

2019年4月15日

セフィデロコルの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（ECCMID）にて発表された、セフィデロコル（cefiderocol、開発コード：S-649266）の *in vitro* データについてお知らせいたします。セフィデロコルは当社が開発している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です。

感受性サーベイランス試験（SIDERO-WT-2014 to 2016）において、欧州の患者より分離したグラム陰性菌に対するセフィデロコルの *in vitro* 活性を確認しました。その結果、セフィデロコルはカルバペネム耐性を示す腸内細菌科細菌だけでなく、より治療が難しいアシネトバクター・バウマニおよび緑膿菌に対しても活性を示しました。本試験では、セフィデロコルは 99.2%のグラム陰性菌に対し 4 mg/L 以下*の最小発育阻止濃度を示しました¹。

*セフィデロコルに対する最小発育阻止濃度が 4 mg/L より大きい場合をセフィデロコル非感受性と定義

また、世界中の患者から分離したカルバペネム耐性グラム陰性菌のみを対象とした別の感受性サーベイランス試験（SIDERO-CR-2014/2016）において、カルバペネム耐性の原因となるカルバペネマーゼ遺伝子を確認した上で、これらの菌に対するセフィデロコルの *in vitro* 活性を確認しました。その結果、分離地域や欧州諸国間でカルバペネマーゼの種類に違いが認められましたが、セフィデロコルはセリン型またはメタロ型カルバペネマーゼに関わらず、腸内細菌科細菌、アシネトバクター・バウマニおよび緑膿菌に対する活性を示しました^{2,3}。

世界保健機関により、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最優先事項と考えられています⁴。塩野義製薬は「創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける」ことを経営目標として掲げた中期経営計画 SGS2020 の中で、「世界を感染症の脅威から守る」ことを当社が取り組むべき社会課題の一つにあげております。人々の健康を守るために必要な感染症治療薬を、世界中の患者さまのもとにいち早くお届けできるよう、引き続き努力してまいります。

以上

【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⁵。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、セリン型及びメタロ型カルバペネマー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⁶。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⁷。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⁸。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*抗菌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）を行っています。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ディカルニーズです⁸⁻¹²。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¹³。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¹⁴。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¹⁵。

【お問合せ先】

塩野義製薬株式会社 広報部
TEL：06-6209-7885

参考：

1. ECCMID 2019. Tsuji M, et al. Cefiderocol in vitro Activity Against Gram-negative Clinical Isolates Collected in Europe: Results from 3 SIDERO-WT surveillance studies during 2014-2016
2. ECCMID 2019. Tsuji M, et al. Cefiderocol in vitro Activity Against Gram-negative Clinical Isolates Collected in Europe: Results from SIDERO-CR 2014/16
3. ECCMID 2019. Tsuji M, et al. Cefiderocol Susceptibility Profiling Against a Global Collection of Gram-negative bacteria containing Serine- and Metallo-carbapenemase genes
4. Mushtaq S, Saduki Z, Vickers A, Livermore D. In vitro activity of cefiderocol against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from the UK
5. 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.

Press Release



6. 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
7. 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.
8. 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), posted online.
9. 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.
10. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27:128–42.
11. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:2–41.
12. 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.
13. 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>
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. Retrieved from https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
15. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf Last accessed February 2019