

Cefiderocol のグラム陰性菌に対する 非臨床薬効試験成績

山野 佳則¹⁾・三鴨 廣繁²⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所*

²⁾ 愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

受付日：2024 年 11 月 15 日 受理日：2024 年 12 月 23 日

Cefiderocol (CFDC) はカルバペネム耐性株を含むグラム陰性菌全般に抗菌活性を示すシデロフォアセファロスポリン系抗菌薬である。CFDC は、細菌が有する能動的な鉄取り込み経路を利用して菌体内に侵入する独自の機構で抗菌活性を発揮するため、細菌の鉄取り込み活性の影響を大きく受ける。動物感染モデルにおける薬効と相関する CFDC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するためには、生体内での活性を反映する鉄を欠乏させた培地を用いることが、米国臨床検査標準協会の標準プロトコルにも定められている。

欧米を中心とした大規模なサーベイランス試験である SIDERO-WT-2014-2019 において 90% の菌の増殖を阻止するのに必要な CFDC の MIC₉₀ は、グラム陰性菌全般に対して 1 μ g/mL 以下の良好な抗菌活性を示した。また、サブ解析により meropenem 非感性株に対しても良好な抗菌活性を示した。世界各地から分離したカルバペネム耐性臨床分離株を検査した SIDERO-CR-2014/2016 試験では、CFDC は菌種やカルバペネマーゼ型によらず強力な抗菌活性を示した。いずれの試験でも CFDC は既存のセファロスポリン系抗菌薬や β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤に耐性を示すメタロ型 β -ラクタマーゼ産生株に対しても良好な抗菌活性を発揮することが示された。

PER/VEB や NDM に属する β -ラクタマーゼが CFDC の感受性低下に関与していると報告されているが、ブレイクポイントを超えて CFDC に耐性を示すには、特定の β -ラクタマーゼ発現だけでなく鉄輸送経路に関与するシデロフォア受容体遺伝子の発現低下やペニシリン結合タンパク変異など、異なるメカニズムが同時に組み合わさることが必要であると報告されている。

Key words: cefiderocol, *in vitro*, MIC

はじめに

世界保健機関 (WHO) はカルバペネム耐性を示すグラム陰性菌の *Acinetobacter* 属および *Enterobacteriales* を最優先に、また *Pseudomonas aeruginosa* を優先度の高い病原体に挙げている¹⁾。加えて、*Stenotrophomonas maltophilia* は、 β -ラクタム系抗菌薬を分解する内因性のメタロ型カルバペネマーゼを含む β -ラクタマーゼを産生することでカルバ

ペネム系抗菌薬やその他の β -ラクタム系抗菌薬に対する生来の耐性をもつため、その感染症の治療は困難である²⁻⁴⁾。近年、多剤耐性グラム陰性菌で確認された耐性メカニズムを克服するために、新しい抗菌薬として複数の β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤 (BL/BLI) が承認され、世界的に増加するカルバペネム耐性菌感染症の治療に役立つと考えられるが⁵⁻⁷⁾、カルバペネム耐性を引き起こすすべてのメカニズムに対応できているわけではない。BL/

*大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号

BLI は、 β -ラクタマーゼ活性を阻害することで、 β -ラクタム系抗菌薬の安定性を高め、抗菌作用を発揮する。しかし、既存の BL/BLI はセリン型 β -ラクタマーゼ（例えば、KPC、OXA）を産生する菌株に対する抗菌活性を有するが、メタロ型 β -ラクタマーゼ（例えば、IMP、NDM）を産生する菌株に対しては抗菌活性を有さない。

Cefiderocol (CFDC) は 2023 年 11 月に日本で承認された新規シデロフォアセファロスポリン系抗菌薬であり、メタロ型 β -ラクタマーゼを含むほとんどの β -ラクタマーゼに高い安定性を示す。また、CFDC がもつシデロフォア構造を利用して、CFDC は鉄とキレート体を形成し、鉄の能動輸送を介して菌体内に取り込まれる特徴的な膜透過メカニズムを有する。これらの特徴から、カルバペネム耐性を含む多剤耐性を獲得したグラム陰性菌に対して、他に類を見ない広範な抗菌スペクトルを示す⁸⁾。

開発時の非臨床試験では、薬理、薬物動態、毒性試験として各種 *in vitro/in vivo* 試験が実施された。本総説では、薬理試験における効力を裏付ける試験より、CFDC に対する細菌の感受性測定、薬剤感受性サーベイランス、耐性メカニズム、*in vivo* モデル動物における作用について紹介する。

1. Cefiderocol に対する細菌の感受性測定

CFDC は、細菌が有する能動的な鉄取り込み経路を利用して菌体内に侵入する独自の機構を有するため、細菌の鉄取り込み活性の影響を大きく受ける。環境中に鉄イオンが豊富にある状態では細菌の鉄輸送機構の発現量は低く、鉄イオン濃度が低い環境下では鉄輸送トランスポーターの発現亢進などを介し、鉄獲得のため鉄輸送機構の発現量が亢進する。この鉄輸送機能の発現量に依存して、CFDC は菌体内に取り込まれるため、鉄が豊富にある培地を使用した微量液体希釈 (broth microdilution : BMD) 法による最小発育阻止濃度 (MIC) に比して、鉄を欠乏した培地においてより高い抗菌活性を示す⁹⁾。

ヒトを含む哺乳類の生体内においては、遊離鉄イオン濃度は鉄結合たんぱく質の産生などにより厳密に制御されている。特に細菌感染時において低濃度に保たれているため、細菌は感染成立のために鉄輸送系を産生していることが知られている。実際に、*in vivo* における抗菌作用は、鉄を含む培地条件下での MIC と比較して、鉄を欠乏した培地での MIC と

よく相関することが示されており、生体における薬効の予測には鉄欠乏条件下での MIC 測定値が有用である¹⁰⁾。一般に、抗菌薬の MIC 測定には陽イオン調整ミューラーヒントン培地 (Cation-adjusted Mueller Hinton broth : CAMHB) が汎用される。しかし、CFDCに限っては、上記のとおり生体内での活性を反映する形での MIC 測定が必要とされるため、鉄を欠乏させた CAMHB (鉄濃度 < 0.03 mg/L) を用いることが、米国臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) の標準プロトコルにも定められている¹¹⁾。CAMHB は一般に試薬として販売されるが、製造業者間で統一された鉄濃度の基準はない。そのため、CFDC の MIC を正しく測定するためには、キレート剤を用いて培地中の銀イオンを除去し、残留鉄濃度を確認したうえで測定することが強く推奨されている¹²⁾。一方で、ディスク法を用いた CFDC の薬剤感受性試験においては、寒天培地中の鉄濃度の影響をほとんど受けないことが示されており、ディスク法においては鉄濃度の調整を必要としない標準の寒天培地を使用することが可能である¹³⁾。

詳細は本新薬特集号の「新規抗菌薬 cefiderocol の PK/PD プロファイル」の章にて述べるが、CFDC の薬剤感受性の判定基準である感受性ブレイクポイントは、*in vitro* サーベイランスデータ、*in vivo* 非臨床 PK/PD データ、および臨床試験における薬効データに基づいて定められている。CLSI のブレイクポイントに従うと、CFDC の主な対象菌種である Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* 属に対しては MIC 4 μ g/mL 以下、*S. maltophilia* に対しては MIC 1 μ g/mL 以下を感性和判定するよう定められている (Table 1)¹¹⁾。BMD 法における感受性測定において、菌体による培地の濁りが尾を引くトレーリングと呼ばれる現象や、薬剤高濃度域において再度菌体による濁りがみられる再増殖と呼ばれる現象が生じることがあり、MIC の判定が難しくなるケースも存在し、特に *Acinetobacter* 属で比較的高頻度で観察される。最新版の CLSI 標準法では、トレーリングや再増殖を生じた際の MIC 判定基準も詳細に定められており、また感受性検査にて注意すべき点も公開されている¹¹⁾。塩野義製薬株式会社と CLSI は、CFDC の感受性測定の精度向上および安定化に向けて、継続的な検証と協

Table 1. Breakpoints of cefiderocol for Gram-negative bacteria (CLSI)

Bacterial order or species	MIC for BMD ($\mu\text{g/mL}$)			Disk zone Diameter (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales	≤ 4	8	≥ 16	≥ 16	9-15	≤ 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	8	≥ 16	≥ 18	13-17	≤ 12
<i>A. baumannii</i>	≤ 4	8	≥ 16	≥ 15	-	-
<i>S. maltophilia</i>	≤ 1	-	-	≥ 15	-	-

S: susceptible; I: intermediate; R: resistant

Table 2. MIC₉₀ values of cefiderocol and susceptibility rates of bacterial strains to this antibiotic in SIDERO-WT-2014-2019

Organism/phenotype	MIC ₉₀	CLSI MIC interpretation (%)		
	($\mu\text{g/mL}$)	Susceptible	Intermediate	Resistant
Enterobacterales				
Overall (n = 31,896)	1	99.8	0.2	0.1
Meropenem non-susceptible (n = 1,021)	4	96.7	2.6	0.8
<i>P. aeruginosa</i>				
Overall (n = 7,700)	0.5	99.9	0.1	0
Meropenem non-susceptible (n = 1,759)	1	99.8	0.2	0
<i>A. baumannii</i>				
Overall (n = 5,225)	1	96.0	1.3	2.7
Meropenem non-susceptible (n = 2,810)	2	94.2	2.1	3.7
<i>S. maltophilia</i>				
Overall (n = 2,030)	0.25	98.6	ND	ND
<i>B. cepacia</i> complex				
Overall (n = 425)	0.5	ND	ND	ND
Meropenem non-susceptible (n = 184)	1	ND	ND	ND

Cefiderocol MIC was interpreted by CLSI breakpoints. ND: not determined because MIC interpretative criteria are currently not available for this organism-antimicrobial agent combination.

議の下に最良の検査方法について情報発信しており、これら最新情報を元に各医療施設における簡便かつ正確な感受性検査の実現を目指している。

II. Cefiderocol の薬剤感受性サーベイランス

CFDC、および他種抗菌薬に対する各種グラム陰性菌の薬剤感受性を経年的に捉えるため、大規模な国際的サーベイランス試験である SIDERO-WT 試験¹⁴⁾、およびカルバペネム耐性菌株のみを対象とした SIDERO-CR 試験の結果が報告されている¹⁵⁾。

SIDERO-WT-2014-2019 において 2014 年から 2019 年に欧米で収集した臨床分離株約 50,000 株を対象とした *in vitro* 抗菌活性試験の結果を Table 2 に示す¹⁴⁾。90% の菌の増殖を阻止するのに必要な CFDC の MIC₉₀ は、Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex などを含むグラム陰性菌全般に対して MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の良好な抗菌活性

を示した。また、サブ解析により meropenem (MEPM) 非感性株に対しても良好な抗菌活性を示した。

さらに、セリン型 β -ラクタマーゼ (KPC, OXA-48, OXA-23, OXA-24, OXA-58 など) 産生菌に加え、既存のセファロスポリン系抗菌薬や BL/BLI に対して耐性を示すメタロ型 β -ラクタマーゼ (クラス B の VIM, IMP, NDM など) 産生菌に対しても良好な抗菌活性を示した¹⁶⁾。日本においては、欧米と異なりカルバペネム耐性 Enterobacterales (CRE) の多くは、メタロ型 β -ラクタマーゼの一つである IMP 産生株が多いことが報告されているが、日本で収集した IMP 産生 CRE 株に対しても、CFDC は他の β -ラクタマーゼ産生菌と同程度の活性を有することを確認している¹⁷⁾。一方で、CFDC は、前述のように Enterobacterales や *P. aeruginosa* などの好気性グラム陰性菌全般に対しては良好な抗

Table 3. Susceptibility to cefiderocol for carbapenem non-susceptible isolates in SIDERO-CR

Organism/phenotype	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		MIC interpretation (% of isolates) *
	MIC ₉₀	Range	Susceptible
Enterobacterales (n = 1,022)			
Cefiderocol	4	0.004 - 32	97
Avibactam/ceftazidime	>64	0.06 - >64	77
Tazobactam/ceftolozane	>64	4 - >64	1.7
Colistin	>8	0.25 - >8	77.8
Meropenem	>64	2 - >64	0
MDR <i>A. baumannii</i> (n = 368)			
Cefiderocol	8	0.015 - >256	90.9
Avibactam/ceftazidime	>64	0.06 - >64	ND
Tazobactam/ceftolozane	>64	0.5 - >64	ND
Colistin	1	0.25 - >8	94.6
Meropenem	>64	≤ 0.06 - >64	1.9
MDR <i>P. aeruginosa</i> (n = 262)			
Cefiderocol	1	≤ 0.002 - 32	99.2
Avibactam/ceftazidime	>64	0.5 - >64	36.3
Tazobactam/ceftolozane	>64	0.5 - >64	24.1
Colistin	1	0.25 - >8	99.6
Meropenem	>64	≤ 0.06 - >64	3.8
<i>S. maltophilia</i> (n = 217)			
Cefiderocol	0.25	0.004 - 2	100
Avibactam/ceftazidime	64	0.25 - >64	ND
Tazobactam/ceftolozane	>64	0.25 - >64	ND
Colistin	>8	0.25 - >8	ND
Meropenem	>64	0.12 - >64	ND

*ND: not determined due to non-availability of breakpoints by CLSI

菌活性を示すが、グラム陽性菌や嫌気性菌に対する抗菌活性は弱いことが示されている¹⁸⁾。

世界各地からカルバペネム耐性臨床分離株のみに対する感受性を検査した SIDERO-CR-2014/2016 試験では、CFDC は Enterobacterales, 多剤耐性 (MDR) *A. baumannii*, MDR *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* を含むカルバペネム耐性臨床分離株に優れた抗菌活性を示した (Table 3)^{15, 19)}。本研究では MDR *P. aeruginosa* の 71.4% が tazobactam / ceftolozane (TAZ/CTLZ) 耐性であり, MDR *A. baumannii* の 5.4% が colistin (CL) 耐性であった。これらの分離株に対する CFDC の感受性は, avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ), TAZ/CTLZ, CL, MEPM などの比較薬剤よりも有意に優っていた¹⁵⁾。さらに, SIDERO-CR 試験において試験された菌株が産生する β -ラクタマーゼ種に基づく解析の結果から¹⁹⁾, CFDC は菌種やカルバペネマーゼ型によらず強力な活性を示し, MIC₉₀ 値は 0.25~8 $\mu\text{g/mL}$ であった。CFDC は NDM, VIM, IMP のようなクラス B のメタロ型 β -ラクタマーゼ産生菌に対して

も抗菌活性を示した²⁰⁾。

日本で承認されている BL/BLI の一つである AVI/CAZ は, クラス A (KPC) および/またはクラス D (OXA-48) を産生するカルバペネム耐性菌のみに抗菌活性があり, クラス B のような他のカルバペネマーゼ産生菌には抗菌活性がないことが SIDERO-WT 試験で収集した試験菌株を用いた結果のサブ解析として示されている¹⁶⁾。日本で承認されている他の BL/BLI [TAZ/CTLZ, relebactam/imipenem (REL/IPM)] のカルバペネマーゼ産生菌に対する抗菌活性は, さらに限定されることが知られている。CFDC は VIM, IMP, NDM などのクラス B カルバペネマーゼ産生株に単剤で感受性を示す唯一の薬剤である (Fig. 1)。このことから, 現在日本で承認されている分子生物学的手法を用いた特異的カルバペネマーゼの迅速検査が抗菌薬選択の指針として重要になることが示唆された。

SENTRY 抗菌サーベイランスプログラムは, 世界中の抗菌薬耐性を縦断的に追跡するために 1997 年に開始された多国間の感受性サーベイランス研究

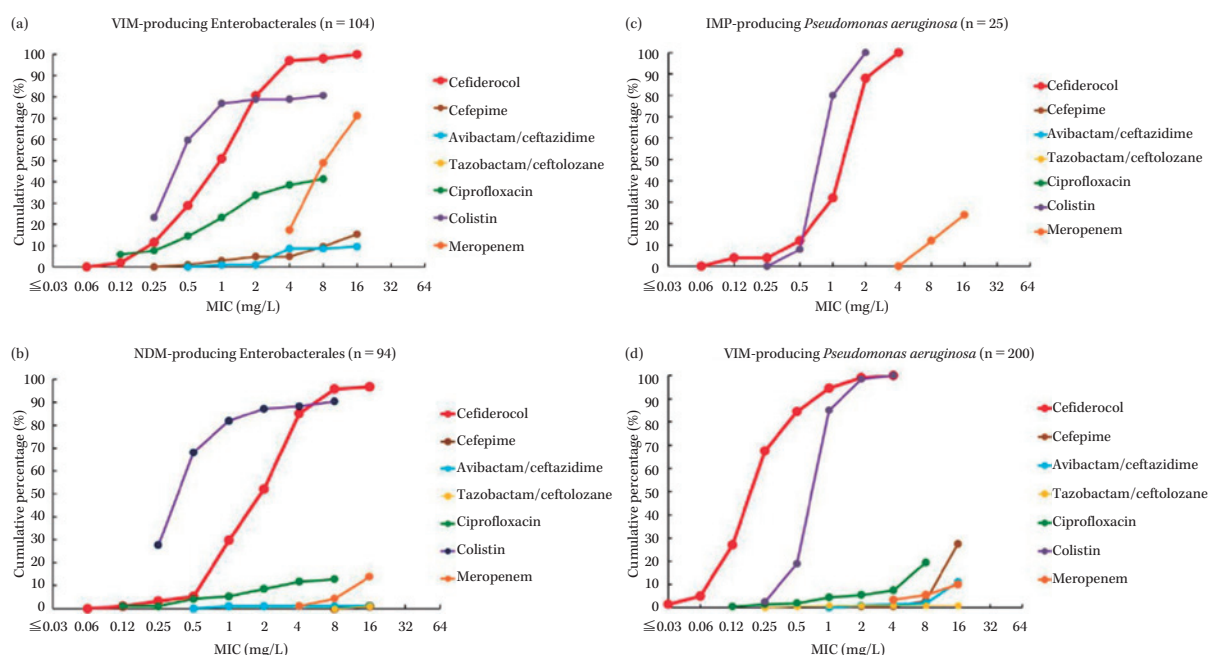


Fig. 1. Cumulative percent MIC distributions of CFDC and comparator agents against MBL-producing Enterobacterales and *P. aeruginosa* strains¹⁶⁾

Cumulative percent MIC distributions were plotted to compare the activity of CFDC and comparator agents against different types of MBL-producing strains¹⁷⁾. (a) VIM-producing Enterobacterales (n = 104); (b) NDM-producing Enterobacterales (n = 94); (c) IMP-producing *P. aeruginosa* (n = 25); (d) VIM-producing *P. aeruginosa* (n = 200); CFDC: cefiderocol, MBL: metallo- β -lactamase

である²¹⁾。CFDCは、北米と欧州における耐性を監視するため、2020年に初めて本プログラムの一部に組み込まれた。分析の結果、MDR Enterobacteralesの98.2%、MDR *P. aeruginosa*の97.3%、MEPM耐性 *Acinetobacter* 属の95.8%、および *S. maltophilia* 分離株の97.9%がCFDCに感性であった。

日本においても、カルバペネマーゼ産生またはカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム非感性 Enterobacterales 528株、カルバペネマーゼ産生 *P. aeruginosa* 18株および *Acinetobacter* 属57株を対象に、CFDCの感受性サーベイランスの結果が報告されている。本研究において、CFDCはEnterobacterales、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* 属のいずれに対しても、各種BL/BLI (AVI/CAZ, TAZ/CTLZ, REL/IPM) よりも高い感受性率を示した。また、Enterobacteralesに対し、産生されるカルバペネマーゼごとのCFDCと他剤との感受性比較において、日本で多く検出されるIMPやNDMといったメタロ型 β -ラクタマーゼ産生株に対して、高い感受性を維持していた (Table 4)²²⁾。

III. Cefiderocol に対する耐性メカニズム

CFDCに対する耐性は世界的なサーベイランスにより継続的に監視されている。現在までに報告されているCFDCに対して比較的高いMICを示す菌株として、PER/VEBやNDMに属する β -ラクタマーゼ産生株が知られており、これら酵素の発現がCFDCの感受性低下に関与していると報告されている²³⁾。一方でPER/VEBやNDMを産生する株の中にもCFDC感性を示す株は多く認められることが報告されている。ブレイクポイントを超えてCFDCに耐性を示すには、特定の β -ラクタマーゼ発現などの一つのメカニズムでは不十分であり、鉄輸送経路に関与する遺伝子、特にシデロフォアを介した鉄輸送系にかかわる遺伝子 (*fiu*, *cirA*, *pirA*, *pirR*, *piuA*, *piuD*) の発現低下やペニシリン結合タンパク (PBP) 変異など^{24, 25)}、異なるメカニズムが同時に組み合わせることが必要であると考えられている。

CFDCにおいては、カルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) など特定の菌株において、ヘテロ耐性、即ち感受性を示す大多数集団の中に薬剤存在下

Table 4. Susceptibility to cefiderocol and other agents of carbapenemase-producing Enterobacterales

Ambler class	β -lactamase	Isolates (n)	Number of the isolates susceptible (susceptibility rate, %)			
			CFDC	AVI/CAZ	REL/IPM	TAZ/CTLZ
B	IMP	248	246 (99.2%)	30 (12.1%)	66 (26.6%)	1 (0.4%)
B	IMP + NDM	1	1	0	0	0
B	NDM	24	19	1	0	0
B + D	NDM + OXA	3	3	0	0	0
B	GIM, VIM	2	2	1	0	0
A	KPC	4	4	4	3	1
A	GES	16	15	16	11	4
A	IMI, FRI	5	5	5	1	4
D	OXA	4	4	4	3	3

CFDC: cefiderocol; AVI/CAZ: avibactam/ceftazidime; REL/IPM: relebactam/meropenem; TAZ/CTLZ: tazobactam/ceftolozane

*The susceptibility breakpoint values used were interpreted according to the CLSI 2022, 32nd Edition; Document M100. *E. coli* ATCC 25,922 and *P. aeruginosa* ATCC 27,853 were used as control isolates.

で耐性を示す部分集団が存在することが報告されている。Choby らの報告によると、後述する Ph3 試験 CREDIBLE-CR 試験の CRAB 感染による死亡率が、別途収集した CRAB におけるヘテロ耐性の存在率と近いことから、ヘテロ耐性の存在が治療の失敗につながる可能性が指摘されている²⁶⁾。しかし、CREDIBLE-CR 試験にて収集された CRAB 菌株のヘテロ耐性の有無と、該当菌株の由来患者のアウトカムには相関が認められなかったことも報告されており、ヘテロ耐性が明確に臨床転帰の悪化に関係するかどうかは不明である²⁷⁾。

日本では CRE 感染症は 5 類全数把握疾患であり、2017～2018 年は 3,949 例が届け出られ、患者より分離された 2,549 株が地方衛生研究所などで試験検査されている。国立感染症研究所薬剤耐性研究センターはこのうち 1,348 株の提供を受け、MEPM に耐性を示した 449 株 (33%) について CFDC の薬剤感受性試験を実施したところ、3 株の *Escherichia coli* が CFDC 耐性を示した。これら 3 株の全ゲノム塩基配列を解析した結果、いずれも β -ラクタマーゼ遺伝子として NDM の他に CTX-M を保有し、CFDC 耐性に関与するとされる鉄輸送系関連遺伝子 *cirA* の変異と PBP3 の 4 アミノ酸 (YRIN) 挿入を認めた。約 1 カ月の間に同一保健所管内の医療機関で分離された同一 sequence type (ST) の 3 株であったが、薬剤耐性遺伝子の保有パターンが異なっていた²⁸⁾。CFDC 耐性菌の出現を監視しその広まりを防ぐためには、適正使用に加え、特にカルバ

ペネマーゼ産生菌に対しての CFDC 感受性試験と院内感染対策の確実な実施が必要と思われる。

IV. 非臨床 *in vivo* モデル動物における cefiderocol の作用

上述したとおり、CFDC の感受性ブレイクポイントを設定するうえで、*in vivo* 非臨床 PK/PD データが重要とされている。好中球減少マウスを用いた大腿部感染モデルにおける評価より、CFDC は他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に、血漿中で MIC 以上の遊離濃度を維持している時間 (%fT > MIC) が *in vivo* 有効性と相関することが報告されている。さらに Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* を含む 24 株を用いた試験の結果、平均で 75% fT > MIC が維持されれば 10 倍以上の殺菌力を示すことが報告されているが、菌株間でのばらつきを考慮すると全株に対する効果を発揮するには 100% fT > MIC が必要であり、ブレイクポイントは 100% fT > MIC 値を基準として設定された¹⁰⁾。

CFDC 開発当時、類似のシデロフォア構造による鉄取り込み機構を利用した抗菌薬候補化合物は複数報告され、*in vitro* においては良好な活性が示されていたが、それらの多くは生体内においては期待する有効性を発揮せず、開発が断念されていた。好中球減少マウスを用いた *P. aeruginosa* 大腿部感染モデルにおいて、ヒトの血中濃度推移を模倣しうる投与条件で薬剤を投与し、有効性を評価したところ、他種のシデロフォア様化合物 (MB-1, SMC-3176)

が一部の菌株のみに部分的な有効性しか示さなかったのに対して、CFDC は評価したすべての菌株にて有効性を示した²⁹⁾。この結果は、CFDC が生体内で良好な有効性を発揮する可能性を強く示唆するものであった。

さらに、グラム陰性菌分離株 95 株を用いて、ヒトにおける CFDC の血中濃度推移を模倣させた大腿部感染マウスで 24 時間治療した結果、MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の菌株では Enterobacterales の 77%, *A. baumannii* の 88%, *P. aeruginosa* の 85% で CFDC 投与前の初菌数に比べて 1/10 以上の生菌数減少が観察された。一方、ブレイクポイントを上回る MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株に対しては、CFDC の治療後において大腿部内の生菌数増加が観察された³⁰⁾。さらに、CFDC による治療時間を 72 時間後まで延長した場合も、生菌数の低下は維持されていた³¹⁾。

CFDC は *in vitro* において培地中の鉄濃度の影響を受けることから、生体内に高濃度の鉄が存在する条件での薬効への影響も検討されている。通常飼育マウスとデキストラン鉄の投与により生体内の鉄を過剰としたマウスに対して、CFDC を投与した結果、いずれの菌種についても、鉄過剰マウスおよび通常飼育マウスで共に同程度の生菌量減少を認めたことから、生体内での鉄濃度の変動については、CFDC の薬効に大きく影響しないものと考えられた³²⁾。

CRAB は、抗菌薬に対する耐性を獲得しやすく、複数の薬剤に同時に耐性を示すことが多いため³³⁾、IDSA 2024 ガイダンスでは、sulbactam 含有薬剤と他の抗菌薬との併用療法が推奨される³⁴⁾。SIDERO-WT 試験および SIDERO-CR 試験において、CFDC に高い MIC を示した *A. baumannii* に対して、AVI を追加することにより CFDC の MIC が 8 倍以上低下することを示しており、 β -ラクタマーゼ阻害剤との併用による作用の増強が期待される³⁵⁾。また、*in vivo* においても好中球減少マウスを用いた CFDC 耐性 *A. baumannii* 大腿部感染モデルにて、CFDC 単独投与に比べて、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) または AVI/CAZ との併用により、効果が増強することを確認している³⁶⁾。現在、CRAB に起因する血流感染症、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎患者を対象に、本剤と SBT/ABPC との併用療法を CL 単独または CL と MEPM との併用療法と比較

する臨床研究が進行中である (CASCADE study, NCT05922124)。

おわりに

CFDC は、世界初のシデロフォアセファロスボリン系抗菌薬として、細菌のもつ鉄取り込み機構を利用して、菌体に侵入する新しい機序をもつ抗菌薬である。また、すべてのクラスの β -ラクタマーゼに対して安定でもあることから、カルバペネム耐性を含むほとんどのグラム陰性菌に対して強力な抗菌活性を示す。一方で、細菌の鉄取り込み経路を活用したメカニズムであることから、MIC 測定においては鉄欠乏培地を使用する必要があること、 β -ラクタマーゼ発現に加えて鉄輸送にかかわるトランスポーターの遺伝子変異などが耐性化に寄与する可能性があることなど、他剤とは異なる注意点を有する。現状、世界各国で実施されるサーベイランスにおいて、CFDC に耐性を示す菌は少ないが、継続して耐性状況を監視するとともに、適切な感受性検査の実施と耐性化抑制のための抗菌薬適正使用が強く求められる。

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、著者である山野佳則、三嶋廣繁の責任の下、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：山野佳則は塩野義製薬株式会社の社員である。三嶋廣繁は塩野義製薬株式会社より講演料を受けている。

文献

- 1) World Health Organization: WHO Bacterial Priority Pathogens List. 2024 [cited 2024 Oct 25] <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
- 2) Looney W J, Narita M, Mühlemann K: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 312-23
- 3) Brooke J S: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin*

- Microbiol Rev 2012; 25: 2-41
- 4) Chang Y T, Lin C Y, Chen Y H, Hsueh P R: Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. Front Microbiol 2015; 6: 893
 - 5) Yahav D, Giske C G, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam V H, Leibovici L: New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Rev 2020; 34: e00115-20
 - 6) Kish T: New antibiotics in development target highly resistant gram-negative organisms. P T 2018; 43: 116-20
 - 7) Doi Y: Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2019; 69 (Suppl 7): S565-75
 - 8) Sato T, Yamawaki K: Cefiderocol: discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. Clin Infect Dis 2019; 69: S538-43
 - 9) 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
 - 10) Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, Toba S, Matsumoto S, Ikehara T, et al: *In vivo* pharmacodynamic study of cefiderocol, a novel parenteral siderophore cephalosporin, in murine thigh and lung infection models. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e02031-18
 - 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 34th edition. CLSI M100-ED34, 2024
 - 12) Simmer P J, Palavecino E L, Satlin M J, Mathers A J, Weinstein M P, Lewis J S, et al: Potential of inaccurate cefiderocol susceptibility results: a CLSI AST subcommittee advisory. J Clin Microbiol 2023; 61: e01600-22
 - 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 14th edition. CLSI M02-Ed14, 2024
 - 14) Karlowsky J A, Hackel M A, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm D F: *In vitro* susceptibility of gram-negative pathogens to cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0199021
 - 15) Hackel M A, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky J A, Sahm D F: *In vitro* activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e01968-17
 - 16) Takemura M, Wise M G, Hackel M A, Sahm D F, Yamano Y: *In vitro* activity of cefiderocol against MBL-producing gram-negative bacteria collected in North America and Europe in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies (2014-2019). J Antimicrob Chemother 2023; 78: 2019-27
 - 17) Kanazawa S, Sato T, Kohira N, Ito-Horiyama T, Tsuji M, Yamano Y: Susceptibility of imipenem-susceptible but meropenem-resistant *bla*_{IMP-6}-carrying Enterobacteriaceae to various antibacterials, including the siderophore cephalosporin cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00576-17
 - 18) 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 2018; 62: e01454-17
 - 19) Yamano Y: *In vitro* activity of cefiderocol against a broad range of clinically important gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 2019; 69: S544-51
 - 20) Kazmierczak K M, Tsuji M, Wise M G, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al: *In vitro* activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). Int J Antimicrob Agents 2019; 53: 177-84
 - 21) Shortridge D, Streit J M, Mendes R, Castanheira M: *In vitro* activity of cefiderocol against U.S. and European gram-negative clinical isolates collected in 2020 as part of the SENTRY antimicrobial surveillance program. Microbiol Spectr 2022; 10: e0271221
 - 22) Kayama S, Kawakami S, Kondo K, Kitamura N, Yu L, Hayashi W, et al: *In vitro* activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. J Glob Antimicrob Resist 2024; 38: 12-20
 - 23) Kohira N, Hackel M A, Ishioka Y, Kuroiwa M, Sahm D F, Sato T, et al: Reduced susceptibility mechanism to cefiderocol, a siderophore cephalosporin, among clinical isolates from a global surveillance programme (SIDERO-WT-2014). J Glob Antimicrob Resist 2020; 22: 738-41
 - 24) Karakostas S, Rousaki M, Kritsotakis E I: Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. Antibiotics 2022; 11: 723
 - 25) Wang L, Zhu J, Chen L, Du H: Cefiderocol: Clinical application and emergence of resistance. Drug Resist Updat 2024; 72: 101034
 - 26) Choby J E, Ozturk T, Satola S W, Jacob J T, Weiss D S: Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant gram-negative pathogens. Lancet Infect Dis 2021; 21: 597-8
 - 27) Longshaw C, Santerre Henriksen A, Dressel D, Malysa M, Silvestri C, Takemura M, et al: Heteroresistance to cefiderocol in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in the CREDIBLE-CR study was not linked to clinical outcomes: a post hoc analysis. Microbiol Spectr 2023; 11: e0237123
 - 28) 国立感染症研究所：セフィデロコル耐性 NDM-

- 5 メタロ- β -ラクタマーゼ産生大腸菌の国内分離例 [cited 2024 Oct 29]
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/dr-b-m/dr-b-iasrs/12676-532p01.html>
- 29) Ghazi I M, Monogue M L, Tsuji M, Nicolau D P: Humanized exposures of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, display sustained *in vivo* activity against siderophore-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacology* 2018; 101: 278-84
 - 30) Monogue M L, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Nicolau D P: Efficacy of humanized exposures of cefiderocol (S-649266) against a diverse population of gram-negative bacteria in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01022-17
 - 31) Stainton S M, Monogue M L, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Nicolau D P: Efficacy of humanized cefiderocol exposures over 72 hours against a diverse group of gram-negative isolates in the neutropenic murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e01040-18
 - 32) Kidd J M, Abdelraouf K, Nicolau D P: Efficacy of humanized cefiderocol exposure is unaltered by host iron overload in the thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 64: e01767-19
 - 33) Gill C M, Abdelraouf K, Oota M, Nakamura R, Kuroiwa M, Ishioka Y, et al: Assessment of sustained efficacy and resistance emergence under human-simulated exposure of cefiderocol against *Acinetobacter baumannii* using *in vitro* chemostat and *in vivo* murine infection models. *JAC Antimicrob Resist* 2022; 4: dlac047
 - 34) Tamma P D, Heil E L, Just J A, Mathers A J, Satlin M J, Bonomo R A: Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2024; ciae403
 - 35) Ito A, Hackel M, Sahm D F, Tsuji M, Yamano Y: Characterization of isolates showing high MICs to cefiderocol from global surveillance study SIDERO-CR-2014/2016. ECCMID 2019, Amsterdam, The Netherlands. 2019; Poster P1857
 - 36) Gill C M, Santini D, Takemura M, Longshaw C, Yamano Y, Echols R, et al: *In vivo* efficacy & resistance prevention of cefiderocol in combination with ceftazidime/avibactam, ampicillin/sulbactam or meropenem using human-simulated regimens versus *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 983-90

Results of a non-clinical pharmacology study of the antibacterial activities of cefiderocol against Gram-negative bacteria

Yoshinori Yamano¹⁾ and Hiroshige Mikamo²⁾

¹⁾ Pharmaceutical Research Division, Shionogi & Co., Ltd., 3-1-1 Futaba, Toyonaka, Osaka, Japan

²⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

Cefiderocol (CFDC) is a novel siderophore cephalosporin that exhibits excellent antibacterial activity against all Gram-negative bacteria, including carbapenem-resistant strains. CFDC has a unique structural feature wherein it forms a complex with iron and is actively incorporated into bacterial cells via iron-transportation systems. Therefore, the antibacterial activity of CFDC is significantly affected by the iron uptake activity of the bacteria. The standard protocol of the Clinical and Laboratory Standards Institute requires the use of an iron-deficient medium for measurement of the minimum inhibitory concentration (MIC) of CFDC, which is known to be correlated with the drug efficacy in animal infection models.

In the SIDERO-WT-2014-2019 study, a global surveillance study conducted mainly in Europe and the United States, the values of MIC₉₀, the drug concentration required for 90% inhibition of bacterial growth, against all the Gram-negative bacteria tested were 1 μ g/mL or less $\leq$ 1 mg/mL. CFDC also exhibited good activity against meropenem non-susceptible sub set strains. In the SIDERO-CR-2014/2016 study, which was focused on carbapenem-resistant clinical isolates from around the world, CFDC exhibited potent activity, regardless of the bacterial species or carbapenemase types carbapenem sensitivity. Both studies demonstrated the strong antibacterial activity of CFDC against metallo- β -lactamase-producing strains that are resistant to clinically available cephalosporins and β -lactam/ β -lactamase inhibitors.

Some kinds of β -lactamases, such as PER/VEB and NDM, have been reported to be involved in decreasing the susceptibility to CFDC. However, it has been reported that CFDC resistance with a combination of different mechanisms, including decreased expression of siderophore receptors related to the iron transport pathway, penicillin-binding protein mutations, etc.