

グラム陰性菌に対する新規抗菌薬 cefiderocol の作用機序

佐藤 剛章¹⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所*

受付日：2024 年 11 月 5 日 受理日：2024 年 12 月 10 日

グラム陰性菌のカルバペネム耐性の主要メカニズムには、 β -ラクタマーゼによる加水分解、薬剤排出ポンプによる排出、菌体外膜ポーリンチャンネルの欠損・変異による膜透過性低下がある。カルバペネム耐性菌に対する抗菌薬の活性は、これらの耐性メカニズムの組み合わせに大きく依存する。カルバペネム耐性 Enterobacterales やカルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* などの感染症に対して、新規 β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤 (BL/BLI) 配合剤が承認されたが、承認された BLI はいずれもメタロ型 β -ラクタマーゼ (MBL) に対して阻害活性がなく、臨床効果は限定的である。Cefiderocol (CFDC) は他のセファロスポリン系抗菌薬と同様に主に penicillin binding protein3 (PBP3) に結合してグラム陰性菌の細胞壁合成を阻害する。また、CFDC は、鉄イオンと錯体を形成し、細菌の鉄輸送チャンネルを利用して菌体内に能動的に取り込まれる特徴を有する。これにより、グラム陰性菌全般に対する活性が大きく改善されるとともに、ポーリンチャンネルの欠損や変異による薬剤透過性低下株や、薬剤排出ポンプを過剰産生する株に対しても高活性を維持する。さらに、独自の構造的特徴により、Ambler 分類におけるすべてのクラスの β -ラクタマーゼに対する安定性が改善されている。これらの特性により MBL 産生株を含むカルバペネム耐性菌に対して強い抗菌活性を示していることが大きな特徴である。上記のように、カルバペネム耐性獲得メカニズムのそれぞれを克服する CFDC は、薬剤耐性菌対策において重要な役割を果たす可能性があり、今後必要な患者への使用が進むことで、薬剤耐性菌による感染症の治療に大きく貢献することが期待される。

Key words: cefiderocol, Gram-negative bacteria, antimicrobial resistance, β -lactamase

はじめに

抗菌薬に対する薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) は、世界的な公衆衛生に対する脅威であり、2021 年にはグローバルで 114 万人の死亡に直接関与し、471 万人の死亡に関連したと推定されている^{1,2)}。さらに、グラム陰性菌ではカルバペネム耐性が増加し、その関連死は 1990 年の 61.9 万人から 2021 年では 103 万人に増加したと報告されている²⁾。これらのリスクが大きい病原体の AMR 増加のシナリオに対策を講じなければ、AMR による

直接の死亡者数は 2050 年に年間 191 万人、関連する死亡者数は 822 万人にまで膨れ上がると推定されており²⁾、グラム陰性菌におけるカルバペネム耐性は世界的に憂慮すべき深刻な課題である。

カルバペネム系抗菌薬は β -ラクタム系抗菌薬の一種であり、広範囲のグラム陰性菌に対して有効である。特に耐性菌の治療において汎用されているが、カルバペネム耐性菌の増加は大きな課題である。カルバペネム耐性菌に感染した患者は、感受性菌に感染した患者と比較して、死亡率が高くなる可能性が高いことが報告されている³⁾。カルバペネム耐性菌

*大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号

による疾病負担は、ほとんどの地域（アジア太平洋、インド大陸、ヨーロッパ、北米、およびラテンアメリカ）で類似しており、2017 年の報告では *Acinetobacter baumannii* や *Pseudomonas aeruginosa* といったブドウ糖非発酵菌の 60% 超がカルバペネム耐性菌であり、Enterobacterales よりもカルバペネム耐性の割合が一貫して高かった⁴⁻⁷⁾。2009 年から 2013 年にアメリカで院内感染と市中感染の両方のデータを収集した結果では、*A. baumannii* の 44.8%、*P. aeruginosa* の 14.2% がそれぞれカルバペネム耐性であったのに対し、Enterobacterales のカルバペネム耐性はわずか 1% であった。カルバペネム耐性菌による感染症全体の 82.3% が *A. baumannii* と *P. aeruginosa* によるものであった⁴⁾。

日本においては、2022 年時点においてカルバペネム耐性 *A. baumannii* は 1~3% 程度、カルバペネム耐性 *Escherichia coli* は 0.1% 以下と低い水準に留まっているが、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* として imipenem 耐性が 14.8%、meropenem 耐性が 9.5% と比較的高頻度に検出されており、今後の動向に注意が必要である⁸⁾。

1. グラム陰性菌のカルバペネム耐性のメカニズムとその問題点

グラム陰性菌がカルバペネム耐性を獲得する主なメカニズムとして、 β -ラクタマーゼによる加水分解、薬剤排出ポンプによる菌体外への排出、菌体外膜ポーリンチャネルの欠損・変異による膜透過性の低下などが報告されている⁶⁾。

カルバペネマーゼには、多様な分子種の存在が報告されており、活性中心のセリン残基が活性に寄与するセリン型 β -ラクタマーゼと、亜鉛分子が寄与するメタロ型 β -ラクタマーゼ（MBL）に分類することができる⁹⁾。セリン型 β -ラクタマーゼについては、Ambler らにより、そのアミノ酸配列の特徴などからクラス A、クラス C、クラス D の 3 種に大別されており、クラス A に属する KPC 型、クラス D に属する OXA 型などがカルバペネムを分解するカルバペネマーゼとして知られている。MBL についてはクラス B に分類されるが、NDM 型、VIM 型、IMP 型などが知られており、いずれの酵素もカルバペネム系抗菌薬を分解することが報告されている^{6,9)}。

MBL を含むカルバペネマーゼを産生するカルバ

ペネム耐性菌による感染症は 2000 年代初頭には限られた施設で散発的に報告されていたものであるが、近年では増加傾向を示し⁶⁾、日本では感染症法に基づく届出義務による監視が開始された。カルバペネム耐性菌の耐性メカニズムはカルバペネマーゼの産生以外にも複数存在するため、抗菌薬治療の選択は単純ではない。

特に、カルバペネム耐性 Enterobacterales (Carbapenem-Resistant Enterobacterales : CRE) は、検査上はカルバペネムに感性を示すいわゆる“ステルス型耐性菌”の存在や、複雑なカルバペネム耐性機序により、画一的な治療の難しさが指摘されている¹⁰⁾。CRE およびカルバペネマーゼ産生 Enterobacterales (Carbapenem-Producing Enterobacterales : CPE) は、Enterobacterales の特徴である腸管内に保菌(定着)する傾向があり、感染症法に基づく CRE 届出基準も、血液、腹水、胸水、髄液などの通常無菌的な検体の場合と、喀痰、膿、尿など通常無菌的ではない検体から検出される場合で異なっている¹⁰⁾。CRE および CPE 関連感染症の治療は、症例の基礎疾患、感染部位、薬剤感受性結果などを参考に抗菌薬使用の可否および薬剤の選択を慎重に判断することが重要である。CPE でも感受性が維持されていればカルバペネムやアミノグリコシド系抗菌薬の併用が有効な症例もあるが、MBL 遺伝子を含むプラスミドにはアミノグリコシド耐性遺伝子もコードされている場合が多く、MBL 産生菌ではアミノグリコシド系抗菌薬の併用効果が期待できない可能性があることに注意が必要とされている¹⁰⁾。CRE に対する治療薬としては新規 β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤 (BL/BLI) 配合剤が近年いくつか承認されたが、承認された BLI はいずれも MBL に対する阻害活性がなく、効果が限定的であり、適切な抗菌薬選択には、正確かつ迅速な感受性検査が重要である¹⁰⁾。

一方、薬剤排出ポンプは、いったん菌体内に取り込まれた薬剤を菌体外へ排出する能動輸送体であり、これが高産生されることにより菌体内の薬剤濃度を低下させ、菌体に耐性を付与する。すべての菌に元々備わっている異物排出システムであり、薬剤に対する獲得耐性と自然耐性の双方に関与している。また、グラム陰性菌の外膜には親水性物質を通過させるポーリンが存在しており、 β -ラクタム系抗菌薬を

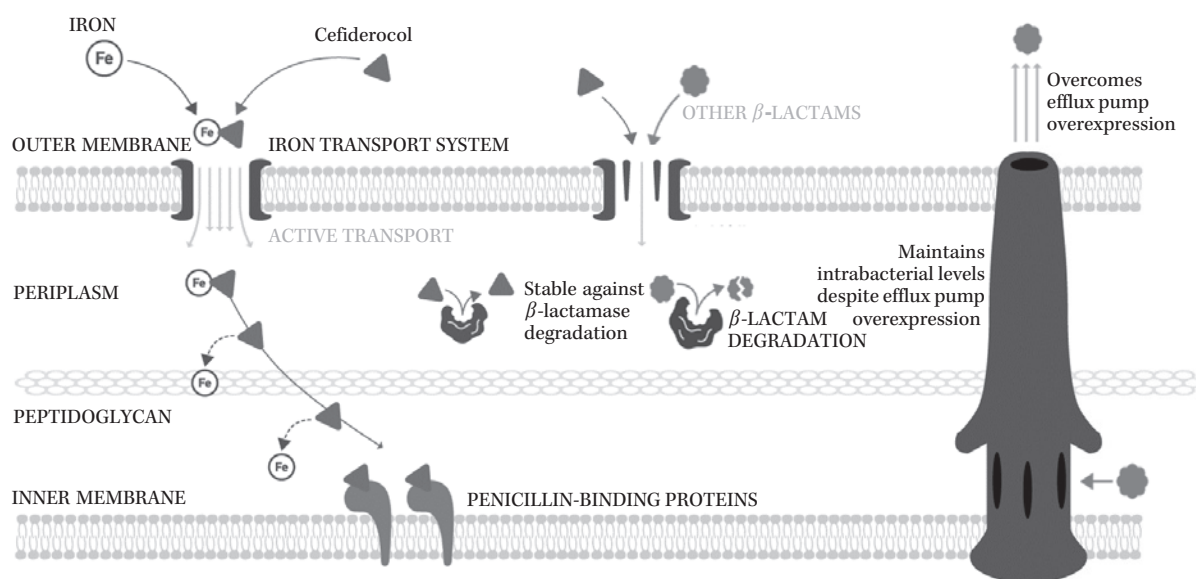


Fig. 1. Mechanism of action of cefiderocol

Cefiderocol utilizes the active iron transport system of bacteria, which allows it to retain its activity against strains with reduced drug permeability due to deficiency or mutations of common porin pathways. As the iron transport channel is rapid enough to overcome efflux pump overexpression, the activity of cefiderocol is maintained against strains that show resistance to other antibiotics through efflux pump overexpression.

*Created with reference to the manuscript by reference 17)

はじめとする多くの親水性薬剤はここを通過して菌体内に侵入する。このポーリン孔の変化または消失により外膜の透過性が低下し、抗菌薬の菌体内への流入量が減少することによっても、細菌は薬剤耐性を獲得する。

これらのグラム陰性菌のカルバペネム耐性メカニズムは、個別にまたは複合的に機能する可能性があるため、薬剤耐性の予防と制御には、今後も継続的な研究を要する。

II. Cefiderocol (CFDC) の作用機序について

CFDCは、ceftazidimeなどの他のセファロsporin系抗菌薬と同様に、主に penicillin binding protein3 (PBP3) に対する高い結合親和性を有し、グラム陰性菌の細胞壁合成を阻害することにより殺菌作用を発揮する^{11, 12)}。

さらに、CFDCは鉄イオンと錯体を形成することで、細菌細胞の鉄輸送チャネルを経由して鉄イオンとともに細胞外膜を通過する^{11, 13)}。宿主であるヒトにとって鉄は、代謝、酸素運搬、免疫機能に重要な役割を果たしており、ヒト体内でほとんどの鉄はトランスフェリンに結合して運搬されている。体内の鉄濃度は、肝臓で産生されるヘプシジンによって

厳密に制御され、脾臓からの鉄の放出や腸管からの鉄吸収が厳密に調節される。宿主においては、病原体による感染を防御するために、細菌が利用できる遊離鉄の濃度を厳密に制御する機構が働いており、感染が生じるとラクトフェリンのような鉄結合タンパク質を産生し、細菌の増殖を抑制しようとする。一方、細菌にとっても鉄は増殖に不可欠であり、生体防御を克服して感染を成立させるために、鉄を獲得する複数のメカニズムを有することが知られている¹⁴⁻¹⁶⁾。その中で、ほとんどの細菌が有する鉄を獲得するためのメカニズムとして、シデロフォアという鉄キレート分子の分泌がある。シデロフォアは高い鉄イオン結合能力をもち、宿主内に存在するトランスフェリンなどと結合している鉄を奪い取り錯体を形成する¹⁴⁾。シデロフォアと鉄の複合体はそれぞれのシデロフォアに特異性を有する鉄取り込み系によって効率的に細菌内に取り込まれる。CFDCはシデロフォアと同様に鉄と錯体を形成し、細菌の鉄取り込みに関する能動輸送経路 (*P. aeruginosa* における PiuA, *E. coli* における CirA および Fiu など) を介して細胞外膜を通過しペリプラズムへ到達する。CFDCはペリプラズムで主に PBP3 と結合し、

ペプチドグリカンの架橋形成を阻害することにより溶菌を誘導する。細菌の増殖に不可欠な鉄の輸送経路を介して抗菌薬が菌体内に侵入することは、ギリシャ神話の「トロイの木馬」を彷彿とさせる¹¹⁻¹³⁾ (Fig. 1)。

CFDC は他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に菌体外膜のポーリンチャネルを通じて菌体内に取り込まれることに加え、鉄と結合することによって鉄輸送チャネルも経由して菌体内に取り込まれる。受動的なポーリン経路だけでなく、能動的な輸送経路も用いることで、菌体内への取り込みが効率的になり、優れた抗菌活性を発揮することができる。ポーリンとは異なる経路も利用できるため、ポーリンチャネルの欠損や変異により外膜透過性が低下した株に対しても活性を維持する。加えて、CFDC は薬剤排出ポンプの過剰発現株に対しても活性を維持する。これは、CFDC も薬剤排出ポンプの基質となるが、鉄輸送チャネルを利用した CFDC の取り込みが薬剤排出ポンプによる薬剤排出よりも速いためであると推測されている¹³⁾。事実、*Klebsiella pneumoniae* においてポーリンチャネル OmpK35/36 の欠損および *P. aeruginosa* における排出ポンプ MexA-MexB-OprM の過剰生産は、CFDC の活性に大きな影響を与えなかったことが報告されている¹³⁾。

β -ラクタム系抗菌薬に対しては、 β -ラクタマーゼ産生による耐性が問題となるが、CFDC は β -ラクタム環の C-3 および C-7 側鎖に修飾を加えた独自の構造により、Ambler 分類におけるすべてのクラスの β -ラクタマーゼに対する安定性を有している^{11, 17, 18)}。そのため、BL/BLI 配合剤 (tazobactam/ceftolozane, avibactam/ceftazidime など) に耐性を示すクラス B の MBL を産生する株に対しても CFDC は活性を示す¹⁷⁾。

これらのメカニズムに基づき、MBL 産生株を含む各種カルバペネム耐性グラム陰性菌に強い抗菌力を有することが CFDC の大きな特徴である。

このように、CFDC の抗菌活性は鉄取り込み系に依存するが、鉄取り込み系は細菌にとって利用できる鉄が欠乏している状況下で誘導産生することが知られている^{13, 14)}。したがって、CFDC の抗菌活性は環境中の遊離鉄量に影響され、鉄濃度が 0.03 mg/L を超える培地中では、鉄制限条件下に比べ CFDC の最小発育阻止濃度 (MIC) が上昇する株が多数み

られた¹⁹⁾。標準的な抗菌薬の感受性測定培地 (ミューラー・ヒントン培地など) 中の鉄濃度は特に制限されておらず、また製造業者によって鉄濃度が異なる²⁰⁾。そのため、CFDC の抗菌活性を正しく評価するためには、鉄欠乏培地での感受性測定が必要であるため注意すべきである。

III. 日本での適応症, 用量, 使用上の注意, 保存条件

CFDC は、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示し、CFDC に感性のグラム陰性菌 (*E. coli*, *Citrobacter* 属, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia marcescens*, *Proteus* 属, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia* 属, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* 属) による感染症を適応症として 2023 年 11 月に日本で承認された。CFDC はグラム陽性菌や嫌気性菌に対して抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用する必要がある。

通常、成人には、CFDC として 1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注する²¹⁾。これは薬物動態学的/薬力学的 (PK/PD) 解析に基づく値である。米国臨床検査標準協会 (CLSI) によって、Enterobacterales, *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* 属に対する CFDC の感受性ブレイクポイント MIC は $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ として承認されており²²⁾、健康人および Ph 2/3 臨床試験における患者を対象とした母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションでは、3 時間の点滴で 8 時間ごとに 2 g を投与した場合、血中濃度推移において 100% fT > MIC (遊離型薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合) が 90% 以上の患者で達成されることが確認されている。CFDC は主に腎臓から排泄されるため、腎機能に応じて適宜増減する必要がある。腎機能障害のあるクレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満または血液透析を受けている患者で、用法・用量を調節する必要がある。加えて、重症感染症患者において ICU などでは発生しうる腎機能亢進に対しても、推奨用量が設定された初めての薬剤である²¹⁾。

CFDC に対する耐性菌の出現を防ぐためには、感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師またはその指導の下で投与することが求められる。また、原

則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることとされている。本剤の使用によるショック、アナフィラキシーが報告されているため、事前に抗菌薬などによるアレルギーを含む既往歴などについて十分な問診を行うとともに、必ずショックなどに対する救急処置がとれる準備をしておく必要がある。本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者や他の β -ラクタム系抗菌薬に対し重篤な過敏症（アナフィラキシーなどの重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者には禁忌である。また本剤は開封前の保管条件として2~8℃で保存し、開封後は遮光して保存する必要がある。開封後にやむを得ず点滴をするまでの間に調製液での保存を必要とする場合は、遮光のうえ2~8℃で保存し、24時間以内に使用開始のうえ、室温下で5時間以内に投与を終了する必要がある²¹⁾。

おわりに

CFDCは、その独自の構造による β -ラクタマーゼに対する安定性と鉄輸送チャネルを経由した菌体内への取り込みにより、主要なカルバペネム耐性のメカニズムに対して活性を維持できる抗菌薬である。またCFDCは、世界保健機関（WHO）が優先度の高い病原菌として指定するグラム陰性菌に活性を示す。2019年に米国食品医薬品局（FDA）、2020年に欧州医薬品庁（EMA）より承認を取得し、WHOの必須医薬品リストにも掲載されている。

塩野義製薬は世界中の国々の抗菌薬へのアクセス改善を目的として、The Global Antibiotic Research and Development Partnership（GARDP）およびClinton Health Access Initiative（CHAI）との間で提携契約を締結し、塩野義製薬とGARDPの間では技術移転についてのライセンス契約を締結することで、AMR感染症の患者に対するCFDCのアクセス改善に向けた取り組みを実施している。これは、深刻な細菌感染症治療薬の問題に関して製薬企業と公衆衛生を優先課題に取り組む非営利団体との間で結ばれた初めての契約である²³⁾。GARDPは、本契約に基づくサブライセンスを通じて、CFDCへのアクセスを必要とする多くの低所得国に対して本剤の製造・販売を担う。CHAIは、低所得国の人々の命を救い、病気の負担を軽減することに取り組ん

でいるグローバルヘルス組織であり、パートナーと協力して、高品質の医療システムを構築および維持するための政府ならびに民間部門の能力を強化することを支援している。CFDCの本ライセンス契約ならびに提携契約は、抗菌薬への適切なアクセスをより一般的なものにするための大きな目的を有しており、社会的意義は大きいものである。

CFDCは、AMR対策において重要な役割を果たすポテンシャルがあり、今後必要な患者への使用が進むことで、薬剤耐性菌による感染症の治療に大きく貢献することが期待される。

謝 辞

本薬の基礎・臨床試験にご協力いただいた先生方ならびに開発に際して貴重なご意見を賜りました先生方に深くお礼申し上げます。本稿の草稿は塩野義製薬株式会社が株式会社ヘルスケアコンサルティングへ執筆を委託し、上西達氏が担当しました。作成された草稿は、著者である佐藤剛章の責任の下、本原稿が最終化され投稿いたしました。

利益相反自己申告：佐藤剛章は塩野義製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) Antimicrobial Resistance Collaborators: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2020; 399: 629-55
- 2) Antimicrobial Resistance Collaborators: Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404: 1199-226
- 3) van Duin D, Kaye K S, Neuner E A, Bonomo R A: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 115-20
- 4) Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira J C, Morgan G, Ariyasu M, et al: Prevalence of carbapenem-resistant gram-negative infections in the United States predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx176
- 5) WHO: Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [cited 2024 Oct 14] <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>
- 6) Codjoe F S, Donkor E S: Carbapenem resistance: a review. *Med Sci* 2017; 6: 1
- 7) Hsu L Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwanarat N, Ghafur A, Tambyah P A: Carbapenem-

- resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev 2017; 30: 1-22
- 8) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会：薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2023 [cited 2024 Oct 14]
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001268944.pdf>
- 9) Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C: The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among Gram-negative bacteria. Antibiotics 2020; 9: 186
- 10) 四学会連携提案 カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題（2017）—カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性— [cited 2024 Oct 14]
<https://www.jscm.org/uploads/files/guideline/189.pdf>
- 11) Sato T, Yamawaki K: Cefiderocol: Discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. Clin Infect Dis 2019; 69 (Suppl 7): S538-43
- 12) Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al: *In vitro* antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2017; 62: e01454-17
- 13) Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al: Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 7396-401
- 14) Barber M F, Elde N C: Escape from bacterial iron piracy through rapid evolution of transferrin. Science 2014; 346: 1362-6
- 15) Wandersman C, Delepelaire P: Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores. Annu Rev Microbiol 2004; 58: 611-47
- 16) Lau C K, Krewulak K D, Vogel H J: Bacterial ferrous iron transport: the Feo system. FEMS Microbiol Rev 2016; 40: 273-98
- 17) Zhanel G G, Golden A R, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence C K, Adam H J, et al: Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2019; 79: 271-89
- 18) Aoki T, Yoshizawa H, Yamawaki K, Yokoo K, Sato J, Hisakawa S, et al: Cefiderocol (S-649266), A new siderophore cephalosporin exhibiting potent activities against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative pathogens including multi-drug resistant bacteria: Structure activity relationship. Eur J Med Chem 2018; 155: 847-68
- 19) 塩野義製薬：フェトロージャ点滴静注用 1 g 申請資料概要 2.7.2.4.2.1 鉄制限培地 (ID-CAMHB) の選択 [cited 2024 Oct 14]
https://www.pmda.go.jp/files/common/js/pdfjs/web/viewer.html?file=/drugs/2023/P20231130001/340018000_30500AMX00283000_K101_1.pdf
- 20) Girardello R, Bispo P J, Yamanaka T M, Gales A C: Cation concentration variability of four distinct Mueller-Hinton agar brands influences polymyxin B susceptibility results. J Clin Microbiol 2012; 50: 2414-8
- 21) 塩野義製薬：フェトロージャ添付文書 [cited 2024 Oct 14]
https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/fetroja/packageinsert_pdf.html
- 22) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th informational supplement. CLSI supplement M100-S29, CLSI, Wayne, PA. 2019
- 23) 塩野義製薬：塩野義製薬, GARDP, CHAI による細菌感染症治療薬セフィデロコルに関するライセンス契約ならびに提携契約の締結について —135 カ国でセフィデロコルへのアクセスを拡大— [cited 2024 Oct 14]
<https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/6/220615.html>

Mechanism of action of the novel antibacterial agent cefiderocol against Gram-negative bacteria

Takafumi Sato¹⁾

¹⁾ Laboratory for Drug Discovery and Disease Research, Shionogi & Co., Ltd., 3-1-1 Futaba, Toyonaka, Osaka, Japan

The key mechanisms of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria include hydrolysis by β -lactamases, efflux by drug efflux pumps, and decreased permeability due to deficiency or mutations in the cell membrane porin channels. The activity of antimicrobial agents against carbapenem-resistant bacteria relies heavily on the combination of these resistance mechanisms. Combination therapies with β -lactam/ β -lactamase inhibitor have been approved for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales infections, but the currently available β -lactamase inhibitors may have limited activity against metallo- β -lactamases. Similar to other β -lactam antibacterials, cefiderocol inhibits mainly PBP3 to prevent cell wall synthesis in Gram-negative bacteria. Its structural feature also provides stability against all Ambler class β -lactamases, including metallo- β -lactamases. Furthermore, cefiderocol has a unique mechanism to utilize bacterial iron transport channels by forming a complex with iron ions. Consequently, it retains its effectiveness even in strains with reduced permeability due to deficiency or mutations in porin channels, or in strains that excessively produce drug efflux pumps. Appropriate use of cefiderocol may play a crucial role in combating drug resistance in the future.