

耐性菌用新規抗菌薬 Cefiderocol(セフィデロコル)

静岡県立静岡がんセンター 感染症内科 倉井華子
静岡県立総合病院 腎臓内科・臨床検査科 伊藤健太

多剤耐性菌の種類は増える一方、新たな抗菌薬の開発のスピードは年々落ちていっています。塩野義製薬が開発した Cefiderocol が 2019 年に米国で承認され、2023 年 11 月に国内でも承認されました(フェトロージャ®)。昔からある抗菌薬を大切に使うこととともに、新たな抗菌薬の開発も多剤耐性菌対策では重要です。今回は Cefiderocol についてまとめます。

Cefiderocol はカルバペネマーゼ産生の腸内細菌目細菌や多剤耐性ブドウ糖非発酵菌に効果を持つ新規シデロフォア系セファロスポリンです。シデロフォアとは、細菌により産生される物質で、細菌の中に鉄を回収する役目を果たしています。鉄は多くの哺乳類に必須の金属元素でもあり、細菌にとっても不可欠な栄養素でもあるようです¹⁾。シデロフォアは鉄に対する親和性が非常に高く、宿主のトランスフェリンやラクトフェリンに結合されている鉄と結合し、細菌内に能動的に運ばれます。こうした鉄利用の阻害は黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌など多くの細菌で確認されています。今回の Cefiderocol はこの細菌の鉄輸送システムを利用し、シデロフォア抗菌薬を能動的に標的菌に取り込ませて死滅させることができるようです²⁾。このメカニズムは「トロイの木馬」戦略と呼ばれ、多くの製薬会社により 1980 年代より開発が進められました。

ここでシデロフォアが宿主の鉄と結合することで、貧血の患者に Cefiderocol を使用して貧血が悪化することはないのか、貧血の患者での効果がおちることはないかという疑問が生じます。これについては、まだ不明な点が多いですが、院内肺炎を対象とした第 3 相試験で貧血の患者で Cefiderocol とメロペネムを比較し、効果と貧血関連の有害事象の発生に有意差がないとする研究が出ています³⁾。

1990 年代初めに、塩野義製薬株式会社が緑膿菌を含むグラム陰性病原体に対して強力な抗菌活性を有するシデロフォア・セファロスポリン S-9096 を同定し、現在に至ります²⁾。作用機序は他の β -ラクタム系抗生物質と同様に、ペニシリン結合タンパク(PBP)を阻害することにより細胞壁合成を阻みます。Enterobacter 属、Klebsiella 属、Proteus 属、大腸菌などの腸内細菌目細菌に加え、緑膿菌、アシネトバクター属、*Stenotrophomonas maltophilia* にも有効とされます。

投与方法は経静脈的に 2g を 8 時間ごとが標準量です。臨床効果はまだ限られたものになりますが、カルバペネム耐性腸内細菌による院内肺炎、血流感染、複雑性

尿路感染症を対象とした第 3 相試験で、既存の最適化治療薬と効果や安全性に有意差はありませんでした⁴⁾。Cefiderocol は細菌のカルバペネムへの耐性機序(βラクタマーゼによる抗菌薬の不活化、ポーリンチャネルの変異による膜透過性低下、排出ポンプの過剰産生)による影響を受けずに抗菌力を発揮するため、今後の多剤耐性菌グラム陰性桿菌感染症に期待が持てる薬剤です。

これからも国内外で新規抗菌薬の開発が進むことを期待します。

1) 茂呂寛. 感染症における鉄代謝～宿主、病原体、抗微生物薬の視点から～. 日本化学療法学会雑誌. 169-175. 2019

2) Sato T, Yamawaki K: Cefiderocol : Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. Clin Infect Dis. 2019 Nov 13;69(Suppl7): S538-S543. PMID:31724047

3) Skaar EP, et al.: Iron serum levels and iron homeostasis parameters in patients with nosocomial pneumonia treated with cefiderocol: post hoc analysis of the APEKS-NP study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022 Mar;41(3):467-476. PMID:35025025

4) Bassetti M, et al.: Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):226-240. PMID:33058795