

2018年4月19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：大阪市中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「当社」）は、2018年4月21～24日にスペイン マドリード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3つの開発品について計13の発表を行うことのお知らせいたします。

- バロキサビル マルボキシル (baloxavir marboxil、開発コード：S-033188)：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
- COT-143：緑膿菌のIII型分泌装置の主要成分であるPcrVタンパクを標的とする、ヒト化モノクローナル抗体薬

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ます。

バロキサビル マルボキシル		
セッション名	講演題目	発表情報
Influenza - widening our armory for the next pandemic	Lack of pharmacokinetic drug-drug interaction between baloxavir marboxil, a novel inhibitor of influenza virus cap-dependent endonuclease, and oseltamivir	Presentation: O0469 Sunday, April 22, 2018 3:18 p.m. – 3:28 p.m. hall B
New aspects of antiviral therapies	Delayed oral dosing of baloxavir marboxil exhibited significant reduction of viral titer and amelioration of virus-induced lung inflammation in mice lethally infected with influenza A virus	Poster number: P0047 Saturday, April 21, 2018 3:30 p.m. – 4:30 p.m. paper poster arena
セフィデロコル		
セッション名、発表情報	講演題目	ポスター番号
Cefiderocol  Saturday, April 21, 2018 3:30 p.m. – 4:30 p.m. paper poster arena	Cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin: <i>in vitro</i> activity against <i>Stenotrophomonos maltophilia</i> isolated globally	Poster number: P0184
	Stability of cefiderocol against clinically-significant broad-spectrum oxacillinases	Poster number: P0185
	Correlations between cefiderocol broth microdilution MICs and disk diffusion inhibitory zone diameters among target Gram-negative organisms	Poster number: P0186
	<i>In vitro</i> activity of cefiderocol (S-649266), a siderophore cephalosporin, against carbapenem-susceptible and resistant non-fermenting Gram-negative bacteria	Poster number: P0187

	Metabolism and excretion of [14C]-cefiderocol, a siderophore cephalosporin, and drug-drug interaction potential via transporters of cefiderocol in healthy subjects	Poster number: P0188
	<i>In vivo</i> pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) assessment of cefiderocol against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in a neutropenic murine lung infection model	Poster number: P0189
	Efficacy of humanized cefiderocol exposure against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in a rat respiratory tract infection model	Poster number: P0190
	Stability and low induction potential of cefiderocol against chromosomal AmpC beta-lactamases of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacter cloacae</i>	Poster number: P0191
<b>COT-143</b>		
セッション名、発表情報	講演題目	ポスター番号
Phages and therapeutic antibodies  Tuesday, April 24, 2018 0:30 p.m. – 1:30 p.m. paper poster arena	Correlation between production of PcrV protein <i>in vitro/in vivo</i> of clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and their virulence in a murine infection model	Poster number: P2456
	COT-143, a novel monoclonal antibody against the PcrV protein: <i>In vivo</i> efficacy and pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in murine lung infection models	Poster number: P2457
	COT-143, a novel monoclonal antibody against the PcrV protein: Binding affinity against PcrV and <i>in vitro</i> cytotoxicity inhibitory activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poster number: P2458

以 上

[お問合せ先]

塩野義製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6209-7885

参考：

## 【バロキサビル マルボキシシルについて】

バロキサビル マルボキシシルは、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です。バロキサビル マルボキシシルは前臨床試験において、季節性インフルエンザウイルス、ノイラミニダーゼ阻害薬に耐性を示すインフルエンザウイルス及び、鳥インフルエンザウイルスに対し抗ウイルス効果を示しました。

当社は 2017 年後半に本薬の日本における製造販売承認の申請を行い、本薬は現在国内で販売されています。現在、重症化および合併症を起しやすリスク因子を持つ患者を対象としたグローバル第 III 相臨床試験 (CAPSTONE-2) を実施中です。本薬の開発及び販売は F. Hoffmann-La Roche Ltd. と提携し進めています。

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、25~50 万人が亡くなると報告されています<sup>1</sup>。一般的に、2 歳未満の子供、65 歳以上の高齢者、妊婦及び、心疾患、肺疾患、代謝性疾患 (例：糖尿病)、免疫機能不全等の基礎疾患を持つ方は合併症を起しやすハイリスク患者に含まれます。

## 【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スポリンです。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<sup>2</sup>。これにより、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、細胞壁合成を阻害します<sup>3</sup>。さらに、セフィデロコルはポーリンチャネルを介し受動的に外膜を透過し、メタロカルバペネマーゼ及びセリン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安定であることも強活性を発揮する要因となっています<sup>4</sup>。グローバルで実施したサーベイランス試験<sup>\*</sup>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<sup>5</sup>。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*活性は弱いです。

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](http://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：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

## 【COT-143 について】

緑膿菌の III 型分泌装置の主要成分である PcrV タンパクを標的とするヒト化モノクローナル抗体薬です。前臨床試験において、本薬が多剤耐性菌を含む緑膿菌感染症の治療及び感染予防に有効であることが様々な *in vitro* および *in vivo* モデルにて示されています。

米国において、緑膿菌による感染は年間 5 万 1 千件報告され、薬剤耐性菌は世界的に増加しています<sup>6,7</sup>。緑膿菌は薬剤への耐性を示すことから、治療及び感染予防法が限られています。COT-143 は現在、初期の開発段階にあります。

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> WHO website, Influenza (Seasonal), Fact sheet N°211, March 2014
2. Ito A, Nishikawa T, Masumoto 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Healthcare-associated Infections. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html> Published March 9, 2018. Accessed April 16, 2018.
7. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2010;10(4):441-451. doi:10.1586/erp.10.49.