

2020年10月14日

## シデロフォアセファロsporin抗菌薬セフィデロコルの有効性と安全性に関する 2つの臨床試験結果の The Lancet Infectious Diseases 誌掲載について

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、新規注射用シデロフォアセファロsporin抗菌薬セフィデロコルについて、治療が最も困難なグラム陰性細菌感染症に対する有効性と安全性に関する2つの第III相臨床試験（APEKS-NP試験<sup>1</sup>、CREDIBLE-CR試験<sup>2</sup>）の結果が The Lancet Infectious Diseases に掲載されたことをお知らせいたします。

- 幅広いグラム陰性菌による院内肺炎の重症患者を対象とした APEKS-NP 試験において、主要評価項目である投与終了 14 日後の全死因死亡率は、セフィデロコル群で 12.4%（18/145 例）、高用量メロペネム群で 11.6%（17/146 例）であり、メロペネムに対して非劣性を示しました（調整治療差 0.8% [95% CI -6.6~8.2]）。また、本試験において認められた有害事象の発生率は両薬剤間で同程度であり、セフィデロコルについて新たな安全性の懸念は認められませんでした。
- 様々な深刻なカルバペネム耐性菌感染症を対象とした CREDIBLE-CR 試験において、セフィデロコル群（83% [66/80 例]）が単剤療法）は最善の治療群（BAT：71% [27/38 例] が併用療法、そのうち 66% [25/38 例] はコリスチンを含む）と比較して、主要評価項目である投与終了時から 7 日後の臨床効果および細菌学的効果において類似した結果を示し、メタロβラクタマーゼ産生菌感染症については優れた成績を示しました。本試験では群間の死亡率に差が見られましたが、アシネトバクター感染患者が治療前から有したりリスク因子の偏りによる可能性が考えられ、アシネトバクターの共感染を除いた緑膿菌または腸内細菌目細菌感染患者では群間の死亡率の差は見られませんでした。さらに、セフィデロコル投与による有害事象に関連して死亡した症例は認められませんでした。

セフィデロコルは、2019年11月に米国食品医薬品局（FDA）（製品名：FETROJA®）<sup>3</sup>、および2020年4月に欧州委員会（EC）（製品名：FETCROJA®）<sup>4</sup>より承認を取得しており、世界保健機関（WHO）により最優先の対応が必要であると考えられているカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すアシネトバクター・バウマニ、緑膿菌および腸内細菌目細菌に有効性を示す唯一の薬剤です。当社は、今回の APEKS-NP 試験および CREDIBLE-CR 試験の結果から、セフィデロコルが多剤耐性グラム陰性菌によって引き起こされる感染症に有効な治療選択肢になると考えています。

塩野義製薬は、取り組むべきマテリアリティ（重要課題）として「感染症の脅威からの解放」を特定し、研究、開発、製造、販売と幅広く感染症に対する取り組みを進めております。当社は、グローバルの課題である AMR の対策を成功させるため、政府、国際機関、製薬会社、抗菌薬の処方医師、使用者（患者さま）を含む全てのステークホルダーと連携して課題解決に向けて取り組んでまいります。

以上

## 【APEKS-NP 試験について】

APEKS-NP 試験は、アシネトバクター・バウマニ、緑膿菌および腸内細菌目細菌といった幅広いグラム陰性菌による院内肺炎（院内感染肺炎、人工呼吸器関連肺炎、医療ケア関連肺炎）の重症患者を対象に、セフィデロコル群（1回2g、3時間点滴、1日3回）と高用量のメロペネム群（1回2g、3時間点滴、1日3回）の有効性と安全性を比較するための無作為化、盲検下における第III相臨床試験です。

## 【CREDIBLE-CR 試験について】

CREDIBLE-CR 試験は、院内肺炎、血流感染症、敗血症、複雑性尿路感染症を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌およびカルバペネマーゼ産生菌などによる複数の深刻なカルバペネム耐性菌感染症を対象に、セフィデロコル群（83% [66/80例] が単剤療法）とBAT群（71% [27/38例] が2または3剤による併用療法であり、66% [25/38例] にコリスチンを含む）の有効性と安全性を評価するための無作為化、非盲検下における第III相臨床試験です。

## 【薬剤耐性グラム陰性菌について】

カルバペネム系抗菌薬耐性を含めた多剤耐性を示す緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、ステノトロボモナス・マルトフィリアおよび腸内細菌目細菌による感染症の増加は医療における重要課題となっています<sup>5-10</sup>。これらの感染症の既存薬での治療は困難であり、致死率も上昇しています<sup>11</sup>。米国では、年間少なくとも280万人が薬剤耐性菌に感染し、そのうち少なくとも3万5千人が死亡することが報告されています<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。何らかの手立てを打たなければ、2050年までに薬剤耐性菌感染症による全世界での死亡者数は1000万人、GDPに対する影響は100兆米国ドルにも及ぶという予測もされています<sup>14</sup>。

当社の薬剤耐性問題に対する取り組みについては、[こちら](#)をご覧ください。

## 【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の外膜を効果的に通過して抗菌活性を発揮する新規のシデロフォアセファロスポリン抗菌薬です。セフィデロコルは細菌のカルバペネムへの耐性獲得に関連する3つの主な機序（ポーリンチャンネルの変異による膜透過性低下、βラクタマーゼによる不活化、排出ポンプの過剰産生）による影響を受けずに抗菌力を発揮します。鉄と結合する独自の構造を有することにより、細菌が養分である鉄を取り込むために利用する鉄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>15</sup>。その結果、セフィデロコルは細菌のペリプラズム内に効率よく取り込まれ、細胞壁合成を効率的に阻害します<sup>16</sup>。

## 参考

1. Wunderrink RG et al, Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a Phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority study, *The Lancet Infectious Diseases* 2020; S1473-3099(20): 30731-3
2. Bassetti M, Efficacy and safety of cefiderocol for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): results of a Phase 3 randomised, open-label, parallel-assigned, pathogen-focused study, *The Lancet Infectious Diseases* 2020; S1473-3099(20): 30796-9
3. [2019年11月15日リリース](#) FETROJA® (cefiderocol) の米国における新薬承認について
4. [2020年4月28日リリース](#) FETCROJA® (cefiderocol) の欧州における承認取得について
5. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. Retrieved

# Press Release



- from <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
6. World Health Organization. 2019 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL DEVELOPMENT. 2019. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf>
  7. Hackel M, Tsuji M, Yamano Y, 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00093–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00093-17>.
  8. 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.
  9. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27:128–42.
  10. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:2–41.
  11. 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.
  12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Retrieved from <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-antibiotic-resistance-threats-report-508.pdf>
  13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf)
  14. O'Neill J. 'Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations'. Review on Antimicrobial Resistance. May 2016. Retrieved from [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
  15. 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.
  16. 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.

[お問合せ先]

塩野義製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6209-7885