

新抗生物質、シデロホア・セファロスポリン Cefiderocol (S-649266)

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

2018.3

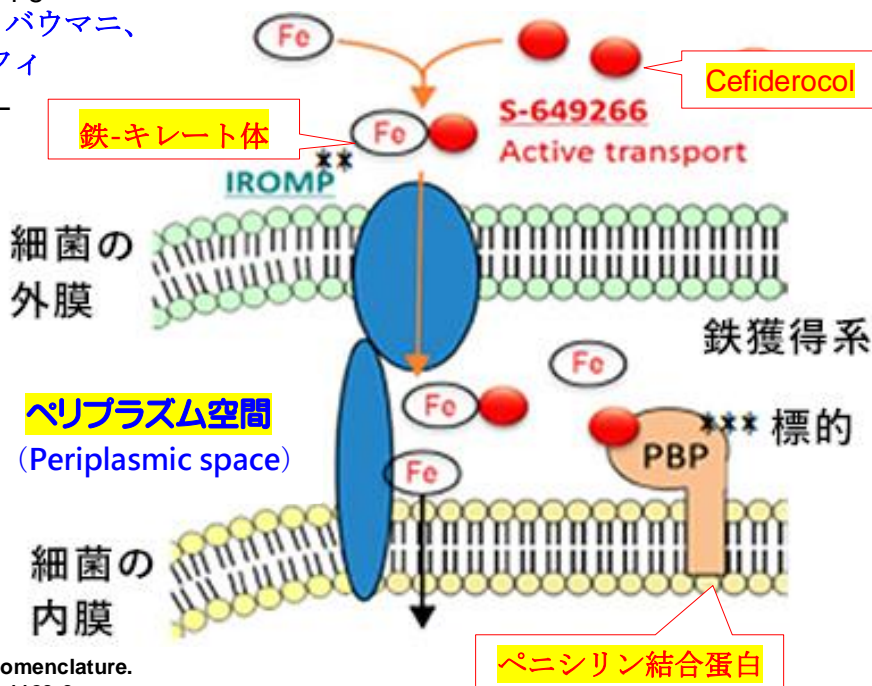
【Introduction】シデロホア (シデロクロム) はギリシャ語で「鉄運搬体」のこと。通常植物は可溶性のⅡ価の鉄イオンしか吸収できない。高等植物が土から鉄を獲得する機構には戦略Ⅰと戦略Ⅱがあり、イネ科以外の植物は戦略Ⅰを、イネ科植物は鉄溶解性物質シデロホアを分泌、これを利用した戦略Ⅱを使う。シデロホアは細菌や真菌類も利用し、植物シデロホアは特にフィトシデロホアと呼ばれる。この化合物は、鉱物層からⅢ価の Fe^{3+} 錯体を取り出し、能動輸送により栄養素として鉄の吸収を可能にしている。多くのシデロホアは非リボソームペプチド。細菌体内の鉄分濃度は $10^{-24} \text{ mol L}^{-1}$ 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。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。一般に微生物は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る。シデロホアは極めて鉄と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 現状】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要望されている。

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 が 1 $\mu\text{g/mL}$ 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てもコリスチンやセファロスポリン・セファロスポリナーゼ阻害薬合剤の MIC がそれぞれ 8、64 $\mu\text{g/mL}$ であったのに対し 4 $\mu\text{g/mL}$ 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容易に通過、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て効率良くペニシリン結合蛋白 (Penicillin Binding Protein) と結合し細胞壁合成を阻害する。加えてカルバペネムを分解する β ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ) に対して安定で、狭いペリプラズム空間で高濃度の β ラクタマーゼを放出して容易に β ラクタム環抗生剤を破壊する多剤耐性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】KPC (2 μg)、VIM、IMP、NDM 等のメタロ β ラクタマーゼ (MIC=4 $\mu\text{g/mL}$) 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 4 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 。2018 年 2 月現在グローバル治験Ⅲ相にある。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 ラクタマーゼの名称 (Nomenclature) は日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会の4学会連携提案 (2017) の初めに略語説明がある。Jacoby G.A. β -lactamase nomenclature. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1123-9



グラム陰性菌