

2019 年 6 月 18 日

## 米国微生物学会（ASM Microbe）におけるセフィデロコルと COT-143 の発表について

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）は、2019 年 6 月 20～24 日にサンフランシスコで開催される米国微生物学会（以下「ASM Microbe」）にて、以下の 2 つの開発品について 1 件の口頭発表と計 17 件のポスター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sporin 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

ASM Microbe にて予定している発表の概要は下記のとおりです。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、また外部の研究者による発表も含まれます。

| セフィデロコル/COT-143                                                                                                                                                                              |                                                         |                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                         | 口頭発表（発表詳細）                                              |                                                                                                                            |
| Shionogi Pipeline                                                                                                                                                                            | June 21, 2:30 p.m. – 2:41 p.m., exhibit and poster hall |                                                                                                                            |
| Session S107: Pharma Pipeline Update: Part 1                                                                                                                                                 |                                                         |                                                                                                                            |
| セフィデロコル                                                                                                                                                                                      |                                                         |                                                                                                                            |
| 講演題目                                                                                                                                                                                         | ポスター番号                                                  | 発表詳細                                                                                                                       |
| Development of Murine Models of Iron Overload and Depletion for the Study of Siderophore Antibiotics                                                                                         | #HMB-373                                                | June 22, 11 a.m.-12 p.m. and 4 p.m.-5 p.m., exhibit and poster hall<br><br>P494 - HMB12<br>- Inflammation During infection |
| A Multi-Site Study Comparing a Commercially Prepared Dried MIC Susceptibility System to the CLSI/ISO Broth Microdilution Method for Cefiderocol Using Gram-Negative Non-Fastidious Organisms | #AAR-761                                                | June 22, 11 a.m.-12 p.m. and 4 p.m.-5 p.m., exhibit and poster hall<br><br>P514 - AAR09 -                                  |
| Cefiderocol Activity Against North American Clinical Isolates SIDERO-WT-2014-2017                                                                                                            | #AAR-762                                                | Pharmacological Studies of Investigational Agents Phase 2/3: Late-Stage Beta-Lactam Antibiotics                            |
| <i>In Vitro</i> Activity of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, Against Clinical Gram- Negative Pathogens Collected From Canadian Intensive Care Units                           | #AAR-763                                                |                                                                                                                            |

# Press Release



|                                                                                                                                                                                                                         |          |                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>In Vitro</i> Antibacterial Activity of Cefiderocol Against Carbapenem-Non-Susceptible Gram-Negative Bacteria From Hospitalized Patients in the United States: SIDERO-WT-2014-2017                                    | #AAR-764 | June 22, 11 a.m.-12 p.m. and 4 p.m.-5 p.m., exhibit and poster hall<br><br>P514 - AAR09 - Pharmacological Studies of Investigational Agents Phase 2/3: Late-Stage Beta-Lactam Antibiotics |
| Cefiderocol Susceptibility Against Globally Isolated Meropenem Non-Susceptible Gram-Negative Bacteria Containing Serine- and Metallo-Carbapenemase Genes: SIDERO-WT-2014 and 2015                                       | #AAR-765 |                                                                                                                                                                                           |
| Comparative Activity of Cefiderocol Against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by Infection Source and Census Region in the United States: SIDERO-WT-2014-2017                                                               | #AAR-766 |                                                                                                                                                                                           |
| <i>In Vitro</i> Antibacterial Activity of Cefiderocol Against Gram-negative Clinical Strains Collected in North America and Europe, SIDERO-WT-2016                                                                      | #AAR-767 |                                                                                                                                                                                           |
| Activity of Cefiderocol (CFDC), Ceftazidime - Avibactam (CZA), and Eravacycline (ERV) Against Carbapenem - Resistant (CR) <i>E. coli</i> Isolates From the US: Clonal Background, Resistance Genes, and Co - Resistance | #AAR-768 |                                                                                                                                                                                           |
| <i>In Vitro</i> Activity of Cefiderocol Against Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | #AAR-769 |                                                                                                                                                                                           |
| Comparative Activity of Cefiderocol Against <i>Acinetobacter baumannii</i> by Infection Sites in the US SIDERO-WT-2014-2017                                                                                             | #AAR-770 |                                                                                                                                                                                           |
| Comparative Activity of Cefiderocol Against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> by Infection Sites in the US SIDERO-WT-2014-2017                                                                                        | #AAR-771 |                                                                                                                                                                                           |
| Changes of Responsible Iron-Transporters for the Activity of Cefiderocol against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Depending on the Culture Conditions                                                                      | #AAR-772 |                                                                                                                                                                                           |
| Comparative Impact of Human - Simulated Exposures of Cefiderocol and Ceftazidime on <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model                                                   | #AAR-773 | June 22, 11 a.m.-12 p.m. and 4 p.m.-5 p.m., poster hall<br><br>P507 - Antimicrobial Agents: Mechanisms of Action and Mechanisms of Resistance in Gram-negative ESKAPE Pathogens           |
| Characterization of Isolates Showing High MICs to Cefiderocol From Global Surveillance Study SIDERO-WT-2014                                                                                                             | #AAR-774 |                                                                                                                                                                                           |
| Characterization of a Pan-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Containing <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub> and <i>bla</i> <sub>IMP-1</sub>                                                                                | #AAR-622 |                                                                                                                                                                                           |

# Press Release



| COT-143                                                                                                                                                                                          |          |                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                             | ポスター番号   | 発表詳細                                                                                                                                             |
| COT-143, a Novel Monoclonal Antibody Against the PcrV Protein: In Vivo Bactericidal Efficacy against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus Co-infection in Mice Lung Infection Models | #AAR-670 | June 23, 11 a.m.-1 p.m.,<br>exhibit and poster hall<br><br>P586 - AAR06 - Novel Approaches: Therapies, Diagnostics and Drug Discovery: Biologics |

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、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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</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>4</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*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）を実施しており、被験者登録が終了いたしました。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）。当社はセフィデロコルの新薬承認申請を2018年12月に米国FDAに、医薬品製造販売承認申請を2019年3月にEMAに提出し、現在審査中です<sup>5</sup>。

<sup>\*</sup> 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<sup>4,6-8</sup>。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<sup>9</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>11</sup>。

## 【COT-143について】

緑膿菌の病原性に関わるIII型分泌装置の主要成分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>12,13</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. 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.
2. 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
3. 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.

# Press Release



4. 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.
5. [2019年4月1日リリース](#)  
新規注射用シデロフォアセファロスポリン抗菌薬セフィデロコルの欧州における製造販売承認申請受理および Accelerated Assessment の指定について
6. 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.
7. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27:128–42.
8. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:2–41.
9. 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.
10. 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>
11. 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
12. 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.
13. 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.