

新規シデロフォアセファロスポリン抗菌薬 **cefiderocol** の学会発表について —米国感染症学会週間 (IDWeek 2017) にて臨床および非臨床試験結果を発表—

塩野義製薬株式会社（本社：大阪府中央区、代表取締役社長：手代木 功）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）につきまして、臨床試験および非臨床試験結果を米国カリフォルニア州サンディエゴで開催中の米国感染症学会週間 Infectious Disease Week 2017（以下「IDWeek 2017」）において発表しますので、お知らせいたします。

発表予定の主な結果の概要は、次のとおりです。

【APEKS-cUTI 試験の結果について (poster #1869)】

この試験については速報等を既にお伝えしておりますが、APEKS-cUTI 試験は、腸内細菌科細菌のみならず、緑膿菌を始めとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による複雑性尿路感染症患者を対象に、**cefiderocol** の有効性および安全性を高用量のカルバペネム系抗菌薬イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) と比較した国際共同試験です（2017年1月12日の[リリース文](#)および2017年4月25日の[リリース文](#)をご参照ください）。

本試験では、1～2週の入院治療が必要と判断された複雑性尿路感染症患者計452人を2:1の割合で、**cefiderocol** 投与群またはIPM/CS投与群に無作為に割り付けました。主な結果は、以下の通りです。

- FDAの指定した主要評価項目である、投与終了時から約7日後の臨床効果および細菌学的効果の複合有効率に関しては、**cefiderocol** 群が72.6% (183/252例)、対照群であるIPM/CS群が54.6% (65/119例) でした。本試験は非劣性試験ですが、両薬剤の有効率の差は18.58% (95%信頼区間: 8.23, 28.92) であり、**cefiderocol** のIPM/CSに対する非劣性が検証されると共に、優越性も示されました。
- 菌ごとの臨床的奏効率に関しては、以下の通りでした。
 - ✓ 大腸菌： **cefiderocol** 群 89.7% (131/146例)、IPM/CS群 88.3% (68/77例)
 - ✓ 肺炎桿菌： **cefiderocol** 群 89.1% (41/46例)、IPM/CS群 84.0% (21/25例)
 - ✓ 緑膿菌： **cefiderocol** 群 73.3% (11/15例)、IPM/CS群 75.0% (3/4例)
 - ✓ ミラビリス変形菌： **cefiderocol** 群 100% (13/13例)、IPM/CS群 100% (1/1例)
- 安全性に関しては、**cefiderocol** 群では4.7%の症例 (14/300例) に重大な有害事象が確認されたのに対し、IPM/CS群では8.1%の症例 (12/148例) に重大な有害事象が確認されました。

また、10月6日には、**cefiderocol** の非臨床試験結果について、ポスター発表が行われます。概要は、次のとおりです。

【SIDERO-CR-2014/2016におけるcefiderocolの抗菌活性について (poster #1199)】

- 感受性サーベイランス試験*1「SIDERO-CR 2014/2016」において、尿路系由来のカルバペネム耐性グラム陰性菌（腸内細菌科細菌、緑膿菌、アシネトバクター・バウマニおよびステノトロホモナス・マルトフィリア）に対して、cefiderocolは4 µg/mL以下の濃度で97.5%の臨床分離株の増殖を抑制しました。
- 上記グラム陰性菌に対するcefiderocolのMIC90*2はいずれも4 µg/mL以下でしたが、市販の3剤（セフトジジム-アビバクタム、セフトロザン-タゾバクタムおよびメロペネム）のMIC90はいずれも>64 µg/mLでした。
- 本試験におけるカルバペネム耐性グラム陰性菌の分離株としては、226株の腸内細菌科細菌、45株の緑膿菌、44株のアシネトバクター・バウマニ、7株のステノトロホモナス・マルトフィリア、1株のバークホルデリア・セパシアが含まれます。

*1 サーベイランス試験：薬剤感受性を調査するため、医療機関より臨床分離菌を入手する試験

*2 MIC90：90%の臨床分離株の増殖を抑制するために必要な濃度

【SIDERO-WT-2014/SIDERO-WT-2015におけるcefiderocolの抗菌活性について (poster #1229)】

- 感受性サーベイランス試験「SIDERO-WT-2014/SIDERO-WT-2015」において、cefiderocolは4 µg/mL以下の濃度で99.8%の尿路系由来臨床分離株の増殖を抑制しました。
- cefiderocolのMIC90は、1,887株の腸内細菌科細菌に対しては、0.5 µg/mLであり、緑膿菌およびアシネトバクター・バウマニに対してはそれぞれ0.5および1 µg/mLでした。
- カルバペネム非感受性腸内細菌科細菌に対するcefiderocolのMIC90は2 µg/mLでしたが、市販の3剤（セフェピム、セフトロザン-タゾバクタムおよびメロペネム）のMIC90はいずれも>64 µg/mL、シプロフロキサシンおよびコリスチンのMIC90は>8 µg/mL、セフトジジム-アビバクタムのMIC90は4 µg/mLでした。
- 本試験の分離株としては、腸内細菌科細菌（1,887株）および非発酵菌が含まれ、非発酵菌としては、294株の緑膿菌、106株のアシネトバクター・バウマニおよび11株のステノトロホモナス・マルトフィリアが含まれます。

上記の他、cefiderocolの臨床および非臨床試験結果および多剤耐性菌に対する試験管内活性の結果等をポスターにて発表する予定です。

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。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200万人が罹患しています*3。その結果、薬剤耐性菌感染症による入院期間は年間800万日以上にのぼり*4、薬剤耐性菌感染症に要するヘルスケアコストは年間210-340億米ドルにのぼります*5。そのため、WHOやCDCは、薬剤耐性菌、特にカルバペネム系薬に耐性を示す緑膿菌、アシネトバクター・バウマニおよび腸内細菌科細菌に対する新たな抗菌薬の必要性について警鐘を鳴らしております*3, 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。

当社は、現在、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) および、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 相臨床試験を実施中です。また、米国食品医薬品局 (FDA) への新薬承認申請を準備中であり、2018 年には欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) に販売承認申請を提出する予定です。

塩野義製薬は、感染症領域を重点領域のひとつに定め、世界を感染症の脅威から守るため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

【参考文献】

- *3 CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf
- *4 US Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Antimicrobial Resistance Posing Growing Health Threat.
- *5 Infectious Diseases Society of America (IDSA) R J. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(Suppl 5):S397-S428. doi:10.1093/cid/cir153.
- *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