



2022年2月28日放送

「新しい抗菌薬の開発」

東邦大学 微生物・感染症学感染制御学分野教授 石井 良和

はじめに

最近我が国でも2種類のβ-ラクタマーゼ阻害薬配合剤が承認され、新規抗菌薬が臨床で使用できるようになりました。そのうちの一つは、一部のロットで無菌試験の規格に適合しないことから、残念ながら出荷停止となってしまいました。しかし、1日も早く問題が解決されて再び使えるようになると良いと思います。

今後、耐性菌への対策を何も講じないと、2050年には年間1000万人が、感染症が原因で死亡するとの推定があります。細菌は、抗菌薬の選択圧の下で、突然変異やプラスミド、トランスポゾンまたはインテグロンなどの可動性遺伝因子を介して耐性を獲得します。2000年以降新規抗菌薬の開発が停滞したことから、アメリカ感染症学会は「10x20イニシアチブ」という2020年までに10種類の抗菌薬を上市することを目標に掲げました。さらに、2017

年に世界保健機関は、新規抗菌薬を優先的に研究開発すべき病原体リストを公表しました。その中で重点的に抗菌薬を開発すべき細菌として、カルバペネム耐性アシネトバクター属菌、カルバペネム耐性緑膿菌、および第3世代セファロスポリン耐性あるいはカルバペネム耐

WHOが示した優先して治療薬を研究開発すべき病原体リスト

耐性菌名	優先度
多剤耐性・超多剤耐性結核菌	Critical
多剤耐性アシネトバクター属菌	Critical
多剤耐性緑膿菌	Critical
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌	Critical
ESBL産生腸内細菌目細菌	Critical
第三世代セファロスポリン耐性淋菌	High
フルオロキノロン耐性淋菌	High
バンコマイシン耐性腸球菌	High
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	High
バンコマイシン耐性・中間耐性黄色ブドウ球菌	High
薬剤耐性ヘリコバクターピロリ	High
薬剤耐性カンピロバクター属菌	High
薬剤耐性サルモネラ属菌	High
ペニシリン耐性肺炎球菌	Medium
フルオロキノロン耐性赤痢菌	Medium
ペニシリン耐性ヘモフィルス属菌	Medium

性腸内細菌目細菌などのグラム陰性菌が多くを占めています。最近、多剤耐性グラム陰性菌による感染症の治療薬として我が国でもタゾバクタム/セフトロザンやレレバクタム/イミペネム/シラスタチンが承認されました。今回はそれら2つに加えて、我が国で承認されていない抗菌薬を含めて紹介いたします。

タゾバクタム/セフトロザン

タゾバクタム/セフトロザンは、新規オキシイミノアミノチアゾリルセファロスポリンであるセフトロザンおよびペニシラン酸スルホン誘導体のβ-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムとの配合剤です。セフトロザンは、第3世代セファロスポリンであるセフトラジジム類縁化合物ですが、クラスCに属するβ-ラクタマーゼに安定なこと、細胞壁合成酵素を強力に阻害することが特徴です。但し、タゾバクタム/セフトロザン

はカルバペネマーゼ産生株には抗菌力を示しません。また、セフトロザンは嫌気性菌に対する抗菌力が一部弱いため、複雑性腹腔内感染症にはメトロニダゾールと組み合わせ合わせて投与することが必要です。

β-ラクタマーゼのクラス分類、性質および代表的酵素			
クラス分類	産生菌種など	好適基質	代表的な酵素名
クラスA	ブドウ球菌	ペニシリン	PC1
	腸内細菌目細菌	ペニシリン	TEM-1、TEM-2、SHV-1
クラスA		ペニシリン、第一～第四世代セファロスポリン、アズトレオナム	CTX-M型、TEM-3、SHV-2など
	腸内細菌目細菌	ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム	KPC-2、SMA-1、NMC-A
クラスB	腸内細菌目細菌、緑膿菌	ペニシリン、セファロスポリン、セファマイシン、カルバペネム	IMP-1、VIM-1、NDM-1
クラスC	腸内細菌目細菌、緑膿菌	ペニシリン、セファロスポリン、セファマイシン	AmpC、CMY-1、DHA-1
クラスD	アシネトバクター属菌	ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム	OXA-23、OXA-24、OXA-51、OXA-58
	腸内細菌目細菌	ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム	OXA-48、OXA-181

レレバクタム

レレバクタムは、クラスAおよびクラスCに属するβ-ラクタマーゼを阻害するジアザビシクロオクタン系のβ-ラクタマーゼ阻害剤です。イミペネム-シラスタチンは、KPCやOXA型カルバペネマーゼ産生菌、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼであるESBLやクラスCに属するβ-ラクタマーゼを大量に産生する菌株には抗菌力が低下します。そこで、これらの耐性機構を有する菌株に対するイミペネムの抗菌力を回復させるためにレレバクタムが配合されました。但し、レレバクタムは、IMP、VIMまたはNDMなどのクラスBやクラスDに属するカルバペネマーゼを阻害しません。我が国でも昨年、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンは承認され、臨床で使えるようになりました。但し、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンは薬剤感受性検査成績が感性となった細菌による感染症であっても、レレバクタムはクラスBやクラスDに属するカルバペネマーゼ

を阻害しないので、その産生の有無を確認することが重要です。

アビバクタム/セフトジジム

アビバクタム/セフトジジムは、第3世代セファロスポリンのセフトジジムおよびレバクタムと同系統のジアザビシクロオクタン系β-ラクタマーゼ阻害剤のアビバクタムの配合剤です。アビバクタムは世界で初めて開発されたジアザビシクロオクタン系のβ-ラクタマーゼ阻害剤です。セフトジジムは、古典的なTEM-1やSHV-1などのβ-ラクタマーゼに安定で、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有しますが、ESBLやクラスC、カルバペネマーゼ産生菌に対する抗菌力が強くありませんでした。そこで、クラスAおよびクラスCに属するβ-ラクタマーゼの活性中心に共有結合するアビバクタムを配合することで、セフトジジムの分解抑制を目的に開発されました。アビバクタム/セフトジジムは、クラスBに属するカルバペネマーゼを除き、KPC型およびクラスDに属するOXA-48などの産生株に対しても良好な抗菌活性を示しました。なお、アビバクタムも、レバクタムと同様にクラスBに属するβ-ラクタマーゼを阻害しませんが、OXA-48など、一部のクラスDに属するカルバペネマーゼを阻害するという、特徴を有しています。

バボルバクタム/メロペネム

バボルバクタム/メロペネムは、カルバペネムのメロペネムと環状β-ラクタマーゼ阻害剤の新規β-ラクタマーゼ阻害剤のバボルバクタムとの配合剤です。メロペネムはグラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有し、カルバペネマーゼを除くβ-ラクタマーゼに安定です。バボルバクタムに抗菌活性はありませんが、ジアザビシクロオクタン系阻害剤と同様、セリン型カルバペネマーゼによるメロペネムの加水分解を防ぎます。ただし、

バボルバクタム

も他のβ-ラクタ

マーゼ阻害剤と

同様、クラスB

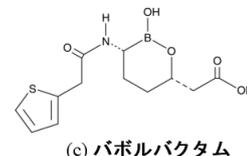
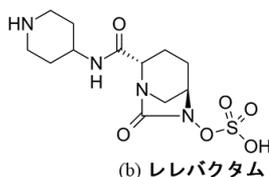
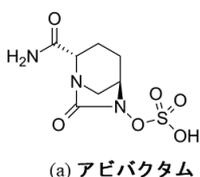
およびクラスD

に属するカルバ

ペネマーゼを阻

害できないことに注意が必要です。

新規β-ラクタマーゼ阻害剤の化学構造



セフィデロコール

セフィデロコールは、3位側鎖にカテコール基を導入した新規シデロフォアセファロスポリンと呼ばれる構造を有しています。シデロフォアは第二鉄イオンに結合すると好気性グラム陰性菌の鉄取り込みシステムを介して能動的に菌体内に輸送され、抗菌活

性を示します。さらにセフィデロコールは、カルバペネマーゼによる分解をされにくい特徴も有しており、腸内細菌目細菌、ビブリオ属菌、アシネトバクター属菌、*Pseudomonas* 属菌および *Burkholderia* 属菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌活性を有しています。セフィデロコールはカルバペネム耐性グラム陰性菌による血流感染、複雑性尿路感染、院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎といった重症感染症に対する治療効果が期待されます。

スロペネム

スロペネムは、グラム陽性菌と *Stenotrophomonas maltophilia* および緑膿菌を除くグラム陰性菌に対する抗菌力を有する新規カルバペネムです。スロペネムは、ESBL 産生腸内細菌目細菌やグラム陰性嫌気性菌に対しても抗菌活性を示します。一度、開発が中止されましたが、再開されています。

プラゾマイシン

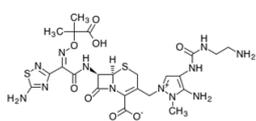
プラゾマイシンは、シソマイシン類縁の新規アミノ配糖体系薬です。緑膿菌、アシネトバクター属菌およびアミノ配糖体修飾酵素を産生するカルバペネム耐性腸内細菌目細菌を含むグラム陰性菌に対する幅広い抗菌活性を示しますが、リボソームメチル酵素産生株には効果がありません。プラゾマイシンとコリスチン、メロペネムまたはホスホマイシンとの併用は、VIM-1 または KPC-2 といったカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌に対して相乗作用を示すとの報告がありますので、これらの耐性菌による感染症の治療薬として期待されます。

エラバサイクリン

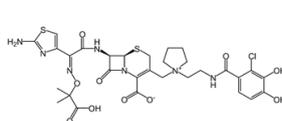
エラバサイクリンは、チゲサイクリン類縁の新規フルオロサイクリンです。エラバンシンは *Burkholderia cepacia* を除くグラム陰性菌に幅広い抗菌活性を示します。エラバサイクリン

は、テトラサイクリン排出システムやリボソーム保護タンパク質によるテトラサイクリン系薬耐性菌にも有用で、カルバペネム耐性アシネトバクター属

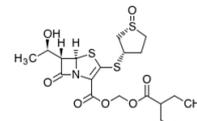
新規感染症治療薬の化学構造



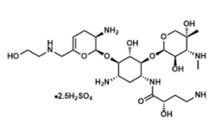
(a) セフトロザン



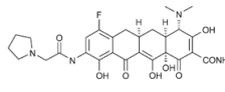
(b) セフィデロコール



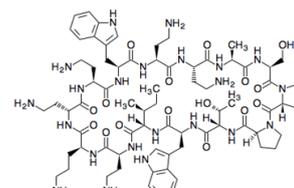
(c) スロペネム



(d) プラゾマイシン



(e) エラバサイクリン



(f) ムレパバジン

菌に対しても強力な抗菌力を有します。さらに、エラバサイクリンはバイオフィルムを形成した尿路病原性大腸菌に対する抗菌力を有することが特長です。米国 FDA および EMA は、2018 年に成人複雑性腹腔内感染症に対してエラバサイクインが承認されました。今後のさらなる適応症の拡大に期待が持たれます。

ムレパバジン

ムレパバジンは、外膜タンパク質を作用標的とする新規クラスの抗菌薬で、緑膿菌のリポ多糖合成に重要な外膜リポ多糖輸送タンパク質を作用標的としています。したがって、本剤は緑膿菌のみを標的とする抗菌薬で、多剤耐性株にも活性を示します。ムレパバジンは人工呼吸器関連肺炎に対する治療薬として期待されています。

以上、グラム陰性菌に対して開発され、我が国でも臨床応用されている抗菌薬及び、今後我が国で臨床応用が期待される抗菌薬について紹介しました。我が国でも抗菌薬の開発は進められていますが、さらに抗菌薬を開発しやすい環境整備が急務だと思っています。今後は、耐性菌に対する抗菌薬開発はもちろんですが、今ある抗菌薬を大切に使い、耐性菌の蔓延を抑制することも重要です。