

2018年9月28日

米国感染症学会週間 (IDWeek 2018) での セフィデロコルおよびバロキサビル マルボキシルの発表について

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「塩野義製薬」または「当社」）は、2018年10月3～7日にサンフランシスコで開催される米国感染症学会週間 Infectious Disease Week 2018（以下「IDWeek 2018」）にて、以下の2つの開発品について計14件の発表を行うこととお知らせいたします。

- 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
 - カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する *in vitro* および *in vivo* 活性ならびに関連する疫学データを発表
- バロキサビル マルボキシル (baloxavir marboxil)：1回の経口投与でインフルエンザ感染症を治療可能なキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬
 - グローバル第III相臨床試験 (CAPSTONE-2) の良好な結果¹を含む、臨床および非臨床試験結果を発表

IDWeek 2018にて予定している発表の概要は以下のとおりです。なお、各発表の要約は[こちら](#)よりご覧いただけます。

セフィデロコル		
講演題目	発表番号	発表情報
Epidemiology and Outcomes of Patients with Carbapenem-Resistant Bloodstream Infection in United States (US) Hospitals, 2010-2015	Poster #681	October 4, 2018 12:30 p.m.-1:45 p.m.
Mechanism of Cefiderocol High MIC Mutants Obtained in Non-Clinical FoR Studies	Poster #696	Moscone Convention Center Hall S
Prevalence and Microbiology of Carbapenem Resistance Among Six Gram-Negative Pathogens in Bloodstream Infections in US Hospitals, 2010-2015	Poster #1191	October 5, 2018 12:30 p.m.-1:45 p.m.
Global Surveillance of Cefiderocol Against Gram-Negative Clinical Strains Collected in North America: SIDERO-WT-2015	Poster #1349	Moscone Convention Center Hall S
<i>In Vitro</i> Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, Against Enterobacteriaceae with Defined Extended-Spectrum β -Lactamases and Carbapenemases	Poster #1351	
<i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Activity of Cefiderocol against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Clinical Isolates	Poster #1366	

Press Release



<i>In vitro</i> Activity of Cefiderocol and Comparator Agents Against Gram-Negative Isolates from Cancer Patients	Poster #1375	October 5, 2018 12:30 p.m.-1:45 p.m.
Heterogeneity of Recent Phase 3 cUTI Clinical Trials with New Antibiotics	Poster #1521	Moscone Convention Center Hall S
Risk Factors for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infections (BSI) in US Hospitals (2010-2015)	Poster #2163	October 6, 2018 12:30 p.m.-1:45 p.m.
Efficacy of Humanized Cefiderocol Exposures Over 72 Hours Against a Diverse Group of Gram-Negative Isolates in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model	Poster #2388	Moscone Convention Center Hall S
バロキサビル マルボキシル		
講演題目	発表番号	発表情報
Exploring Clinical and Antiviral Efficacy of Baloxavir Marboxil in a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Study of Otherwise Healthy Adults/Adolescents in Seasonal Influenza: Impact on Regional Participants, Treatment Time and Influenza Type B Virus Infection (CAPSTONE-1 Study)	Presentation #1645	October 5, 2018 2:15 p.m. Room W 2002
Prophylactic Dosing of Baloxavir Acid Eliminates Mortality in Mice Lethal Influenza A Virus Infection Model	Poster #1343	October 5, 2018 12:30 p.m.-1:45 p.m.
Therapeutic Effects of Baloxavir Marboxil against Influenza A Virus Infection in Ferrets	Poster #1350	Moscone Convention Center Hall S
Phase 3 Trial of Baloxavir Marboxil in High Risk Influenza Patients (CAPSTONE-2 Study)	Presentation #LB16	Room S 152-154 (Session 213)

以 上

【お問合せ先】

塩野義製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6209-7885

【セフィデロコルについて】

セフィデロコルは、多剤耐性菌を含むグラム陰性菌に対し抗菌活性を示す、新規の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²。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³。さらに、セフィデロコルはポーリンチャンネルを介し受動的に外膜を透過します。また、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⁴。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⁵。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。弊社は2018年中に米国食品医薬品局（FDA）に新薬承認申請を行い、その後欧州医薬品庁（EMA）をはじめ各国で申請を行う予定です。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：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

【バロキサビル マルボキシシルについて】

塩野義製薬が創製し開発したバロキサビル マルボキシシルは、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。バロキサビル マルボキシシル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^{6,7,8}。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。2018年4月24日に、12歳以上の急性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、F. Hoffmann-La Roche Ltd.（以下「Roche社」）の協力のもと、当社がFDAに本薬の新薬承認申請を行い、合併症のない患者を対象とした第II相臨床試験および第III相臨床試験（CAPSTONE-1）の良好な結果⁹から2018年6月26日に受理されております。本薬は疾病の治療、予防、診断に著しい改善が見込まれる薬剤が対象となる優先審査の対象品目に指定されており、FDAの審査終了目標日（PDUFA date）は2018年12月24日です¹⁰。また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¹¹。

本薬の開発および販売は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。Roche社は、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

Press Release



としたグローバル第 III 相試験を実施予定です。また当社は、2018-2019 年のインフルエンザ流行期に予防を目的とした第 III 相試験を日本で実施予定です。

参考：

1. [2018年7月17日開示](#)
抗インフルエンザウイルス薬バロキサビル マルボキシルの良好な第III相臨床試験 (CAPSTONE-2) 結果について (速報)
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): e00093-17., <https://doi.org/10.1128/AAC.00093-17>.
6. T. Noshi et al. S-033447/S-033188, a Novel Small Molecule Inhibitor of Cap-dependent Endonuclease of Influenza A and B Virus: In Vitro Antiviral Activity against Laboratory Strains of Influenza A and B Virus in Madin-Darby Canine Kidney Cells. Poster presentation at OPTIONS IX, August 2016.
7. 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.
8. 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.
9. Frederick G. Hayden et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018 Sep 6; 379:913-923. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716197?query=feature_d_home

Press Release



10. [2018年6月26日開示](#)

「抗インフルエンザウイルス薬バロキサビル マルボキシルの米国における製造販売承認申請受理および優先審査指定について」

11. [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」