



多剤耐性抗結核薬デラマニドとベダキリン

21 世紀の新規抗生剤

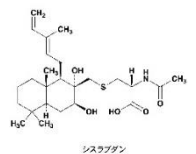
<https://l-hospitalier.github.io>

2018.11

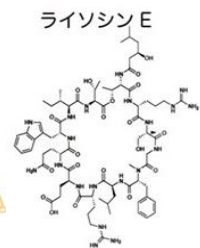
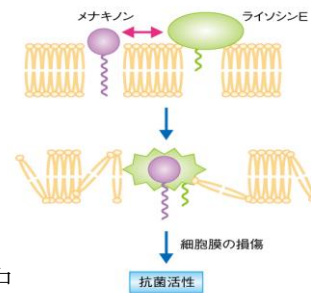
感染対策の基礎知識

#167

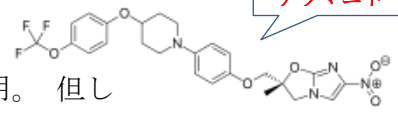
【開発中の抗 MRSA 剤】シスラブダン cyslabdan は石垣島の放線菌から抽出された。MRSA に対する MIC は $64 \mu\text{g/mL}$ だが MIC= $16 \mu\text{g/mL}$ のイミペナム（**チエナム**）と併用で MIC は $0.015 \mu\text{g/mL}$ まで低下し一千倍強力になる。メロペネムと併用では MIC= $0.125 \mu\text{g/mL}$ 。MRSA の細胞壁を作る遺伝子 **femA** 阻害剤と判明。実用化は？
抗耐性菌薬ライソシン E も沖縄の土壌から発見され蚕を用いて MRSA に対する抗菌活性が研究された。構造は環状リポペプチド。作用機序は細胞膜のメナキノン（ビタミン K の一種）と結合して細胞膜を破壊、殺菌的に作用。メナキノンは原核生物の嫌気性呼吸鎖でユビキノンを相当する電子伝達体として機能。



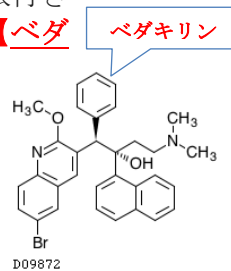
ノソコマイシン A もライソシン同様蚕を使って開発された MRSA に有効な抗菌薬、両者とも臨床試験まで時間が必要。【セフトロリン（テフロロ）】武田開発のプロドラッグ、セフトロリン・フォサミル（TAK-599）は MRSA にも有効な**第 5 世代セファロsporin**として 2010 年 FDA が承認、EMA に承認申請中で大日本住友（DSP-5990）からアナウンスされた。しかし大日本住友の株主向けの決算説明に 2014 年変更として「開発中止品目 DSP-5990（日本、第 1 相試験）」と記載、なぜ開発中止したのか不明。薬局で調べたところ開発の権利は武田に戻っているようで、上層部の経営判断？ 重大副作用の報道はないが、製薬企業にとっては膨大な開発費用のかかる短期使用の抗菌剤は収益向上が期待できず、高脂血症、高血圧、DM 用の長期服用薬の開発を優先させることが利潤を上げる経営となる。【**新規の抗結核薬**】**【デラマニド（デルティバ）**】は 1971 年発売のリファンピシン以来 40 年ぶりの新しい機序による抗多剤耐性結核菌抗生剤でメトロニダゾールと同じニトロイミダゾール系で構造は異なるがニトロ基を持つ。メトロニダゾールが病原体の持つニトロ還元酵素でニトロ化合物となり、これがフリーラジカルとして DNA の切断を行うのとは異なる作用機序で、結核菌が最外層に持つミコール酸合成阻害剤として作用。但し同系統薬のプレトマニド同様、結核菌特異的ニトロ還元酵素（**deazaflavin-dependent nitroreductase; Ddn**）により代謝されメトロニダゾール類似の病原菌細胞を障害するメカニズムも持つと考えられている。重篤な副作用として QT 延長症候群と心室細動があるので、EMA（欧州医薬品庁）は 2013 年承認を見送ったが 2014 年 4 月に制限付きで販売承認、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用で日本でも **2014 年 7 月承認**。【**ベダキリン（サチュロ）**】も **2017 年 11 月**、日本承認の抗多剤耐性結核薬で ATP 合成阻害剤。やはり QT 延長があり、いずれも RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対してのみ適応、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用が条件。ラリアチン A は結核菌にのみ強い抗菌活性を示す物質で今後の抗結核薬として開発中。【**21 世紀開発の抗生剤**】2000 年バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のみ適応のストレプトグラミン系**キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤**（シナシッド注射薬）とオキサゾリジノン系（リンコサミド系とも）**リネゾリド**（ザイボックス）。この**2 種は MRSA と VRE** が対象。2001 年ケトライド系（マクロライド）のテリスロマイシン。FDA は肝機能障害で一度却下、（審査員に利益供与で）翌年同一データで承認、審査担当医は詐欺で有罪。日本発売後意識消失ですぐ撤退（ケテック、三共）。2003 年人工弁などの血流関連感染に有効なアイオノフォア（菌の細胞膜に穴を開け Ca^{2+} を流入させて殺菌）のリポペプチド系抗剤**ダプトマイシン**。2005 年カルバペネム耐性菌にグリシルサイクリン（マクロライド）系抗生物質**チゲサイクリン**^{*1}（タイガシル）。2007 年のドリペネムはほぼすべての点でメロペネムに似るが 2012 年 FDA は Johnson & Johnson（塩野義開発）の**ドリペネム**（ドリボックス）の人工呼吸器関連肺炎 524 例についての治験を、イミペナムに較べ有意に高い全死亡率上昇がみられた、という理由で中止^{*2}。



【**新規の抗結核薬**】**【デラマニド（デルティバ）**】は 1971 年発売のリファンピシン以来 40 年ぶりの新しい機序による抗多剤耐性結核菌抗生剤でメトロニダゾールと同じニトロイミダゾール系で構造は異なるがニトロ基を持つ。メトロニダゾールが病原体の持つニトロ還元酵素でニトロ化合物となり、これがフリーラジカルとして DNA の切断を行うのとは異なる作用機序で、結核菌が最外層に持つミコール酸合成阻害剤として作用。但し同系統薬のプレトマニド同様、結核菌特異的ニトロ還元酵素（**deazaflavin-dependent nitroreductase; Ddn**）により代謝されメトロニダゾール類似の病原菌細胞を障害するメカニズムも持つと考えられている。重篤な副作用として QT 延長症候群と心室細動があるので、EMA（欧州医薬品庁）は 2013 年承認を見送ったが 2014 年 4 月に制限付きで販売承認、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用で日本でも **2014 年 7 月承認**。【**ベダキリン（サチュロ）**】も **2017 年 11 月**、日本承認の抗多剤耐性結核薬で ATP 合成阻害剤。やはり QT 延長があり、いずれも RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対してのみ適応、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用が条件。ラリアチン A は結核菌にのみ強い抗菌活性を示す物質で今後の抗結核薬として開発中。【**21 世紀開発の抗生剤**】2000 年バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のみ適応のストレプトグラミン系**キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤**（シナシッド注射薬）とオキサゾリジノン系（リンコサミド系とも）**リネゾリド**（ザイボックス）。この**2 種は MRSA と VRE** が対象。2001 年ケトライド系（マクロライド）のテリスロマイシン。FDA は肝機能障害で一度却下、（審査員に利益供与で）翌年同一データで承認、審査担当医は詐欺で有罪。日本発売後意識消失ですぐ撤退（ケテック、三共）。2003 年人工弁などの血流関連感染に有効なアイオノフォア（菌の細胞膜に穴を開け Ca^{2+} を流入させて殺菌）のリポペプチド系抗剤**ダプトマイシン**。2005 年カルバペネム耐性菌にグリシルサイクリン（マクロライド）系抗生物質**チゲサイクリン**^{*1}（タイガシル）。2007 年のドリペネムはほぼすべての点でメロペネムに似るが 2012 年 FDA は Johnson & Johnson（塩野義開発）の**ドリペネム**（ドリボックス）の人工呼吸器関連肺炎 524 例についての治験を、イミペナムに較べ有意に高い全死亡率上昇がみられた、という理由で中止^{*2}。



【**ベダキリン（サチュロ）**】も **2017 年 11 月**、日本承認の抗多剤耐性結核薬で ATP 合成阻害剤。やはり QT 延長があり、いずれも RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対してのみ適応、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用が条件。ラリアチン A は結核菌にのみ強い抗菌活性を示す物質で今後の抗結核薬として開発中。【**21 世紀開発の抗生剤**】2000 年バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のみ適応のストレプトグラミン系**キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤**（シナシッド注射薬）とオキサゾリジノン系（リンコサミド系とも）**リネゾリド**（ザイボックス）。この**2 種は MRSA と VRE** が対象。2001 年ケトライド系（マクロライド）のテリスロマイシン。FDA は肝機能障害で一度却下、（審査員に利益供与で）翌年同一データで承認、審査担当医は詐欺で有罪。日本発売後意識消失ですぐ撤退（ケテック、三共）。2003 年人工弁などの血流関連感染に有効なアイオノフォア（菌の細胞膜に穴を開け Ca^{2+} を流入させて殺菌）のリポペプチド系抗剤**ダプトマイシン**。2005 年カルバペネム耐性菌にグリシルサイクリン（マクロライド）系抗生物質**チゲサイクリン**^{*1}（タイガシル）。2007 年のドリペネムはほぼすべての点でメロペネムに似るが 2012 年 FDA は Johnson & Johnson（塩野義開発）の**ドリペネム**（ドリボックス）の人工呼吸器関連肺炎 524 例についての治験を、イミペナムに較べ有意に高い全死亡率上昇がみられた、という理由で中止^{*2}。



【**ベダキリン（サチュロ）**】も **2017 年 11 月**、日本承認の抗多剤耐性結核薬で ATP 合成阻害剤。やはり QT 延長があり、いずれも RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対してのみ適応、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用が条件。ラリアチン A は結核菌にのみ強い抗菌活性を示す物質で今後の抗結核薬として開発中。【**21 世紀開発の抗生剤**】2000 年バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のみ適応のストレプトグラミン系**キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤**（シナシッド注射薬）とオキサゾリジノン系（リンコサミド系とも）**リネゾリド**（ザイボックス）。この**2 種は MRSA と VRE** が対象。2001 年ケトライド系（マクロライド）のテリスロマイシン。FDA は肝機能障害で一度却下、（審査員に利益供与で）翌年同一データで承認、審査担当医は詐欺で有罪。日本発売後意識消失ですぐ撤退（ケテック、三共）。2003 年人工弁などの血流関連感染に有効なアイオノフォア（菌の細胞膜に穴を開け Ca^{2+} を流入させて殺菌）のリポペプチド系抗剤**ダプトマイシン**。2005 年カルバペネム耐性菌にグリシルサイクリン（マクロライド）系抗生物質**チゲサイクリン**^{*1}（タイガシル）。2007 年のドリペネムはほぼすべての点でメロペネムに似るが 2012 年 FDA は Johnson & Johnson（塩野義開発）の**ドリペネム**（ドリボックス）の人工呼吸器関連肺炎 524 例についての治験を、イミペナムに較べ有意に高い全死亡率上昇がみられた、という理由で中止^{*2}。

【**ベダキリン（サチュロ）**】も **2017 年 11 月**、日本承認の抗多剤耐性結核薬で ATP 合成阻害剤。やはり QT 延長があり、いずれも RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対してのみ適応、既存の 3 種以上の抗結核薬との併用が条件。ラリアチン A は結核菌にのみ強い抗菌活性を示す物質で今後の抗結核薬として開発中。【**21 世紀開発の抗生剤**】2000 年バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のみ適応のストレプトグラミン系**キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤**（シナシッド注射薬）とオキサゾリジノン系（リンコサミド系とも）**リネゾリド**（ザイボックス）。この**2 種は MRSA と VRE** が対象。2001 年ケトライド系（マクロライド）のテリスロマイシン。FDA は肝機能障害で一度却下、（審査員に利益供与で）翌年同一データで承認、審査担当医は詐欺で有罪。日本発売後意識消失ですぐ撤退（ケテック、三共）。2003 年人工弁などの血流関連感染に有効なアイオノフォア（菌の細胞膜に穴を開け Ca^{2+} を流入させて殺菌）のリポペプチド系抗剤**ダプトマイシン**。2005 年カルバペネム耐性菌にグリシルサイクリン（マクロライド）系抗生物質**チゲサイクリン**^{*1}（タイガシル）。2007 年のドリペネムはほぼすべての点でメロペネムに似るが 2012 年 FDA は Johnson & Johnson（塩野義開発）の**ドリペネム**（ドリボックス）の人工呼吸器関連肺炎 524 例についての治験を、イミペナムに較べ有意に高い全死亡率上昇がみられた、という理由で中止^{*2}。

*1 チゲサイクリンは人工呼吸器関連肺炎（VAP: Ventilator Associated Pneumonia）で他剤に較べ有意に死亡率が高かった（#130「AMR 耐性菌②」で既述）。*2 複雑性腹腔内感染症と複雑性尿路感染症ではドリペネム（DRPM）の有効性と安全性に問題はないとも。しかし FDA は 2014/3/5「いかなる肺炎にもドリペネムの使用を承認しない」と。EMA（European Medical Agency）の反応は 2012/6/12 院内肺炎に対する DRPM の効果が不十分として使用量倍増を勧告。