

新規注射用シデロフォアセファロスポリン抗菌薬 **cefiderocol** の
多剤耐性菌を含むグラム陰性菌に対する非臨床試験結果について
—米国微生物学会議 (ASM-Microbe) にて結果を発表—

塩野義製薬株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「塩野義製薬」または「当社」）は、当社が創製し開発を進めている新規注射用シデロフォアセファロスポリン抗菌薬 **cefiderocol**（一般名、開発番号：S-649266）の非臨床試験の良好な結果を米国ニューオリンズで開催中の第 117 回米国微生物学会議 117th General Meeting of the American Society for Microbiology Microbe（以下「ASM」）において発表しますので、お知らせいたします。

ASM において発表予定の主な結果の概要は、次のとおりです。

【感染症患者から分離されたグラム陰性菌に対する **cefiderocol の強力な抗菌活性
(poster# SUNDAY-11)】**

- ・ 北米および欧州の患者から分離された 7,054 株（45 種）のグラム陰性菌（緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ菌、プロテウス菌など）およびステノトロホモナス・マルトフィリア）に対する **cefiderocol** の MIC₉₀*1は 0.5-2μg/mL であり、それらの菌の 99%以上に対して、**cefiderocol** は 4μg/mL 以下の濃度で細菌の増殖を抑制する強力な抗菌活性を示しました。
- ・ 上記グラム陰性菌のうち、カルバペネム系抗菌薬メロペネム非感受性のグラム陰性菌に対する **cefiderocol** の MIC₉₀はそれぞれの菌種（緑膿菌、アシネトバクター・バウマニおよび腸内細菌科細菌）に対して 1μg/mL、2μg/mL、2μg/mL を示しました。

*1 MIC₉₀ : 90%の臨床分離株の増殖を抑制するために必要な濃度

【セリンおよびメタロ-β-ラクタマーゼ産生メロペネム非感受性グラム陰性菌に対する **cefiderocol の強力な抗菌活性 (poster# SUNDAY-25)】**

- ・ 1,221 株のカルバペネム系抗菌薬メロペネム非感受性のグラム陰性菌（緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、腸内細菌科細菌）の遺伝子型を調べたところ、いずれも KPC、VIM、IMP、NDM および OXA 型を含むカルバペネマーゼ *2が確認されました。それらの細菌の増殖を抑制する **cefiderocol** の濃度を測定したところ、以下のように、セリンあるいはメタロ-β-ラクタマーゼ産生の有無に関わらず、強力な抗菌活性を示しました。
 - 74 株の KPC 産生腸内細菌科細菌に対する MIC₉₀は 2μg/mL でした。
 - 72 株の腸内細菌科細菌、アシネトバクター・バウマニ、緑膿菌を含むメタロ型カルバペネマーゼ産生菌に対する MIC₉₀は 4μg/mL でした。

- 649株のアシネトバクター・バウマニと30株の腸内細菌科細菌を含む679株のOXA型カルバペネマーゼ産生菌に対するMIC₉₀は1μg/mLでした。

*2 カルバペネマーゼ : カルバペネム系抗菌薬を分解する酵素

【アシネトバクター・バウマニに対する cefiderocol の抗菌活性 (poster # SATURDAY-115)】

- ・ アシネトバクター・バウマニは最も治療が難しい病原菌の一つとされています。本試験では世界の患者から分離された1,148株のアシネトバクター・バウマニに対するcefiderocolの抗菌活性とその作用機序を調査しました。
- ・ アシネトバクター・バウマニに対するcefiderocolのMIC₉₀は1μg/mLであり強い抗菌活性を示しましたが、市販の4剤(メロペネム、セフェピム、セフトロザン-タゾバクタム、セフトジジム-アビバクタム)のMIC₉₀は>64μg/mLでした。
- ・ Cefiderocolはペニシリン結合蛋白質に高い親和性を示しました。
- ・ これらの結果から、cefiderocolはカルバペネム耐性株を含むアシネトバクター・バウマニの有望な治療薬となると考えられました。

【ステノトロホモナス・マルトフィリアの調査結果 (poster # SATURDAY-113)】

- ・ ステノトロホモナス・マルトフィリアは、カルバペネム系抗菌薬を含む多くのクラスの抗菌薬に対して高度な耐性を有しています。スルファメトキサゾール/トリメトプリムとミノサイクリンが抗菌活性を有しており治療の選択肢と考えられていますが、耐性株の増加が報告されています。本試験では、米国で2010年から2015年にステノトロホモナス・マルトフィリアに感染した10,194人の患者データを調査しました。
 - 入院患者からの分離が83%で外来患者からの分離が17%でした。
 - 感染部位は様々でしたが、最も多い感染部位は呼吸器でした。
 - スルファメトキサゾール/トリメトプリム又はミノサイクリンで治療された患者割合は約25%でした。
- ・ これらの患者データの調査結果より、ステノトロホモナス・マルトフィリア感染症の治療にはアンメットメディカルニーズがあることが示唆されました。

上記以外にも、cefiderocolの抗菌活性やサーベイランス試験*3結果がポスター(poster #FRIDAY-16、#FRIDAY-177、#SATURDAY-114、#SUNDAY-110、#SUNDAY-208、#SUNDAY-352)で発表予定です。

*3 サーベイランス試験 : 薬剤感受性を調査する試験

既存の抗菌薬が効かない薬剤耐性菌は、特に多くの抗菌薬に耐性を持つ場合に「スーパーバグ」と呼ばれ、人類の健康にとって世界的な脅威となっています*4。薬剤耐性菌感染症は世界的に増加を続けており、米国においては年間で少なくとも200万人が罹患し、2万3千人が死亡しています*5。そ

のため、薬剤耐性菌、特にカルバペネム耐性を示すグラム陰性菌の中でも緑膿菌、アシネトバクター・バウマニおよび腸内細菌科細菌を原因菌とする感染症に対する新たな抗菌薬の必要性が高まっています。世界保健機関（WHO）は世界的に大きな問題になっている 12 種類の病原菌のリストを本年公表しましたが、上記 3 種の菌種（緑膿菌、アシネトバクター・バウマニおよび腸内細菌科細菌）については、いずれも最も優先度が高い「CRITICAL」に指定されています *6。今回の結果より、cefiderocol がこれら 3 種の細菌を含むグラム陰性菌に対する有効な治療薬となる可能性が強く示唆されました。

*4 Khan SN and Khan AU. Breaking the spell: combating multidrug resistant 'superbugs'. Front. Microbiol. 2016;7:174. doi: 10.3389/fmicb.2016.00174.

*5 CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf

*6 Tacconelli E. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.
www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

当社は、カルバペネム耐性菌感染症を対象とした cefiderocol の第 3 相臨床試験（CREDIBLE-CR）を実施中であり、さらに今年度、呼吸器感染症である院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎・医療ケア関連肺炎に対する第 3 相臨床試験を実施する予定です。また、2017 年度上半期に、既に完了した複雑性尿路感染症における二重盲検比較試験（APEKS-cUTI 試験）の結果を基に米国食品医薬品局（FDA）に対して新薬承認申請を行う予定です。

当社は、感染症領域を重点領域のひとつに定め、人類の脅威となる種々の感染症治療薬の創製に注力しております。これからも人々の健康を守るために必要な感染症の治療薬を、世界中の患者さまのもとにいち早くお届けすることができるよう、努めてまいります。

以 上

[お問合せ先]

塩野義製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6209-7885 FAX : 06-6229-9596