

新抗生物質、シデロフォアセファロスポリン Cefiderocol (S-649266)

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

2018.3

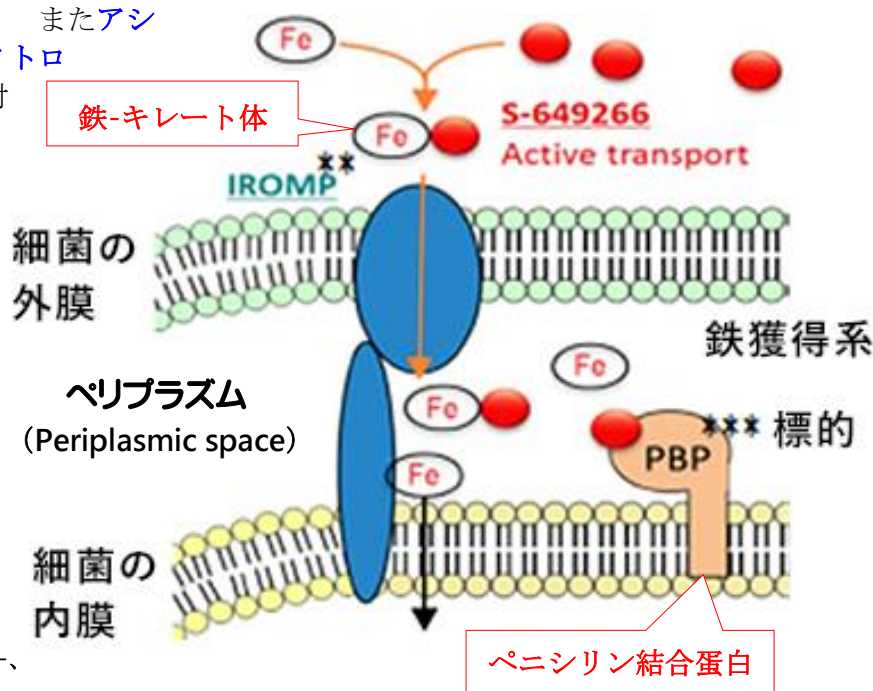
【Introduction】 シデロホアとはギリシャ語で「鉄運搬体」のこと。植物は土中のⅡ価の鉄イオンしか吸収できない。高等植物が土壌から鉄を獲得する機構にはストラテジーⅠとストラテジーⅡがある。イネ科以外の植物はストラテジーⅠ、イネ科植物は鉄溶解性物質シデロホアを分泌、これを利用するストラテジーⅡを使う。シデロホアは細菌や真菌類も利用し植物のシデロホアは特にファイトシデロホアと呼ばれる。この化合物は、鉱物相から Fe^{3+} 錯体を取り出し、能動輸送により鉄を栄養素として吸収することを可能にする。多くのシデロホアは非リボソームペプチド。細菌体内の鉄分濃度は $10^{-24} \text{ mol L}^{-1}$ 程度に維持される必要があるため、細菌は外部から鉄を獲得する機構を持つ。例えば、炭疽症の原因菌 *Bacillus anthracis* は2種類のシデロホア、バチリバクチン (bacillibactin) とペトロバクチン (petrobactin) を分泌し、鉄タンパク質から二価鉄を吸収している。シデロホアが反応する鉄は Fe^{3+} であり、 Fe^{2+} に対する親和性は低い。微生物は一般的に、シデロホアと結合している Fe^{3+} を Fe^{2+} に還元することでシデロホアから鉄分を放出させている。シデロホアは極めて鉄との親和力の強いキレート剤で、鉄剤中毒の治療薬としてすでにデフェロキサミン B が実用化されている。

【state of the art】 多剤耐性緑膿菌、アシネトバクター、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの多剤耐性グラム陰性菌感染症に有効な新規抗生剤の開発が期待されている。Cefiderocol はヨーロッパで収集された約 5000 株のグラム陰性菌に対し MIC 1mg/L 以下の抗菌力を示した (2014)。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌に対しコリスチンや他のセファロスポリン・セファロスポリナーゼ阻害薬合剤の MIC がそれぞれ 8, 64, 64 mg/L であったのに対し 4mg/L と安定していた。

【Trojan horse、トロイの木馬】 Cefiderocol はシデロホア構造を持つため鉄とキレート体を形成し、細菌の能動的な鉄の取り込み経路を通してグラム陰性菌の外膜を通過してトロイの木馬のようにグラム陰性菌のペリプラズム空間に取り込まれ、効率良くペニシリン結合蛋白 (Penicillin Binding Protein) と結合して細胞壁の合成を阻害する。加えてカルバペネムを分解する β ラクターマーゼ (カルバペネマーゼ) に対して安定であるため、狭いペリプラズム空間で高濃度の β ラクターマーゼを放出して効率良く β ラクタム環抗生剤を破壊するグラム陰性菌に対して効力を発揮する。

【高度耐性菌に有効】 メタロ β ラクターマーゼ (MIC=4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、KPC (2 μg)、VIM、IMP、NDM および OXA 型カルバペネマーゼに対し抗菌力を発揮。またアシネトバクター・バウマニ、ステノトロホモナス・マルトフィリアに対しても MIC は 4mg/L 以下であった。ステノトロホモナス・マルトフィリアは2種の β ラクターマーゼを持ちカルバペネムに自然耐性であることから近年注目されている菌種であるが Cefiderocol の MIC は 0.25 mg/L。2018 年 2 月グローバル治験Ⅲ相。シデロホア-アミノペニシリン複合体も合成されている。

β ラクターマーゼの名前：KPC: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase、VIM: イタリアのヴェロナで、IMP: イミペナムⅢから秋田で、NDM: ニューデリーメタロー、OXA; オキサシリンを分解するので。



グラム陰性菌