

2019年4月4日

欧州臨床微生物学感染症学会議（ECCMID）における発表について

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、以下「塩野義製薬」）は、2019年4月13～16日にオランダ アムステルダムで開催される欧州臨床微生物学感染症学会議（以下「ECCMID」）にて、以下の2つの製品および開発品について計12の発表を行うことをご知らせいたします。

- **ゾフルーザ® (XOFLUZA™, 一般名：baloxavir marboxil) : 1回の経口投与で効果を発揮する、新規キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害インフルエンザ治療薬**
- **セフィデロコル (cefiderocol, 開発コード：S-649266) : 多剤耐性菌を含むグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを示す、新規シデロフォアセファロスポリン抗菌薬**

ECCMIDにて予定している発表の概要は以下のとおりです。これらの発表には、当社で実施した試験の他に外部研究機関で実施された試験も含まれています。

ゾフルーザ®		
セッション名、発表情報	講演題目	発表番号
OS166 - New therapeutic strategies in viral infections Monday, April 15, 14:06-14:16 Hall M	Clinical, virologic and safety outcomes in otherwise healthy adolescent patients with acute influenza: sub-group analyses in adolescent population from the CAPSTONE-1 phase III clinical trial	Oral presentation number: O0817
OS166 - New therapeutic strategies in viral infections Monday, April 15, 14:30-14:40 Hall M	Treatment emergent influenza virus variants with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in otherwise healthy outpatients with acute influenza	Oral presentation number: O0819
PS050 - New therapeutic approaches in viral infections Sunday, April 14, 12:30-13:30 paper poster session	Delayed oral dosing of baloxavir marboxil in combination with a neuraminidase inhibitor ameliorates virus-induced infiltration of inflammatory cells into lungs and protected lung function in mice lethally infected with influenza A virus	Poster number: P0765
PS066 - Respiratory viral epidemiology Sunday, April 14, 13:30-14:30 paper poster area	Baloxavir demonstrates clinical and virologic efficacy in high-risk patients with influenza B infection: CAPSTONE-2 Study	Poster number: P1122

Press Release



セフィデロコル		
セッション名、発表情報	講演題目	発表番号
PS106 - Cefiderocol <i>in vitro</i> Monday, April 15, 2019 13:30 -14:30 paper poster area	Cefiderocol <i>in vitro</i> activity against Gram-negative clinical isolates collected in Europe: result from SIDERO-CR-2014/2016	Poster number: P1851
	Cefiderocol <i>in vitro</i> activity against Gram-negative clinical isolates collected in Europe: result from three SIDERO-WT surveillance studies between 2014-2017	Poster number: P1852
	Cefiderocol susceptibility and geographical analysis against globally isolated meropenem non-susceptible Gram-negative bacteria containing serine- and metallo-carbapenemase gene	Poster number: P1853
	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> activity of cefiderocol against <i>Burkholderia cepacia</i> complex clinical isolates	Poster number: P1854
	<i>In vitro</i> antibacterial activity of cefiderocol against an international collection of carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria isolated from respiratory, blood, skin/soft tissue and urinary sources of infection: SIDERO-WT-2014-2016	Poster number: P1855
	Characterization of isolates showing high MICs to cefiderocol from global surveillance study SIDERO-CR-2014/2016	Poster number: P1857
PS057 - Infection due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other non-fermenters – many challenges Sunday, April 14, 12:30-13:30 paper poster area	Prevalence and treatment of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> among adult patients in United States hospitals between 2010 and 2015	Poster number: P0911
PS101 - Clinical epidemiology of infections due to MDR Gram-negatives Monday, April 15, 12:30-13:30 paper poster area	Distribution of Gram-negative pathogens by infection site among hospitalised adult patients in United States hospitals between 2010 and 2015	Poster number: P1803

以 上

【ゾフルーザ® (baloxavir marboxil) について】

塩野義製薬が創製したゾフルーザ®は、既存の薬剤とは異なる新しい作用機序であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用によりインフルエンザウイルスの増殖を抑制します。既存の薬剤とは異なり、本薬は1回の経口投与で効果を発揮します。ゾフルーザ®は前臨床試験において、オセルタミビルに耐性を示すウイルスおよび、鳥インフルエンザウイルス（H7N9, H5N1）を含むインフルエンザウイルスに抗ウイルス効果を示しました¹⁻³。

本薬は日本で製造販売承認を取得し、成人および小児におけるA型およびB型インフルエンザウイルス感染症を対象に製品名ゾフルーザ®として販売されております⁴。2018年6月29日に、12歳以上の合併症のないインフルエンザウイルス感染症を適応症として、台湾食品薬物管理局（TFDA）に本薬の新薬承認申請を行っております⁵。

本薬の開発および販売は現在、Roche グループ（米国 Genentech 社を含む）との提携下で進めており、日本と台湾における本薬の販売は塩野義製薬が、それ以外の国における本薬の販売はRoche グループが行います。本薬は現在米国において、12歳以上の合併症のない急性のインフルエンザ感染症治療を適応として製品名 XOFLUZA™ として発売されています⁶。詳細は [XOFLUZA ホームページ](#) をご覧ください。

Roche グループは、小児またはインフルエンザ症状が重篤化した入院患者を対象としたグローバル第III相臨床試験を実施中です。また今後、本薬のインフルエンザウイルス伝播抑制効果について検証する予定です。当社は、予防を目的とした第III相臨床試験を2018-2019年のインフルエンザ流行期に日本で実施中です。

本薬は、臨床試験にて確認された本薬に対し感受性が低下した PAI38 アミノ酸変異株についてのデータも含め、日米当局による審査を受け、承認されております。塩野義製薬では引き続きあらゆる面から同変異株に関するデータを集積し、当局にデータを提供すると共に、学会や科学論文等を通じて最新の知見を医療関係者の皆様に提供してまいります。

【インフルエンザについて】

インフルエンザの世界的な流行は今なお公衆衛生上の懸念であり、既存の治療法より優れた新薬が切望されています。世界的には、インフルエンザの流行により年間300～500万人が重症化し、65万人が亡くなると報告されています⁷⁻¹¹。

【セフィデロコルについて】

セフィデロコルは、新規の外膜透過経路を利用することによってグラム陰性菌の外膜を効果的に通過して抗菌活性を発揮するシデロフォアセファロsporinです。セフィデロコルは鉄イオンと結合することにより、細菌が養分である鉄イオンを取り込むために有している鉄イオントランスポーターを介し、細菌内に能動的に運ばれます¹²。さらに、セフィデロコルはポーリンチャネルを介す受動的な経路を通しても外膜を透過し、また、セリン型およびメタロ型カルバペネムゼを含む既知のすべてのβラクタマーゼに対し分解されにくいです¹³。これらの特徴により、セフィデロコルは細菌のペリプラズム内に高濃度に保たれ、細胞壁合成を効率的に阻害します¹⁴。グローバルで実施したサーベイランス試験*において、セフィデロコルはカルバペネムに耐性を示す緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、ステノトロホモナス・マルトフィリアおよび腸内細菌科細菌を含むグラム陰性菌に対し、*in vitro*下で広い抗菌スペクトルを示しました¹⁵。これとは対照的に、セフィデロコルはグラム陽性菌及び嫌気性菌に対しての*in vitro*活性は強くありません。

現在、カルバペネム耐性菌感染症を対象とした第III相臨床試験（CREDIBLE-CR）及び院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎・医療ケア関連肺炎患者を対象とした第III相臨床試験（APEKS-NP）を行っております。これらの臨床試験についての情報は、www.clinicaltrials.gov にて参照可能です（識別番号：NCT02714595、NCT03032380）。

* サーベイランス試験：医療機関より入手した臨床分離菌の薬剤感受性を調査する試験

【グラム陰性菌感染症について】

カルバペネムに耐性を示す緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、ステノトロホモナス・マルトフィリアおよび腸内細菌科細菌を含むグラム陰性菌への有効な治療法は、重大なアンメットメ

Press Release



ディカルニーズです¹⁵⁻¹⁹。多剤耐性グラム陰性菌が増加していることから、治療が困難になっており、これらの感染による致死率も増加しています²⁰。米国では、年間少なくとも200万人が薬剤耐性菌に感染し、そのうち少なくとも2万3千人が死亡することが報告されています²¹。また、欧州では、年間約2万5千人が多剤耐性菌への感染により死亡することが報告されています²²。カルバペネム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を含むグラム陰性菌に対する新たな抗菌薬の研究開発は、世界保健機関により、最優先事項と考えられています¹⁶。

【お問合せ先】
塩野義製薬株式会社 広報部
TEL : 06-6209-7885

参考 :

1. T. Noshi et al. In Vitro Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Research* 2018;160:109-117.
2. K.Taniguchi et al. Inhibitory Effect of S-033188, a Novel Inhibitor of Influenza Virus Cap-Dependent Endonuclease, Against Avian Influenza A/H7N9 Virus in Vitro and in Vivo. Poster presentation at ESWI, September 2017.
3. K.Taniguchi et al. Inhibitory Effect of S-033188/S-033447, a Novel Inhibitor of Influenza Virus Cap-Dependent Endonuclease, Against Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A/H5N1. Poster presentation at ECCMID, April 2017.
4. [2018年3月14日開示](#)
「抗インフルエンザウイルス薬「ゾフルーザTM錠 10mg・20mg」新発売のお知らせ」
5. [2018年7月2日開示](#)
「新規インフルエンザ治療薬バロキサビル マルボキシルの台湾における製造販売承認申請について」
6. [2018年10月25日開示](#)
「XOFLUZATM (一般名 : バロキサビル マルボキシル) の米国における承認取得について - 合併症のない急性のインフルエンザ感染症治療を適応として -
7. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/> World Health Organization website, Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year, Accessed December 14, 2017.
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en> World Health Organization website, Influenza (Seasonal), Accessed January 31, 2018.
9. Baxter D. Evaluating the Case for Trivalent or Quadrivalent Influenza Vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(10):2712-2717.
10. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm> CDC website, Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United State. Accessed April 19, 2017.
11. Nair H, et al. Global Burden of Respiratory Infections Due to Seasonal Influenza in Young Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1917-30.

Press Release



12. Ito A, Nishikawa T., Matsumoto S, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7396-7401.
13. Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, et al. Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4384-4386.
14. Tillotson GS. Trojan Horse Antibiotics—A Novel Way to Circumvent Gram-Negative Bacterial Resistance? *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2016;9:45-52 doi:10.4137/IDRT.S31567.
15. M Hackel, M Tsuji, Y Yamano, et al. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, Against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem Non-Susceptible Isolates: The SIDERO-WT-2014 Study. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2017;61(9):e00093-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00093-17>.
16. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
17. Diene SM, Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:831–38.
18. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27:128–42.
19. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:2–41.
20. Tangden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med* 2015; 277:501–12.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013. Retrieved from <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf