inhibitor; left) or LMNG (detergent; right)-

bound MexB (one of efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*) is obtained.

In addition the crystal structural analysis of MexB and our compound (efflux pump inhibitor) is successfully performed.

多様な耐性機構の中で注目される薬剤排出ポンプ



排出ポンプ阻害は、失われた抗菌薬の有効性を取り戻す有望な戦略です。

MexAB & MexXY dual 阻害剤Compound Aの効果 ¹⁾

Antibiotics	Class	Efflux pump	MIC (μg/mL) alone/+EPI	Compound A 本発明	ABI-PP ²⁾ 先行ポンプ阻害剤	EPI 競合 ³⁾
aztreonam	monobactam	MexAB	32/ 8*	8**	≤4	16
cefepim	cephalosporin	MexAB/MexXY	16/ 4	8	>64	>64
levofloxacin	FQ	MexAB/MexXY	64/ 16	16	16	16
amikacin	AG	MexXY	8/ 2	8	>64	>64
gentamicin	AG	MexXY	4/ 1	8	>64	>64

*: EPI併用時のRestored MIC値
 **: Restored MIC値到達に必要量

1) Levofloxacin resistant strain, 2) *Nature*, **2013**. 500. 102. 3) WO2018165611

- **Our EPI significantly restores the antibacterial activity of existing drugs regardless of its class.**
- **Compound A demonstrates the potent and dual inhibition activities against both MexAB and MexXY.**

Copyright © 2024 Drug Seeds Alliance Network Japan (DSANJ)

DSANJ edits and creates this material based on non-confidential information received from the proposer and / or researcher. Any Secondary use of this material is strictly prohibited.

DSANJは研究者から受領した非秘密情報に基づいて本資料を編集・作成しています。本資料の二次利用を固く禁じます。

MexAB & MexXY dual 阻害剤Compound Bの効果

Strain No.	MIC (μg/mL) of Gentamicin (GEN)	MIC (μg/mL) of GEN + Compound B 6.25 μM	MIC (μg/mL) of GEN + Compound B 25 μM
No.1	128 (R)	8 (I)	4 (S)
No.2	64 (R)	8 (I)	4 (S)
No.3	64 (R)	8 (I)	4 (S)
No.4	64 (R)	4 (S)	4 (S)
No.5	32 (R)	4 (S)	≤2 (S)
No.6	16 (R)	≤2 (S)	≤2 (S)
No.7	16 (R)	≤2 (S)	≤2 (S)

MICs of Compound B against all tested strains : >50 μM
All tested strains : overexpression of genes MexY (≥10 × PAO1)

**ゲンタマイシン耐性臨床分離株（緑膿菌）に対し、
ゲンタマイシン&Compound B は有効である。**

Copyright © 2024 Drug Seeds Alliance Network Japan (DSANJ)

DSANJ edits and creates this material based on non-confidential information received from the proposer and / or researcher. Any Secondary use of this material is strictly prohibited.

DSANJは研究者から受領した非秘密情報に基づいて本資料を編集・作成しています。本資料の二次利用を固く禁じます。

- 物質特許：有
- 薬剤開発ステージ：**lead optimization**
- 企業と共同研究中であるが，早期導出を希望