

2021年7月8日

欧州臨床微生物感染症学会議（ECCMID）での セフィデロコルに関する発表について

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「塩野義製薬」）は、2021年7月9日～12日に開催される欧州臨床微生物感染症学会議 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases（以下「ECCMID」）において、臨床上重要なカルバペネム耐性グラム陰性菌等に対するセフィデロコルの *in vitro* 活性およびリアルワールドデータ（RWD）を含む発表を行うことのお知らせいたします。

- ① 治療が最も困難なカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルの広範な *in vitro* 活性について 1, 2, 3, 4
 - The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program の一環として、欧州および米国で集積されたグラム陰性菌に対するセフィデロコルおよび他剤の *in vitro* での感受性を評価した結果、セフィデロコルは、カルバペネムや近年承認された β -lactam/ β -lactamase 阻害剤の合剤に耐性を示す株を含めて、*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, および *Enterobacteriales* に対して幅広い活性を示しました。またセフィデロコルは、評価薬剤の中で最も高い活性を示しました。
- ② 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）との同時感染例を含む、セフィデロコルの早期アクセスに関する RWD^{5, 6}
 - Compassionate use*によるセフィデロコルの治療を受けた 141 名に対する臨床効果を評価したところ、セフィデロコルは代替の抗菌薬に対して耐性を示すグラム陰性菌に起因する感染症に対してポジティブな効果を示しました。最も高い頻度で検出された病原菌は、*P. aeruginosa*（50%）と *A. baumannii* complex（24%）でした。
 - 薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対する適切な治療法がない患者に対してセフィデロコルを処方した Early Access Program**の初期データによると、セフィデロコルの治療を受けた 237 名のうち、37.1%は COVID-19 に同時感染していました。2020年4月1日から12月31日までのセフィデロコルに対する提供要請の高さは、カルバペネム耐性菌のような高度な薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬へのニーズが高いことを示しています。
- ③ 高い死亡率を示すカルバペネム耐性グラム陰性菌の有病率に関する疫学調査について 7, 8, 9
 - CARBAR study（英国、フランス、スペインで実施された後ろ向き研究）によると、分離されたグラム陰性菌の 8%以上がカルバペネム耐性であることが確認されました。カルバペネム耐性グラム陰性菌によって引き起こされる最も多い感染症は肺炎（40.7%）であり、これらの患者で最も頻度が高い病原菌は *P. aeruginosa*（37%）および *Enterobacteriales*（36%）でした。患者の 59%が人工呼吸器を必要とし、死亡率はすべての病原菌で 44%であったことは、耐性菌に対する新規治療薬創製へのニーズが高いこ

とを示しています。

セフィデロコルは、世界保健機関（WHO）により最優先で対処すべき菌種に指定されているカルバペネム耐性 *A. baumannii*, *P. aeruginosa* および Enterobacterales の全てに有効性を示す唯一の薬剤です。このたびの発表は、臨床上問題となっている薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対するアンメットメディカルニーズが今なお続いていること、そして、セフィデロコルはこれらの薬剤耐性菌に対して有効な治療薬であることを示しています。

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、販売に加え、疾患の啓発や各種サーベイランス活動等、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 の対策を推進し、今後も各機関と連携しながら必要な情報を発信するとともに、耐性菌感染症で苦しむ患者さまに必要な薬をいち早くお届けできるよう取り組んでまいります。

当社の AMR 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。

以上

* Compassionate use（人道的使用）

生命を脅かす疾病や日々の生活に重大な影響を及ぼす重篤な疾患を有する患者に対し、十分に有効な治療法が存在しない場合に限り、未承認薬の使用を認める制度。

** Early Access Program（早期アクセスプログラム）

欧州において、EMA 承認後に各国で上市されるまでの間、生命を脅かす状態あるいは治療オプションがない患者に対して医薬品を提供する制度。

【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 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* および Enterobacterales 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¹⁰⁻¹⁵。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¹⁶。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¹⁷。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¹⁸。何らかの手立てを打たなければ、2050 年までに薬剤耐性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¹⁹。

【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。本薬は 2019 年 11 月に米国食品医薬品局（FDA）（製品名：FETROJA[®]）²⁰、および 2020 年 4 月に欧州委員会（EC）（製品名：FETCROJA[®]）²¹より承認を取得しております。

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

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²²。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²³。

参考

1. ECCMID 2021. Shortridge D, et al. Activity of Cefiderocol and Comparators against European Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* species complex, and *Stenotrophomonas maltophilia*, including Carbapenem-Resistant Isolates, Presentation #01563
2. ECCMID 2021. Shortridge D, et al. Activity of Cefiderocol and Comparators against European Enterobacterales including Carbapenem-Resistant Isolates, Poster #01563
3. ECCMID 2021. Shortridge D, et al. Activity of Cefiderocol and Comparators against US Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* species complex, and *Stenotrophomonas maltophilia*, including Carbapenem-Resistant Isolates, Poster #01606
4. ECCMID 2021. Shortridge D, et al. Activity of Cefiderocol and Comparators against US Enterobacterales including Carbapenem-Resistant Isolates, Poster #01591
5. ECCMID 2021. Longshaw C, et al. Overview of susceptibility and clinical outcomes for isolates from cefiderocol global compassionate use programme, Poster #04725
6. ECCMID 2021. Karas A, et al. Insights from the Cefiderocol Early Access Programme for patients with Gram negative infection and limited treatment options in Europe, Poster #01877
7. ECCMID 2021. Goldenberg S, et al. The CARBAR part 1 study: a pooled analysis of the epidemiology data for UK, France and Spain: Bacterial susceptibility & resistance Poster #3175
8. ECCMID 2021. Goldenberg S, et al. Patients with confirmed or suspected carbapenem non-susceptible Gram-negative infections from the CARBAR part 2 study: Bacterial susceptibility & resistance Poster #396
9. ECCMID 2021. Goldenberg S, et al. The burden of nosocomial pneumonia infections involving carbapenem non-susceptible bacteria in Europe: the pooled results of the CARBAR study Poster #3447
10. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
11. World Health Organization. 2019 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL DEVELOPMENT. 2019. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf>
12. 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>.
13. 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.
14. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. Korean J Intern Med 2012; 27:128–42.
 15. Brooke JS. Stenotrophomonas maltophilia: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012; 25:2–41.
 16. 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.
 17. 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-ar-threats-report-508.pdf>
 18. 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
 19. 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
 20. プレスリリース : 2019年11月15日
「FETROJA® (cefiderocol) の米国における新薬承認について」
 21. プレスリリース : 2020年4月28日
「FETCROJA® (cefiderocol) の欧州における新薬承認について」
 22. 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.
 23. Tillotson GS. Trojan Horse Antibiotics—A Novel Way to Circumvent Gram-Negative Bacterial Resistance? Infectious Diseases: Research and Treatment. 2016;9:45-52

[お問合せ先]

塩野義製薬ウェブサイト お問い合わせフォーム :

<https://www.shionogi.com/jp/ja/quest.html#3>.