

# カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療選択 ～ガイドラインでの推奨を踏まえて～

土井 洋平<sup>1)</sup>・原田 壮平<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科\*

<sup>2)</sup> 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

受付日：2024 年 11 月 21 日 受理日：2025 年 1 月 16 日

カルバペネム耐性菌を含めたグラム陰性菌による感染症は今世紀の医療の大きな負担となっているが、幸いなことにカルバペネム耐性菌に対して活性を有する新規抗菌薬の承認が進み、患者の転帰が改善されることが期待される。

米国感染症学会 (IDSA) 治療ガイダンスおよび抗微生物薬適正使用の手引きでは、原則として cefiderocol (CFDC) を含む新規抗菌薬はカルバペネム耐性菌による感染症の治療に優先的に考慮することを提案している。Avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ) は KPC や OXA-48 産生菌を含むカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) に対して高い活性をもち、承認国では第一選択薬となっている。カルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* の大部分は AVI/CAZ に感性であるが、カルバペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* (CRAB) は耐性である。*Stenotrophomonas maltophilia* を含むメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌に対しては AVI/CAZ は単剤では無効であり aztreonam との併用が必要である。Tazobactam/ceftolozane はカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の多くに活性を示すが、CRE, CRAB, *S. maltophilia* には活性を示さない。Relebactam/imipenem/cilastatin は主にカルバペネム耐性 *P. aeruginosa*, あるいは KPC 型カルバペネマーゼ産生 CRE の治療薬として位置付けられている。CFDC は CRE から *P. aeruginosa*, CRAB, および *S. maltophilia* にいたるグラム陰性菌に対して活性があることが大規模なサーベイランスで報告されている。

各新薬にはそれぞれ長所と注意点があるため、最新のガイドラインなどを参照しつつ適切かつ合理的に使用していくことが重要である。

**Key words:** cefiderocol, carbapenems, Gram-negative bacteria, drug resistant bacteria

## はじめに

カルバペネム系抗菌薬はグラム陰性菌に対して最も活性が高くスペクトラムが広い薬剤として長い間重用されてきたため、カルバペネム耐性菌への対応は、喫緊の臨床的課題となっている。世界保健機関 (WHO) が新規抗菌薬を優先して開発するべきと指定した 3 つの病原体のうち 2 つがカルバペネム耐性グラム陰性菌、即ちカルバペネム耐性腸内細菌目

細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE), *Acinetobacter baumannii* であり、次に *Pseudomonas aeruginosa* が挙げられる。最近では、これらに加えてカルバペネムに自然耐性を有する *Stenotrophomonas maltophilia* も問題となっている。

近年、カルバペネム耐性菌による感染症に特化した新しい薬剤が開発されている。CRE に対する avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ) と vaborbactam/meropenem (MEPM), relebactam/imipenem/

\*愛知県豊明市杣掛町田楽ケ窪 1 番地 98

cilastatin (REL/IPM/CS), およびカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* に対する tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ), また CRE から *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, および *S. maltophilia* にいたるグラム陰性菌に対し活性を有する cefiderocol (CFDC) などが開発され, これらの薬剤が臨床使用できるようになった国々においては重要な治療選択肢となっている。

#### I. Avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ)

AVI/CAZ は CRE に対して高い抗菌活性を示し, 多くの国でこれらによる感染症に対する第一選択薬となっている。また, 本邦においても CRE に対する第一推奨薬の一つとして挙げられている<sup>1)</sup>。

AVI は, 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) や KPC 型カルバペネマーゼなどのクラス A に属する  $\beta$ -ラクタマーゼ, クラス C に属する AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼ, およびクラス D に属する OXA-48 型カルバペネマーゼを可逆的に阻害するが, IMP 型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ, NDM 型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼなどクラス B に属するメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼは阻害しない<sup>2)</sup>。このため, AVI/CAZ は主に KPC 型あるいは OXA-48 型カルバペネマーゼ産生 CRE による感染症の治療薬と位置付けられている。留意点として, KPC 型カルバペネマーゼ産生菌の場合, この薬剤による治療により患者の 10% 程度で AVI/CAZ 耐性菌が出現する可能性がある<sup>3)</sup>。これらの *Klebsiella pneumoniae* 株の AVI/CAZ 耐性は KPC 型カルバペネマーゼの構造変化に起因しており, 逆説的にカルバペネム系抗菌薬に感性を示すことがある<sup>4)</sup>が, その後カルバペネム系抗菌薬に曝露されると再度耐性化するリスクがある<sup>5)</sup>。

カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の大部分は, AVI/CAZ に感性である<sup>6)</sup>が, カルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) は耐性である。また, メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生 CRE や, 同じくメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼを産生する *S. maltophilia* に対しては単剤では無効であり, 後述する米国感染症学会 (IDSA) 治療ガイドランスでは aztreonam (AZT) との併用が提示されている。

AVI/CAZ による CRE 感染症の治療は, colistin (CL) またはアミノグリコシド系抗菌薬を含むレジメンと比較して, 臨床的成功率および生存率が高い

ことが示されている<sup>7)</sup>。

#### II. Tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ)

*P. aeruginosa* に対し強力な活性を示す CTLZ は AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼの過剰発現を含む複数の耐性機構に対して, 単独で安定である<sup>8)</sup>。TAZ との合剤化により ESBL を産生する株 (ただし, カルバペネマーゼ非産生株に限る) に対する活性も付与されている。

TAZ/CTLZ は, カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の 67~89% に対して活性を示すが<sup>9,10)</sup>, CRE への活性は 22% に留まり<sup>11)</sup>, CRAB, *S. maltophilia* に対しては活性を示さない。 $\beta$ -ラクタム/ $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬 (BL/BLI) 配合剤としての有効性は時間依存的であり, 最小発育阻止濃度 (MIC) を超えた時間 (%fT > MIC) と最も相関している<sup>12)</sup>。

TAZ/CTLZ の臨床成績については国内外においていくつかの報告がある。カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* 感染患者に投与した結果 21 例中 71% (15/21 例) が臨床的成功を収め, 30 日全死亡率は 10% (2/21 例) であったことが報告されている。しかしながら, 21 例中 3 例で耐性菌が出現したことから, 培養陽性が持続する場合には感受性をモニタリングする必要性が示唆された<sup>13)</sup>。多剤耐性グラム陰性菌感染症に対して TAZ/CTLZ で治療された患者の臨床的特徴, およびアウトカムを調査した米国の多施設後向きコホート研究では, 259 例中 236 例 (91.1%) が *P. aeruginosa* 感染症に対する適応であり, 臨床的成功率は 62.4%, 30 日死亡率は 17.3% であった<sup>14)</sup>。さらには米国の病院で 48 時間以上 TAZ/CTLZ を投与された患者を対象とした後向きコホート研究では 263 例中 185 例 (70.3%) が臨床的成功を達成した一方, 36 例 (13.7%) が死亡退院し, そのうち 29 例が感染に関連した死亡だったと報告されている。また, このコホートでは TAZ/CTLZ に対する耐性化が 15.4% で認められた<sup>15)</sup>。

#### III. Relebactam/imipenem/cilastatin (REL/IPM/CS)

REL は, AVI に類似した新しい BLI である<sup>16)</sup>。KPC 型カルバペネマーゼを含むクラス A に属する  $\beta$ -ラクタマーゼとクラス C に属する  $\beta$ -ラクタマーゼを阻害するが, クラス D の OXA 型  $\beta$ -ラクタマーゼは阻害しない点が AVI と異なる<sup>17)</sup>。また, クラス B に属するメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼは阻害しない。

REL は、KPC 産生 CRE の大部分とカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* に対する IPM/CS の活性を回復させるが、CRAB や *S. maltophilia* に対する活性は回復させない<sup>17, 18)</sup>。したがって、REL/IPM/CS は主にカルバペネム耐性 *P. aeruginosa*、あるいは KPC 型カルバペネマーゼ産生 CRE 感染症の治療薬として位置付けられている。

#### IV. Cefiderocol (CFDC)

CFDC は、カテコール側鎖が鉄と錯体を形成する新規のシデロフォアセファロスポリン系抗菌薬である<sup>19)</sup>。この構造の特性により、CFDC は、細菌の鉄輸送システムを使用して、グラム陰性菌の外膜を鉄と共に能動的に通過してペリプラズムに移行することができる。さらに CFDC は、クラス A からクラス D までのすべてのクラスに属する  $\beta$ -ラクタマーゼによる加水分解に対して安定である<sup>19~21)</sup>ことから、一般的に知られるカルバペネム耐性機序を克服し、カルバペネム耐性を含む各種 Enterobacterales から *P. aeruginosa*、*A. baumannii*、および *S. maltophilia* にいたるまでの幅広いグラム陰性菌に対して活性を示す<sup>19~22)</sup>。北米およびヨーロッパの病院の患者から分離されたグラム陰性菌の大規模なサーベイランス (SIDERO-WT) では、CFDC はすべてのグラム陰性菌に対し安定した活性を示した<sup>23)</sup>。ただし、本薬剤は鉄輸送システムを介して取り込まれるため、細菌の鉄輸送経路に関与する遺伝子変異による本剤に特有の耐性機序が報告されている<sup>24)</sup>。また、米国などでは PBP3 変異により CFDC に感受性低下を示す NDM 産生大腸菌の増加が報告されており、今後の注意が必要である<sup>25)</sup>。

#### V. 本邦で未承認の薬剤

本邦では未承認であるものの、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対しては、他にも抗菌薬が開発されている。

MEPM は元来クラス A に属する ESBL やクラス C に属する AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定であるが、vaborbactam との合剤化により KPC 型カルバペネマーゼに対しても安定性を獲得する。Vaborbactam は IPM 型や NDM 型カルバペネマーゼなどのクラス B に属するメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼやクラス D に属する  $\beta$ -ラクタマーゼは阻害しない<sup>26)</sup>。したがって vaborbactam/MEPM は AVI/CAZ と並び KPC 型カルバペネマーゼ産生 CRE 感

染症の治療薬と位置付けられている。

Sulbactam/durlobactam (SBT/durlobactam) は SBT にクラス A、C および D に属する  $\beta$ -ラクタマーゼに対して阻害活性を示す durlobactam を組み合わせることで CRAB に対して活性を付与した新規の BL/BLI である<sup>27)</sup>。Phase 3 治験では、IPM/CS で治療されている *A. baumannii* 感染症患者に対して、SBT/durlobactam 投与群では 28 日間の全死亡率にて CL に対して非劣性を示し<sup>28)</sup>、2023 年に *A. baumannii* による院内細菌性肺炎、人工呼吸器関連細菌性肺炎に対する治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) により承認された。IDSA ガイダンスでは CRAB に対してカルバペネム系抗菌薬との併用で推奨されている。

アミノグリコシド系抗菌薬は、30S リボソームによるタンパク質合成を阻害することにより、グラム陰性菌に対して殺菌活性を発揮するが、さまざまなアミノグリコシド修飾酵素の産生により耐性が生じることが知られている。Plazomicin は *Providencia stuartii* が産生する AAC (2')-I を除くすべてのアミノグリコシド修飾酵素による修飾を避けることができ、既存のアミノグリコシド系抗菌薬 (amikacin, gentamicin, tobramycin) に耐性を示す CRE に対しても広範な活性を示す<sup>29)</sup>。しかしながら、NDM 型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼを産生する菌株の多くはリボソーム RNA メチル化酵素を共産生するため plazomicin に耐性を示す。*P. aeruginosa* と *A. baumannii* に対する plazomicin の活性は、全体的に既存のアミノグリコシド系抗菌薬と同程度かやや上回る程度である<sup>29, 30)</sup>。Plazomicin の有効性は濃度依存性であり、他のアミノグリコシド系抗菌薬と同様に病原体の MIC を超える血漿中ピーク濃度 (fCmax/MIC) によって予測される。

新規のテトラサイクリン系抗菌薬である eravacycline は、他のテトラサイクリン系抗菌薬と同じく細菌の 30S リボソームサブユニットに結合することによってタンパク質合成を阻害する。Tigecycline と同様に、Tet(M) のようなリボソーム保護タンパク質の影響を受けず、排出ポンプの基質となりにくい。Eravacycline は、CRE, CRAB, *S. maltophilia* に対して良好な活性を示すが、テトラサイクリン系抗菌薬共通の特徴として *P. aeruginosa* には活性を示さない<sup>31)</sup>一方で、種々の薬剤耐性グラム陽性菌 (メ



チシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌など）および臨床的に重要な嫌気性菌の多くに対しても活性を示す<sup>32)</sup>。Eravacyclineの有効性に関連する薬力学的指標は、遊離薬物曲線下面積を病原体のMICで割った値 ( $fAUC/MIC$ ) である<sup>33)</sup>。

## VI. 抗菌薬の選択

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療選択肢が増えるにつれ、これらの新規抗菌薬の適切かつ合理的な使い分けが重要となる。適切な抗菌薬療法の選択において考慮すべき重要な因子として、腎機能などを含む患者の特性、対象となるカルバペネム耐性菌の感受性や耐性機序、そして感染部位における抗菌薬の組織中濃度や血漿中濃度が挙げられる。

カルバペネム耐性が確認されたグラム陰性菌であっても、非カルバペネム系抗菌薬がこれらの病原体に対して有効な場合がある。例えば非カルバペネム系抗菌薬の中では、gentamicinが一部のCRE株に対して有効であり、KPC産生CREによる敗血症に対しては、新規抗菌薬が使用可能となるよりも以前の検討ではgentamicinを含むレジメンが他の併用レジメンよりも有効である可能性を示唆する観察研究がある<sup>34)</sup>。

## VII. 米国および本邦におけるCFDCの位置付け

### 1. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE)

米国IDSA治療ガイドンスおよび厚生労働省が作成した抗微生物薬適正使用の手引きでは、原則としてCFDCを含む新規抗菌薬はカルバペネム耐性菌感染症の治療に優先的に考慮することを提案している<sup>1, 35)</sup>。

両ガイドンスでは、CREによる膀胱炎または腎盂腎炎などの尿路感染症に対して sulfamethoxazole/trimethoprim (ST 合剤)、フルオロキノロン系抗菌薬が推奨され、代替治療としてCFDCが推奨されている。尿路感染症以外のCRE感染症に対しては、KPC産生菌であれば vaborbactam/MEPM、AVI/CAZ、およびREL/IPM/CSが、OXA-48産生菌に対してはAVI/CAZが推奨され、CFDCは代替治療として推奨される。NDMや本邦で最も分離頻度が高いIMPなど他のメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対してはAVI/CAZとAZTの併用またはCFDCが推奨される<sup>36~44)</sup>。これらの中ではAVI/CAZへの耐性獲得が最も懸念されている。CLSIに

よって設定されたCREに対するCFDCの感受性ブレイクポイントは4 mg/Lである。CREに対する両ガイドンスの推奨状況をTable 1に示す。

### 2. 多剤耐性 *P. aeruginosa* (MDRP), 難治耐性 *P. aeruginosa* (DTRP)

IDSAガイドンスでは tazobactam/piperacillin, CAZ, cefepime, AZT, MEPM, IPM/CS, ciprofloxacin, および levofloxacin (LVFX) のすべてに対して非感性を示す *P. aeruginosa* をDTRPと定義しているが、DTRPによる膀胱炎および慢性尿路感染症に対してはTAZ/CTLZ, AVI/CAZ, REL/IPM/CS, およびCFDCが推奨される<sup>45~49)</sup>。

CLSIによって設定された *P. aeruginosa* に対するCFDCの感性ブレイクポイントは4 mg/Lである。DTRPによる尿路感染以外の感染症では、TAZ/CTLZ, AVI/CAZ, REL/IPM/CSが推奨される。ただし、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の場合はCFDCが推奨される。TAZ/CTLZ, AVI/CAZにおいては、治療過程における耐性化の報告が複数あり、他の薬剤よりも耐性菌の出現頻度が高い可能性があるが、報告が多いことはこれらの薬剤の処方頻度が他の新規抗菌薬よりも高いことが一因であるかもしれない。

REL/IPM/CS, およびCFDCに対する耐性出現頻度に関するデータは十分ではないが、耐性を獲得したという報告が存在する。

本邦において感染症法で定義されるMDRPは、広域 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (カルバペネム系抗菌薬)、アミノ配糖体、フルオロキノロン系抗菌薬の3系統の薬剤に対して耐性を示す *P. aeruginosa* とされている<sup>50)</sup>。抗微生物薬適正使用の手引きでは、治療においては感受性が確認された $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が推奨される。ただし、MDRPでも感染巣のコントロールができていないか、あるいは重症の場合には、新規 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬としてTAZ/CTLZとREL/IPM/CSが治療選択肢として挙げられている。DTRPの治療においても同様である。CFDCは、MBL産生カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症において、現存する唯一の単剤で治療可能な $\beta$ -ラクタム系抗菌薬であるため、その他での使用は極力控えるべきであるとされている。

*P. aeruginosa* はさまざまな薬剤耐性メカニズムが報告されており<sup>51)</sup>, *P. aeruginosa* の耐性メカニ

Table 1. Recommended drugs for CRE in the guidelines

	CPE			Non-CPE
	KPC	OXA-48	MBL	
IDSA <sup>a</sup>	Uncomplicated cystitis			
	Nitrofurantoin <sup>c</sup> , ST, CPFX, LVFX			
	Pyelonephritis, complicated cystitis			
	Recommended: ST, CPFX, LVFX			
	Alternative: AVI/CAZ, VBR/MEPM <sup>c</sup> , REL/IPM/CS or CFDC			
	Non-urinary tract infection			
	Recommended: VBR/MEPM, AVI/ CAZ or REL/IPM/CS Alternative: CFDC	Recommended: AVI/ CAZ Alternative: CFDC	AVI/CAZ + AZT or CFDC	Carbapenem-susceptible: MEPM or IPM/CS Carbapenem-resistant: AVI/CAZ, VBR/MEPM or REL/IPM/ CS
Manual of Anti- microbial Stew- ardship The 3 <sup>rd</sup> Edition <sup>b</sup>	Urinary tract infection			
	1. ST, fluoroquinolones, aminoglycosides based on susceptibility 2. CL 3. AVI/CAZ or REL/IPM/CS 4. CFDC			1. ST, fluoroquinolones, aminoglyco- sides based on susceptibility 2. MEPM 3. CL
	Non-urinary tract infection (severe) <sup>d</sup>			
	1. AVI/CAZ or REL/ IPM/CS 2. CFDC	1. AVI/CAZ 2. CFDC	AVI/CAZ + AZT or CFDC	1. AVI/CAZ or REL/IPM/CS 2. CFDC
	Non-urinary tract infection (mild or stabilized after treatment)			
	1. Fluoroquinolones, ST 2. TGC if above cannot be administered 3. Agents recommended for severe non-urinary tract infection if above cannot be administered			1. Fluoroquinolones, ST 2. MEPM 3. TGC if above cannot be adminis- tered 4. Agents recommended for severe non-urinary tract infection if above cannot be administered

<sup>a</sup> Edited from IDSA 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections<sup>35)</sup>, <sup>b</sup> Edited from Ministry of Health, Labour and Welfare Manual of Antimicrobial Stewardship The 3rd Edition<sup>1)</sup>, <sup>c</sup> Not approved in Japan, <sup>d</sup> Consider combination of two or more susceptibility-confirmed drugs.

CPE: carbapenemase-producing Enterobacterales; ST: sulfamethoxazole/trimethoprim; CPFX: ciprofloxacin; LVFX: levofloxacin; AVI/CAZ: avibactam/ceftazidime; VBR/MEPM: vaborbactam/meropenem; REL/IPM/CS: relebactam/imipenem/cilastatin; CFDC: cefiderocol; CL: colistin; AZT: aztreonam; TGC: tigecycline

ズム別に推定される抗菌薬感受性プロファイルが報告されている (Table 2)<sup>52)</sup>。

### 3. カルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB)

CRAB に対しては、IDSA ガイダンスではカルバペネム系抗菌薬と SBT/durlobactam (本邦未承認) の併用など、高用量の sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) を含む 2 種類以上の抗菌薬の併用療法の推奨されている。CFDC は、他の抗菌薬が不耐あるいは無効の際に高用量の SBT/ABPC との併用で用いることを推奨している<sup>23, 53-62)</sup>。本邦においても IDSA ガイダンスに準拠した治療方法が推奨されている。CLSI によって設定された CFDC の *A. baumannii* に対する感性ブレイクポイントは 4 mg/L

である。

### 4. *S. maltophilia*

*S. maltophilia* に対しては、CFDC, minocycline, ST 合剤, LVFX からいずれか 2 剤, あるいは AVI/CAZ と AZT の併用療法が推奨されている。CFDC は、少なくとも臨床的改善が得られるまでの初期治療における併用薬として適した薬剤と位置付けられている<sup>23, 63-68)</sup>。本邦においては ST 合剤を中心とした治療方法が推奨されている。CLSI によって設定された CFDC の *S. maltophilia* に対する感性ブレイクポイントは 1 mg/L である。

Table 2. The susceptibility profiles linked to the most important  $\beta$ -lactam resistance mechanisms in *P. aeruginosa*

Antibiotic \ Types of resistance	AmpC	MexAB	OprD	AmpC $\Omega$ -loop	OXA ESBL	ESBL	CarbA	CarbA Mul	MBL	Iron transp.
TAZ/PIPC	R	r	S	S/r	R	R	R	R	R	S
CAZ	R	r	S	R	R	R	R	R	R	S
CFPM	r/R	r/R	S	R	R	R	R	R	R	S
AZT	r/R	R	S	R	r/R	R	R	R	S	S
IPM	S	S	r/R	S	S	S	R	S	R	S
MEPM	S	r	r	S	S	S	R	S	R	S
TAZ/CTLZ	S	S	S	R	R	r/R	R	R	R	S
AVI/CAZ	S/r	r	S	r/R	r/R	S/r	S	R	R	S
VBR/MEPM*	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
REL/IPM	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
CFDC	S	S	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r

Partially adapted from reference <sup>52)</sup>

S: fully susceptible; r: reduced susceptibility; R: resistance

AmpC: AmpC  $\beta$ -lactamase production; MexAB: expression of the efflux pump MexAB-OprM; OprD: inactivation of the OprD porin; AmpC  $\Omega$ -loop: AmpC variants associated with TAZ/CTLZ and/or AVI/CAZ; OXA ESBL: ESBLs with structural changes in OXA-acquired oxacillinase; ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; CarbA: class A carbapenemase; CarbA Mul: KPC or GES mutations associated with AVI/CAZ resistance and collateral carbapenem susceptibility; MBL: metallo- $\beta$ -lactamase; Iron transp.: mutations in iron transport systems.

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; CAZ: ceftazidime; CFPM: cefepime; AZT: aztreonam; IPM: imipenem; MEPM: meropenem; TAZ/CTLZ: tazobactam/ceftolozane; AVI/CAZ: avibactam/ceftazidime; VBR/MEPM: vaborbactam/meropenem; REL/IPM: relebactam/imipenem; CFDC: cefiderocol

\*Not approved in Japan.

※Refer to the attached documents when administrating drug

## おわりに

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症は、21世紀における医療の大きな負担となっているが、幸いなことにカルバペネム耐性菌に対する活性を有する新規抗菌薬の承認が進みつつあり、患者の転帰を改善することが期待される。各新薬にはそれぞれ長所と注意点があるため、最新のガイドラインなどを参照しつつ最適かつ合理的に使用していくことが重要である。

## 謝 辞

本稿の草稿は塩野義製薬株式会社が株式会社ヘルステアコンサルティングへ執筆を委託し、上西達大氏が担当しました。作成された草稿は、著者である土井洋平、原田壮平の責任の下、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：土井洋平は、塩野義製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社より講演料を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

## 文献

- 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課：抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊 入院患者の感染症で問題となる微生物について、2023
- Falcone M, Paterson D: Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2713-22
- Shields R K, Potoski B A, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al: Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Clin Infect Dis 2016; 63: 1615-8
- Haidar G, Clancy C J, Shields R K, Hao B, Cheng S, Nguyen M H: Mutations in *bla*<sub>KPC-3</sub> that confer ceftazidime-avibactam resistance encode novel KPC-3 variants that function as extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e02534-16
- Shields R K, Nguyen M H, Press E G, Chen L, Kreiswirth B N, Clancy C J: *In vitro* selection of meropenem resistance among ceftazidime-avibactam-resistant, meropenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* isolates with variant KPC-3 carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00079-17
- Grupe M, Sutherland C, Nicolau D P: Multi-center evaluation of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam inhibitory activity

- against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from blood, respiratory tract and wounds. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00875-17
- 7) Shields R K, Nguyen M H, Chen L, Press E G, Potoski B A, Marini R V, et al: Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00883-17
- 8) Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano K: *In vitro* and *in vivo* activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 826-30
- 9) Pfaller M A, Bassetti M, Duncan L R, Castanheira M: Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1386-95
- 10) Shortridge D, Pfaller M A, Castanheira M, Flamm R K: Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2013-2016) as part of the Surveillance Program: program to assess ceftolozane-tazobactam susceptibility. Microb Drug Resist 2017; 61: e00465-17
- 11) Jousset A B, Bernabeu S, Emeraud C, Bonnin R A, Lomont A, Zahar J R, et al: Evaluation of ceftolozane-tazobactam susceptibility on a French nationwide collection of Enterobacteriales. J Glob Antimicrob Resist 2023; 32: 78-84
- 12) Craig W A, Andes D R: *In vivo* activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, including strains with extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, in the thighs of neutropenic mice. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1577-82
- 13) Haidar G, Philips N J, Shields R K, Snyder D, Cheng S, Potoski B A, et al: Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. Clin Infect Dis 2017; 65: 110-20
- 14) Jorgensen S C J, Trinh T D, Zasowski E J, Lagnf A M, Simon S P, Bhatia S, et al: Real-world experience with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64: e02291-19
- 15) Tran T T, Cabrera N L, Gonzales-Luna A J, Carlson T J, Alnezary F, Miller W R, et al: Clinical characteristics, microbiology and outcomes of a cohort of patients treated with ceftolozane/tazobactam in acute care inpatient facilities, Houston, Texas, USA. JAC Antimicrob Resist 2023; 5: dlacl31
- 16) Mangion I K, Ruck R T, Rivera N, Huffman M A, Shevlin M: A concise synthesis of a  $\beta$ -lactamase inhibitor. Org Lett 2011; 13: 5480-3
- 17) Livermore D M, Warner M, Mushtaq S: Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2286-90
- 18) Lob S H, Hackel M A, Kazmierczak K M, Young K, Motyl M R, Karlowsky J A, et al: *In vitro* activity of imipenem relebactam against gram-negative ESKAPE pathogens isolated by clinical laboratories in the United States in 2015 (results from the SMART global surveillance program). Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e02209-16
- 19) Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al: *In vitro* antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 729-34
- 20) Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, Sato T, Nakamura R, Fukuhara N, et al: Stability of novel siderophore cephalosporin S-649266 against clinically relevant carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 4384-6
- 21) Poirel L, Nordmann P: Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 826-36
- 22) Ito A, Kohira N, Bouchillon S K, West J, Rittenhouse S, Sader H S, et al: *In vitro* antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 670-7
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Aitken S L, Pierce V M, Pogue J M, Kline E G, Tverdek F P, Shields R K: The growing threat of NDM-producing *Escherichia coli* with penicillin-binding protein 3 mutations in the United States-Is there a potential role for durlobactam? Clin Infect Dis 2024; 79: 834-7
- 26) Livermore D M, Mushtaq S: Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate  $\beta$ -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1825-31
- 27) Durand-Réville T F, Guler S, Comita-Prevoir J, Chen B, Bifulco N, Huynh H, et al: ETX2514 is a broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor for the



- treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. Nat Microbiol 2017; 2: 17104
- 28) Kaye K S, Shorr A F, Wunderink R G, Du B, Poirier G E, Rana K, et al: Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). Lancet Infect Dis 2023; 23: 1072-84
  - 29) Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuik A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky J A, et al: *In vitro* activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2554-63
  - 30) Landman D, Kelly P, Bäcker M, Babu E, Shah N, Bratu S, et al: Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 332-4
  - 31) Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, Quale J: Activity of eravacycline against *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*, including multidrug-resistant isolates, from New York City. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 1802-5
  - 32) Sutcliffe J A, O'Brien W, Fyfe C, Grossman T H: Antibacterial activity of eravacycline (TP-434), a novel fluorocycline, against hospital and community pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 5548-58
  - 33) Zhao M, Lepak A J, Marchillo K, VanHecker J, Andes D R: *In vivo* pharmacodynamic target assessment of eravacycline against *Escherichia coli* in a murine thigh infection model. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00250-17
  - 34) Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, et al: Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 905-13
  - 35) Tamma P D, Heil E L, Justo 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
  - 36) Falcone M, Giordano C, Leonildi A, Galfo V, Lepore A, Suardi L R, et al: Clinical features and outcomes of infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: a 3-year prospective study from an endemic area. Clin Infect Dis 2024; 78: 1111-9
  - 37) Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D, Wenzler E: Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: Aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01426-19
  - 38) Biagi M, Lee M, Wu T, Shajee A, Patel S, Deshpande L M, et al: Aztreonam in combination with imipenem-relebactam against clinical and isogenic strains of serine and metallo- $\beta$ -lactamase-producing enterobacterales. Diagn Microbiol Infect Dis 2022; 103: 115674
  - 39) 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
  - 40) McElheny C L, Fowler E L, Iovleva A, Shields R K, Doi Y: *In vitro* evolution of cefiderocol resistance in an NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* due to functional loss of CirA. Microbiol Spectr 2021; 9: e0177921
  - 41) Coppi M, Antonelli A, Niccolai C, Bartolini A, Bartolini L, Grazzini M, et al: Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022. Euro Surveill 2022; 27: 2200795
  - 42) Lan P, Lu Y, Chen Z, Wu X, Hua X, Jiang Y, et al: Emergence of high-level cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in patients with hematologic malignancies in China. Microbiol Spectr 2022; 10: e0008422
  - 43) Senchyna F, Murugesan K, Rotunno W, Nadimpalli S S, Deresinski S, Banaei N: Sequential treatment failure with aztreonam-ceftazidime-avibactam followed by cefiderocol due to pre-existing and acquired mechanisms in a New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* causing fatal bloodstream infection. Clin Infect Dis 2024; 78: 1425-8
  - 44) Timsit J F, Paul M, Shields R K, Echols R, Baba T, Yamano Y, et al: Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo- $\beta$ -lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies. Clin Infect Dis 2022; 75: 1081-4
  - 45) Carmeli Y, Armstrong J, Laud P J, Newell P, Stone G, Wardman A, et al: Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016; 16: 661-73
  - 46) Portsmouth S, van Veenhuysen D, Echols R, Machida M, Ferreira J C A, Ariyasu M, et al: Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1319-28
  - 47) Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee Y C, Brown M L, et al: Prospective,



- randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2616-26
- 48) Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al: Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 226-40
- 49) Wagenlehner F M, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche R O: Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949-56
- 50) 国立感染症研究所 実地疫学研究センター, 感染症疫学センター: 感染症法に基づく薬剤耐性緑膿菌感染症の届出状況 2022 年。2024  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdrp-m/mdrp-idwrs/12639-mdrp-240423.html>
- 51) Nordmann P, Poirel L: Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69: S521-8
- 52) Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Bešli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al: *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clin Microbiol Infect* 2024; 30: 469-80
- 53) Wise M G, Karlowsky J A, Hackel M A, Takemura M, Yamano Y, Echols R, et al: *In vitro* activity of cefiderocol against meropenem-nonsusceptible gram-negative bacilli with defined  $\beta$ -lactamase carriage: SIDERO-WT surveillance studies, 2014-2019. *Microb Drug Resist* 2023; 29: 360-70
- 54) Morris C P, Bergman Y, Tekle T, Fissel J A, Tamma P D, Simner P J: Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing against multidrug-resistant gram-negative bacilli: a comparison of disk diffusion to broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2020; 59: e01649-20
- 55) Stracquadanio S, Bonomo C, Marino A, Bongiorno D, Privitera G F, Bivona D A, et al: *Acinetobacter baumannii* and cefiderocol, between cidal and adaptability. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e0234722
- 56) Simner P J, Palavecino E L, Satlin M J, Mathers A J, Weinstein M P, Lewis J S 2nd, et al: Potential of inaccurate cefiderocol susceptibility results: a CLSI AST Subcommittee advisory. *J Clin Microbiol* 2023; 61: e0160022
- 57) 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
- 58) 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
- 59) Matsumoto S, Singley C M, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al: Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00700-17
- 60) 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
- 61) Wunderink R G, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K S, et al: Cefiderocol versus high-dose, extended infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 213-25
- 62) Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, et al: Cefiderocol compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0214221
- 63) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition, CLSI M100-ED34, 2024
- 64) Rolston K V I, Gerges B, Shelburne S, Aitken S L, Raad I, Prince R A: Activity of cefiderocol and comparators against isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01955-19
- 65) 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
- 66) Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, Wu T, Shajee A, Lee M, et al: Activity of cefiderocol alone and in combination with levofloxacin, minocycline, polymyxin B, or trimethoprim-sulfamethoxazole against multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00559-20
- 67) Hsueh S C, Lee Y J, Huang Y T, Liao C H, Tsuji M, Hsueh P R: *In vitro* activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs

against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 380-6

68) Yamano Y: In vitro activity of cefiderocol

against a broad range of clinically important gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 2019; 69: S544-51

## Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections - based on guideline recommendations -

Yohei Doi<sup>1)</sup> and Sohei Harada<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake, Toyoake, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine

Infections caused by Gram-negative bacteria, including carbapenem-resistant (CR) strains, have become a significant global healthcare challenge. Recently, novel antibiotics, including  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations and cefiderocol (CFDC), with activity against CR bacteria have become available, and it is hoped that appropriate use of these antibiotics will improve patient outcomes.

According to the treatment guidance from the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the principles of appropriate antimicrobial use, it is recommended that novel antibiotics be considered as a priority for the treatment of infections caused by CR bacteria. Avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ) exhibits high activity against CR Enterobacterales (CRE), including KPC and OXA-48 producers, and is considered as the first-line choice in countries where the combination is available. While most CR *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) strains are susceptible to AVI/CAZ, CR *Acinetobacter baumannii* (CRAB) strains are resistant to this agent. For metallo- $\beta$ -lactamase-producing organisms, including *Stenotrophomonas maltophilia*, administration of AVI/CAZ in combination with aztreonam is recommended. Tazobactam/ceftolozane exhibits high activity against CRPA, but is not active against CRE, CRAB, or *S. maltophilia*. Relebactam/imipenem/cilastatin is also one of the preferred treatment options for CRPA and KPC-producing CRE. CFDC exhibits high activity against various Gram-negative bacteria, ranging from CRE to CRPA, CRAB, and *S. maltophilia*, as reported by international surveillance studies.

Selection of therapy should take into account the strengths and caveats of each novel agent as well as specific infections and types of bacteria.