

2) チゲサイクリン

1 ファイザー株式会社 感染症疾患領域部

○伊藤 敏秀¹

チゲサイクリン(Tigecycline:TGC)は、グリシルサイクリン系抗菌薬(glycylcyclines)と命名された新たなカテゴリーに属する抗菌薬で、ミノサイクリンの誘導体である。TGCは、リボソーム阻害により抗菌活性を発揮するが、その標的部位であるリボソーム 30S サブユニットへの結合様式がテトラサイクリン系剤とは異なるため、TGCはリボソーム保護等による従来のテトラサイクリン耐性機構を克服する。更に、TGCの効果は、標的部位の変異、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)、マクロライド排出ポンプ、DNA ジャイレースの変異等、テトラサイクリン耐性以外の影響も受けない。しかし、TGCの耐性化については、既にAcrAB、AdeABC及びRNDファミリー等の多剤排出トランスポーターの発現による機序が知られている。

TGCは、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性(G+)菌に対して *in vitro* で抗菌作用を示す。MRSAやVREに対しても *in vitro* で強い抗菌力を示す。また、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属、アシネトバクター属などのグラム陰性(G-)菌に対しても *in vitro* で抗菌作用を示す。更に、多剤耐性アシネトバクター、ESBL産生大腸菌などの他の抗菌薬に耐性のG-菌に *in vitro* で強い抗菌力を示す。緑膿菌に対する抗菌作用はない。

2010年8月に報告されたNDM-1(New Delhi metallo-β-lactamase-1)多剤耐性菌の感染事例では、TGCおよびコリスチンを除く抗菌薬に耐性を示していた。

TGCは、ヒト肝ミクロゾーム、ヒト肝細胞及びヒト肝臓スライスでほとんど又は全く代謝されないことから、CYP450系による代謝を受けず、CYP450酵素群を阻害又は誘導する薬剤が、TGCと重要な薬物相互作用を起こすとは考えにくい。未変化体TGCの胆汁排泄は、TGCの主要な消失経路である。TGCの分布容積は大きく、TGCが体組織に広範に分布することを示している。組織摘出を受ける手術予定患者にTGC 100 mgを単回投与後4時間における組織中TGC濃度が血清中濃度よりも高かった組織は、胆嚢、肺、結腸であり、血清中濃度よりも低かった組織は、滑液、骨であった。

TGCは、現在、欧米のガイドライン(GL)で複雑性皮膚軟部組織感染症(cSSSI)及び複雑性腹腔内感染症(cIAI)に対する治療薬の選択肢の一つとして推奨されており、2011年に欧州で公表されたcIAIに対するGLでは、MRSA、VRE、ESBL産生腸内細菌科菌群、特に大腸菌及びクレブシエラ属、アシネトバクター属、及びカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌などに対して推奨されている抗菌薬の一つである。

第3相比較試験では、cSSSI、cIAIに対して対照薬をそれぞれバンコマイシン+アズトレオナム及びイミペネム+シラスチンとして実施し治癒率を比較したところ、いずれの適応症においても非劣性を示した。また、MRSAが原因菌の種々の感染症を対象とした試験においてもバンコマイシンと差のない成績であり、他の抗菌薬に耐性のG-菌による治療困難な感染症においても効果を認めた。

一方、海外臨床試験の統合解析の結果、対照薬を用いた試験でのTGCとの因果関係を問わない死亡率は、対照薬群よりもTGC群で高い結果であり、TGCを使用するには十分にリスクベネフィットを考慮したうえで投与を開始する必要がある。

TGCの主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状であるが、悪心、嘔吐の発現機序は不明である。

【まとめ】TGCは、*in vitro* で他の抗菌薬に耐性のG+菌及びG-菌に対して抗菌作用を示す。ヒトの体内ではほとんど代謝されずに広く体組織に分布する。第3相比較試験において、対照薬と比較し非劣性を示し、他の抗菌薬に耐性の菌による感染症に対しても効果を示した。欧米のGLではcSSSI、cIAIに推奨されているものの、統合解析にて対照薬よりも死亡率が高く、十分にリスク・ベネフィットを考慮したうえで投与を開始する必要がある。