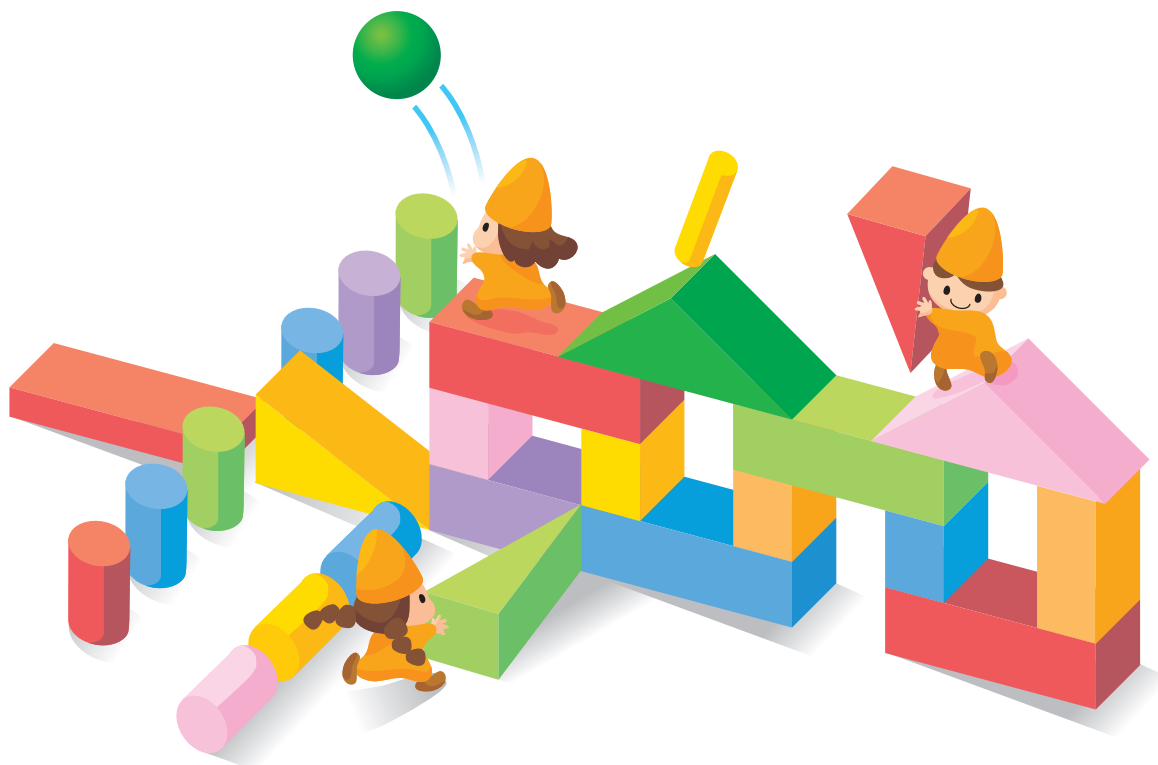


化学構造と耐性誘導能からみた 抗菌薬選択における ファロペネムの位置づけ

監修：久留米大学医学部小児科学講座 講師 津村 直幹 先生



監修者の言葉

小児科外来診療では、呼吸器をはじめ泌尿器、皮膚・軟部組織、消化管などの急性感染症が大部分を占める。これらの中で、特に細菌感染症に対する初期治療には、多くの場合ペニシリン系やセフェム系などの経口 β -ラクタム系抗菌薬が用いられるが、入院を要する重症感染症に対しては、ペニシリン系やセフェム系、さらにカルバペネム系などの注射用抗菌薬が選択される。

経口 β -ラクタム系抗菌薬であるファロペネムは、ペニシリンとセファロスポリンのハイブリッド骨格を持つ、唯一のペネム系抗菌薬である。また、肺炎球菌に対して優れた抗菌活性を示すことが知られており、耐性誘導能が低いことも確認されている。ファロペネムは、抗菌活性の高さと“ペネム”という名称から、カルバペネム系と混同されることがある。しかし、化学構造からみて異なる系統に分類されており、特にペネム系抗菌薬がカルバペネム系抗菌薬の耐性を誘導しやすいというわけではない。

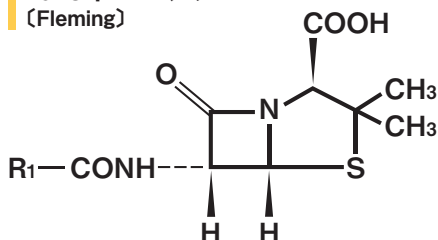
β -ラクタム系抗菌薬に耐性を示す肺炎球菌やインフルエンザ菌の分離頻度が高い小児科領域において、ファロペネムはペニシリン系やセフェム系抗菌薬とともに小児急性細菌感染症の初期治療薬として有用な薬剤である。

ファロペネムの開発の経緯

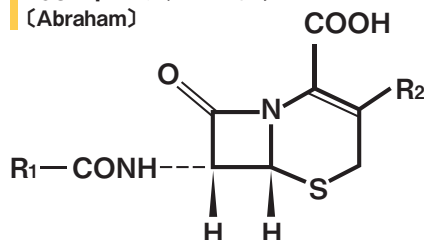
ファロペネムは、従来の抗菌薬のように多数の化合物のスクリーニングにより見出されたのではなく、コンピュータ分子設計手法を応用して、母核から置換基まで理論的に創製された¹⁾。

ファロペネムは、グラム陽性菌に優れた抗菌活性を示すペニシリンと幅広い抗菌スペクトルを有するセファロスポリンのハイブリッド骨格であるペネム環を基本骨格としている。そのため、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、優れた抗菌活性を示す^{2)、3)}。

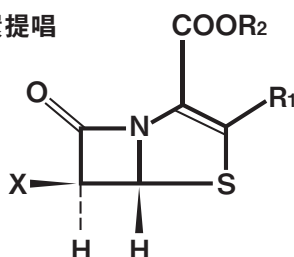
1928年 ペニシリン
(Fleming)



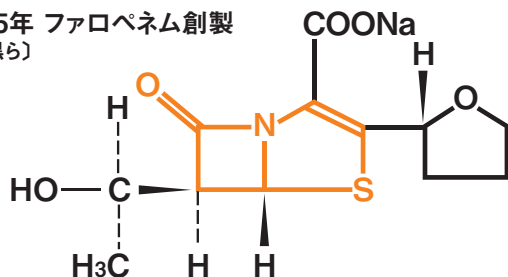
1951年 セファロスポリン
(Abraham)



1975年 ペネム環提唱
(Woodward)

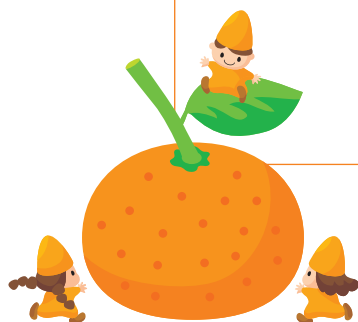


1985年 ファロペネム創製
(石黒ら)



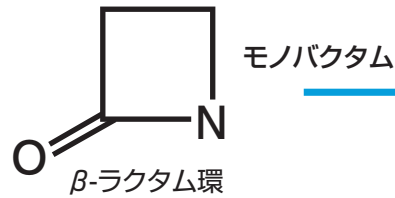
コンピュータドラッグデザインシステムによる分子設計

- 1) 石黒正路ら：薬学雑誌, 121(12), 915(2001)
- 2) 小林寅皓ら：化学療法の領域, 23(11), 1763(2007)
- 3) 田中香お里ら：日本化学療法学会雑誌, 52(8), 408(2004)



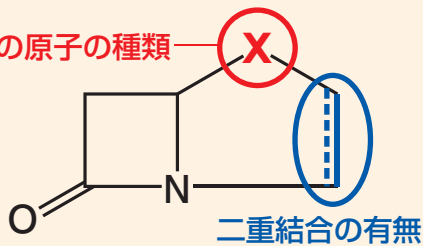
β-ラクタム系抗菌薬の化学構造

β-ラクタム系抗菌薬は、共通して分子内にβ-ラクタム環を有する。β-ラクタム系抗菌薬は、β-ラクタム環の隣接環が5員環のものとは6員環のものとは分類される。さらに1位の原子の種類、二重結合の有無によって下図のように分類される。それぞれの系統に属する抗菌薬は、基本骨格が異なっており、その化学的性質も異なる。

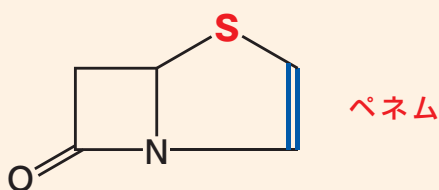
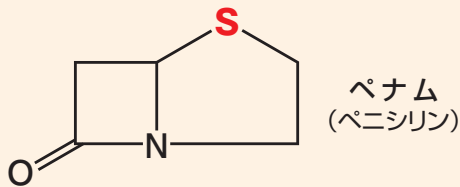


隣接環：5員環

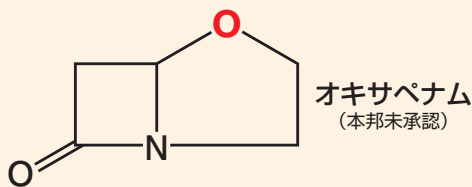
1位の原子の種類



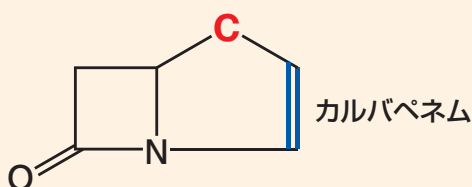
X=S(硫黄)



X=O(酸素)

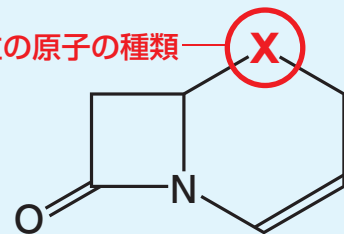


X=C(炭素)

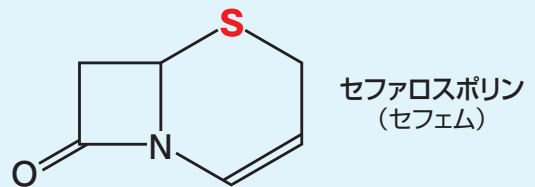


隣接環：6員環

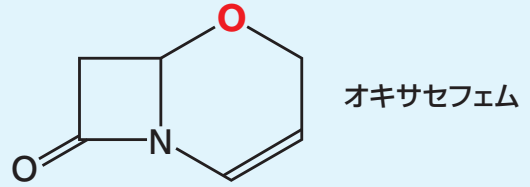
1位の原子の種類



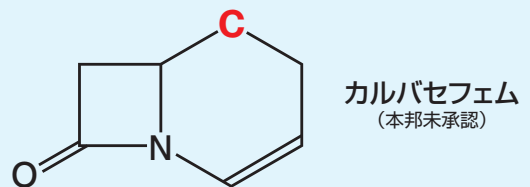
X=S(硫黄)



X=O(酸素)



X=C(炭素)



小児呼吸器感染症に適した主な抗菌薬

剤型	系 統	抗 菌 薬	
		一 般 名	略 号
経口	β -ラクタム系 (ペナム・ペネム系抗菌薬)	アモキシシリン アモキシシリン/クラブラン酸 スルタミシリン ファロペネム	AMPC AMPC/CVA SBTPC FRPM
	β -ラクタム系 (セフェム系抗菌薬)	セフジトレン ピボキシル セフカペン ピボキシル セフテラム ピボキシル	CDTR-PI CFPN-PI CFTM-PI
	β -ラクタム系 (カルバペネム系抗菌薬)	テビペネム ピボキシル	TBPM-PI
	マクロライド系抗菌薬	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキタマイシン アジスロマイシン	EM CAM RKM AZM
	テトラサイクリン系抗菌薬	ミノサイクリン	MINO
注射	β -ラクタム系 (ペナム系抗菌薬)	ピペラシリン アンピシリン/スルバクタム	PIPC ABPC/SBT
	β -ラクタム系 (セフェム系抗菌薬)	セフォタキシム セフトリアキソン フロモキシセフ	CTX CTR FMOX
	β -ラクタム系 (カルバペネム系抗菌薬)	パニペネム/ベタミプロン メロペネム	PAPM/BP MEPM

ファロペネムの耐性誘導能

—肺炎球菌・インフルエンザ菌—

呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌は、世界各国で耐性菌の増加が報告されている。日本では欧米に比べて広域スペクトルの抗菌薬が高頻度に使用されてきたこともあり、ペニシリンに耐性を示す肺炎球菌(PISP、PRSP)や β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の分離頻度が非常に高い。特に小児科領域においては、耐性菌感染による難治例が増加しており、抗菌薬の適正使用を徹底し、耐性菌の発現を最小限にとどめることが大きな課題となっている。

このような現状において、ファロペネムは、肺炎球菌やインフルエンザ菌に優れた抗菌活性を有し、さらに耐性誘導能が低いことが確認されており、耐性菌発現抑制の観点からも小児呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると考えられる。

継代培養によるファロペネムの耐性誘導能(臨床分離株、*in vitro*)

ファロペネムを用いて肺炎球菌とインフルエンザ菌を50日間(50回)継代培養したところ、すべての菌株で最小発育阻止濃度(MIC)の上昇が1段階*以内にとどまり、耐性変異株は選択されなかった。

*MICは、抗菌薬の濃度を128、64、…1、0.5、0.25、0.12、…($\mu\text{g}/\text{mL}$)と段階希釈して測定される。

■肺炎球菌に対するMIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)

株	継代培養前	50継代培養後
①	PSSP	0.03
②		0.03
③		0.03
④	PISP	0.125
⑤		0.125
⑥		0.125
⑦	PRSP	1
⑧		1
⑨		1

■インフルエンザ菌に対するMIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)

株	継代培養前	50継代培養後
①	2	4
②	1	2
③	1	1
④	2	2
⑤	1	2
⑥	0.5	1

ファロペネムの肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する耐性誘導能は低い。

対象菌株:臨床分離株 肺炎球菌9株(PSSP、PISP、PRSP各3株)
インフルエンザ菌6株(β -lac(-)3株、 β -lac(+) β 2株、BLNAR1株)

PSSP : ペニシリン感受性肺炎球菌[PCGのMIC<0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$]
PISP : ペニシリン中等度耐性肺炎球菌[0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ≤PCGのMIC<2 $\mu\text{g}/\text{mL}$]
PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌[PCGのMIC≥2 $\mu\text{g}/\text{mL}$]
BLNAR : β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌[ABPCのMIC≥2 $\mu\text{g}/\text{mL}$]
 β -lac(-): β -ラクタマーゼ非産生、 β -lac(+): β -ラクタマーゼ産生

試験方法: MICより1段階低い濃度(MICの2倍希釈濃度)から培養を開始した。
2日目以降は前日培養したもののMICより1段階低い濃度で培養を継続し、50日間(50回)の継代培養を行った。

